


**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский онкологический научный центр
имени Н.Н. Блохина»**

Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
И ДНК-ДИАГНОСТИКА
ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКУ ЯИЧНИКОВ**



ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Российский онкологический научный центр
имени Н.Н. Блохина»

Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева

**Медико-генетическое консультирование
и ДНК-диагностика при
наследственной предрасположенности
к раку молочной железы и раку яичников**

Пособие для врачей

Утверждено на Объединённом учёном совете
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
протокол № 7 от « 20 » октября 2014 г.

Москва 2014

УДК [618.19+618.11]-006.6-056.7

ББК 55.691.3+55.694.1

Л93

Л93

Любченко, Людмила Николаевна; Батенева, Елена Ильинична

Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева – М., ИГ РОНЦ 2014.–00 с.: ил. ISBN: 5-95340-169-8 (вся серия) – 5-95340-185-X (текущее издание)

Организационная модель медико-генетического консультирования для выявления наследственных форм рака молочной железы и рака яичников и предрасположенности к их развитию с использованием высокотехнологичных диагностических методов внедрена и успешно применяется в клинической практике ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». В пособии приведены данные о частоте наследственных форм рака молочной железы и/или рака яичников в структуре онкологической заболеваемости, о распространенности мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции, о методах генетического тестирования, индивидуализации профилактики, ранней диагностики и лечения. Пособие предназначено для медицинских генетиков, врачей-онкологов, маммологов, гинекологов, специалистов по лабораторной диагностике, организаторов здравоохранения и врачей общей практики. Пособие рекомендовано к использованию в онкологических диспансерах и других учреждениях лечебно-диагностического профиля.

Учреждение-разработчик: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина»

Ответственный за подготовку к изданию – отдел научного планирования и подготовки кадров.

Рецензенты:

руководитель отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, д.м.н., проф. Е.Н. Имянитов;

руководитель отдела экспериментальной онкологии Томского НИИ онкологии, д.б.н., проф. Н.В. Чердынцева.

Координаторы ИГ РОНЦ:
Е.Г. Турнянская, Б.Б. Крюков.

ISBN (вся серия):

5-95340-169-8

ISBN (текущее издание):

5-95340-185-X

© Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, 2014

© ИГ РОНЦ, 2014

© Б.Б. Крюков (макет и оформление), 2014



СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКР – адренокортикальный рак
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественное новообразование
МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПМЗН – первично-множественные злокачественные новообразования
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РЖ – рак желудка
РМЖ – рак молочной железы
РТК – рак толстого кишечника
РЯ – рак яичников
т.п.н. – тысяча пар нуклеотидов
УАПК – универсальный аппаратно-программный комплекс
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗКТ – ультразвуковая компьютерная томография
ФЗ – федеральный закон
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ATM – ataxia-telangiectasia mutated gene
BIC – Breast Cancer Information Core, международная база данных по раку молочной железы
BLM – Bloom syndrome gene
BOADICEA – Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
BRCA1 – breast cancer 1 gene
BRCA2 – breast cancer 2 gene
BRCAPRO – BRCA mutation carrier prediction model
BRIP1/FANCI – BRCA1-interacting protein 1
CA – cancer antigen, опухолеассоциированный антиген
CDH1 – cadherin 1
CHEK2 – checkpoint kinase 2, *S. pombe*, homolog of ER – estrogen receptor, рецептор эстрогенов

FANCA, FANCE – гены FANCA и FANCE, ассоциированные с анемией Фанкони
FGFR2 – fibroblast growth factor receptor 2
HER2/neu (ERBB2) – V-ERB-B2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
HGNC – HUGO Gene Nomenclature Committee, международный комитет номенклатуры генов
KRT – keratin
MLH1 – mutL, E. coli, homolog of, 1
MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, мультиплексная лигазная цепная реакция
MRE11A – meiotic recombination 11, S. cerevisiae, homolog of, A
MSH2 (3; 6) – mutS, E. coli, homolog of, 2 (3; 6)
NBN – nibrin
NGS – Next-Generation Sequencing, секвенирование следующего поколения
ОМIM – Online Mendelian Inheritance in Man, электронная база данных о генетических заболеваниях «Менделевское наследование у человека»
PALB2/FANCN – partner and localizer of BRCA2
PARP – poly(ADP-ribose) polymerase
PMS1 (2) – postmeiotic segregation increased, S. cerevisiae, 1 (2)
PR – progesteron receptor, рецептор прогестерона
PTEN – phosphatase and tensin homolog
RAD50 (51) – RAD50 (51), S. cerevisiae, homolog of
STK11 – serine/threonine protein kinase 11
TP53 – tumor protein p53

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы и рак яичников представляют собой важную социально-медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения. От 5 до 10% случаев РМЖ, от 10 до 17% случаев РЯ являются наследственными [1; 2].

Несмотря на накопленный научно-практический опыт в вопросах изучения этиологии и патогенеза наследственных форм РМЖ и/или РЯ, в РФ до сих пор не выработано единой тактики медико-генетического консультирования и молекулярно-генетической диагностики для их выявления. Кроме того, не сформированы методические рекомендации по наблюдению носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, не определены программы профилактических мероприятий и особенности лечения больных наследственными формами РМЖ и/или РЯ.

Для ранней диагностики этих онкологических заболеваний во многих странах мира ведутся работы, посвященные выбору оптимальных молекулярно-генетических методов, скрининговых программ и временных интервалов обследования в группах генетического риска, в первую очередь – носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Продолжаются клинические испытания таргетных препаратов (PARP-ингибиторов) для лечения BRCA-ассоциированных опухолей, оценивается эффективность профилактических операций.

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного РМЖ и/или РЯ, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.

В данном пособии обобщены мировой опыт и результаты работы ведущих онкологических и научно-исследовательских центров РФ с целью определения стратегии и тактики медико-генетического консультирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ в российской популяции.

Основное вопросы пособия:

1. Формирование групп риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ с учётом клинико-генетических критериев.
2. Создание алгоритма молекулярно-генетической диагностики, включающей первичный молекулярный скрининг (тестирование с целью выявления частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и поиск структурно-функциональных перестроек в генах, вовлеченных в канцерогенез РМЖ и РЯ.
3. Разработка рекомендаций по медико-генетическому консультированию и наблюдению больных наследственными формами РМЖ и/или РЯ и групп высокого риска (в том числе – носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*) с целью ранней диагностики и профилактики этих онкологических заболеваний.

Эпидемиология рака молочной железы и рака яичников

РМЖ на сегодняшний день – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, ежегодно выявляется около 1,7 млн случаев (GloboCAN, 2012). Среди женского населения в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает первое место в большинстве экономически развитых стран. В РФ в 2012 г. зарегистрированы 59 037 но-

вых больных РМЖ, эта онкологическая патология занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения (20,7%), так и в структуре смертности от них (17,1%) [3]. РЯ занимает восьмое место среди всех злокачественных новообразований у женского населения РФ (4,5%), в 2012 г. зарегистрированы 12 935 новых больных. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований РЯ занимает седьмое место (5,8%) [3].

За последние десятилетия во всем мире и в РФ отмечена отчетливая тенденция к росту заболеваемости РМЖ и РЯ [3]. С целью снижения этих показателей необходимо внедрение в клиническую практику инновационных высокотехнологичных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики, разработка индивидуальных лечебных и профилактических подходов с учётом генетических факторов риска. На сегодняшний день исходная стадия РМЖ или РЯ является определяющей для прогноза течения заболевания: чем позже ставится диагноз, тем выше стоимость лечения и ниже его эффективность. Согласно данным ВОЗ по РМЖ, при I стадии 5-летний срок переживают 90–95% больных; при IV – менее 10%. При РЯ 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 70–80% и только 15% – при IV. В РФ запущенность¹ при РМЖ остается высокой: в 2009 г. она составила 36,1%. Причинами высокой смертности от РЯ являются бессимптомное клиническое течение и несовершенство существующих методов диагностики. В РФ в 2009 г. 62,7% случаев РЯ выявлены на III–IV стадиях [4].

Наследственные формы рака молочной железы и рака яичников

Генетическая предрасположенность является одним

¹Выявление III–IV стадий.

из основных факторов риска развития РМЖ и РЯ. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин [5].

Наследственные формы этих онкологических заболеваний характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью², более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [2; 6–8].

Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ и РЯ являются наличие в семье двух и более родственников I–II степени родства, больных РМЖ и/или РЯ, ранний (до 50 лет) возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология (синдром Ли-Фраумени / Li-Fraumeni syndrome, синдром Линча / Lynch syndrome и другие).

Роль мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в развитии наследственных форм РМЖ и РЯ является основополагающей: по данным многочисленных исследований ими обусловлены 20–50% наследственных форм РМЖ и 90–95% РЯ у женщин, а так же 4–40% РМЖ у мужчин [1; 2; 9; 10]. Наследственные формы РМЖ и РЯ в составе синдромальной патологии могут быть также ассоциированы с мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *NBN*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD50*, *BLM*, *FGFR2*³ [11], носительство которых определяется при проведении молекулярно-генетического дифференциального поиска (табл. 1).

²Пенетрантность – показатель фенотипического проявления генотипа, полная пенетрантность равна 100%.

³Названия генов приведены согласно номенклатуре HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

Таблица 1

Синдромы, ассоциированные с наследственным РМЖ и РЯ [электронная база данных OMIM; 7, с модификациями]

Синдром	Ген, локализация	Основные клинические проявления	Риск развития РМЖ*	Риск развития РЯ*
Наследственный РМЖ и РЯ	<i>BRCA1</i> (17q21)	РМЖ, РЯ	высокий	высокий
Наследственный РМЖ и РЯ	<i>BRCA2</i> (13q12.3)	РМЖ, РЯ, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома, рак толстой кишки	высокий	высокий
Синдром Ли-Фраумени	<i>TP53</i> (17p13.1)	РМЖ, мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкоз, рак коры надпочечников, РЯ	высокий	средний
	<i>CHEK2</i> (22q12.1)		средний	средний
Синдром Линча (наследственный неполипозный ко-	<i>MSH2</i> (2p22-p21) <i>MSH3</i> (5q11-q12) <i>MSH6</i> (2p16)	рак толстой кишки, первично-множественные злокачественные опухоли: рак тела матки, яичников, молочной	средний	средний

Синдром	Ген, локализация	Основные клинические проявления	Риск развития РМЖ*	Риск развития РЯ*
лоректальный рак)	<i>MLH1</i> (3p21.3) <i>PMS1</i> (2q31-q33) <i>PMS2</i> (7p22)	железы, желудка, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; возможно сочетание с опухолями головного мозга (синдром Тюрко) или множественными аденомами слюнных желез (синдром Торре)		
Синдром Луи-Бар / Syndrome Lui-Bar	<i>ATM</i> (11q22.3)	лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, медуллобластома, поражения кожи, иммунодефицит, РМЖ	средний	
Наследственный диффузный рак желудка/семейный дольковый РМЖ	<i>CDH1</i> (16q22.1)	диффузный рак желудка, дольковый РМЖ	средний	
Синдром Коудена	<i>PTEN</i> (10q23.3)	множественные гамартомы	средний	средний

