

Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска

М.А. Золотых^{✉1}, А.И. Билялов^{1,2}, А.И. Нестерова^{1,3}, А.М. Гимранов³, Ю.В. Филина¹, А.А. Ризванов¹, Р.Р. Мифтахова¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия

Аннотация

Определение рисков развития онкологических заболеваний (ОЗ) позволило выстроить череду диагностических тестов для улучшения выявляемости и снижения смертности от наиболее распространенных форм ОЗ, включая рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта. Наряду с общепопуляционным риском развития конкретных форм ОЗ все чаще обсуждается внедрение показателя индивидуального риска, учитывающего генетические особенности отдельного пациента, его персональный медицинский анамнез, образ жизни и другие факторы, влияющие на риск развития заболевания. Для РМЖ первые математические модели расчета индивидуального риска построены на оценке антропометрических данных, гормонального статуса и семейного онкологического анамнеза. Открытие роли генов *BRCA1* и *BRCA2* в развитии РМЖ и накопление данных популяционных исследований способствовали внедрению информации о генетической предрасположенности в математические модели. Тенденцией последнего десятилетия является интеграция полигенного компонента в схему расчета индивидуального риска развития заболевания. В данном обзоре мы провели анализ существующих моделей, оценили их релевантность для отдельных групп пациентов, изучили тенденции развития методов молекулярно-генетической диагностики РМЖ и определения персонального риска развития заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, индивидуальный риск развития онкологических заболеваний, генетические факторы, *BRCA1*, *BRCA2*, кумулятивный риск, полигенные модели оценки риска

Для цитирования: Золотых М.А., Билялов А.И., Нестерова А.И., Гимранов А.М., Филина Ю.В., Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р. Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска. Современная Онкология. 2023;25(2):190–198. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202110

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Breast cancer: genetic personal risk factors: A review

Mariya A. Zolotykh^{✉1}, Airat I. Bilyalov^{1,2}, Alfiya I. Nesterova^{1,3}, Albert M. Gimranov³, Yulia V. Filina¹, Albert A. Rizvanov¹, Regina R. Miftakhova¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russia

Abstract

Determination of cancer risk factors allow us to develop diagnostics tests that improved identification and reduced the rate of mortality of most frequent cancer diseases including breast cancer, prostate cancer, gastrointestinal tumors. Today individual risk of breast cancer considers personal genetics, medical history of patient, lifestyle, and a number of additional factors. Calculation of the first mathematical models for breast cancer risk assessment included anthropometric data, hormonal status, and family history of cancer. The discovery of *BRCA1* and *BRCA2* genes' role in the development of breast cancer and the accumulation of data from population studies contributed to the introduction of the genetic component into mathematical models. The trend of the last decade is the integration of the polygenic component into the scheme for calculating the individual risk of breast cancer. In this review, we have analyzed existing models, assessed their relevance for certain groups of patients, studied the trends in the development of methods for molecular genetic diagnosis of breast cancer and determining the personal risk of developing the disease.

Keywords: hereditary breast cancer, individual cancer risk, genetic factors, *BRCA1*, *BRCA2*, cumulative risk, polygenic risk models

For citation: Zolotykh MA, Bilyalov AI, Nesterova AI, Gimranov AM, Filina YuV, Rizvanov AA, Miftakhova RR. Breast cancer: genetic personal risk factors: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):190–198. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202110

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Золотых Мария Александровна** – мл. науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: MAZolotykh@kpfu.ru; ORCID: 0000-0003-2473-5514; SPIN-код: 2591-7350

Билялов Айрат Ильдарович – преподаватель каф. морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, врач-онколог центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bilyalovair@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395; SPIN-код: 6474-9570

✉**Mariya A. Zolotykh** – Res. Assist., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: MAZolotykh@kpfu.ru; ORCID: 0000-0003-2473-5514; SPIN code: 2591-7350

Airat I. Bilyalov – Lecturer, Kazan (Volga Region) Federal University, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: bilyalovair@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395; SPIN code: 6474-9570

Рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным видом онкологического заболевания (ОЗ) у женщин в России и в мире: кумулятивный риск развития заболевания к 79 годам составляет 7,08 и 6,12% соответственно [1].

Целый ряд клинических наблюдений, исследований в области клеточной и молекулярной онкологии способствовал разработке шкал оценки, позволяющих определять персональный риск развития ОЗ, влиять на выбор схемы терапии, выработать индивидуальные рекомендации по профилактике и диагностике заболевания. Генетическое профилирование позволяет оценить предрасположенность к РМЖ, в особенности у женщин с положительным семейным анамнезом, что дает возможность более прицельно и в более раннем возрасте проводить скрининг для носителей риск-ассоциированных вариантов.

Факторы риска развития РМЖ

При анализе персонального и семейного анамнеза пациентов с РМЖ определены основные факторы, способствующие увеличению риска заболевания:

- возраст: по данным Международного агентства по изучению рака заболеваемость РМЖ составляет от 1,5 случая в возрасте 20–24 лет до 421,3 случая к 75–79 годам на 100 тыс. женщин [1];
- пол: общее количество случаев РМЖ у мужчин составляет не более 0,8% в общей структуре заболеваемости [1];
- наличие анамнеза РМЖ: рак одной молочной железы в анамнезе увеличивает вероятность второго первичного рака в контралатеральной молочной железе приблизительно в 2 раза по сравнению с общей популяцией [2];
- тканевые и клеточные аномалии: дольковая карцинома *in situ* и пролиферативные изменения с атипией представляют собой весомый фактор риска развития РМЖ [3];
- плотная структура ткани молочной железы увеличивает риск развития РМЖ [3];
- репродуктивные факторы: менархе до 12 лет, первые роды после 30 лет, отсутствие беременностей и родов в анамнезе, менопауза после 55 лет повышают риск развития РМЖ [4];
- гормональные препараты: прием гормональных препаратов в менопаузе и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе повышают риск развития гормон-позитивных подтипов РМЖ [5];
- семейный анамнез РМЖ и генетические факторы риска: эпидемиологические исследования сообщают о 1,8-кратном риске РМЖ в семьях с одним родственником первой степени с диагностированным заболеванием,

2,93-кратном риске – при наличии двух, 3,9-кратном риске – трех и более родственников [6];

- показатели риска РМЖ могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности: так, представительницы субэтнической группы евреев-ашкенази обладают повышенным риском развития заболевания [7];
- употребление алкоголя и курение: умеренное употребление алкоголя увеличивает риск ОЗ в 1,04–1,61 раза. Курение также увеличивает риск развития РМЖ: более того, отмечена более высокая смертность от заболевания среди активных курильщиков [5, 8, 9];
- прохождение лучевой терапии на область грудной клетки в раннем возрасте также увеличивает риск развития РМЖ более чем в 4 раза [10].

