

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Н. Любченко

*5-10% случаев рака  
молочной железы вызваны  
присутствием  
наследственного  
дефекта в геноме*

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным заболеванием среди женщин в развитых индустриальных странах. Ежегодная заболеваемость РМЖ в мире составляет 1 383 000 случаев. Доля наследственно-обусловленного РМЖ колеблется от 5 до 10%, что составляет 69 150-138 000 случаев, 30% из которых ассоциированы с мутациями в генах BRCA1/2. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин. Таким образом, пациенты с наследственными и семейными формами РМЖ в целом составляют 345 700 от всех диагностированных случаев РМЖ [1]. Этиопатологическим фактором являются структурные и функциональные перестройки высокопенетрантных генов BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN MLH1, MSH2 и генов средней и низкой вероятности проявления — CHEK2, STK11/LKB1, CDH1, PALB и др., ассоциированных с развитием РМЖ на фоне наследственных онкологических синдромов (см. табл. 1).

Наследственный РМЖ (НРМЖ) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, ранним возрастом возникновения, передачей, как с материнской, так и с отцовской стороны, и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. Значительная часть, около 30%, НРМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и/или РЯ, в 70% случаев ассоциированного с мутациями в генах BRCA. Распространенность носителей мутаций генов BRCA в общей популяции составляет от 1:800 до 1:1000 [5].

Критериями для постановки генетического диагноза НРМЖ служат наличие в семье двух и более родственников I-II степени родства, страдающих РМЖ и/или РЯ, ранний возраст манифестации заболевания, двухстороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология.

Для подтверждения генетического диагноза используются различные методы ДНК-диагностики и их комбинации: полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим электрофорезом при мутационном скрининге всего гена с целью выявления структурных перестроек, ПЦР в реальном времени (Real-time PCR), позволяющая производить количественную оценку копийности гена, мультиплексная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидными биочипами для тестирования известных частых мутаций.

Для определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 используется автоматическое секвенирование. Для обнаружения крупных геномных перестроек применяют метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) и другие.

Наиболее востребованной и значимой на сегодняшний день является ДНК-диагностика генов BRCA1/2, CHEK2, TP53 с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Частота мутаций этих генов в общей популяции составляет 3-5% для женщин моложе 40 лет и 1,1% — в возрасте 50-70 лет [6]. Пенетрантность мутаций не является полной и зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных, популяционных и внешнесредовых факторов. Стиль жизни, репродуктивное поведение определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

Синдром	Вовлеченный ген и его локализация	Основные клинические проявления
Наследственный рак молочной железы и/или яичников	BRCA1 (17q21) BRCA2 (13q12.3)	РМЖ, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома, рак толстой кишки
Синдром Ли-Фраумени	TP53 (17p13.1) CHEK2 (22q12.1)	РМЖ, мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкозы, рак коры надпочечников
Синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки)	MSH2 (2p22-p21) MSH3 (5q11-q12) MSH6 (2p16) MLH1 (3p21.3) PMS1 (2q31-q33) PMS2 (7p22)	Рак толстой кишки, первично-множественные злокачественные опухоли: рак тела матки, яичников, молочной железы, желудка, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; возможно сочетание с опухолями головного мозга (синдром Тюрко) или множественными аденомами сальных желез (синдром Торре)
Синдром Луи-Бар	ATM (11q22.3)	Лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, поражения кожи, дефицит иммунной системы, глиома, медуллобластома, РМЖ
Наследственный диффузный рак	CDH1 (16q22.1)	Рак желудка, дольковый РМЖ
Синдром Коудена	PTEN (10q23.31)	Поражение слизистых оболочек и кожи, множественные гамартомы (чаще в желудочно-кишечном тракте), РМЖ, рак щитовидной железы, опухоли матки и др.
Синдром Пейтца-Егерса	STK11 (19p13.3)	Пигментация кожи, слизистой оболочки ротовой полости, множественные гамартомы желудочно-кишечного тракта, РМЖ, герминогенные опухоли
Синдром хромосомной нестабильности	NBS1 (8q21)	Микроцефалия, комбинированный первичный иммунодефицит, повышенная чувствительность к радиоактивному излучению, РМЖ
Анемия Фанкони	BRIP/FANCF (17q23.2) PALB2/FANCF (16p12) FANCA (16q24.3)	Апластическая анемия, аномалии скелета, неврологические расстройства, врожденные пороки сердца, РМЖ

Согласно современным представлениям, гены BRCA1 и BRCA2 проявляют себя как классические опухолевые супрессоры. Функционирование этих генов вовлечено в репарацию двуниевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации, участвующей в процессе поддержания стабильности генома [7, 8]

Утрата их функции влечет за собой ошибки репарации повреждений ДНК, вследствие чего активизируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший рост клеток с возникшими генетическими аномалиями и индуцирующие запрограммированную клеточную гибель — апоптоз. Накопление ошибок репарации, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки клетки и, как следствие,

к генетической нестабильности, является ключевым событием в процессе канцерогенеза (см. рис. 1).

При НРМЖ для инициации опухолевого роста помимо герминальной мутации необходима инактивация второго аллеля, которая происходит в соматической клетке [9, 10]. Иницирующим моментом инактивации может служить как соматическая мутация, так и ряд эпигенетических событий, таких как аномальное метилирование [11].

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 значительно увеличивают индивидуальный риск развития РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене BRCA1 к возрасту 70 лет составляют 57-65% в отношении развития рака молочной железы и 39-40% — рака яичников.