Синдром	Ген, локализация	Основные клинические проявления	Риск развития РМЖ*	Риск развития РЯ*
/ Syndrome Cowden		(чаще в желудочно-кишечном тракте), РМЖ, рак щитовидной железы, опухоли матки и др.		
Синдром Банаян-Райли-Рувалькаба / Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome		множественные гамартомы (в коже, молочной железе, щитовидной железе, желудочно-кишечном тракте, эндометрии, головном мозге), менингиома, РМЖ, рак щитовидной железы, рак легкого и др.		
Синдром Пейтца-Егерса / Peutz-Egers syndrome	<i>STK11</i> (19p13.3)	специфические пигментные пятна на губах, слизистой оболочке ротовой полости, множественные гамартоматозные полипы желудочно-	средний	средний

Синдром	Ген, локализация	Основные клинические проявления	Риск развития РМЖ*	Риск развития РЯ*
		кишечного тракта, РМЖ, РЯ и другие злокачественные новообразования (яичек, поджелудочной железы, шейки матки)		
Синдром Ниймеген	<i>NBN</i> (8q21-24)	микроцефалия, задержка развития, комбинированный первичный иммунодефицит, повышенная чувствительность к радиоактивному излучению, РМЖ, РЯ	средний	средний
Анемия Фанкони	<i>BRIP1/FANCI</i> (17q23.2)	апластическая анемия, аномалии скелета (отсутствие или укорочение большого пальца рук, недоразвитие лучевой кости и др.), неврологические расстройства (косо-	средний	средний

Синдром	Ген, локализация	Основные клинические проявления	Риск развития РМЖ*	Риск развития РЯ*
		глазие, недоразвитие одного или обоих глаз, глухота, умственная отсталость и др.), поражения половых органов, врождённые пороки сердца, РМЖ, РЯ		
	<i>PALB2/FANCN</i> (16p12)	апластическая анемия, аномалии скелета, неврологические расстройства, пороки развития почек, сердца, острый миелоидный лейкоз, РМЖ	средний	
	<i>FANCA</i> (16q24.3) <i>FANCE</i> (6p22-p21)		низкий	
*высокий – 10-20-кратный относительный риск, средний – 2-4-кратный относительный риск, низкий < 2.				

Гены *BRCA1* и *BRCA2*: структура, функции кодируемых белков, клиническое значение мутаций

Гены *BRCA1* (OMIM⁴ 113705) и *BRCA2* (OMIM 600185) были идентифицированы в 1994–1995 гг.

Ген *BRCA1* локализуется на хромосоме 17q21 и включает 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона. Общий размер кодирующих участков составляет 5592 нуклеотида, распределенных в геноме на протяжении более 80 т. п. н. Белок BRCA1 состоит из 1863 аминокислотных остатков.

Ген *BRCA2* локализуется на хромосоме 13q12-13, состоит из 26 кодирующих и одного некодирующего экзона при суммарном размере кодирующих участков 10485 пар нуклеотидов – почти в два раза больше, чем в *BRCA1* – и общей протяженности, близкой к размеру гена *BRCA1* (около 80 т. п. н.). Кодируемый белок BRCA2 содержит 3418 аминокислотных остатков.

Оба этих гена являются классическими опухолевыми супрессорами, кодируемые ими белки играют основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации⁵ [10]. Процесс нарушения нормальной репарации двунитевых разрывов ДНК с участием белков BRCA1/2 при потере их функциональной активности представлен на рис. 1. Вследствие ошибок репарации поврежденных ДНК активизируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший рост клеток с возникшими гене-

⁴OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (англ.), электронная база данных о генетических заболеваниях человека, каждому гену присвоен уникальный шестизначный номер.

⁵Гомологичная рекомбинация – обмен генетическим материалом между двумя молекулами ДНК, имеющими гомологичные друг другу нуклеотидные последовательности.

тическими аномалиями и индуцирующие апоптоз⁶. Накопление ошибок репарации, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, дифференцировки клетки и апоптоза, и, как следствие, к генетической нестабильности, является ключевым событием в процессе канцерогенеза.



Рис. 1. Схематическое изображение функционирования генов *BRCA1* и *BRCA2* и нарушения при потере их функциональной активности [12, с изменениями].

⁶Апоптоз – др.-греч. ἀπόπτωσις – опадание листьев – программируемая клеточная смерть.

Белок BRCA1 также участвует в выполнении некоторых других клеточных функций, важных для поддержания геномной целостности, включая сборку митотического веретена, дупликацию центросом, контроль клеточного цикла и ремоделирование хроматина в местах двухцепочечных разрывов ДНК [10].

Он участвует в активации остановки клеточного цикла как в S-, так и в G₂/M-фазах клеточного цикла после повреждения ДНК. BRCA1 взаимодействует со многими другими белками, участвующими в процессах репарации/рекомбинации, таких как RAD51, комплекс Rad50/MRE11A/NBN, геликаза Bloom и белок Fanconi D2 [10].

Функция белка BRCA2 заключается преимущественно в регуляции ядерной локализации RAD51 – ключевого момента инициирования процесса гомологичной рекомбинации [10].

При наследственных формах РМЖ и РЯ для инициации опухолевого роста помимо герминальной мутации необходима инактивация второго аллеля⁷, которая происходит в соматической клетке [12]. Иницирующим моментом инактивации может служить как соматическая мутация, так и ряд эпигенетических событий, таких как аномальное метилирование.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно увеличивают индивидуальный риск развития наследственного РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* к возрасту 70 лет составляют 57–65% в отношении развития РМЖ и 39–40% – РЯ. Риск развития РМЖ для носителей мутаций в гене *BRCA2* составляет 45–49%, тогда как риск развития РЯ не превышает 11–18% [13]. При отягощенном семейном анамнезе риски воз-

⁷Аллели – от греч. ἀλλήλων – друг друга, взаимно – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом.

растают: для носителей мутаций в гене *BRCA1* до 87% в отношении развития РМЖ и до 44% в отношении развития РЯ. Для носителей мутаций в гене *BRCA2* – до 84 и 27% соответственно.

Пенетрантность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных и популяционных факторов. Стиль жизни, репродуктивное поведение, гормональный метаболизм определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

Данные о мутациях и полиморфных вариантах в генах *BRCA1* и *BRCA2* и их функциональной значимости объединены в постоянно дополняющейся международной базе Breast Cancer Information Core (BIC) [14].

Показаны четкие популяционные и географические различия в спектре и частоте герминальных мутаций. Во многих популяциях наблюдается т.н. эффект основателя⁸ – преобладание нескольких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, специфичных для конкретной этнической группы.

Например, у ашкеназских евреев⁹ превалируют 3 мутации: 185delAG и 5382insC в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*, у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*, в Польше и других странах Восточной Европы со славянским населением широко распространены мутации в гене *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA. Существование эффекта основателя делает возможной разработку скрининговых программ, позволяющих оптимизировать генетическое тестирование [9].

В российской популяции превалируют мутации в

⁸От founder effect (англ.).

⁹Ашкеназские евреи, ашкеназы (ивр. אַשכּנזִי, *ашкенази́*, ед. ч. *ашкенази́*) – субэтническая группа евреев, сформировавшаяся в Центральной Европе.

гене *BRCA1*, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

В гене *BRCA1* значительно чаще встречаются повторяющиеся мутации, в то время как мутации, идентифицированные в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT), уникальны [2; 15].

Согласно целому ряду исследований, преобладающей в РФ является мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляя около 70% всех мутаций в этом гене при РМЖ [2; 15–20] и около 60% при РЯ [2; 16; 21].

В гене *BRCA1* часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG [2; 15–19].

В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* [2; 16; 17; 19; 20] и мутация 6174delT в гене *BRCA2* [2; 16; 18; 19].

С учетом частоты встречаемости, при формировании панели для первичного генетического скрининга в российской популяции основное место в ней занимают мутации в гене *BRCA1*. Спектр распространенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при РМЖ и РЯ (неотобранные группы больных) представлен на рисунке 2 [16].

Случаи обнаружения других мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* единичны. Так, в исследовании, проведенном в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», у больных РМЖ впервые выявлены мутации 2297delT, 3366delA и 3448insA в гене *BRCA1*, не зарегистрированные в других популяциях [2]. Спектр и частота мутаций в гене *BRCA1*, детектированных при скрининге кодирующей части гена, в группе больных наследственным РМЖ представлен на рисунке 3 [2].

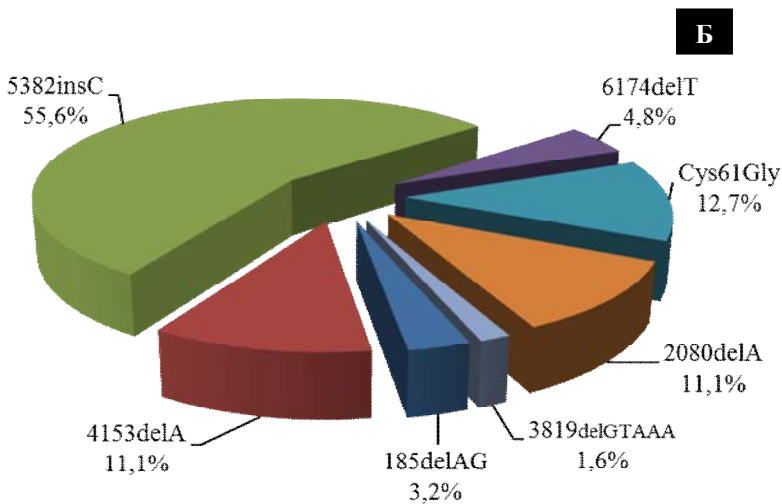
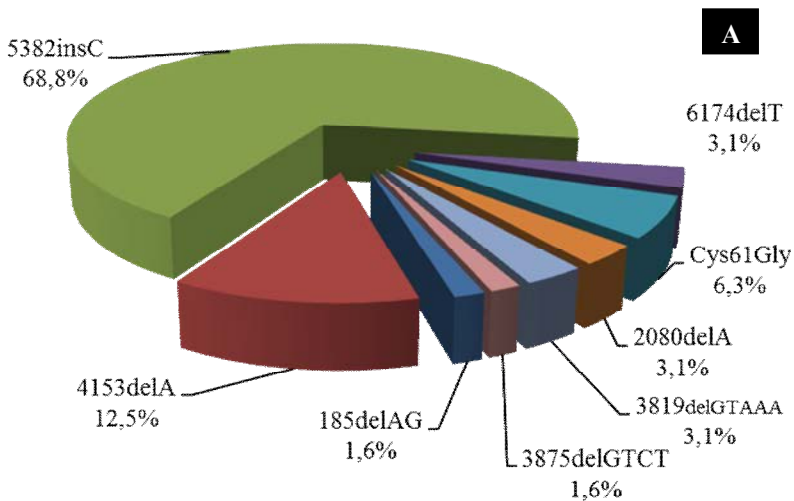


Рис 2. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, неотобранные выборки (при использовании диагностической панели) [16].

- а) у больных раком молочной железы,
- б) у больных раком яичников.