Стоит отметить, что степень ассоциации ряда факторов с заболеваемостью РМЖ остается открытой для научной дискуссии. В вопросе влияния приема оральных контрацептивов (ОК) на риски развития РМЖ существуют две противоположные точки зрения [11]. В исследовании P. Marchbanks и соавт. на основании анализа 5982 женщин с РМЖ и 5956 контрольных образцов не выявлено корреляции между приемом ОК и риском развития РМЖ [12]. В свою очередь в исследовании L. Mørch и соавт. на основании анализа 9101 случая РМЖ и данных 1 797 932 женщин в Дании в возрасте от 15 до 49 лет выявлено, что группа пациентов, принимающих ОК, обладала более высоким индивидуальным риском развития РМЖ по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими гормональные препараты. Относительный риск составлял 1,20 в группе принимавших ОК, при этом показатель риска для женщин, использовавших препараты менее одного года, составлял 1,09 и 1,38 при приеме ОК более 10 лет [13]. В ряде исследований, в которых проводился анализ меньших выборок пациентов, пришли к выводу, что кроме факта применения ОК и длительности приема критичны показатели состава препаратов, возраста начала приема препаратов и гормональный статус пациентов. Можно предположить, что вовлеченность описанных факторов и приводит к противоречивости статистических данных и выводов популяционных исследований.

Генетические факторы повышенного риска РМЖ

Согласно различным литературным источникам положительный семейный анамнез имеют от 15 до 30% пациентов с РМЖ [14]. В среднем от 5 до 10% случаев считаются наследственными, из которых в 4–5% присутствуют патогенные мутации в генах высокой пенетрантности, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [14].

Информация об авторах / Information about the authors

Нестерова Альфия Ирековна – зав. отд.-нием химиотерапии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, рук. отд. трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: Alfikhasanova@kpfu.ru; SPIN-код: 5369-0797

Гимранов Альберт Минусгаитович – зав. отд.-нием маммологии и пластической хирургии №4 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: gimrash@gmail.com

Филина Юлия Викторовна – науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: julia.v.filina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1853-8365; SPIN-код: 5961-6298

Ризванов Альберт Анатольевич – д-р биол. наук, проф., чл.-кор. АН РТ, дир. Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: rizvanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9427-5739; SPIN-код: 7031-5996

Мифтахова Регина Рифкатовна – Ph.D. (биологические науки), доц. каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ст. науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: regina.miftakhova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6686-1968; SPIN-код: 7078-9370

Alfiya I. Nesterova – Department Head, Kazan (Volga Region) Federal University, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal. E-mail: Alfikhasanova@kpfu.ru; SPIN code: 5369-0797

Albert M. Gimranov – Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal. E-mail: gimrash@gmail.com

Yulia V. Filina – Res. Officer, Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: julia.v.filina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1853-8365; SPIN code: 5961-6298

Albert A. Rizvanov – D. Sci. (Biol.), Prof., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: rizvanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9427-5739; SPIN code: 7031-5996

Regina R. Miftakhova – Ph.D., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: regina.miftakhova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6686-1968; SPIN code: 7078-9370

Наследственный РМЖ и рак яичников предполагает при диагностировании нескольких случаев заболевания в семье по одной из линий. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии генетическое тестирование для пациента с РМЖ может быть рекомендовано в случае соответствия одному или более из перечисленных ниже критериев [15].

- Случай выявления патогенной мутации в *BRCA1*, *BRCA2* или других РМЖ-ассоциированных генах у одного из членов семьи.
- Любые случаи РМЖ, диагностированного в возрасте до 45 лет.
- Случаи РМЖ, диагностированного в возрасте от 46 до 50 лет при наличии:
 - первично-множественного или билатерального РМЖ у пациента;
 - одного и более случаев РМЖ у родственников 1, 2 и 3-й степени любого возраста по одной из линий в семейном анамнезе;
 - одного и более случаев рака предстательной железы высокой степени злокачественности у родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий в семейном анамнезе;
 - незнания или ограниченной информации о семейном анамнезе;
 - случая трижды-негативного подтипа РМЖ, диагностированного в возрасте до 60 лет.
- Случаи РМЖ, диагностированные в любом возрасте при наличии:
 - рака яичников у пациента;
 - одного или более родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий с РМЖ, диагностированным в возрасте до 50 лет, рака яичников, рака поджелудочной железы, метастатического рака предстательной железы, случаев мужского РМЖ;
 - двух случаев РМЖ у родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий в любом возрасте;
 - принадлежности к субэтнической группе евреев-ашкенази.
- РМЖ у мужчин.