Риск развития рака молочной железы для носителей мутаций в гене BRCA2 составляет 45-49%, тогда как риск развития рака яичников не превышает 11-18% [12].

При отягощенном семейном анамнезе риски возрастают: для носителей мутаций в гене BRCA1 – до 87% в отношении развития РМЖ и до 44% в отношении развития РЯ [13]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 с онкологически отягощенным семейным анамнезом риск развития РМЖ составляет 84%, рака яичников – 27% [14].

Как в общей популяции, так и у носителей мутаций в генах BRCA, риск развития двухстороннего РМЖ тесно коррелирует с молодым возрастом первичного рака [15, 16]. L.Verhoog (2002) определил ежегодный риск контралатерального РМЖ для больных BRCA1-ассоциированным РМЖ моложе 41 года в 4,5%, в возрасте 41-50 лет этот риск составляет 6,3%, в то время как среди больных старше 60 лет риск развития контралатерального РМЖ равен нулю [17].

Аналогичные работы были выполнены и другими группами исследователей: Robson et al. оценил 5-летний риск развития контралатерального РМЖ в 31% в группе 30 носителей BRCA-мутаций, заболевших до 42 лет [18]. Pierce et al. рассчитал, что риск развития ДРМЖ в течение 5 лет после постановки диагноза составляет 20% в когортной группе 71 больных-носителей BRCA-мутаций [19]. Shappius et al. констатировал развитие контралатерального РМЖ в 10% случаев среди 32 больных BRCA-ассоциированным РМЖ [20].

В одной из последних работ, посвященной оценке риска развития контралатерального РМЖ, показано, что кумулятивный риск развития рака контралатеральной молочной железы через 25 лет после постановки первичного диагноза РМЖ у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составляет 47,4%, при этом риск развития контралатерального РМЖ в 1,6 раза выше у носителей мутаций в гене BRCA1. Показано, что при манифестации первичного РМЖ у носителей мутаций в гене BRCA1 в возрасте до 40 лет риск развития контралатерального РМЖ в последующие 25 лет составляет 62,9%, в то время как риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций в гене BRCA1, заболевших после 50 лет, не превышает 19,6%, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании [21].

Vegg с соавт. обнаружили, что риск развития РМЖ у родственников больных ДРМЖ выше, чем у родственников пациенток, страдающих односторонним РМЖ ( $p < 0,001$ ) [22]. Такая же тенденция наблюдалась и для носителей BRCA1/2-мутаций. Риск заболевания для родственников увеличивался также при молодом возрасте манифестации РМЖ у пробанда.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, частота мутаций генов BRCA1/2 в выборке российских больных ДРМЖ с положительной семейной историей составила 53% и достоверно отличалась от таковой у больных без семейной отягощенности – 15,6%. Молодые пациентки, возраст которых на момент поста-

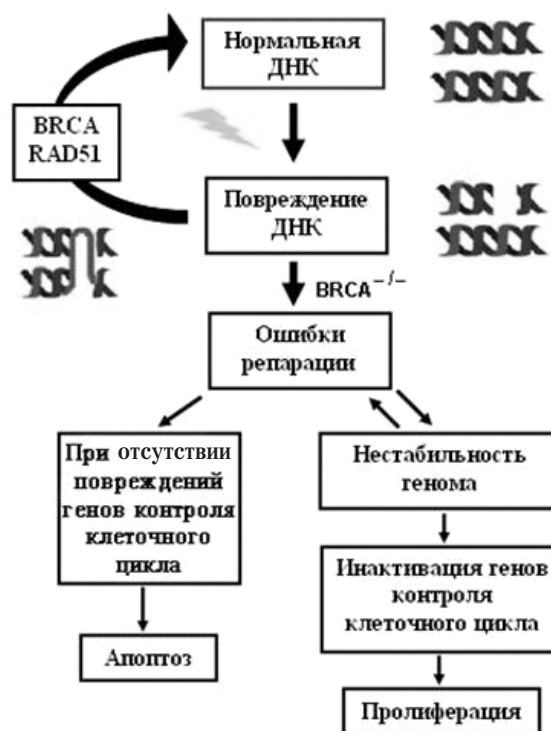


Рис. 1. Схематическое изображение функционирования генов BRCA1/2 и нарушения при инактивации их функциональной активности [10]

новки первоначального диагноза РМЖ не превышал 41 года, составили 42%. Средний временной интервал между первичным и контралатеральным РМЖ составил 8,3 года для пациентов-носителей мутаций в генах BRCA и был несколько больше для больных спорадическим ДРМЖ – 10,6 лет. В 43,8% случаев у носителей мутантного BRCA-статуса был диагностирован синхронный ДРМЖ [23].

### Рак молочной железы у мужчин

РМЖ у мужчин встречается в среднем в 100 раз реже, чем у женщин, и составляет менее 1% всех злокачественных новообразований у мужчин. Популяционные оценки зависят от этнических и географических факторов.

Эпидемиологические факторы риска включают патологические состояния, ассоциированные с первичным и вторичным гиперстероидизмом, влиянием радиоактивного излучения, онкологически отягощенным анамнезом и генетической предрасположенностью.