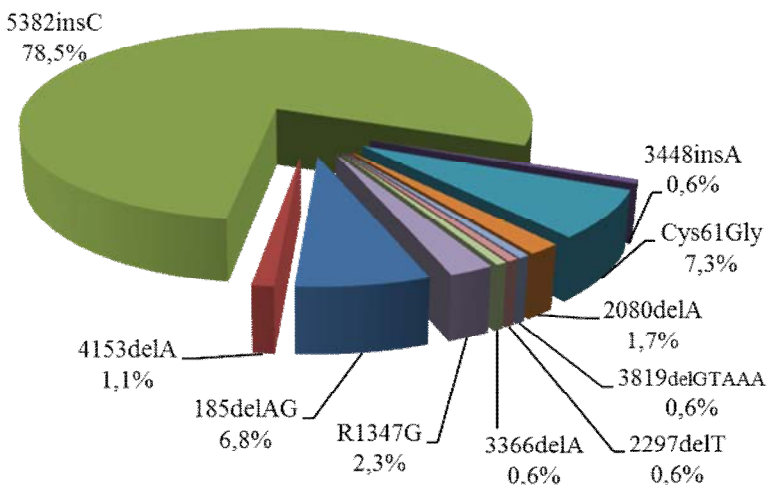


Рис. 3. Спектр и частота мутаций в гене *BRCA1* при наследственном РМЖ (при скрининге кодирующей части гена) [2].

Клинические и патоморфологические особенности BRCA-ассоциированных РМЖ и РЯ

Различия в молекулярном патогенезе при BRCA-ассоциированном и спорадическом РМЖ лежат в основе клинической гетерогенности этих форм рака.

Для наследственного РМЖ характерен более молодой возраст развития заболевания, причем для BRCA1-ассоциированного рака риск выше в пременопаузе. Средний возраст возникновения РМЖ, обусловленного герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, равен 41 и 44 годам, соответственно (для спорадического РМЖ – 54 года). Признаки склерозирующего аденоза и микрокальцинаты, кисты и внутрипротоковые папилломы достоверно чаще встречаются в группах больных-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что обос-

новывает необходимость внимательного отношения к доброкачественной и фоновой патологии у пациентов из групп риска [2].

Частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, достоверно выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью; в 17,5% случаев РМЖ, диагностированного на фоне второй и последующих беременностей и в процессе грудного вскармливания, обнаружены герминальные мутации в гене *BRCA1* [2].

У больных РМЖ носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* кумулятивный риск развития опухолей контралатеральной молочной железы через 25 лет после постановки первичного диагноза составляет 47,4%. При этом риск в 1,6 раза выше у носителей мутаций в гене *BRCA1*. В этой группе больных при манифестации первичного РМЖ в возрасте до 40 лет риск развития двустороннего поражения составляет 62,9% [22].

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» в 2000–2008 гг., герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 37,3% больных двусторонним РМЖ и у 57,0% больных в возрасте до 41 года. Средний временной интервал между первичным и контралатеральным РМЖ составил 8,3 года. В 43,8% случаев у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* был диагностирован синхронный¹⁰ двусторонний РМЖ [2].

Гистологически большинство *BRCA1*-ассоциированных опухолей представлены инвазивным раком неспецифического типа¹¹ (до 87%), около 5–15% классифицируются как медуллярный рак, характерна высокая (III) степень злокачественности, часто наблюдается выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Около 80% *BRCA1*-ассоциированных опухолей мо-

¹⁰Синхронный двусторонний РМЖ – интервал между постановкой первичного РМЖ и рака контралатеральной молочной железы составляет до одного года.

¹¹Инвазивный рак неспецифического типа (классификация ВОЗ 2012 г.) – ранее: инвазивный протоковый рак.

лочной железы являются трижды (ER-, PR, HER2/neu) негативными [2], но только 10% ранних трижды негативных опухолей являются BRCA1-позитивными [23]. Трижды негативные опухоли с базальным фенотипом (экспрессия эпителиальных кератинов KRT5 и KRT6) чаще встречаются у носительниц мутаций в гене *BRCA1*.

BRCA2-ассоциированные опухоли не обладают специфическим патологическим фенотипом: большинство из них относятся к инвазивному раку неспецифического типа (около 76—83%), реже встречаются инвазивный дольковый рак (8,4%), медуллярный рак (2,2%) и другие [24; 25]. Большинство BRCA2-ассоциированных опухолей экспрессируют рецепторы ER, PR, HER2/neu- [25]. На основании данных мультицентрового исследования, включившего более 6000 случаев, определены клиничко-морфологические характеристики инвазивного (табл. 2) BRCA-ассоциированного РМЖ [25]. BRCA-статус является прогностическим фактором при наследственном РМЖ: позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта при проведении предоперационного лечения [2].

BRCA-ассоциированные опухоли молочной железы у мужчин также характеризуются более ранним возрастом развития по сравнению со спорадическими (по данным разных авторов разница составляет около 10 лет), преобладанием инвазивного рака неспецифического типа (88—100%), высокой степенью злокачественности [2].

Для наследственного BRCA1 (но не BRCA2)-ассоциированного РЯ также характерен более молодой в сравнении со спорадическим возраст развития заболевания — 48 vs 56 лет, соответственно [2]. Гистологический тип наследственного РЯ чаще представлен серозной аденокарциномой (70—80%), редко (0—1%) встречаются муцинозные опухоли, наблюдается выраженный лечебный патоморфоз [2]. Не наблюдается значительных различий в морфологии BRCA1- и BRCA2-ассоциированного РЯ [25].

Таблица 2

Клинико-морфологические характеристики инвазивного BRCA-ассоциированного РМЖ [25]

	<i>BRCA1</i> (n=3797)	<i>BRCA2</i> (n=2392)
<i>Медиана возраста манифестации РМЖ</i>	40 лет	43 года
<i>Морфология</i>		
Инвазивный протоковый рак (инвазивный рак неспецифического типа по классификации ВОЗ 2012 г.)	80%	83%
Инвазивный дольковый рак	2,2%	8,4%
Медуллярный рак	9,4%	2,2%
Другие	8,6%	6,4%
<i>Рецепторный статус</i>		
ER+	22%	77%
PR+	21%	64%
HER2+	10%	13%
Трижды негативный	68%	16%
<i>Степень злокачественности</i>		
I	3%	7%
II	20%	43%
III	77%	50%

**Критерии включения
в программы генетического тестирования
с целью определения
наследственной предрасположенности
к раку молочной железы и раку яичников
в странах Западной Европы и США**

Критерии включения в группы риска, подлежащие генетическому тестированию с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [26; 27] и США [28] (см. приложение 1), выделим следующие общие моменты:

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (в случае доступности биологического материала).
2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитывают число и степень родства больных родственников, возраст манифестации заболевания).
3. Показаниями для генетического тестирования пациента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двустороннего РМЖ, РМЖ у мужчин.

Онкологически отягощенный семейный анамнез является бесспорным и самым важным показанием к генетическому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отноше-

нии родственников пациента использование только этого критерия недостаточно. В масштабном российском исследовании неотобранной выборки больных РМЖ (> 1000 человек) при медико-генетическом консультировании пациентов с выявленной мутацией в гене *BRCA1/BRCA2* показано, что у 23% пробандов¹² в семье не было отмечено случаев злокачественных новообразований [19].

В большинстве национальных руководств ранний (до 35–45 лет) индивидуальный возраст манифестации РМЖ, двусторонний РМЖ или РЯ в любом возрасте считаются достаточными показаниями для генетического тестирования.

В некоторых странах (США, Нидерланды) дополнительными критериями являются морфологические особенности РМЖ (трижды негативный рак в возрасте < 40–60 лет), наследственная синдромальная патология (накопление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие), а также этническая (ашкеназские евреи) принадлежность [26; 28].

При генетическом тестировании больных с трижды негативным РМЖ мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживаются в 10–16% случаев, причём для получения более корректных результатов не следует вводить ограничения по возрасту манифестации патологии. По данным канадского исследования проведение генетического тестирования больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [29].

Одним из дополнительных критериев для выполнения генетического тестирования является редкий морфологический тип – медуллярный РМЖ, характеризующегося преобладанием мутаций в гене *BRCA1*.

¹²Пробанд – нем. proband – человек, с которого начинается составление родословной.

Принадлежность к группе риска и целесообразность проведения генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ определяются в рамках медико-генетического консультирования врачом-генетиком, сертифицированным в области онкологии.

Этические аспекты генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ

Перед проведением генетического тестирования должно быть получено добровольное информированное согласие пациента. При этом врач обязан обеспечить его адекватной и правдивой информацией относительно тестирования. В РФ действует ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» (Статья 20. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства).

Сложность и специфичность взаимоотношений «врач-пациент» в случае медико-генетического консультирования подчеркивается многими исследователями, т.к. генетическая информация имеет отношение не только к конкретному человеку, но и ко всей его семье и будущим поколениям [30]. Одним из главных принципов медико-генетического консультирования является его недирективность, но в данном случае следует особенно внимательно отнестись к убеждению пациента в необходимости информирования родственников [31].

Врач-генетик должен обеспечить конфиденциальность генетической информации: доступ к ней не должны иметь работодатели, страховые компании и другие третьи лица во избежание возможной дискриминации. Информация не должна передаваться по многоканальному телефону, элек-

тронной почте с общим паролем и так далее. При записи на повторный прием по телефону следует убедиться, что разговор ведется непосредственно с пациентом. В РФ действует ФЗ от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных», регулирующий деятельность по обработке (использованию) персональных данных, согласно которому медицинская информация является наиболее защищаемой.

Показания к проведению генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ

Показанием к проведению генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ является принадлежность пациента к группе риска.

С учетом анализа мировых данных и собственного опыта определены *критерии включения* в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родственников I–II степени родства, РМЖ в возрасте < 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН), РМЖ у мужчин);
2. Личный анамнез:
 - 1) РМЖ в возрасте < 50 лет.
 - 2) Двусторонний (синхронный, метакронный) РМЖ.
 - 3) ПМЗН, в том числе – сочетание РМЖ и РЯ.
 - 4) Морфологические особенности: трижды негативный и медулярный РМЖ.
 - 5) РЯ, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте.
 - 6) РМЖ у мужчин.

7) Этническая принадлежность (евреи ашкенази).

Дополнительно можно использовать различные модели для оценки вероятности носительства мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchester score, Penn II и другие), основанные на семейном онкологическом анамнезе (РМЖ и РЯ с учетом злокачественных новообразований других локализаций).

В экономически развитых странах (США, Германии, Франции, Нидерландах и других) существуют государственные программы страхования, включающие медико-генетическое консультирование и тестирование с целью определения наследственной предрасположенности к РМЖ/РЯ. Именно с этим связано жесткое формирование критериев включения в группы риска. В РФ генетическое тестирование не входит в программы медицинского страхования. Врач-генетик определяет целесообразность генетического тестирования индивидуально, с учетом личного и семейного анамнеза и последующим расчетом риска развития одно- и двустороннего РМЖ и РЯ, обсуждением диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Противопоказания к проведению генетического тестирования

Единственным противопоказанием к проведению медико-генетического консультирования и последующего генетического тестирования является отказ пациента.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Описание методов выявления мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Исходным материалом для генетического анализа

служит цельная периферическая кровь (с ЭДТА или цитратом натрия в качестве антикоагулянта; не допускается использование гепарина). Кровь можно хранить в замороженном состоянии (при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение 1 мес. или в холодильнике (при $+2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение 24–48 ч.

На первом этапе проводят выделение ДНК из цельной периферической крови.

В РФ сегодня коммерчески доступны различные наборы для выделения ДНК отечественных и зарубежных производителей (см. приложение 2).

Для детекции известных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в РФ наибольшее распространение получили методы, основанные на ПЦР¹³, а также методы с использованием биологических микрочипов¹⁴.