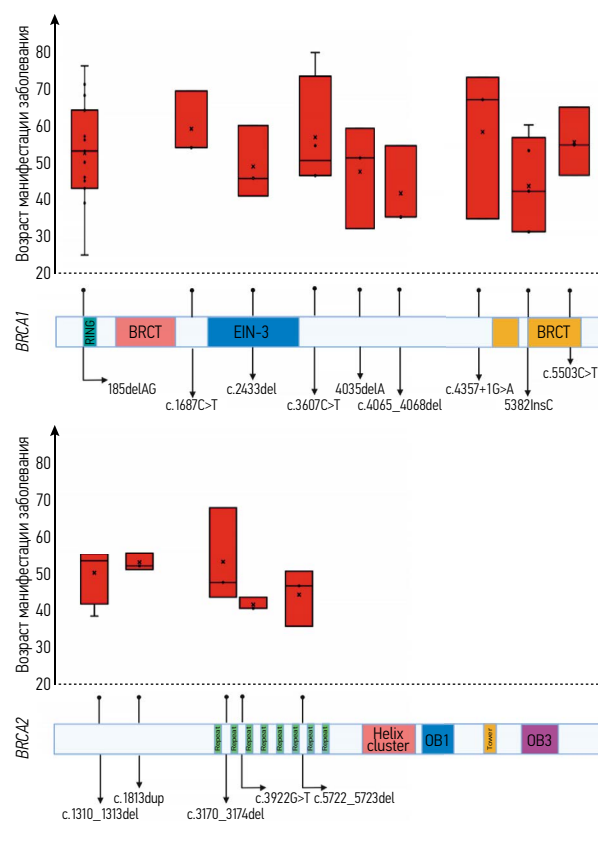
Вклад генетических факторов в развитие заболевания характеризуется степенью пенетрантности ассоциированных с заболеванием генов. В медицинской генетике понятие пенетрантности определяется долей лиц с генетической мутацией, у которых проявляются клинические симптомы заболевания. Так, мутации в генах высокой пенетрантности связаны с более чем 4-кратным риском развития РМЖ по сравнению с общепопуляционным риском (суммарный риск более 30%), в то время как патогенные варианты в генах умеренной пенетрантности сообщают о 2–4-кратном риске по сравнению с общей популяцией. К категории низкопенетрантных относят гены, связанные с менее чем 2-кратным риском развития заболевания или при недостаточности сведений об их вкладе в развитие заболевания. При этом благодаря накоплению клинической информации и публикации результатов новых исследований список низкопенетрантных генов непрерывно дополняется.

Гены высокой пенетрантности

Наиболее высокий риск развития РМЖ сопряжен с генами высокой пенетрантности, которая определяется более чем 5-кратным увеличением риска развития ОЗ по сравнению с общей популяцией. К таким генам относят *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1* (для долькового типа карцином), *PTEN*, *STK11* (*LKB1*). Краткая характеристика данных генов приведена в табл. 1 [16, 17].

Среди патогенных вариантов наиболее известны так называемые фаундерные мутации в гене *BRCA1* 185delAG, 5382insC, 300T>G, а также распространенные среди европейской популяции делеции 2080delA, 4153delA, c.3700_3704delGTAAG, c.3756_3759delGTCT [18–20]. Мутация 6174delT – наиболее распространенный патогенный вариант в гене *BRCA2*. Риск развития РМЖ не иден-

Рис. 1. Локализация и средний возраст манифестации заболевания среди носителей патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* (на основании анализа данных 15 210 образцов пациентов с РМЖ, GENIE Cohort v12.1-public).
Fig. 1. Localization and mean age of disease onset in carriers of pathogenic variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes (based on the analysis of data from 15.210 samples of patients with breast cancer (BC), GENIE Cohort v12.1-public).



тичен для всех носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и может варьировать за счет аллельной гетерогенности, генов-модификаторов, гормональных факторов и окружающей среды. Распределение патогенных вариантов в структуре генов *BRCA1* и *BRCA2* и возраст манифестации заболевания среди пациентов-носителей мутаций представлены на рис. 1.

Ген *TP53* кодирует один из важнейших транскрипционных факторов – белок p53, участвующий в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Наследственные мутации *TP53* сопряжены с повышенным риском развития многих ОЗ, включая РМЖ. При этом частота соматических мутаций в *TP53* выше среди базального подтипа РМЖ. Опухоли с мутациями в гене *TP53* характеризуются более агрессивным подтипом, резистентностью к химио- и радиотерапии. Генетические нарушения в гене *STK11* связаны с развитием опухолей желудочно-кишечного тракта, реже – других ОЗ. В ряде публикаций сообщается о взаимосвязи эстроген-положительного и HER2-отрицательного РМЖ в семьях с мутациями в *STK11* [25]. Патогенные генетические варианты в гене фермента фосфатазы *PTEN* ассоциированы с риском развития многих ОЗ, включая колоректальный рак, рак почки и меланому. Мутации промоторного региона гена *PTEN* ассоциированы со значительным риском развития РМЖ, рака эндометрия и щитовидной железы [26]. Генетические нарушения в гене *CDH1* ассоциированы с риском развития долькового РМЖ [24]. Патогенные мутации в гене *PALB2* выявляются в 1–2% случаев РМЖ, при этом риск возникновения РМЖ возрастает в среднем в 3 раза у женщин до 50 лет. Гомозиготные патогенные мутации *PALB2* вызывают анемию Фанкони типа N и приводят к более высокой частоте детских ОЗ [27].

Таблица 1. Гены высокой пенетрантности, ассоциированные с наследственным РМЖ (на основании анализа 10 публикаций)
Table 1. High penetrance genes associated with hereditary BC (based on the analysis of 10 articles)

Ген	Синдром	Риск развития РМЖ	Другие ассоциированные ОЗ
<i>BRCA1</i>	Наследственный рак яичников и молочных желез	До 72% [15, 18]	Рак яичников и маточных труб, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей, меланома
<i>BRCA2</i>	Наследственный рак яичников и молочных желез	До 69% [18, 19]	Рак яичников и маточных труб, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей, меланома
<i>TP53</i>	Синдром Ли-Фраумени	80–90% [20, 21]	Саркома, опухоли головного мозга, аденокарциномы, бронхоальвеолярный рак легких
<i>PTEN</i>	Синдром множественных гамартом (синдром Коудена)	67–85% [22]	Немедуллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, рак мочеполовой системы
<i>CDH1</i>	Наследственный диффузный рак желудка	39–52% [23, 24]	Диффузный рак желудка, колоректальный рак
<i>STK11</i>	Синдром Пейтца-Иегерса	32% к 60 годам [25]	Рак желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник), рак поджелудочной железы