Герминальные мутации генов BRCA являются определяющими высокий риск развития РМЖ у мужчин – в 80 раз выше по сравнению с общепопуляционными оценками. Частота носительства колеблется по данным разных авторов от 4 до 40%. При изучении РМЖ у мужчин в выборках больных, не учитывающих онкологически отягощенный анамнез, частота мутаций имела популяционную зависимость (см. табл. 2). Thorlacious et al. продемонстрировал очень высокую частоту – 40% носительства основополагающих BRCA2-мутаций исландской популяции среди мужчин, страдающих РМЖ [24]. Частотные оценки носительства BRCA1-мутаций в среднем не пре-

вышали 11%, тогда как высокие показатели наследственно-обусловленного BRCA-ассоциированного МРМЖ были характерны для закрытых популяций с «эффектом родоначальника». Brose et al. рассчитали, что кумулятивный возраст-зависимый риск развития РМЖ у мужчин-носителей BRCA-мутаций составляет 5,8% по сравнению с 0,1% в общей популяции [25].

В канцерогенезе РМЖ у мужчин задействованы и другие гены, такие как андрогенрецепторный ген (AR) и гены, ответственные за ошибки репарации ДНК — MLH1, MSH2, а РМЖ как у женщин, так и у мужчин может быть одним из проявления синдрома Линч или ННКРР (наследственный неполипозный колоректальный рак). Boyd et al. описал мужчину — члена большой семьи с синдромом Линч/ННКРР, страдающего ПМЗН (первично-множественные злокачественные опухоли) — раком молочной железы и РТК [35]. При проведении молекулярно-генетического исследования ДНК, выделенной из лимфоцитов крови пациента, выявлена герминальная мутация гена MLH1, подтвержденная соматической гомозиготной MLH1 мутацией и микросателлитной нестабильностью в опухоли молочной железы.

Аналогичный пример дифференциальной молекулярно-генетической диагностики представлен на клиническом случае развития 5 первично-множественных опухолей, включая РМЖ, удовлетворяющих критериям синдрома Линч, у пациента А. — носителя герминальной мутации гена *MLH1* (618 del3), проходившего лечение и наблюдающегося в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН [23].

### Герминальные мутации и полиморфные варианты в генах BRCA

Согласно целому ряду исследований, преобладающей в России является мутация 5382insC в гене BRCA1, она составляет около 70% всех мутаций в гене BRCA1 при раке молочной железы [23, рис. 3, 36-43] и около 60% при раке яичников [23]. В гене BRCA1 часто встречаются мутации 4153delA [36, 40-42], Cys61Gly [23, 40, 42], 185delAG [23, 38, 40, 42]. В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTAA, 3875delGTCT в гене BRCA1 [23, 37, 40, 41, 43] и мутация 6174delT в гене BRCA2 [23, 38, 40, 42].

В последнее время большое внимание уделяется поиску, характеристике и определению клинической значимости полиморфных вариантов ДНК (Single nucleotide polymorphism (SNP) – варианты последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме индивида) в кодирующих и некодирующих областях генов, задействованных в наследственном и спорадическом канцерогенезе. Предполагают, что эти варианты являются модификаторами риска у пациентов с наследственной предрасположенностью, а полиморфизмы генов BRCA — важные структурно-функциональные составляющие при развитии злокачественных опухолей ЖРС (женской репродуктивной системы) той или иной локализации [44-46].

В настоящее время проводятся исследования для изучения влияния частых низкопенетрантных ПВ различных генов на риск развития РМЖ/РЯ. Для определения генетических локусов, ассоциированных с развитием спорадического РМЖ, было предпринято полногеномное изучение более 220 тысяч ПВ в различных генах, обнаружившее 5 независимых локусов, ассоциированных с возникновением рака данной локализации ( $p < 10^{-7}$ ) [47]. Исследование влияния низкопенетрантных аллельных вариантов генов также было выполнено при анализе 710 ПВ в 120 генах с заведомо известной функцией у 4400 больных РМЖ и в равной по объему контрольной выборке. Последовательность гена BRCA1 очень вариабельна. Полагают, что некоторые его участки имеют незначительную структурную консервативность, и аминокислотные замены внутри них не оказывают влияния на функциональную активность белка. В то же время имеются высококонсервативные участки, например RING-finger и BRCT домены. Миссенс-варианты внутри этих доменов в большей степени ассоциированы с предрасположенностью к раку молочной железы, по сравнению с мутациями, расположенными в других участках. Менее консервативная последовательность белка кодируется 11 экзонами гена. Установлено, что в гене BRCA1 присутствует гаплотип из 11 однонуклеотидных полиморфных вариантов (IVS1-103T/C – 1 интрон, IVS1-115T/C – 1 интрон, IVS8-58delT – 8 интрон, S694S – 11 экзон, L771L – 11 экзон, P871L – 11 экзон, E1038G – 11 экзон, K1183R – 11

Таблица 2.

Исследования, посвященные изучению частоты носительства мутаций генов BRCA при РМЖ у мужчин

Автор	Страна	Клинические исследования	Число больных	Частота мутаций BRCA
Friedman, 1997 [26]	США, Южная Калифорния	популяционное	54	2/54 (4%)
Thorlacious, 2007 [24]	Исландия	популяционное	30 МРМЖ	12/30 (40%)
Haraldsson, 1998 [27]	Швеция	популяционное	34	7/34 (21%)
Csokay, 1999 [28]	Венгрия	популяционное	18	6/18 (33%)
Sverdlov, 2000 [29]	Израиль	семейно-популяционное	31	2/31 (6%)
Kwiatkowska, 2000 [30]	Польша	популяционное	37	74/37 (11%)
Basham, 2002 [31]	Англия	популяционное	94	5/94 (8%)
Frank, 2002 [32]		популяционное	76	14/76 (18%)
Ottini, 2003 [33]	Италия	популяционное	25	4/25 (16%)
Ottini, 2012 [34]	Италия	популяционное	382	50/382 (13%)