Применяются различные модификации ПЦР: с одновременной (аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени) или последующей (анализ кривых плавления, электрофорез в агарозном геле, проведение гибридизации с контрольными ДНК) детекцией продуктов амплификации.

В отчете о проведении лабораторного анализа на наличие мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* специалистам лабораторной диагностики крайне желательно указывать использованный метод.

Доступные в РФ коммерческие наборы для определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и специальное оборудование для проведения молекулярно-генетической диагностики перечислены в приложении 2.

Для определения полной нуклеотидной последова-

¹³Полимеразная цепная реакция – молекулярно-биологический метод, позволяющий амплифицировать количество копий определенного фрагмента ДНК, изобретена в 1983 г. Кэри Мюллисом (Kary Mullis).

¹⁴Биологический микрочип содержит ячейки с иммобилизованными ДНК-зондами для специфического связывания продуктов амплификации.

тельности кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* используется автоматическое секвенирование по Сэнгеру. Для обнаружения крупных геномных перестроек применяют метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, мультиплексная лигазная цепная реакция) и другие. В рутинную лабораторную практику активно внедряется метод секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS).

Генетическое тестирование необходимо проводить в сертифицированных клинико-диагностических лабораториях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение соответствующих видов анализов.

Медико-генетическое консультирование для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ

Медико-генетическое консультирование сегодня является обязательной составляющей онкологической помощи и проводится сертифицированным врачом-генетиком, специализирующимся в области онкологии, с привлечением медицинского психолога при возникновении этических и психологических проблем. На первом этапе производится сбор личного и семейного онкологического анамнеза, составляется родословная пациента (классическая родословная с накоплением РМЖ в трех поколениях, демонстрирующая аутосомно-доминантный тип наследования, приведена на рис. 4), определяется соответствие критериям включения в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ. При получении информированного согласия проводится генетическое тестирование. На повторной консультации сообщают результаты генетического тестирования, обсуждаются программа динамического наблюдения и необходимость информирования род-

ственников I степени родства.

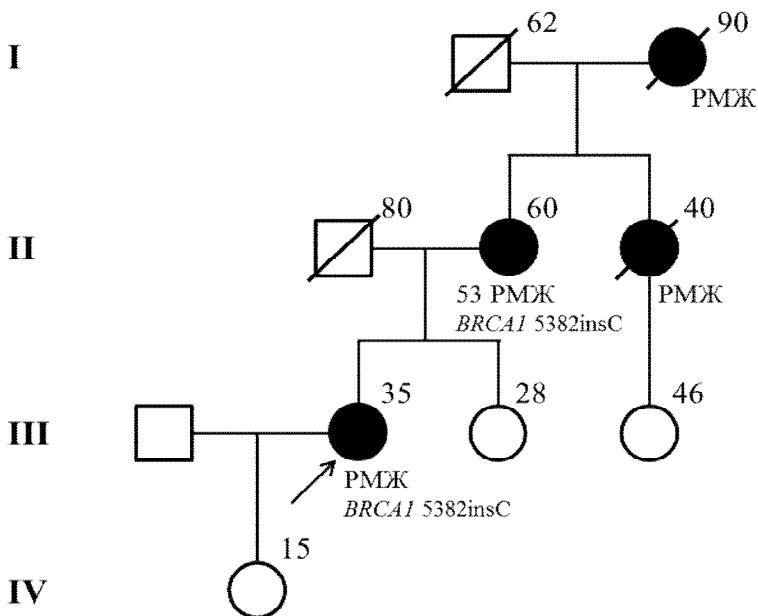


Рис. 4. Пример родословной семьи с наследственным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ.

***Рекомендации по проведению
молекулярно-генетического анализа
у больных РМЖ и/или РЯ***

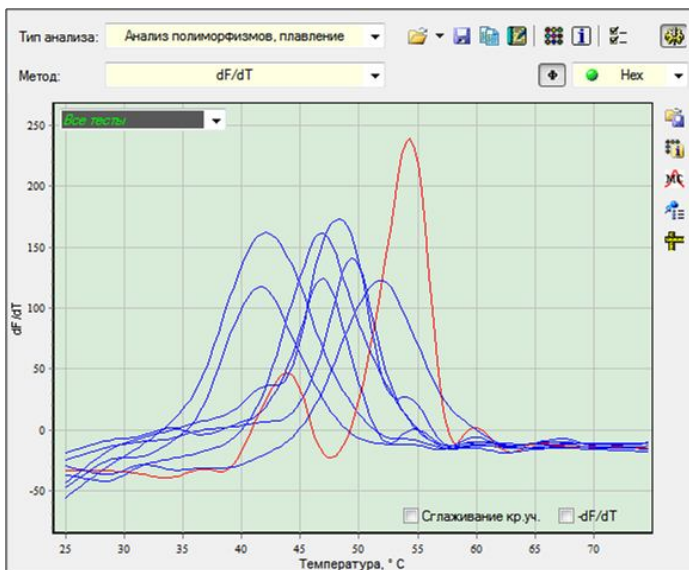
В группах высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ в первую очередь проводится скрининг с целью выявления частых (повторяющихся) мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, если таковые присутствуют в исследуемой популяции. Эта процедура крайне важна, обоснована с медицинской и экономической точек зрения.

Проведение такого скрининга всем больным РМЖ (не входящим в группу высокого риска) обоснованно, но не

обязательно.

Учитывая распространенность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в РФ, генетическое тестирование на наличие единственной мутации (5382insC в гене *BRCA1*) позволит выявить около 70% носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* среди больных РМЖ и около 60% – среди больных РЯ. Использование диагностической панели, включающей восемь мутаций (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (C61G), 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*), позволит обнаружить около 80% носителей мутаций в этих генах. Проведение тестирования в данном объеме является целесообразным, учитывая его невысокую стоимость и доступность во многих специализированных клинико-диагностических лабораториях, использующих стандартное, зарегистрированное в МЗ РФ оборудование и реагенты как зарубежного, так и отечественного производства (приложение 2).

Примеры определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* представлены на рис. 5 и 6.



А

Результаты

Статистика Кривая плавления ВК

№	Идентификатор	Тест	Полиморфизм	
A5	Образец_1	BRCA1:185delAG	Ins	Ins
B5	Образец_1	BRCA1:4153delA	Ins	Ins
C5	Образец_1	BRCA1:5382insC	Del	Del
D5	Образец_1	BRCA1:3819delGTAAA	Ins	Del
E5	Образец_1	BRCA1:3875delGTCT	Ins	Ins
F5	Образец_1	BRCA1:300 T>G (Cys61	T	T
G5	Образец_1	BRCA1:2080delA	Ins	Ins
H5	Образец_1	BRCA2:6174delT	Ins	Ins

Б

№	Наименование исследования	Генотип	Характеристика
1	BRCA1:185delAG (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Ins / Ins	норма
2	BRCA1:4153delA (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Ins / Ins	норма
3	BRCA1:5382insC (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Del / Del	норма
4	BRCA1:3819delGTAAA (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Ins / Del	требуется внимания
5	BRCA1:3875delGTCT (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Ins / Ins	норма
6	BRCA1:300 T>G (Cys61Gly) (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	T / T	норма
7	BRCA1:2080delA (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	Ins / Ins	норма
8	BRCA2:6174delT (ген, ассоциированный с раком молочной железы 2)	Ins / Ins	норма

Заключение:

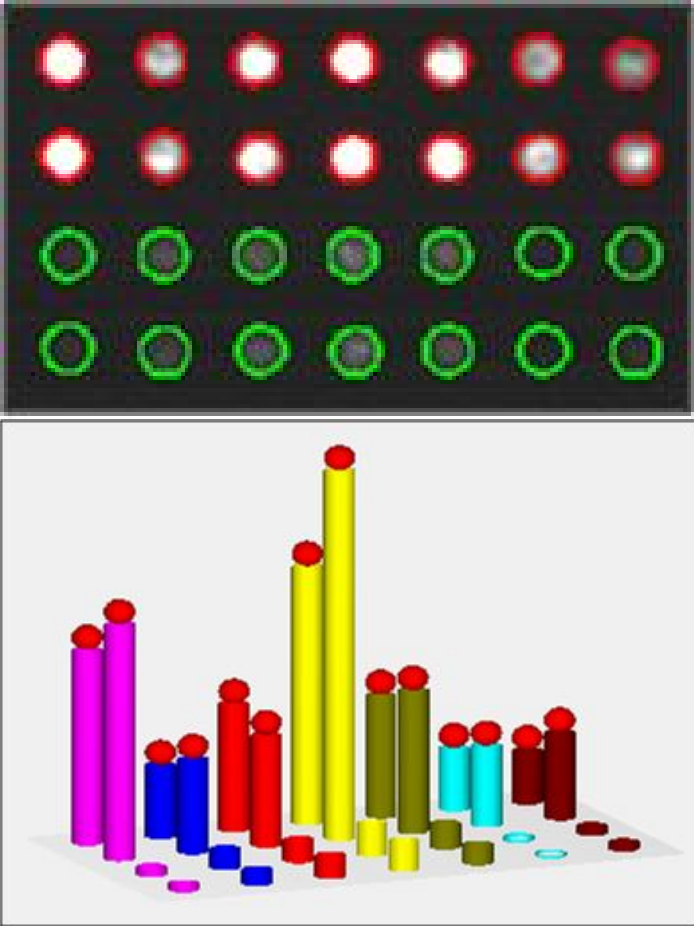
Обнаружена делеция 3819delGTAAA в гене BRCA1 в гетерозиготном состоянии.

Мутаций в гене BRCA1(185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA), BRCA2(6174delT) не обнаружено.

Рис. 5. Пример определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью набора реагентов «ОнкоГенетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ).

- а) Кривые плавления и генотипы образца в интерфейсе амплификатора детектирующего «ДТпрайм».
- б) Бланк ответа по результатам генотипирования.

A



300T>G функция фермента не изменена (300T/300T)
 4153delA>G функция фермента не изменена (4153A/4153A)
 4158A>G функция фермента не изменена (4158A/4158A)
 5382insC функция фермента не изменена (5382G/5382G)
 6174delT функция фермента не изменена (6174T/6174T)
 1100delC функция фермента не изменена (1100C/1100C)

Ген мутация	BRCA1 185AG/ delAG	BRCA1 300T/G	BRCA1 4153A/ delA	BRCA1 4158A/ G	BRCA1 5382C/i nsC	BRCA2 6174T/ delT	Chk2 1100C/ delC
генотип	AG/AG	T/T	A/A	A/A	C/C	T/T	C/C

Рис. 6. Пример определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью набора реагентов «ПФ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», РФ).

- Флуоресцентное изображение на биологическом микрочипе в интерфейсе программы «Imageware» (УАПК).
- Текст отчета по результатам генотипирования.

При отрицательном результате скринингового теста у пациента с отягощенным онкологическим анамнезом рассматривается вопрос об установлении полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* методом секвенирования по Сэнгеру, который является «золотым стандартом» в области молекулярно-генетической диагностики.

Частота крупных геномных перестроек, затрагивающих гены *BRCA1* и *BRCA2*, значительно варьирует в разных популяциях и составляет в среднем около 10% повреждений генов *BRCA1* (чаще) и *BRCA2*. Для поиска протяженных делеций используют метод MLPA и другие.

Показана перспективность технологии секвенирования следующего поколения (NGS) для генетической диагностики наследственного РМЖ и/или РЯ с целью обнаружения мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и других. Преиму-

ществом NGS является возможность выявлять не только точечные мутации, небольшие делеции и вставки, но и протяженные делеции и дупликации.