Гены умеренной и низкой пенетрантности

К генам умеренной пенетрантности, ассоциированным с развитием РМЖ, относят *ATM* и *CHEK2*, *RAD51*, участвующие в репарации двунитевых разрывов ДНК, ген-модификаторы *BRCA1* и *BRCA2* – *BRIP1* (*BACH1*) и *PALB2* (*FANCN*), ген белка-участника MRN-комплекса *NBN*, ген нейрофибромина *NF1* (табл. 2). Мутации в генах умеренной пенетрантности встречаются в 2–5% РМЖ и могут увеличивать вероятность развития РМЖ в 2–4 раза. Существует мнение, что некоторые мутации в генах умеренной пенетрантности, в частности *PALB2* и *CHEK2*, могут обуславливать настолько же высокий риск РМЖ для женщин с положительным семейным анамнезом, как и мутации в генах высокой пенетрантности. Поэтому генетическое тестирование этих генов может иметь такое же клиническое значение, как и в случае *BRCA1* и *BRCA2* [14, 17]. Патогенные варианты в гене *CHEK2* наблюдаются у 2% населения и по сравнению с другими генами умеренной пенетрантности наиболее часто встречаются у пациентов с РМЖ [36]. У пациентов с РМЖ при отрицательном анамнезе мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* доля мутаций в гене *CHEK2* может достигать 5%. При этом в семьях со случаями мужского РМЖ данный показатель составляет 13,5%. Одна из наиболее распространенных – возникшая на территории Восточной Европы фаундерная мутация 1100delC – нарушает процесс фосфорилирования *BRCA1*, что приводит к остановке репарации поврежденной ДНК. Мутация 1100delC определяет 2-кратный риск возникновения РМЖ у женщин и 10-кратный у мужчин. Кумулятивного повышения риска для носителей мутаций в генах *CHEK2* и *BRCA1* или *BRCA2* не происходит, вероятно, из-за перекрывающего влияния на репарацию ДНК [37–40]. Мутации в гене протеинкиназы *ATM* обуславливают 2-кратный риск развития РМЖ, для женщин старше 50 – 5-кратный [28, 41]. Ген *BRIP1* (*BRCA1*-interacting protein 1) впервые описан как ген предрасположенности к РМЖ в 2006 г. [41]. В ряде исследований также доказано, что мутации в этом гене могут стать причиной развития не только РМЖ, но и рака шейки матки, рака яичников [29] и рака предстательной железы [42]. Патогенные мутации в гене *BARD1* определяют 2-кратное увеличение риска развития РМЖ [30]. Согласно литератур-

Таблица 2. Гены умеренной пенетрантности, ассоциированные с наследственным РМЖ [28–35]
Table 2. Moderate penetrance genes associated with hereditary BC [28–35]

Ген	Функция белка	Риск развития РМЖ, %	Гомозиготный фенотип
<i>ATM</i>	Репарация ДНК, регуляция <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i>	17–52	Атаксия-телеангиэктазия
<i>BARD1</i>	Взаимодействует с N-концевой областью <i>BRCA1</i> – RING-доменом	>20	Базальный тип РМЖ
<i>BRIP1</i> (<i>BACH1</i>)	Взаимодействует с C-терминальным доменом <i>BRCA1</i> (BRCT)	<20	Анемия Фанкони, без увеличения числа случаев детской онкологии
<i>CHEK2</i>	Регуляция клеточного цикла, стабилизирует p53 и взаимодействует с <i>BRCA2</i>	29–37	Неизвестен, предположительно приводит к выкидышу на ранних сроках беременности
<i>NBN</i>	Компонент MRN-комплекса	23	Синдром Ниймеген
<i>NF1</i>	Негативная регуляция Ras-опосредованного пути передачи сигнала	26	Нейрофиброматоз I типа
<i>PALB2</i> (<i>FANCN</i>)	Координация <i>BRCA2</i> в ядерном матриксе	33–58	Анемия Фанкони, увеличение числа случаев детской онкологии
<i>RAD51D</i>	Репарация ДНК	15–40	Анемия Фанкони

ным данным мутации в гене *RAD51C* у пациентов с РМЖ и раком яичников в семейном анамнезе присутствуют в 1,3%, значительно реже – в семьях с РМЖ. Ген *RAD51* кодирует белок, участвующий в репарации двунитевых разрывов ДНК. У млекопитающих идентифицировано семь паралогов *RAD51*: *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2*, *XRCC3*, *DNC1*. Взаимосвязь *RAD51C* с риском развития рака яичников и РМЖ побудила исследователей к оценке риска, сообщаемого носителям мутаций в генах-гомологах. Так, по результатам исследований, относительный риск патогенных вариантов в гене *RAD51D* составляет 6,30 для рака яичников и 1,32–6,97 – для РМЖ. Однако вопрос о сообщаемом риске на сегодняшний день остается спорным [31, 41]. Гены *MRE11*, *RAD50* и *NBN* ассоциированы с умеренным риском развития РМЖ, рака яичников, колоректального рака, рака желудка и предстательной железы, лейкемии и меланомы [32]. Метаанализ 4 исследований, включающих 4178 женщин, показал, что носительство мутаций в *NF1* сообщает 3-кратный риск развития РМЖ [33].

Патогенные мутации в известных генах высокой и средней пенетрантности объясняют 10–15% случаев наследственного РМЖ, что ставит современную науку перед необходимостью идентифицировать новые генетические варианты предрасположенности к данному заболеванию. Некоторые случаи РМЖ обусловлены мутациями в генах с низкой пенетрантностью. Подобное воздействие генетических факторов может быть описано полигенными моделями, определяющими риск развития РМЖ. Идентификация мутаций в таких генах на сегодняшний день является актуальной задачей для улучшения понимания вклада генетических факторов в оценке кумулятивного риска развития РМЖ [35, 41].