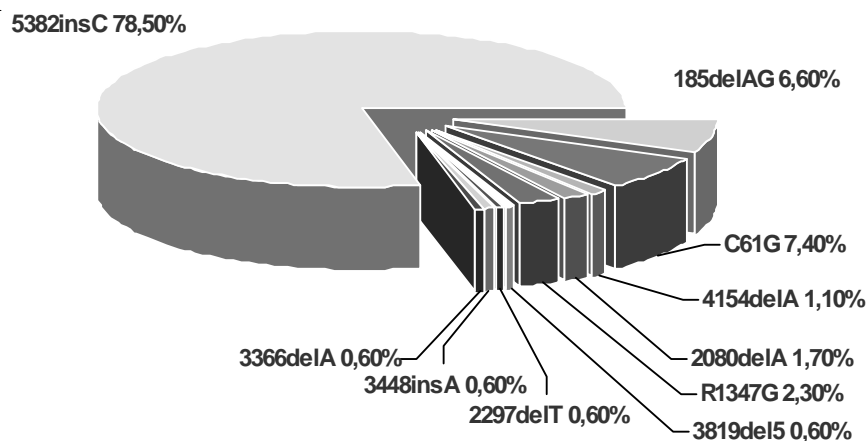


Рис. 3. Спектр и частота мутаций BRCA1 (данные ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»)



Рис. 2. Пример ПМЗН у больного РМЖ в составе синдрома Линча.

экзон, S1436S – 13 экзон), которые находятся почти в полном неравновесии по сцеплению по отношению друг к другу и наследуются в совокупности. Их делят на два основных гаплотипа, названных гаплотип А и гаплотип В [48].

Было показано также, что полноразмерный ген BRCA2 имеет несколько высококонсервативных сайтов. Миссенс-варианты в гене BRCA2 являются наиболее частыми изменениями и составляют 54% всех мутаций. Наиболее изученным полиморфизмом в гене BRCA2 является миссенс-вариант Ex10+321A>C (rs144848) – N372H (Arg372His) в 10 экзоне, приводящий к замене кодируемой аминокислоты. Частота встречаемости по редкому аллелю 372H довольно высока во всех популяциях и превышает 10%. В российской популяции частота гомозиготного варианта N372H в группе семейного рака молочной железы в два раза превышает таковую в группе спорадического рака. Аллельная частота минорного гомозиготного варианта 372H также выше в группах больных РМЖ.

По результатам международных исследований гомозиготный HH-аллельный вариант (372H/H) ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы в 1,3-1,5 раза по сравнению со средне-популяционным и увеличивает риск развития рака яичников [49-51]. Показано, что носителями гомозиготного варианта чаще являются мужчины, а риск развития РМЖ ассоциирован с более молодым возрастом манифестации заболевания [52].

Другим наиболее изученным полиморфным вариантом является аминокислотная замена в 5'-нетранслируемой области (Ex2+14G/A, rs1799943) 2-го экзона гена BRCA2 – 203 G/A, который ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы и яичников и является вариантом, модифицирующим риск развития заболевания у носителей мутаций в гене BRCA1 [51].

С целью оценки частотного спектра и клинического значения различных генотипических аллельных вариантов генов BRCA и TP53, вовлеченных в канцерогенез РМЖ,

было инициировано исследование, выполненное в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2012 г. [58]. Было показано, что частота делеторных мутаций в генах BRCA и гаплотипа В гена BRCA1 составила 31% и 32,6%, соответственно, обосновав необходимость дальнейшего изучения патоморфологических характеристик герминального гаплотипа.

У родственников больных с наличием аллельных вариантов в генах BRCA РМЖ отмечен с частотой от 23,1% до 50%, рак яичника от 3,3% до 23,1%, первично-множественные опухоли от 3,5% до 15%. Показана высокая частота заболеваемости раком желудка у родственников I-II степени родства у больных-носителей миссенс-варианта Q356R в гене BRCA1, составившая 30,8%.

В группе больных с wtBRCA/TP53-статусом возраст манифестации РМЖ составил 56 лет по сравнению с возрастным интервалом диагностики заболевания у женщин-носительниц гаплотипа В гена BRCA1 – 36 до 40 лет и пациенток с наличием полиморфизма Q356R в гене BRCA1 и миссенс-варианта N372H в гене BRCA2. Медианы возраста развития РМЖ не превышали 42 лет во всех анализируемых группах наследственного РМЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с наличием BRCA-мутаций и пациентки с наличием аллельных вариантов в генах BRCA имеют повышенный риск заболеть РМЖ в молодом репродуктивном возрасте.

Аллельные BRCA варианты в 30,8% случаев были ассоциированы с развитием ПМЗН, включая двухсторонний РМЖ. Медиана времени до возникновения вторых первичных опухолей была одной из самых длительных у носительниц гаплотипа В (BRCA1) и миссенс-варианта N372H (BRCA2) и составила 8 лет по сравнению с 2-мя годами у носителей миссенс-мутации Q356R (BRCA1). Случаи ДРМЖ чаще всего отмечались у носительниц миссенс-варианта Q356R в гене BRCA1 (30,8%) и при BRCA-мутациях (29,8%), что необходимо учитывать на этапе расчета риска развития рака контрлатеральной молочной железы в процессе медико-генетического консультирования.