В ходе расширенного генетического обследования с целью дифференциальной диагностики и исключения ложноотрицательного результата при отсутствии мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* может быть исследована структура других генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *NBN*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD50*, *BLM*, *FGFR2*, ассоциированных с риском развития РМЖ и/или РЯ. На сегодняшний день, однако, данные об этих ассоциациях неоднозначны, сложны в интерпретации и могут быть использованы для индивидуализации ведения и лечения больных РМЖ и/или РЯ ограниченно. Подобное генетическое тестирование может быть рекомендовано к включению в программу молекулярно-генетической диагностики при наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ в онкологических центрах, обладающих высокотехнологичной научной базой и соответствующим клиническим опытом. В ФГБНУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина» комплексная молекулярно-генетическая диагностика при наследственном РМЖ и РЯ используется в повседневной клинической практике.

Примеры проведения дифференциальной клиничко-молекулярной диагностики в практике медико-генетического консультирования в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» представлены следующими клиническими случаями.

Клинический пример № 1

У больной З. РМЖ диагностирован в 47 лет. Семейный анамнезотягощен злокачественными новообразованиями ЖКТ и молочной железы (Рис. 7). Для подтверждения генетического диагноза на первом этапе проанализи-

рована структура генов *BRCA1* и *BRCA2*, мутаций не обнаружено. С целью дифференциальной диагностики наследственного РМЖ с учетом семейного анамнеза проведен молекулярно-генетический скрининг всей кодирующей части генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. Обнаружена герминальная мутация *T764N* в гене *MSH6*. Заключительный генетический диагноз – *MSH6*-ассоциированный наследственный РМЖ в составе синдрома Линча.

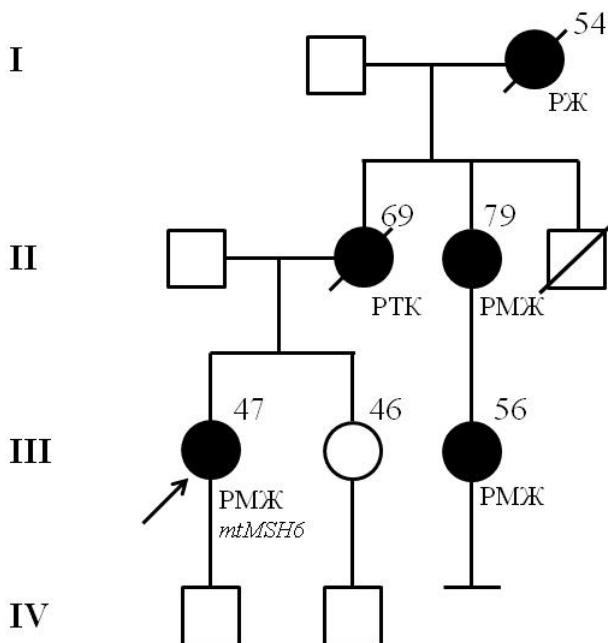


Рис. 7. Родословная семьи 3. *MSH6*-ассоциированный наследственный РМЖ в составе синдрома Линча.

Клинический пример № 2

У больной Т. в возрасте 27 лет диагностирован рак левой молочной железы, через два года – рак правой молочной железы и в 30 лет – опухоль правого надпочечника

(рис. 8). Семейный анамнез неотягощен. При скрининге кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* мутаций не обнаружено. Учитывая молодой возраст и первичную множественность злокачественных опухолей, выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью подтверждения генетического диагноза – синдрома Ли–Фраумени. Выявлена клинически-значимая герминальная мутация 778delG в гене *TP53*. Были обследованы родственники I степени родства (мать, отец и сестра), ни у одного из них идентичного генетического дефекта не выявлено. Предположительно, мутация 778delG в гене *TP53* возникла *de novo*. Генетический диагноз – синдром Ли–Фраумени, *TP53*-ассоциированный двусторонний РМЖ и адренокортикальный рак.

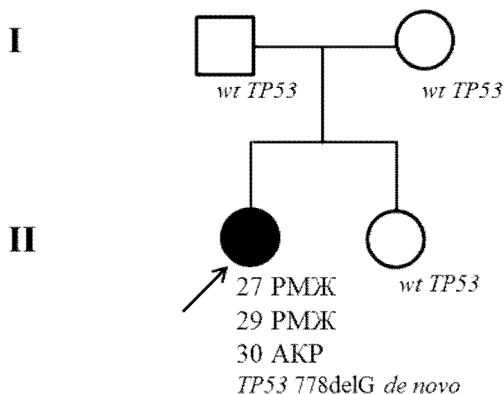


Рис. 8. Родословная семьи Т. *TP53*-ассоциированный РМЖ в составе синдрома Ли–Фраумени.

Клинический пример № 3

В семье К. в двух поколениях РМЖ был диагностирован в возрасте 26 и 27 лет у матери и у дочери, соответственно, на фоне беременности (рис. 9). Выполнено молекулярно-генетическое исследование, выявлена герминаль-

ная мутация R308X в гене TP53. В постнатальном периоде новорожденной девочке выполнена ДНК-диагностика, подтверждающая носительство герминальной мутации R308X в гене TP53. У пробанда через 2 года диагностирован рак контралатеральной молочной железы. Генетический диагноз – TP53-ассоциированный двусторонний РМЖ.

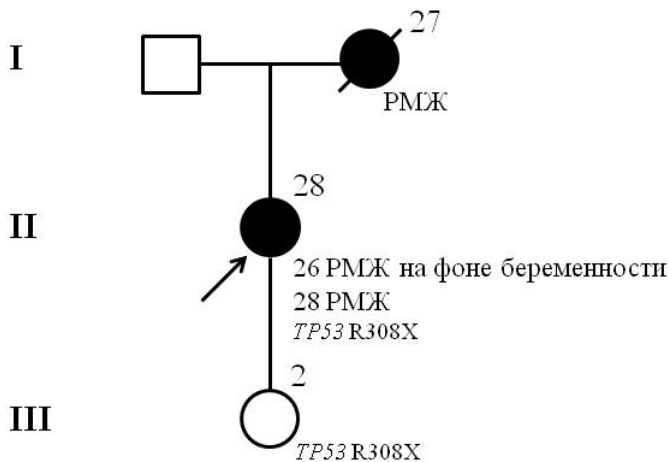


Рис. 9. Родословная семьи К. TP53-ассоциированный РМЖ.

При отказе от проведения молекулярно-генетической диагностики пациентки из группы высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ остаются под динамическим наблюдением врача-генетика в условиях онкодиспансера.

После проведения генетического тестирования необходима повторная консультация врача-генетика: пациентке сообщают результаты молекулярно-генетической диагностики, обсуждаются альтернативные варианты наблюдения, лечения и профилактики, оценивается прогноз здоровья потомства, предлагается обследование родственников первой степени родства, учитывая аутосомно-доминантный

тип наследования с 50%–ной вероятностью передачи мутантного аллеля. Генетическое тестирование у родственников должно проводиться добровольно по достижении совершеннолетия или 25 лет (возраста начала скрининговых исследований с целью ранней диагностики РМЖ и РЯ).

Носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* включают в специализированный клинико-генетический регистр с последующим диспансерным наблюдением с привлечением междисциплинарной команды специалистов.

Отрицательный результат тестирования позволяет исключить высокий генетически-детерминированный риск развития РМЖ и РЯ, однако не исключает общепопуляционный риск и необходимость проведения стандартных скрининговых программ¹⁵. Немаловажным фактором является снятие тревожности и психоэмоционального дискомфорта, которые, как правило, присутствуют у членов семей с выраженной онкологической отягощенностью, в случае отсутствия мутации.

Важно отметить: если мутации в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ (*BRCA1*, *BRCA2* и других), не обнаружены, но личный и/или семейный анамнез не позволяют исключить наследственную природу заболевания, пациенты остаются под активным динамическим наблюдением в условиях онкодиспансера, программа которого должна быть такой же интенсивной, как и для носителей мутаций.

Проведение генетического тестирования обоснованно как у женщин, так и у мужчин, т. к. при наличии мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* высока вероятность развития в течение жизни ЗНО других локализаций (рака предстательной железы и РМЖ у мужчин, рака поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, меланомы, рака тела матки у женщин).

¹⁵Стандартные скрининговые программы включают в себя самообследование молочных желёз (1 раз в месяц), консультации гинеколога и маммолога (1 раз в 3 года в возрасте до 40 лет, ежегодно – в возрасте старше 40 лет) и маммографию (1 раз в год в возрасте старше 40 лет).

Схематично тактика медико-генетического консультирования больных РМЖ и/или РЯ с проведением молекулярно-генетической диагностики для выявления наследственной предрасположенности к этим онкологическим заболеваниям представлена на рис. 10.

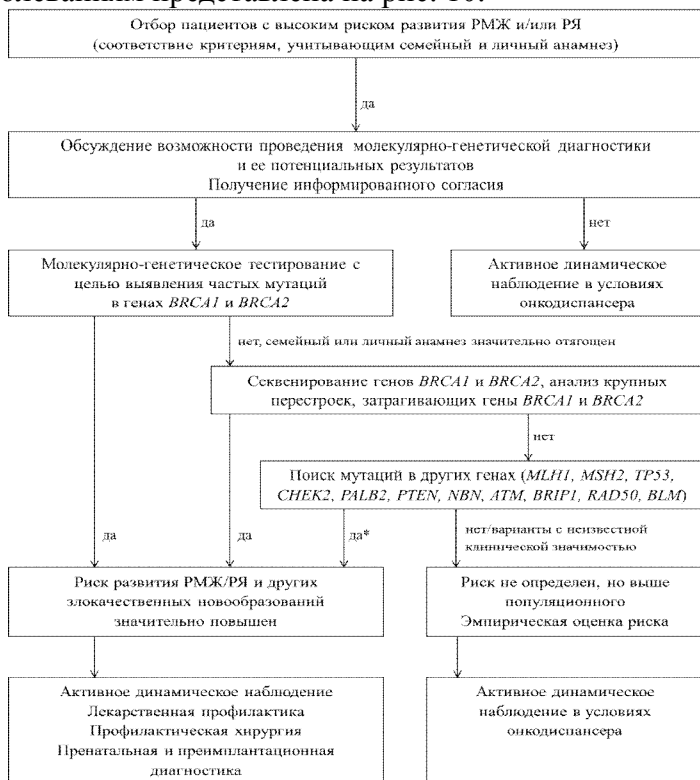


Рис. 10. Тактика медико-генетического консультирования с проведением молекулярно-генетической диагностики для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ. (*риск развития злокачественных новообразований и программы профилактики и лечения определяются индивидуально совместно со специалистом-генетиком в зависимости от конкретного генетического дефекта и особенностей клинической и семейной ситуации).

Рекомендации по наблюдению носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

На повторной консультации врачом-генетиком в зависимости от результатов генетического тестирования оцениваются риски развития вторых первичных опухолей, обсуждается программа динамического наблюдения для ранней диагностики и профилактики РМЖ и РЯ.

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* включают в себя [27; 28]:

1. самообследование молочных желез – 1 раз в месяц с 18 лет;
2. консультации гинеколога и маммолога – 1 раз в 6–12 месяцев с 18 лет;
3. маммография в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) молочных желёз – 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
4. трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (возможно в сочетании с доплерографией) – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
5. определение уровня опухолеассоциированного антигена СА-125¹⁶ – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет.