Модели предсказания индивидуального риска развития РМЖ

В существующих математических моделях оценки индивидуального риска РМЖ учитывают целый комплекс факторов, включая показатели индекса массы тела, страны проживания, гормональный статус, сопутствующий медицинский и семейный анамнез, этническую принадлежность

Таблица 3. Относительный 10-летний риск развития РМЖ и яичников для здоровых носителей мутации в генах *BRCA1/2* на основании 18 432 наблюдений
Table 3. Relative 10-year risk of BC and ovarian cancer for healthy carriers of the *BRCA1/2* gene mutation based on 18.432 observations

Риск развития РМЖ в зависимости от возраста, %:										
Текущий возраст, лет	30		40		50		60		70	
	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ
<i>Для носителей мутаций в гене BRCA1</i>										
20	1,8	1,4–2,2	12	9,5–14	29	24–35	44	37–52	54	46–63
30	–	–	10	8,2–13	28	23–24	44	36–52	54	45–63
40	–	–	–	–	20	16–25	38	31–45	49	41–58
50	–	–	–	–	–	–	22	18–27	37	30–44
60	–	–	–	–	–	–	–	–	19	15–24
<i>Для носителей мутаций в гене BRCA2</i>										
20	1	0,78–1,4	7,5	5,8–9,8	21	17–26	35	28–42	45	38–53
30	–	–	6,6	5,1–8,6	20	16–26	35	28–42	45	38–53
40	–	–	–	–	15	12–19	30	24–36	42	34–49
50	–	–	–	–	–	–	18	15–22	32	26–38
60	–	–	–	–	–	–	–	–	17	14–20

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Существующие модели оценки кумулятивного риска развития РМЖ и рака яичников
Table 4. Current models for assessing the cumulative risk of BC and ovarian cancer

Модель	Год	Персональные данные	Гормональный статус	Персональный медицинский анамнез	Семейный анамнез	Этническая принадлежность	Образ жизни	Генетические факторы
Gail	1989	Возраст	Возраст менархе	Предшествующие биопсии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Нет	Нет
Claus (eClaus)	1991	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Частота аллеля гена высокого риска/ <i>BRCA1</i>
BRCAPRO	1997	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>
IBIS (Tyrer-Cuzick)	2004	Возраст, рост, масса тела Страна проживания (Великобритания, Словения, Швеция)	Возраст менархе, менопаузальный статус	Предшествующие биопсии и гистологический результат, плотность ткани молочных желез, рак яичников в анамнезе, прием гормонозаместительной терапии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Нет	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , «ген низкой пенетрантности»*
BOADICEA	2004	Возраст, страна проживания	Возраст менархе, менопаузальный статус	Маммографическая плотность ткани молочной железы, эндометриоз, овариэктомия, мастэктомия, РМЖ (в том числе контралатеральный), рак яичников, рак поджелудочной железы, прием гормонозаместительной терапии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Употребление алкоголя, индекс массы тела, прием гормональных контрацептивов	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>ATM</i> + 313 ОНП
BCSC	2008	Возраст, рост, масса тела	Нет	Данные маммографии, доброкачественные заболевания молочной железы	Нет	Да	Нет	Нет

*Гипотетический ген предрасположенности к РМЖ, наследуемый по аутосомно-доминантному типу.

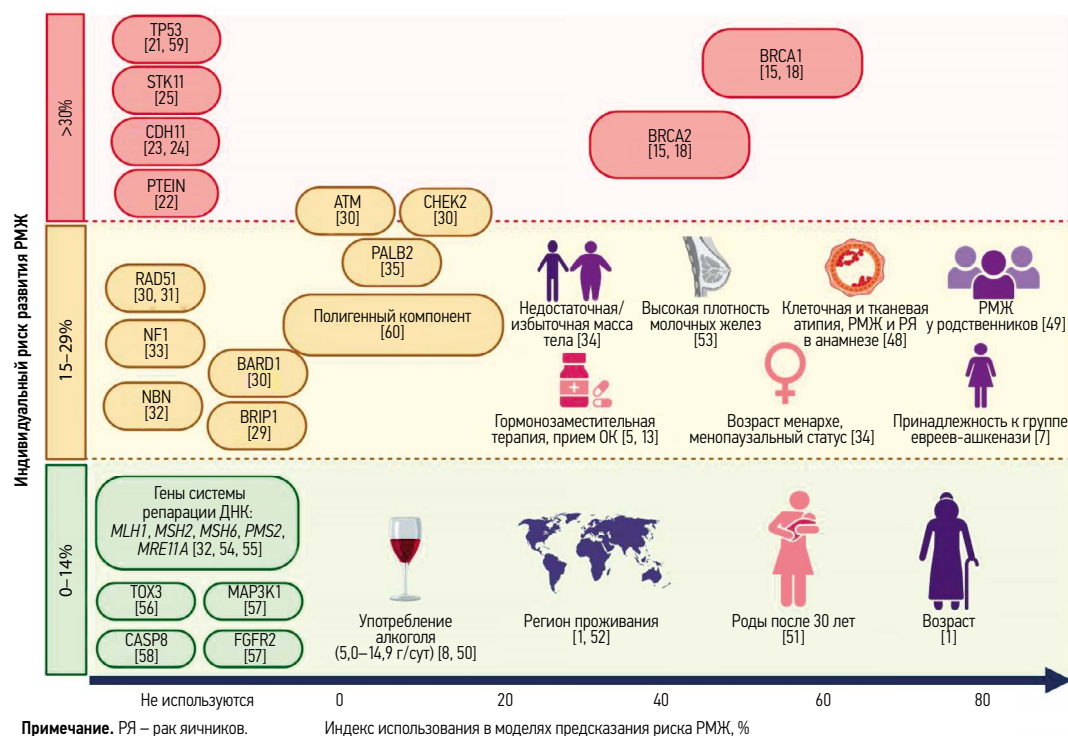
и герминальные генетические варианты, определяющие предрасположенность к заболеванию.

Кумулятивный риск принято рассчитывать за определенный промежуток времени, как правило, 10 лет с текущего возраста пациента. В 2007 г. S. Chen и соавт. в своем мета-анализе вывели таблицу для расчета остаточного риска развития РМЖ и яичников (табл. 3) [43, 44].

Проспективный когортный анализ 1887 носителей патогенных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* от EMBRACE (Epidemiological Study of Familial Breast Cancer) показал, что у носителей мутаций в *BRCA1* к 70 годам кумулятивный риск развития РМЖ составляет 60%, рака яичников – 59%. Для носителей мутаций *BRCA2* риск развития РМЖ и рака яичников к 70 годам составляет 55 и 17% соответственно [45].