Патоморфологическими особенностями РМЖ, ассоциированного с герминальным гаплотипом В (BRCA1), являются инфильтративный протоковый рак (66,7%), уницентричный характер роста (81,7%), 2 степень злокачественности (71,7%), «положительный» рецепторный статус (43,3%), низкий пролиферативный индекс, отсутствие экспрессии гена HER-2/neu (58,3%) и регионального метастазирования (53,3%). Редкие гистологические варианты РМЖ достоверно чаще выявлялись при наличии гаплотипа В (18,3%) по сравнению с BRCA-мутациями (5,3%) ( $p=0,023$ ).

РМЖ, ассоциированный с наличием миссенс-варианта Q356R в гене BRCA1, в 69,2% случаев характеризуется преимущественно «отрицательным» рецепторным статусом в отличие от РМЖ, ассоциированного с полиморфным вариантом N372H в гене BRCA2. Опухоли с «отрицательным» значением экспрессии гена HER-2/neu и вы-

соким индексом пролиферативной активности отмечены в 46,1% и 30,8% случаев, соответственно.

В группе больных РМЖ, ассоциированного с наличием миссенс-варианта N372H в гене BRCA2, в 25% отмечен инфильтративный дольковый рак с уницентрическим характером роста, 2 и 3 степени злокачественности (45% и 40%, соответственно), с наличием раковых эмболов в лимфатических щелях (65%), инвазией лимфатических сосудов (65%) и высокой частотой регионарного метастазирования (65%) по сравнению с TP53-ассоциированным РМЖ ( $p<0,04$ ).

Достоверно более высокие показатели общей 1-, 3- и 5-летней выживаемости отмечаются у носительниц гаплотипа В в гене BRCA1 (100%), миссенс-варианта N372H в гене BRCA2 (100%), а показатели 10-летней общей выживаемости определяют более благоприятный прогноз пациентов по сравнению с носителями делеторных BRCA-мутаций ( $p=0,02$ ).

Основываясь на показателях общей и безрецидивной выживаемости, показано, что наличие гаплотипа В гена BRCA1, миссенс-варианта N372H в гене BRCA2 и отсутствие герминальных мутаций определяет благоприятный прогноз по сравнению с аллельным вариантам Q356R в гене BRCA1 и делеторными BRCA- мутациями ( $p<0,05$ ), а генотипические аллельные BRCA-варианты являются важными прогностическими факторами при раке молочной железы.

## Репродуктивное здоровье в группах генетического риска

Ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения рака молочной железы, не оказывают защитного действия у носителей BRCA мутаций. Jernstrom H. et al., анализируя связь доношенной беременности с числом родов и риском РМЖ в молодом возрасте, показал, что рожавшие женщины-носительницы BRCA мутаций существенно чаще — в 1,7 раза — заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет по сравнению с нерожавшими [53]. Каждая последующая беременность у них связана с возрастанием риска развития РМЖ независимо от временного промежутка между родами. Rebbeck T. et al., не ограничивая выборку по возрасту, показал более высокий риск развития РМЖ у носителей BRCA мутаций, которые не имели детей или родили первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6% составили носители мутаций гена BRCA1 [54]. В исландском исследовании, объединившем только рожавших женщин-носительниц основополагающей мутации 999del5 BRCA2 гена, подтверждено, что каждая последующая беременность и роды повышали риск развития РМЖ [55]. Аналогичное популяционное исследование у носителей «founder mutation» BRCA1 185delAG, 5382insC и BRCA2 6174delT показало, что беременность по сравнению с бездетностью ассоциирована с отсрочкой начала болезни, а грудное вскармливание в течение года и более снижает риск развития РМЖ у носителей мутаций на 40% [56].

Интересные результаты получены в международном многоцентровом исследовании, включившем 1260 женщин-носительниц BRCA мутаций, где показано, что риск РМЖ снижается на 38% у женщин с патологическим BRCA1 генотипом, родивших 4 и более детей, по сравнению с женщинами, не имевшими беременность и роды. В то же время, у носительниц мутаций гена BRCA2 и родивших 2 и более детей риск заболеть РМЖ повышен на 50% по сравнению с бездетными. При этом риск развития заболевания возрастает на 17% с каждой последующей беременностью и сохраняется в течение двух лет после родов на уровне 70% [57]. Исследования последних лет показали, что частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью.

В работе, выполненной в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», изучен вклад молекулярно-генетических факторов в развитие и патогенез РМЖ, диагностированного на фоне беременности у 80 пациенток из семейного госпитального регистра и у 75 больных РМЖ молодого возраста (до 36 лет). Мутации гена BRCA1 выявлены у 17,5% беременных больных РМЖ, тогда как в контрольной группе «молодого» спорадического РМЖ мутации обнаружены лишь в 8% случаев.

### Медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к РМЖ

Критерии включения в группы риска с последующим генетическим тестированием с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или рака яичников

не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа соответствующих национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Европы (Великобритания, Франция, Нидерланды, Германия) [58] и США [59], можно выделить следующие общие моменты.

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования сертифицированными специалистами-генетиками, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (если доступен биологический материал).

2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитываются количество и степень родства заболевших родственников, возраст постановки диагноза, двухстороннее поражение и ПМЗН).

3. Показанием для генетического тестирования пациента является наличие в личном анамнезе: рака яичников, рака молочной железы у женщин в возрасте до 35 лет, двухстороннего РМЖ, рака молочной железы у мужчины, подтвержденное носительство мутаций у родственников.