Дополнительно могут использоваться:

1. ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез – 1 раз в год с 25 лет;
2. определение уровня опухолеассоциированного антигена СА-15-3¹⁷ – 1 раз в 6 месяцев с 25 лет.

¹⁶СА-125 – от англ. cancer antigen – опухолеассоциированный антиген – маркёр рака яичников.

¹⁷СА-15-3 – маркёр рака молочной железы.

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный, дополнительный к маммографии метод, для женщин из группы высокого риска (в том числе, носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*).

Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94% [32].

В молодом возрасте ткань молочной железы характеризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при низкой плотности ткани молочной железы в программу скрининга целесообразно включать МРТ [33].

Рекомендуется проводить МРТ с использованием оборудования, позволяющего при необходимости сделать одномоментную биопсию ткани молочной железы.

Высокая чувствительность МРТ в сравнении с маммографией и ультразвуковым исследованием продемонстрирована на примере пациентки с мутацией 5382insC в гене *BRCA1*, наблюдавшей в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» [34].

При клиническом обследовании патологии не выявлено. При маммографическом и сонографическом исследованиях левой молочной железы на фоне равномерного распределения железистого, жирового и фиброзного компонентов ткани признаков узлового образования не выявлено.

Однако при МРТ с контрастированием (Гадовист 7,5мл) на границе нижних квадрантов левой молочной железы выявлено образование высокой интенсивности сигнала на постконтрастных изображениях, с ровным контуром, гомогенным усилением сигнала, размером 0,4×0,3 см (рис. 11).

При гистологическом исследовании выявлен инвазивный рак неспецифического типа 2 ст. злокачественности, размером 0,4×0,4 см.

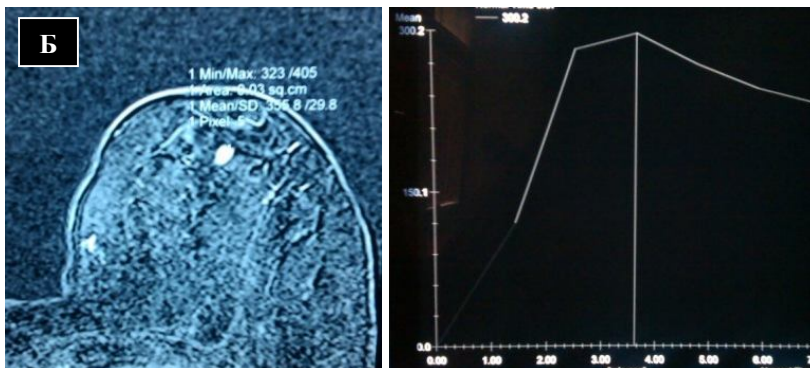
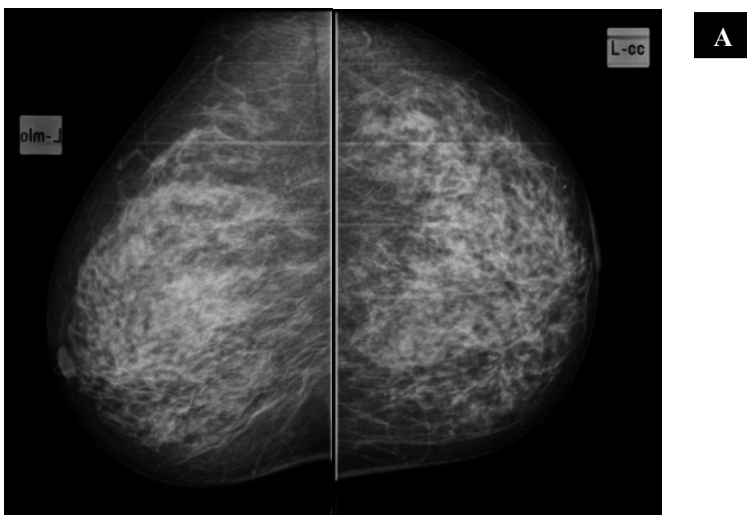


Рис 11. Результаты маммографии (А) и МРТ (Б) пациентки с мутацией в гене *BRCA1*.

- а) Маммография. Признаков узлового образования в ткани левой молочной железы не выявлено.
- б) МРТ с Гадовистом. В ткани левой молочной железы образование высокой интенсивности сигнала, гомогенной структуры, с четким контуром, размером $0,4 \times 0,3$ см. При проведении динамического исследования (справа) – быстрое начальное контрастирование с последующим падением кривой.

Ежегодный скрининг (маммографию в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25–30 лет с учетом риска развития РМЖ в результате регулярной лучевой нагрузки. У молодых женщин этот риск может перевесить положительный эффект, поэтому некоторые специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ оптимально проводить с 25 до 55 лет (до возрастной инволюции ткани молочной железы).

Преимуществами метода УЗКТ являются его неинвазивность, безопасность, доступность и относительно невысокая стоимость. Данный метод может быть использован у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы в дополнение к маммографии, но не рекомендуется без нее [35].

Дополнительно для скрининга РМЖ может использоваться определение сывороточного онкомаркера СА-15-3. Чаще этот тест применяется для мониторинга рецидива РМЖ, основным его ограничением является низкая чувствительность на ранних стадиях РМЖ.

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эффективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день является сочетание трансвагинального УЗИ и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (либо на усмотрение врача) [35], хотя эффективность такого подхода не доказана: не снижаются показатели смертности, остается высокой частота интервальных¹⁸ и запущенных опухолей.

Оптимальный возраст начала динамического наблюдения определяется индивидуально с учётом семейного

¹⁸Интервальная опухоль – развившаяся в промежутке между скрининговыми обследованиями.

онкологического анамнеза. Для наследственного РМЖ и РЯ описан феномен антиципации¹⁹, поэтому проведение скрининговых диагностических мероприятий у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* рекомендуется начинать на 5–7 лет раньше минимального возраста, в котором заболевание было диагностировано в семье.

В рамках медико-генетического консультирования лица репродуктивного возраста должны быть информированы о возможности проведения генетического тестирования на наличие мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у плода в пренатальном периоде или у эмбрионов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявление мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у плода не является абсолютным показанием для прерывания беременности в связи с поздней манифестацией РМЖ и/или РЯ, неполной пенетрантностью мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, относительно низким риском развития онкологических заболеваний у лиц мужского пола.

На сегодняшний день единственным препаратом для женщин в пременопаузе, одобренным для лекарственной профилактики РМЖ, является тамоксифен. В постменопаузальном периоде альтернативой являются ралоксифен и эксеместан, но данные по их применению у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* пока не опубликованы. Показано, что тамоксифен значительно снижает риск контралатерального РМЖ у пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ [36].

В мировой онкологической практике показан хороший эффект профилактических операций – двусторонних мастэктомии и сальпинго-овариэктомии, которые снижают и заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилактика

¹⁹Антиципация – лат. *antipatio* – предсказание, предвидение – более ранний возраст возникновения заболевания в последующих поколениях.

тическая мастэктомия исключительно эффективна, она снижает риск развития РМЖ на 90–95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития РЯ, рака фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака и РМЖ. Она особенно показана носительницам мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст – 35–40 лет), т. к. эффективные методы скрининга РЯ пока не разработаны [37; 38]. В РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

Особенности ведения больных РМЖ и/или РЯ с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*

При оценке эффективности органосохранного лечения с последующей лучевой терапией было показано, что *BRCA*-носители имеют повышенный риск прогрессирования не в виде метастатического поражения, а в виде развития вторых первичных ипсилатеральных и контралатеральных опухолей молочных желез по сравнению с пациентками из общей популяции – 39 и 7% соответственно ($P < 0,001$) [39]. Большой объем операции (радикальная мастэктомия) и дополнительное комплексное лечение (полихимиотерапия, гормонотерапия) предпочтительны у этой категории больных с целью снижения частоты возникновения рецидивов.

Перед выполнением оперативного вмешательства по поводу РМЖ при наличии мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* представляется целесообразным обсудить с больной возможность проведения профилактической операции на контралатеральной молочной железе с учетом индивидуального риска, определяемого на основании возраста манифестации первичного РМЖ [24].

Проведение профилактических хирургических мероприятий должно осуществляться в высокоспециализированных онкологических клинических центрах. ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» получил разрешение на применение новой медицинской технологии «Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией» (ФС №2011/009 от 03.02.2011 г., см. приложение №3), которая используется в рутинной хирургической практике клиники.

BRCA-статус потенциально может быть использован как предиктивный маркер при проведении химиотерапевтического лечения. Наличие дефектов системы репарации предполагает высокую эффективность ДНК-повреждающих агентов, таких как ионизирующая радиация и лекарственные препараты. Показана высокая эффективность неоадьювантной терапии с антрациклинами и таксанами у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [40; 41].

Клетки с нарушенными механизмами гомологичной рекомбинации отличаются высокой чувствительностью к производным платины. В ряде исследований показано, что у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ эффективна неоадьювантная терапия цисплатином, выраженная реакция на препарат независимо связана с трижды негативным²⁰ фенотипом и с наличием мутации в гене *BRCA1* [41–43]. Однако масштабные клинические испытания пока не проведены, и на сегодняшний день убедительных данных в пользу включения соединений платины в состав адьювантной и неоадьювантной терапии больных-носителей мутаций в гене *BRCA1* не получено [44].

Лечение BRCA-ассоциированного РМЖ не оказывает влияния на реализацию наследственной предрасположенности к РЯ. Показано, что пациентки с *BRCA*-ассоциированным эпителиальным РЯ (чаще это серозные опухоли с низкой сте-

²⁰Опухоли ER-, PR-, HER2/neu-.

пению дифференцировки) обладают повышенной чувствительностью к препаратам платины, и прогноз в целом у них более благоприятный, с длительным безрецидивным периодом, чем при спорадическом РЯ [38]. В исследовании, выполненном в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2000–2008 гг., показано, что 5-летняя выживаемость при *BRCA*-ассоциированном РЯ достоверно выше, чем при спорадическом: $58,9\% \pm 6,3$ и $39,7\% \pm 4,6$ соответственно ($p=0,012$) [2].

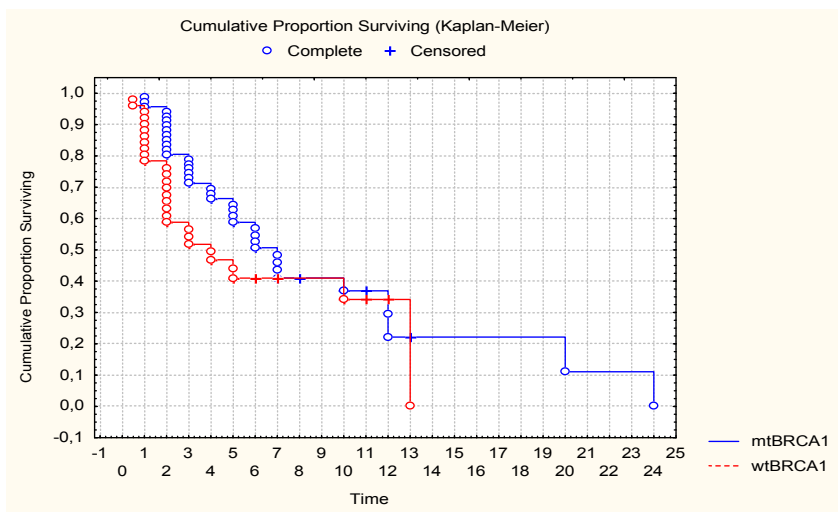


Рис. 12. Общая выживаемость больных РЯ в зависимости от *BRCA*-статуса [2].