Одной из наиболее ранних моделей для оценки риска РМЖ является модель Gail. Генетические факторы в качестве факторов риска в калькуляции не учитываются, поэтому данная модель не подходит для оценки кумулятивного риска для носителей мутаций [46]. Модель Claus разработана до идентификации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Риск развития РМЖ определяется на основании семейного анамнеза и возраста манифестации заболевания у родственников 1 и 2-й степени [47]. Для других моделей оценки риска предрасположенности к РМЖ используется калькуляция генетических факторов предрасположенности к заболеванию с подробным семейным анамнезом для каждого пациента. Параметры для расчета таких моделей получают из крупных эпидемиологических исследований, включающих возраст-

Рис. 2. Включение генетических и негенетических факторов в калькуляцию моделей расчета индивидуального риска развития РМЖ [1, 5, 7, 8, 15, 18, 21–25, 29–35, 48–60].
Fig. 2. The inclusion of genetic and non-genetic factors in the models for calculating the individual risk of BC [1, 5, 7, 8, 15, 18, 21–25, 29–35, 48–60].



ные и геноспецифические характеристики как для носителей мутаций в генах, определяющих предрасположенность к РМЖ, так и для популяции в целом. К таким моделям относят BRCAPRO, IBIS (Tyrer-Cuzick). Наиболее релевантными на сегодняшний день считаются модели, которые рассчитывают риск развития РМЖ по наличию не только патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, но и других генетических и негенетических факторов. Модель BOADICEA (breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm) определяет предрасположенность к РМЖ и яичников по результатам генетического скрининга генов *BRCA1*, *BRCA2* и дополнительного полигенного компонента, молекулярных характеристик опухоли, таких как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, эпидермального фактора роста HER2, базальных цитокератинов (ЦКР5, ЦКР14), а также семейного анамнеза на предмет носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [47]. Краткая характеристика существующих моделей оценки риска РМЖ, применяемых в клинике, приведена в табл. 4.

На рис. 2 представлено распределение использования факторов в существующих моделях оценки индивидуального риска РМЖ.

Полигенные модели предсказания риска РМЖ

Полногеномные исследования привели к обнаружению генетических вариантов относительного низкого риска, частота встречаемости которых оказалась выше при РМЖ [61]. При отдельном рассмотрении эти риски недостаточно значительны, чтобы их использовать для прогнозирования в клинике, тем не менее кумулятивный эффект некоторых полиморфизмов может быть значимым для расчета риска развития РМЖ и достигать 30–40% [60].

Большинство полигенных моделей оценки рисков основано на лог-аддитивной модели с последующим тестированием всех возможных парных взаимодействий между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) [62]. Калькуляция полигенного риска при этом происходит путем подсчета суммы ряда аллелей риска. Как правило, такие исследования про-

водятся путем анализа парного мультипликативного взаимодействия полиморфизмов на больших группах пациентов.

Одним из первых таких исследований стала работа N. Johnson и соавт. Оценки риска рассчитывались по 25 ОНП в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и *TP53*. Кумулятивный риск определялся по двум алгоритмам. Согласно первому из них производится подсчет количества аллелей для данных полиморфизмов, при этом гомозиготным вариантам присваивалось значение, равное двум, а гетерозиготным вариантам – считающимся как один. Второй алгоритм включает только те ОНП, частота которых в исследуемой контрольной популяции составляла менее 10% [63]. Более поздние работы основаны на анализе ОНП в широком спектре генов. Наиболее крупные исследования представлены в табл. 5.

Большинство исследований, посвященных разработке системы подсчета полигенного риска, основано на калькуляции частоты минорных аллелей и величин отношений шансов для ряда ОНП в генах низкой пенетрантности в группе пациентов с заболеванием по сравнению с контрольной группой. Однако для подсчета индивидуального кумулятивного риска такие модели не могут быть использованы самостоятельно, поскольку имеют ряд ограничений. Во-первых, такие модели не учитывают уже известные патогенные варианты в ряде РМЖ-ассоциированных генов высокой и умеренной пенетрантности, а также не дают информации о кумулятивном эффекте для носителей. Во-вторых, такие модели не учитывают специфики распределения популяционных частот ОНП. В частности, по этой причине панели, разработанные в Европе, могут быть неприменимы для определения кумулятивного риска среди пациентов, проживающих в странах Азии. В-третьих, актуален вопрос о функциональном вкладе ОНП, используемых в моделях для расчета полигенного риска, в развитие заболевания. В частности, локализация в интронном регионе или синонимичная замена, обладающая высокой частотой встречаемости среди пациентов с ОЗ, может вносить неравнозначный вклад в процессы синтеза и работу белкового продукта по сравнению с несинонимичными