В некоторых странах (США, Нидерланды) дополнительными критериями являются морфологические особенности РМЖ (трижды негативный рак, редкие гистологические варианты), синдромальная патология, а также этническая принадлежность (евреи Ашкенази) [58, 59].

Дополнительно могут использоваться различные модели для оценки вероятности носительства мутации в гене BRCA1 или BRCA2 (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchester score, Penn II и другие), основанные на семейном онкологическом анамнезе (РМЖ, РЯ, иногда

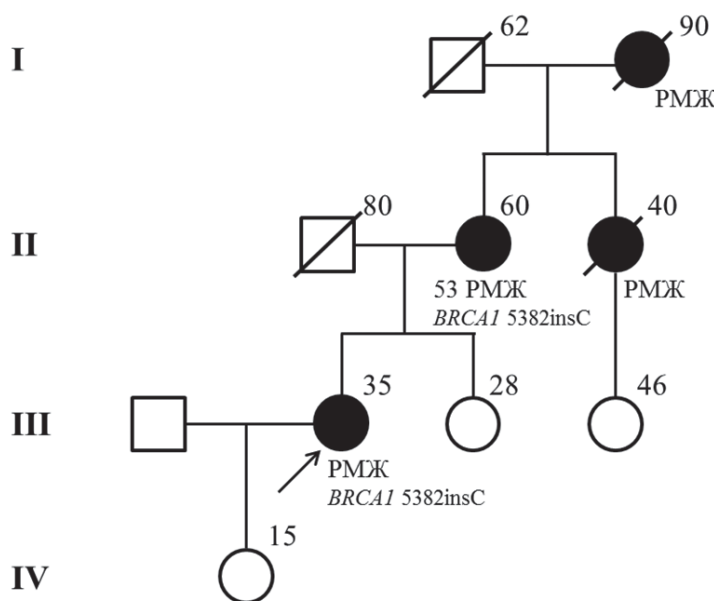


Рис. 4. Пример родословной семьи с наследственным BRCA1-ассоциированным РМЖ

злокачественные новообразования других локализаций).

Классическим примером наследственного BRCA-ассоциированного РМЖ служит родословная семьи, находящейся под наблюдением в медико-генетическом кабинете научно-консультативного отделения НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина (рис. 4).

## Методы профилактики наследственного РМЖ

В связи с развитием за последние 15 лет генетического тестирования, позволяющего идентифицировать пациентов с предрасположенностью к развитию РМЖ и/или РЯ, на первый план выходит необходимость проведения профилактических мероприятий в группах онкологического риска. Вариантами первичной профилактики рака для женщин из группы высокого генетического риска являются лекарственная терапия с использованием тамоксифена или его аналогов, превентивные операции – профилактическая мастэктомия или профилактическая овариоэктомия.

Мировой опыт представлен крупными исследованиями, касающимися снижения риска развития рака контралатеральной молочной железы при использовании тамоксифена. Так, S.A. Narod и соавт. (2000) наблюдали 593 женщины с мутациями генов BRCA1 и BRCA2. Исследователи отметили, что у пациенток, которые принимали тамоксифен в течение 2-4-х лет, риск метастазного РМЖ снижался до 75% [60]. В 2006 г. было опубликовано обновленное случай-контроль-исследование с включением 285 больных билатеральным РМЖ и 751 женщины с односторонним РМЖ с мутациями BRCA. Прием тамоксифена был ассоциирован со снижением риска рака контралатеральной молочной железы на 50% у носителей мутаций BRCA1 и на 58% у носителей мутаций BRCA2. Защитный эффект тамоксифена не наблюдался у женщин, перенесших овариоэктомию [61].

В качестве меры профилактики развития РМЖ может быть использована и овариоэктомия. Так, в проспективном мультицентровом исследовании с включением 1079 женщин выполнение овариоэктомии было связано с сокращением риска развития РМЖ и среди носителей мутаций BRCA1, и в группе носителей мутаций BRCA2, но было более выраженным во второй группе (ОР 0,28; 95% ДИ, 0,08-0,92) [62].

T.R. Rebbeck и соавт. в 2009 г. провели метаанализ 10 исследований, в которых сообщалось о превентивной овариоэктомии среди носителей мутаций BRCA1 и BRCA2. Авторы подтвердили, что выполнение профилактической овариоэктомии связано с существенным сокращением риска развития РМЖ (на 51% в целом) [63].

В исследовании K. Metcalfe и соавт. (2011), включавшем 810 женщин с мутациями BRCA, выполнение овариоэктомии снижало риск развития рака контралатеральной молочной железы на 52% ( $p=0,002$ ) [64].

Тем не менее, на сегодняшний день самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ является профилактическая мастэктомия.

Наиболее масштабные исследования по оценке эффективности профилактических мастэктомий выполнены в клинике Мейо, США, где подобные операции выполняются с 1960 г. L.C. Hartmann и соавт. (1999) опубликовали данные наблюдения 639 женщин с семейной историей заболевания, которым были выполнены двусторонние профилактические мастэктомии. Пациентки были поделены на 2 группы – высокого риска (один или более больных РМЖ родственников, ранний возраст манифестации заболевания, семейная история рака яичников, двустороннего РМЖ или РМЖ у мужчин) и среднего (остальные женщины с отягощенным РМЖ семейным анамнезом). В качестве контрольной группы исследовались сестры пациенток группы высокого риска. Медиана периода наблюдения составила 14 лет. Снижение риска развития болезни при двусторонней профилактической мастэктомии в группе со средним риском (расчет производился с использованием модели Гейла) составило 89,5% ( $p<0,001$ ), в группе с высоким риском – 90-94%. Средний возраст пациенток на момент выполнения операции составил 42 года [65].