Полагают, что современной альтернативой стандартным лечебным подходам является таргетная терапия. Показано, что *BRCA1/2*-дефицитные опухолевые клетки селективно гибнут при использовании PARP²¹-ингибиторов. По-

²¹PARP – poly(ADP-ribose) polymerase – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование; PARP1 участвует в репарации ДНК.

следние стадии клинических испытаний проходит препарат, специально предназначенный для адьювантной терапии больных РМЖ и/или РЯ с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* – (AZD2281²²) олапариб (AstraZeneca). В странах Западной Европы и США проходят клинические испытания и другие экспериментальные препараты группы PARP-ингибиторов: велипариб (ABT-888), инипариб (BSI-201), рукапариб (CO-338), МК-4827, BMN-673, CEP-9722, E7016 [45].

Преимущества включения медико-генетического консультирования и ДНК-диагностики в программу обследования онкологических больных

Медико-генетическое консультирование с последующим генетическим тестированием для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ позволяет:

1. Идентифицировать герминальный генетический дефект, обуславливающий семейную онкологическую отягощенность, подтвердить генетический диагноз наследственного РМЖ и/или РЯ.
2. Рассчитать риск развития вторых первичных опухолей.
3. Включить носителей мутаций в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ, в специализированный клиничко-генетический регистр с последующим диспансерным наблюдением для профилактики и ранней диагностики этих онкологических заболеваний.

²²Здесь и далее приведены аббревиатуры, обозначающие экспериментальные препараты группы PARP-ингибиторов производства различных фармакологических компаний, проходящие в настоящее время клинические испытания.

4. Оптимизировать тактику хирургического и химиотерапевтического лечения РМЖ и/или РЯ.
5. Исключить высокий риск развития РМЖ и РЯ, снять тревожность и психоэмоциональный дискомфорт при отсутствии мутации в генах, вовлеченных в канцерогенез, у членов семьи больного.
6. Планировать создание семьи и деторождение, прогнозировать здоровье потомства.

Заключение

Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ позволяет верифицировать генетический диагноз в группах риска с последующей индивидуализацией диагностики, лечения и профилактики.

- Основные критерии включения в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ:
 1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родственников I–II степени родства, РМЖ в возрасте до 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные ЗНО, РМЖ у мужчин);
 2. РМЖ в молодом возрасте (до 45 лет, а при отсутствии возможности собрать информативный семейный анамнез – до 50 лет);
 3. Двусторонний (синхронный, метахронный) РМЖ;
 4. Первично-множественные злокачественные новообразования, в том числе сочетание РМЖ и РЯ;
 5. Морфологические особенности РМЖ: трижды негативный (опухоли ER–, PR–, HER2/neu–) и медулярный РМЖ;

6. Рак яичников, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте;
 7. Рак молочной железы у мужчин в личном и семейном анамнезе;
 8. Этническая принадлежность (ашкеназские евреи).
- Алгоритм подтверждения генетического диагноза в группах риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ с использованием ДНК-диагностики включает первичный молекулярный скрининг (тестирование с целью выявления частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и расширенный поиск структурно-функциональных перестроек в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ.
 - В панель для первичного генетического скрининга в группах риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ должны быть включены частые (повторяющиеся) в российской популяции мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В 70% случаев при РМЖ, и в 60% случаев при РЯ встречается мутация 5382insC, часто встречаются мутации 4153delA, Cys61Gly, 185delAG, 2080delA, также отмечены мутации 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и мутация 6174delT в гене *BRCA2*.
 - Проведение генетического тестирования на наличие частых в российской популяции мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* всем больным РМЖ обоснованно, но не обязательно.
 - Проведение расширенного поиска структурно-

функциональных перестроек в генах *BRCA1* и *BRCA2* (анализ их полной нуклеотидной последовательности, крупных геномных перестроек) и в других генах, ассоциированных с наследственным РМЖ и/или РЯ, обосновано для категорий больных с отягощенным семейным анамнезом, первично-множественными злокачественными новообразованиями, с манифестацией заболевания в молодом возрасте и при сочетании нескольких критериев.

- При обнаружении мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* при РМЖ и/или РЯ врачу рекомендуется:
 1. Рассмотреть возможность проведения контралатеральной мастэктомии и двусторонней сальпинго-овариэктомии;
 2. Учитывать возможность использования специализированных препаратов для таргетной терапии при РМЖ и РЯ (PARP-ингибиторов: олапариба, велипариба и других);
 3. Обсудить возможность проведения генетического тестирования с целью выявления герминальной мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у совершеннолетних родственников I степени родства.
- Программа наблюдения носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (в том числе здоровых) включает:
 1. Самообследование молочных желез – 1 раз в месяц с 18 лет;
 2. Консультации гинеколога и маммолога – 1 раз в 6–12 месяцев с 18 лет;

3. Маммография в сочетании с МРТ молочных желёз – 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
4. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза (возможно, в сочетании с доплерографией) – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
5. Определение уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment // Radiographics. – 2011. – V. 31. – P. 625-646.
2. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. д-ра мед. наук / Любченко Людмила Николаевна. – М., 2009. – 281 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – 250 с.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22 – № 3 (прил. 1).
5. Lynch H.T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – V. 19. – P. 1723-1731.

6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая Онкология. – 2010. – Т. 11. – С. 258-266.
7. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J. Pathology of hereditary breast cancer // Cell Oncol. (Dordr.). – 2011. – V. 34. – P. 71-88.
8. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management // Mol. Oncol. – 2009. – V. 3. – P. 97-137.
9. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // Ann. Oncol. – 2007. – V. 18 (Suppl. 6). – P. 93-98.
10. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – V. 4. – P. 665–676.
11. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // Eur. J. Hum. Genet. – 2009. – V. 17. – P. 722-731.
12. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer // Hum. Pathol. – 2005. – V.36. – P. 861-870.
13. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25. – P. 1329-1333.
14. Breast Cancer Information Core (BIC) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>.
15. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: дис. д-ра биол. наук / Поспехова Наталья Ивановна. – М., 2011. – 260 с.

16. Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю. и соавт. Обоснование состава диагностической панели для генетического скрининга больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции // Медицинская генетика. – 2013 – Т. 12. – С. 26-31.
17. Грудинина Н.А., Голубков В.И., Тихомирова О.С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене *BRCA1* у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга // Генетика. – 2005. – Т. 41. – С. 405-410.
18. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и соавт. *BRCA1* и *BRCA2* мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе // Сибирский Онкологический Журнал. – 2010. – Т. 5. – С. 32-35.
19. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н. и соавт. Частота одиннадцати мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок // Уральский Медицинский Журнал. – 2011. – Т. 3. – С. 69-73.
20. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients // Cancer Lett. – 2010. – V. 298. – P. 258-263.
21. Шубин В.П., Карпухин А.В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников // Медицинская генетика. – 2011. – Т.10. – С.39-47.
22. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27. – P. 5887-

- 5992.
23. Young S.R., Pilarski R.T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer // *BMC Cancer*. – 2009. – V. 9. – P. 86.
 24. Da Silva L., Lakhani S.R. Pathology of hereditary breast cancer // *Mod. Pathol.* – 2010. – V. 23. – S46-S51.
 25. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – V. 21. – P. 134–147.
 26. Gadzicki D., Evans D.G., Harris H. et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // *J. Community Genet.* – 2011. – V. 2. – P. 53-69.
 27. Balmaña J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* – 2010. – V. 21. – P. 20-22.
 28. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian [Электронный ресурс]. – 2012. – Version 1. – Режим доступа: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 29. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D. et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 4214-4220.
 30. Ижевская В.Л., Козлова С.И. Медико-

- генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3. – С. 370-375.
31. WHO. Report of consultants to WHO. Wertz D.C., Fletcher J.C., Berg K. Review of Ethical Issues in Medical Genetics – 2001. WHO/HGN/ETH/00.4. – 103 p.
 32. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al; MARIBS studygroup. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) // Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 1769-1778.
 33. Bigenwald R.Z., Warner E., Gunasekara A. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – V. 17. – P. 706-711.
 34. Карпова М.С., Будик Ю.А., Корженкова Г.П. и соавт. Значение магнитно-резонансной томографии молочных желез в диагностике рака молочной железы у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – Т. 3-4. – С. 18-22.
 35. American Cancer Society [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cancer.org/Cancer/index>
 36. Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D. et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // Int. J. Cancer. – 2006. – V. 118. – P. 2281-2284.
 37. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or

- BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – V. 304. – P. 967-975.
38. Long K.C., Kauff N.D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies // *Curr. Opin. Oncol.* – 2011. – V. 23. – P. 526-530.
 39. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24. – P. 2437-2443.
 40. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer // *J. Med. Genet.* – 2002. – V. 39. – P. 608-610.
 41. Arun B., Bayraktar S., Liu D.D. et al. Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and Noncarriers: A Single Institution Experience // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 29. – P. 3739-3746.
 42. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – V. 115. – P. 359–363.
 43. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 1145-1153.
 44. Carey L.A. Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1-dysfunctional breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 361-363.
 45. Kummar S., Chen A., Parchment R.E. et al. Advances in using PARP inhibitors to treat cancer // *BMC Med.* – 2012. – V.10. – P. 25.

Критерии включения в генетическое тестирование на наследственные РМЖ и РЯ в странах Западной Европы и США [26–28]

США	Великобритания	Франция	Германия	Нидерланды
1. Отягощенный семейный анамнез				
(а) Рак молочной железы у женщин				
2 родственницы I-III степени родства с РМЖ в возрасте ≤ 50 лет (минимум одна из них I степени родства) 3 родственника I-III степени родства с РМЖ и/или раком поджелудочной железы	2 родственника I-II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤ 50 лет (минимум один из них I степени родства) 3 родственника I-II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤ 60 лет (минимум один из них I степени родства) 4 родственника с РМЖ в любом возрасте (минимум один из них I степени родства)	Несколько женщин с РМЖ по одной линии родства	2 родственницы с РМЖ, минимум 1 в возрасте ≤ 50 лет 3 родственницы с РМЖ вне зависимости от возраста	2 родственников I степени родства с РМЖ в возрасте ≤ 50 лет 3 родственников I-II степени родства с РМЖ, как минимум один в возрасте ≤ 50 лет РМЖ в возрасте ≤ 50 лет и 1 родственница с РЯ по той же линии родства