Таблица 5. Современные исследования, направленные на оценку полигенного риска РМЖ Table 5. Modern studies aimed at assessing the polygenic risk of BC						
Модель	Год публикации	Ограничения модели	Число пациентов в исследовании		Гены	Ссылка
			РМЖ	контрольная группа		
Johnson, et al.	2007	Не учитывает носительство мутаций в генах <i>PTEN</i> , <i>BRIP1</i> , <i>PALB2</i>	416 женщин с билатеральным РМЖ, 57 – с асинхронным односторонним РМЖ	2475	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>TP53</i>	https://doi.org/10.1093/hmg/ddm050
Shieh, et al.	2016	Модель оценки полигенного риска в комбинации с <i>BCSC</i> , исключены подтип-специфические генетические варианты и варианты в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> , не ассоциированные с риском развития РМЖ	486	495	8q24.21, <i>ADAM29</i> , <i>ANKRD</i> , <i>AP4B1</i> , <i>AQP4</i> , <i>ARHGEF5</i> , <i>ARRDC3</i> , <i>ATF7IP</i> , <i>BABAM1</i> , <i>BARX2</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CCDC88C</i> , <i>CCND1</i> , <i>CDCA7</i> , <i>CDKN2A/2B</i> , <i>CHEK2</i> , <i>CHST9</i> , <i>DIRC3</i> , <i>DKFZp461E198</i> , <i>OYOL1</i> , <i>SNX32</i> , <i>CELI1</i> , <i>MUS81</i> , <i>DNAJC1</i> , <i>DYL2</i> , <i>EBF1</i> , <i>ELL</i> , <i>EMID1</i> , <i>ESR1</i> , <i>FAM46A</i> , <i>FGFR1B</i> , <i>FGF10AS1</i> , <i>MRPS30</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FOXO1</i> , <i>FTO</i> , <i>HNFA46</i> , <i>INHB</i> , <i>ITPR1</i> , <i>KCNK4</i> , <i>KLFA</i> , <i>LGR6</i> , <i>LINC0153</i> , <i>GFR2</i> , <i>LINC01376</i> , <i>LSP1</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>MDM4</i> , <i>MED13L</i> , <i>MKL1</i> , <i>MLLT10</i> , <i>MYC</i> , <i>NRIP1</i> , <i>NTM4</i> , <i>PAX9</i> , <i>PDE4D</i> , <i>PEX14</i> , <i>PRC1</i> , <i>PTHLH</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RAD51L1</i> , <i>RALY</i> , <i>RANBP9</i> , <i>RPL17B3</i> , <i>SLC4A7</i> , <i>STXBP4</i> , <i>TAB2</i> , <i>TCF7L2</i> , <i>TERF</i> , <i>TET2</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>TNP1</i> , <i>TOX3</i> , <i>ZCH3T1A</i> , <i>ZMIZ1</i> , <i>ZNF365</i>	https://doi.org/10.1007/s10549-016-3953-2
Evans, et al.	2016	Не подходит при оценке риска для носителей мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	252 женщины с положительным семейным анамнезом, 112 – носители мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	914 женщин с положительным семейным анамнезом, 691 – носители мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	<i>GFR2</i> , <i>CASP8</i> , <i>TOX3</i> , <i>MAP3K</i> , <i>2q</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>10q22</i> , <i>COX11</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>11q13</i> , <i>10q21</i> , <i>SLC4A7</i> , <i>6q25.1</i> , <i>8q24</i> , <i>RAD51L1</i> , <i>LSP1</i> , <i>5p12</i> , <i>10q</i>	https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104125
Wen, et al.	2016	В исследование включены только новые генетические варианты, ассоциированные с РМЖ среди населения Восточной Азии	11 760	11 612	9q31.2, <i>10q26.12</i> , <i>ADAM29</i> , <i>ANKLE1</i> , <i>APOBEC3A</i> , <i>ATF7IP</i> , <i>BARX2</i> , <i>CASP8</i> , <i>CCDC88C</i> , <i>CCND1</i> , <i>CDKN2B-AS1</i> , <i>C6orf97</i> , <i>C8orf75</i> , <i>DIRC3</i> , <i>EBF1</i> , <i>ELL</i> , <i>EMBP1</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FTO</i> , <i>GFR2</i> , <i>HNFA46</i> , <i>LOC100129716</i> , <i>LOC84931</i> , <i>LOC278606</i> , <i>LOC643714</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>MED13L</i> , <i>MIR4757</i> , <i>MRPS30</i> , <i>NTM4</i> , <i>PAX9</i> , <i>PEX14</i> , <i>PRC1</i> , <i>PTHLH</i> , <i>POU5F1B</i> , <i>SLC4A7</i> , <i>TAB2</i> , <i>TERF</i> , <i>TNP1</i> , <i>TNNI3</i> , <i>ZCH3T1A</i> , <i>ZNF365</i> , <i>ZMIZ1</i>	https://doi.org/10.1186/s13058-016-0786-1
Li, et al.	2017	Не подходит при оценке риска для носителей мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	4365	2599	5p12, <i>6q14</i> , <i>6q14/FAM46A</i> , <i>8q24</i> , <i>8p12</i> , <i>9q31</i> , <i>10p15.1</i> , <i>12q24</i> , <i>2q35</i> , <i>CASP8</i> , <i>CDKN2BAS</i> , <i>COX11</i> , <i>ESR1</i> , <i>FGFR2</i> , <i>LSP1</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>NRIP1</i> , <i>NOTCH2</i> , <i>PTHLH</i> , <i>RAB3C</i> , <i>RALY</i> , <i>SLC4A7</i> , <i>TERF</i> , <i>TNRC9</i> , <i>TOX3</i> , <i>ZNF365</i> , <i>ZMIZ1</i>	https://doi.org/10.1038/gim.2016.43
Hsieh, et al.	2017	В исследование включены только новые генетические варианты, ассоциированные с РМЖ среди населения Восточной Азии	446	514	<i>FGFR2</i> , <i>HCN1</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>RAD51B</i> , <i>TOX3</i> , <i>ZNF365</i>	https://doi.org/10.1007/s10549-017-4144-5
Mavaddat, et al.**	2019	Модель оценки полигенного риска в комбинации с <i>BOADICEA</i>	94 075	75 017	<i>CDC14A</i> , <i>PEX14</i> , <i>AP4B1</i> , <i>PHGDH</i> , <i>EMBP1</i> , <i>MTMR11</i> , <i>DAP3P1</i> , <i>KLHDC7A</i> , <i>LGR6</i> , <i>ZCH3T1A</i> , <i>CD34</i> , <i>ESRRG</i> , <i>EXO1</i> , <i>UTS2</i> , <i>GRHL1</i> , <i>DIRC3</i> , <i>TNSI</i> , <i>GPC1</i> , <i>ADCY3</i> , <i>ALK</i> , <i>MXD1</i> , <i>KRCC1</i> , <i>FRY</i> , <i>BRCA2</i> , <i>EPSTI1</i> , <i>NEK10</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>ITPR1</i> , <i>FOXPI1</i> , <i>IT1</i> , <i>VGLL3</i> , <i>COL8A1</i> , <i>TET2</i> , <i>INPP4B</i> , <i>ADAM29</i> , <i>TLR10</i> , <i>PRDM6</i> , <i>CEP250</i> , <i>TERF</i> , <i>SLC22A4</i> , <i>HSPA4</i> , <i>EBF1</i> , <i>CPEB4</i> , <i>AHR</i> , <i>ARHGEF28</i> , <i>RANBP9</i> , <i>TAB2</i> , <i>ESR1</i> , <i>ATXN1</i> , <i>SMOC2</i> , <i>CASC15</i> , <i>ZNF184</i> , <i>TBK1</i> , <i>CGA</i> , <i>CUX1</i> , <i>FBXL13</i> , <i>LINC-PINT</i> , <i>ARHGEF5</i> , <i>CDCATL</i> , <i>CREB5</i> , <i>EGFR</i> , <i>BAIAP2L1</i> , <i>STAG3LSP-PVRG2P-PILRB</i> , <i>ZFPM2</i> , <i>LINC00536</i> , <i>DSCC1</i> , <i>ANKA13</i> , <i>CAS8</i> , <i>RPL23AP53</i> , <i>CASC9</i> , <i>HNFA46</i> , <i>ASTN2</i> , <i>LMY1B</i> , <i>ABO</i> , <i>CDKN2B-AS1</i> , <i>PAX5</i> , <i>KDM4C</i> , <i>TCF7L2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FRMD4A</i> , <i>MLLT10</i> , <i>PIPAK2A</i> , <i>ZNF365</i> , <i>NEUROG3</i> , <i>ZMIZ1</i> , <i>ALG9</i> , <i>SIK3</i> , <i>CLMP</i> , <i>BARX2</i> , <i>LSP1</i> , <i>ANOR</i> , <i>CREB3L1</i> , <i>OYOL1</i> , <i>CUX2</i> , <i>TBX3</i> , <i>CCDC91</i> , <i>PRIM1</i> , <i>KCNMB4</i> , <i>PAX9</i> , <i>SLC25A21</i> , <i>RAD51B</i> , <i>CCDC88C</i> , <i>RN3</i> , <i>TPIN</i> , <i>SMAD3</i> , <i>SIN3A</i> , <i>PRC1</i> , <i>ADCY9</i> , <i>TOX3</i> , <i>CASC16</i> , <i>FTO</i> , <i>RBF401</i> , <i>CDYL2</i> , <i>ATAD5</i> , <i>KRTAP4-8</i> , <i>CNP</i> , <i>STAT3</i> , <i>KANSL1</i> , <i>STXBP4</i> , <i>GNAL</i> , <i>KCTD1</i> , <i>AQP4-AS1</i> , <i>SETBP1</i> , <i>SLC14A2</i> , <i>NACC1</i> , <i>ANKLE1</i> , <i>ELL</i> , <i>KCNK4</i> , <i>BRSK1</i> , <i>PTPRF</i> , <i>MSMB</i> , <i>NRIP1</i> , <i>PONT</i> , <i>TBX1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>KREMN1</i> , <i>APOBEC3A</i> , <i>PHF21B</i>	https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002