Исследовательская группа PROSE (Prevention and Observation of Surgical End Points) из США также оценивала риск развития рака после профилактической мастэктомии. Количество случаев развития РМЖ сравнивалось между группой 105 носителей мутаций BRCA1 или BRCA2, перенесших превентивную двустороннюю мастэктомию, и группой 378 носителей мутаций, подвергшихся наблюдению. РМЖ в первой группе был диагностирован в двух случаях (1,9%), во второй – у 184 женщин (48,7%) при медиане наблюдения 6,4 года. Таким образом, билатеральная профилактическая мастэктомия сократила риск развития болезни приблизительно на 90% [66].

В литературе представлено большое количество исследований, свидетельствующих о сокращении риска развития метастазного РМЖ при выполнении мастэктомии с профилактической целью.

Так, в работе S.K. McDonnell и соавт. (2001) из клиники Мейо эффективность контралатеральной профилактической мастэктомии у 388 больных РМЖ репродуктивного периода (моложе 50 лет) из семей, в которых наблюдался РМЖ и/или рак яичников, оценена в 94,4%. При этом у 357 больных в менопаузе (старше 50 лет) снижение риска развития болезни составило 96,0% [67].

Опубликованные в 2009 г. данные 10 европейских центров по наблюдению 550 женщин, перенесших профилактические мастэктомии, также подтверждают высокую эффективность подобных операций [68].

Вероятность развития РМЖ после контралатеральной профилактической мастэктомии по данным различных исследований составляет от 0,4% [69] - 0,5% случаев (медиана наблюдения 17,3 года) [70, 71] до 1,1% (медиана наблюдения 10 лет) [67].



## Список литературы

1. Lynch H.T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun. – Vol. 19(6):1723-31. doi: 10.1245/s10434-012-2256-z.
2. Petra van der Groep, Elsken van der Wall, Paul J. van Diest. Pathology of hereditary breast cancer // *Cell. Oncol. (Dordr.)*. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 71-88.
3. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. – Москва: Медицина, 2004. – С.125-156.
4. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии. Молекулярная биология. 2008. – Том 42. – №5. – С.772-785.
5. ESMO Clinical Practice Guidelines on BRCA in breast cancer includes chapters on referral for BRCA testing, mutation detection, risk reduction options, breast cancer risk modifiers, and breast cancer treatment in BRCA carriers. J. Balmana, O. Diez, I.T. Rubio, F. Cardoso // *Ann Oncol* 2011. – Vol.22 (Suppl 6): vi31-vi34.
6. Walb T., Casadei S., Coats K. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer // *JAMA*. – 2006. – Vol.295. – P. 1379-88.
7. Deng C.X. & Wang R.-H. Roles of BRCA1 in DNA damage repair: a link between development and cancer // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol.12. – P.113-123.
8. Sankaran S., Starita L.M., Simons A.M. et al. Identification of domains of BRCA1 critical for the ubiquitin-dependent inhibition of centrosome function // *Cancer Res.* – 2006. – Vol.66(8). – P. 4100-4107.
9. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumors // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol.4. – P.814-819.
10. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer // *Hum. Pathol.* – 2005. – Vol. 36. – P. 861-870.
11. Артамонов В.В., Михайленко Д.С., Любченко Л.Н., Немцова М.В., Залетаев Д.В. Системы ДНК-маркеров для проспективной диагностики высокого риска развития рака молочной железы // В кн. «Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний» под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева – Москва 2009, Издательство «Медицина», С. 318-348.
12. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol.72. – P. 1117-1130.
13. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers // *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet.* – 1994. – Vol.343. – P. 692-5.
14. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol.62. – P. 676-689.
15. Adami H.O., Bergstrom R. and Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study // *Cancer.* – 1985. – Vol.55. – P. 643-647.
16. Broët P., de la Rochefordière, Scholl S.M. et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.1578-1583.
17. Verboog L.C., Brekelmans C.T., Seynaeve C. et al. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2000b. – Vol.83. – P.384-386.
18. Robson M., Levin D., Federici M. et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol.91. – P.2112-2117.
19. Pierce L.J., Strawderman M., Narod S.A. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P. 3360-3369.
20. Chappuis P.O., Kapusta L., Begin L.R. et al. Germline BRCA1/2 mutations and p27kip1 protein levels independently predict outcome after breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000b. – Vol. 18. – P. 4045-4052.
21. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (35). – P.5887-5892.
22. Begg C., Haile R.W., Borg A. et al. Variation of Breast Cancer Risk Among BRCA1/2 Carriers // *JAMA*. – 2008. – Vol.299. – P.34-38.
23. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика [диссертация]. Москва 2009: РОНЦ им.Н.Н.Блохина (РАМН).
24. Thorlacius S., Sigurdsson S., Bjarnadottir H. et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol.60. – P. 1079-1084.
25. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol.94(18). – P. 1365-1372.
26. Friedman L.S., Gayther S.A., Kurosaki T. et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol.60. – P. 313-319.
27. Haraldsson K., Loman N., Zhang Q.X. et al. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 1367-1371.
28. Csokay B., Udvarhelyi N., Sulyok Z. et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 995-998.