США	Великобритания	Франция	Германия	Нидерланды
(б) Рак яичников				
РЯ** вне зависимости от возраста (у пробанда или родственницы I-III степени родства)	1 родственница с РЯ в любом возрасте и по той же линии родства: 1 родственница I степени родства с РЯ или 1 родственница II степени родства с РМЖ в возрасте ≤50 лет 2 родственницы I-II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤60лет 2 родственницы с РЯ вне зависимости от возраста	РЯ в любом возрасте и РМЖ у родственников I степени родства Сочетание РМЖ и РЯ Несколько женщин с РЯ по одной линии родства РЯ в семье в возрасте ≤70 лет	1 родственница с РМЖ и 1 родственница с РЯ вне зависимости от возраста 1 родственница с сочетанием РМЖ и РЯ вне зависимости от возраста 2 родственницы с РЯ вне зависимости от возраста	РЯ или рак фаллопиевых труб и РМЖ у 1 родственницы или 2 родственниц по одной линии родства, как минимум один в возрасте ≤50лет 2 родственницы I степени родства или 1 родственница I степени родства и 1 родственница II степени родства с РЯ или раком фаллопиевых труб РЯ или рак фаллопиевых труб в возрасте ≤50лет
(г) Возраст постановки диагноза РМЖ у женщины в единичных случаях				
Возраст ≤45 лет Возраст ≤50 лет в случае, если не-		Возраст ≤40 лет	Возраст ≤35лет	Возраст ≤35лет

США	Великобритания	Франция	Германия	Нидерланды
возможно собрать информативный семейный анамнез				
(в) Рак молочной железы у мужчин				
РМЖ у мужчины в личном анамнезе РМЖ у родственника-мужчины I-III степени родства и РМЖ у женщины	РМЖ у родственника-мужчины и по той же линии родства как минимум 1 родственник I- II степени родства с РМЖ в возрасте ≤ 50 лет 2 родственника I- II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤ 60 лет 4 родственника с РМЖ в возрасте ≤ 60 лет по отцовской линии	РМЖ у родственника-мужчины	1 мужчина-родственник с РМЖ и 1 родственница с РМЖ или РЯ	Брат или отец с РМЖ и 1 родственница с РМЖ или РЯ по той же линии родства
(д) Ассоциированные злокачественные новообразования				
Сочетание РМЖ и				РМЖ или РЯ в воз-

США	Великобритания	Франция	Германия	Нидерланды
рака щитовидной железы и/или саркомы и/или адренокортикальной карциномы и/или рака эндометрия и/или рака поджелудочной железы и/или опухоли мозга и/или диффузного рака желудка и/или дерматологических проявлений и/или макроцефалии и/или лейкемии/лимфомы по той же линии родства				расте ≤ 50 лет и рак предстательной железы в возрасте ≤ 60 лет у родственника по той же линии родства
2. Двусторонность				
Два первичных РМЖ у женщины с первым в возрасте ≤ 50 лет	1 родственник I степени родства с билатеральным РМЖ в среднем	Двусторонний РМЖ у женщины	Двусторонний РМЖ или два первичными РМЖ, как минимум один	Двусторонний РМЖ с первым РМЖ в возрасте ≤ 50 лет

США	Великобритания	Франция	Германия	Нидерланды
	возрасте ≤ 50 лет 1 родственник I-II степени родства с билатеральным РМЖ и 1 родственник I-II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤ 60 лет		из них в возрасте ≤ 50 лет	
3. Трижды негативный рак молочной железы				
Трижды негативный РМЖ в возрасте ≤ 60 лет				Трижды негативный РМЖ в возрасте ≤ 40 лет
4. Этническая принадлежность				
Ашкеназские евреи ***	Ашкеназские евреи			Ашкеназские евреи
*здесь и далее имеется в виду возраст манифестации заболевания. **эпителиальный РЯ, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. ***субэтническая группа евреев, сформировавшаяся в Центральной Европе.				

Наборы для выделения ДНК отечественных и зарубежных производителей:

1. Комплект реагентов для выделения ДНК (ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА) по ТУ 9398- 033- 46482062- 2009 (ФСР 2010/08695, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
2. Комплект реагентов для выделения ДНК по ТУ 9398- 037- 46482062- 2009 в форме комплектации ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА (ФСР 2010/08696, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
3. Комплект реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» по ТУ 9398- 003- 09286667- 2012 (ФСР 2012/14019, ООО «НекстБио», РФ);
4. Набор для лабораторной диагностики наследственных заболеваний методом полимеразной цепной реакции с детекцией иммуноферментным методом «Пронто» (Pronto), вариант исполнения Пронто ДНК-экстракция (Pronto DNA Extraction Kit) (ФСЗ 2010/07809, Savyon Diagnostics Ltd., Израиль);
5. Наборы лабораторных реагентов для *in vitro* диагностики к автоматическим станциям QIAGEN (ФСЗ 2011/10444, QIAGEN GmbH, Германия).

Наборы для определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (состав наборов см. таблицу №1):

1. Набор реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития онко-

- патологии, методом полимеразной цепной реакции (ОнкоГенетика) по ТУ 9398-030-46482062-2011 (ФСР 2010/08415, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
2. Набор реагентов для выявления генетической предрасположенности к развитию онкологических заболеваний различной этиологии и для определения индивидуальной чувствительности к некоторым лекарственным препаратам методом гибридизации на биологическом микрочипе (ПФ-БИОЧИП) по ТУ 9398- 004- 02699501- 2006 (ФСР 2010/08553, ООО «БИОЧИП-ИМБ», РФ);
 3. Набор реагентов для детекции генетических полиморфизмов методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии РугоMark «АмплиСенс Пироскрин» по ТУ 9398-161-01897593-2011, форма 9 комплектации «BRCA-скрин», профиль генетического исследования «Рак молочной железы и/или яичников» (ФСР 2012/13246, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, РФ);
 4. Набор реагентов для проведения молекулярно-генетических анализов при онкологических заболеваниях методом ПЦР по ТУ 9398- 0001- 57201404- 2011, комплекты №№1–3 (ФСР 2012/13492, ООО «БиоЛинк», РФ);
 5. Набор для лабораторной диагностики наследственных заболеваний методом полимеразной цепной реакции с детекцией иммуноферментным методом «Пронто» (Pronto), вариант исполнения Пронто BRCA, рак молочной железы (Pronto BRCA) (ФСЗ 2010/07809, Savyon Diagnostics Ltd.,

Израиль).

Таблица 3

Состав коммерческих наборов для определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Мутация (ген)	Набор				
	ОнкоГе- нетика	ПФ- БИОЧИП	«Ампли Сенс Пи- роскрин»	реагенты (ООО «Био Линк»)	«Прон- то»
5382insC (<i>BRCA1</i>)	+	+	+	+	+
185delAG (<i>BRCA1</i>)	+	+	+	+	+
300 T>G (<i>BRCA1</i>)	+	+	+	+	-
4153delA (<i>BRCA1</i>)	+	+	+	-	-
2080delA (<i>BRCA1</i>)	+	-	+	-	-
6174delT (<i>BRCA2</i>)	+	+	+	-	+
3819delGTAAA (<i>BRCA1</i>)	+	-	-	-	-
3875delGTCT (<i>BRCA1</i>)	+	-	-	-	-

Оборудование для молекулярно-генетической диагностики:

1. Амплификатор детектирующий «ДТпрайм» по ТУ 9443- 004- 96301278- 2010 (ФСР 2011/10229, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
2. Амплификатор детектирующий «ДТлайт» по ТУ 9443- 003- 96301278- 2010 (ФСР 2011/10228, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
3. Термоциклер для амплификации при ПЦР, мод. "iCycler" (МЗ РФ № 2001/1235, BIO-RAD LABORATORIES, США);
4. Комплекс универсальный аппаратно-программный (УАПК) для анализа биологических микрочипов по ТУ 9443- 004- 02699501- 2006 (ФСР 2010/08002, ООО «БИОЧИП-ИМБ», РФ);
5. Система генетического анализа PyroMark Q24 (ФСЗ 2010/08544, QIAGEN GmbH, Германия).

Серия АА  0000792

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ
НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2011/009 от «03» февраля 2011 г.

**«Профилактическая мастэктомия с одномоментной
реконструкцией»**

Разрешение выдано на имя: Учреждения Российской академии
медицинских наук Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе,
д. 23).

Показания к использованию медицинской технологии:

- Наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2.
- Наличие у пациентки впервые выявленного гистологически
верифицированного одностороннего рака молочной железы,
либо рака молочной железы в анамнезе.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- Возраст старше 60 лет.
- Ожирение II-III степени.
- Артериальная гипертензия с высоким риском 3, очень высоким
риском 4.
- Инсулинозависимый сахарный диабет.
- Декомпенсированные пороки сердца.
- Ишемическая болезнь сердца (постинфарктный
кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенокардия 1 и 2
функционального класса).
- Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма (без
длительной ремиссии).
- Тиреотоксический зоб.
- Посттравматическая эпилепсия.
- Острые инфекционные заболевания, респираторные и
психические заболевания.

Серия АБ



0004982

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2011/009

от « 03 » февраля 2011.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

Ранние послеоперационные

- Инфицирование послеоперационной раны – назначение антибиотиков широкого спектра действия, посев из раны для определения флоры и её чувствительности к антибиотикам, местно – туалет раны. При неэффективности консервативной терапии – удаление импланта. Возможно повторное эндопротезирование после лечения инфекционных осложнений.
- Формирование сером (лимфоцеле) - пункция лимфоцеле, при необходимости — под контролем УЗИ.
- Полное или частичное расхождение краев послеоперационной раны – наложение вторичных швов.

Отдалённые

- Развитие капсулярной контрактуры – повторная операция – капсулотомия без или с заменой импланта.

Врио руководителя



(подпись, печать)

Е.А.Тельнова

Авторы выражают признательность за плодотворную совместную работу сотрудникам ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»:

заведующему отделением опухолей молочных желез
д.м.н., проф. Воротникову И.К.,
заведующему отделением опухолей женской репродуктивной системы
д.м.н., проф. Лактионову К.П., в.н.с., д.м.н. Портному С.М.,
заведующему отделением реконструктивной и пластической онкологии
д.м.н., проф. Соболевскому В.А., с.н.с., к.м.н. Крохиной О.В.,
заведующему отделением клинической фармакологии и химиотерапии
д.м.н., проф. Тюляндину С.А., с.н.с., к.м.н. Тюляндиной А.С.,
заведующему гинекологическим отделением
д.м.н., проф. Кузнецову В.В., д.м.н., проф. Жордания К.И.,
заведующему отделению химиотерапии и комбинированного лечения
злокачественных опухолей академику РАН проф. Личиницеру М.Р.,
в.н.с., к.м.н. Жуковой Л.Г., в.н.с., к.м.н. Мещерякову А.А.
заведующему отделением радиохирургии
д.м.н., проф. Нечушкину М.В., с.н.с., д.м.н. Пароконной А.А.,
с.н.с., к.м.н. Петровскому А.В.,
заведующей дневным стационаром д.м.н., проф. Манзюк Л.В.,
в.н.с., д.м.н. Артамоновой Е.В.
заведующему отделом лучевой диагностики и интервенционной
радиологии д.м.н., проф., член-корр. РАМН Долгушину Б.И.,
с.н.с., д.м.н. Корженковой Г.П., врачу-радиологу Карповой М.С.,
заведующему отделением диагностики опухолей
д.м.н., проф. Комову Д.В., в.н.с., д.м.н. Хайленко В.А.,
заведующей отделением химиотерапии д.м.н., проф. Горбуновой В.А.,
заведующему научно-консультативным отделением Маргаряну А.Г.,
к.м.н. Алексеевой И.С.
заведующей централизованным клинико-лабораторным отделом
д.м.н., проф. Кадагидзе З.Г., с.н.с. лаборатории клинической
онкогенетики к.м.н. Филипповой М.Г.

Подписано в печать 26.02.14. Формат 84×108/32
Усл. печ. л. 52.5. Уч.-изд. л. 40. Тираж 6000 экз.
1-й завод 3000 экз.