29. Sverdlov R.S., Barsback I., Bar Sade R.B. et al. Genetic analyses of male breast cancer in Israel // *Genet. Test.* – 2000. – Vol.4. – P. 313-317.
30. Kwiatkowska E., Teresiak M., Lamperska K.M. et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population // *Hum. Mutat.* – 2001. – Vol.17. – P. 73.
31. Basham V.M., Lipscombe J.M., Ward J.M. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2002. – Vol. 4. – R2.
32. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1480-1490.
33. Ottini L., Masala G., D'Amico C. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 342-347.
34. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, Falchetti M, Zanna I, Saieva C, Masala G, Bianchi S, Manoukian S, Barile M, Peterlongo P, Varesco L, Tommasi S, Russo A, Giannini G, Cortesi L, Viel A, Montagna M, Radice P, Palli D. *Breast Cancer Res Treat.* – 2012(Jul). – Vol. 134(1):411-8. doi: 10.1007/s10549-012-2062-0. Epub. 2012. Apr. 18.
35. Boyd J., Rbei E., Federici M.G. et al. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1999. – Vol. 53(1). – P. 87-91.
36. Szabo C.J., King M.C. Population genetics of BRCA1 and BRCA2 // *Am J Hum Genet.* – 1997. – Vol. 60. – P.1013-1020.
37. Грудина НА, 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; 41(3): 405-10.
38. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О., Сидоров С.В., Францкевич О.З., Коваленко С.П. BRCA1 и BRCA2 мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сибирский Онкологический Журнал* 2010, 5: 32-5.
39. Loginova A.N., Pospelkova N.I., Lyubchenko L.N. et al. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. *Bull Exp Biol Med.* – 2003. – Vol.136. – P.276-278.
40. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н., Кадошникова В.В., Панищева Л.А., Трофимов Д.Ю., Ребриков Д.В. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок // *Уральский Медицинский Журнал.* – 2011. – Т. 3. – С.69-73.
41. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet* 1997. – Vol. 60. – P.1239-1242.
42. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и соавт. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). *Молекулярная биология* 2007; 41. – С.37-42.
43. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 298. – P.258-263.
44. Chenevix-Trench G., Milne R.L., Antoniou A.C. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA) // *Breast Cancer Res.* – 2007. – Vol. 9(2). – P.104-109.
45. Johnson N., Fletcher O., Palle C. et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – Vol.16. – P.1051-1057.
46. Baynes C., Healey C.S., Pooley K.A. et al. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk // *Breast Cancer Res.* – 2007. – Vol. 9. – R27.
47. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature.* – 2007. – Vol. 447(7148). – P. 1087-1093.
48. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.Н., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы // *Мед генет.* – 2002. – 1(6). – С. 254-261.
49. Palli D., Falchetti M., Masala G. et al. Association between the BRCA2 N372H variant and male breast cancer risk: a population-based case-control study in Tuscany, Central Italy // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol.7. – P. 170.
50. Auranen A., Spurdle A.B., Chen X. BRCA2 Arg372 His polymorphism and epithelial ovarian cancer risk // *Int J Cancer.* – 2003. – Vol.103. – P. 427-430.
51. Healey C.S., Dunning A.M., Teare M.D. et al. A common variant in BRCA2 is associated with both breast cancer risk and prenatal viability // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 362-364.
52. Hugbe D., Ginolthac S., Coupret A. Common BRCA2 variants and modification of breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol.14(1). – P.265-267.
53. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P. et al. Pregnancy and risk of early onset breast cancer in carriers of BRCA 1 and BRCA 2 // *Lancet.* – 1999. – Vol.354. – P. 1846-1850.
54. Rebbeck T.R., Wang Y., Kantoff P.W. et al. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61. – P. 5420-5424.

55. Tryggvadottir L, Olafsdottir E, Gudlaugsdottir S. *et al.* BRCA 2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk // *Breast Cancer Res.* – 2003. – Vol.5. – P. 121-128.
56. King M, Marks J, Mandell J. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science.* – 2003. – Vol.302. – P. 643-646.
57. McLaughlin J, Risch H, Lubinski *et al.* Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P. 26-34.
58. Сытенкова К.В. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы [диссертация] Москва – 2012: РОНЦ им.Н.Н.Блохина (РАМН).
59. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
60. Narod SA, Brunet JS, Gbadirian P. *et al.* Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study // *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet.* – 2000. – Vol. 356 (9245). – P.1876-1881.
61. Gronwald J, Tung N, Foulkes W.D. *et al.* Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118, N 9. – P. 2281-2284.
62. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM. *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study // *J Clin Oncol.* – 2008.– Vol.26 (8). – Vol. P.1331-1337.
63. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101(2). – P.80-87.
64. Metcalfe K, Gershman S, Lynch H.T. *et al.* Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, N 9. – P.1384-1392.
65. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 2. – P.77-84.
66. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch H.T. *et al.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group // *J. Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (6). – P.1055-1062.
67. McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L. *et al.* Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, N 19. – P. 3938-3943.
68. Evans D.G., Baildam A.D., Anderson E. *et al.* Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres // *J Med Genet.* – 2009. – Vol. 46 (4). – P.254-258.
69. Goldflam K, Hunt K.K., Gershenwald J.E. *et al.* Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101, N 9. – P. 1977-1986.
70. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer / Boughey J.C., Hoskin T.L., Degnim A.C. *et al.* // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17, N 10. – P. 2702-2709.
71. Herrinton L.J., Barlow W.E., Yu O. *et al.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 19. – P. 4275-4286.