*Величина, используемая для оценки наличия связи между фактором риска и развитием заболевания. Для расчета абсолютного риска используется значение общепопуляционного риска развития РМЖ; **SNP-зв, калькуляция полигенного риска применяется в модели BOADICEAv6.

миссенс-мутациями в функциональных доменах. Изучение подобных аспектов о вкладе генетических факторов в развитие заболеваний остается актуальным вопросом.

Заключение

Существующие тенденции в определении индивидуального риска развития ОЗ заключаются в интеграции полигенного компонента в существующие математические модели. Оценка риска, включающая определение суммы всех потенциально опасных вариантов, может обеспечить создание наиболее правильной схемы для идентификации женщин с повышенным генетическим риском развития РМЖ. На сегодняшний день выявлено более 300 генов, ассоциированных с риском развития ОЗ, вносящих неравнозначный вклад в процессы канцерогенеза, прогрессии и течения ОЗ. Не разработана система оценки риска, учитывающая мутации в генах высокой, средней пенетрантности и полигенный компонент при соносительстве двух и более мутаций. При этом, исходя из описанных исследований, посвященных изучению вклада полигенного компонента в развитие заболевания, расчет кумулятивного эффекта низкопенетрантных генов может быть информативен для женщин, не являющихся носителями мутаций в генах высокой и умеренной пенетрантности. Учитывая все перечисленное, вопрос о пересмотре схемы оценки кумулятивного риска является актуальным для эпидемиологических исследований и диагностики РМЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №22-74-10115) согласно Программе стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №22-74-10115) under the Strategic Academic Leadership Program of Kazan Federal University (Priority 2030).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer IAFro: Estimated crude incidence rates in 2020, Europe, Russian Federation, females, all ages. Available at: <https://gco.iarc.fr> (2020). Accessed: 23.08.2021.
2. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, et al. A. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992–2016. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1–10.
3. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):343–9.
4. García-Estévez L, Cortés J, Pérez S, et al. Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Front Oncol.* 2021;11:705911.
5. Tybjerg AJ, Friis S, Brown K, et al. Updated fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in Denmark in 2018. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–11.
6. French JD, Edwards SL. Genetic determinants of breast cancer risk. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;15:1–7.
7. Leedom TP, LaDuca H, McFarland R, et al. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403–7.
8. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, et al. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients.* 2021;13(9):3173.
9. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017;19:1–14.
10. Gibson TM, Karyadi DM, Kapoor V, et al. Joint effects of general population polygenic risk scores (PRS) and radiation treatment on subsequent neoplasm risk among childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Am Soc Clin Oncol.* 2022.
11. Токмаков В.В., Ульянова Е.П., Шатова Ю.С., и др. Экспрессия Е-и N-кадгерина в опухоли при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе как прогностический фактор. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):10–8 [Токмаков ВВ, Ульянова ЕП, Шатова ЮС, et al. Expression of E- and N-cadherins in tumor in luminal, primary operable breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women as a prognostic factor. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):10–8 (in Russian)].
12. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception.* 2012;85(4):342–50.
13. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New Engl J Med.* 2017;377(23):2228–39.
14. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncologica.* 2019;58(2):135–46.
15. Oncology ASoc: Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Available at: [https://www.cancer.net/\(2022\)](https://www.cancer.net/(2022)). Accessed: 15.11.2022.
16. Maxwell KN, Wenz BM, Kulkarni A, et al. Mutation rates in cancer susceptibility genes in patients with breast cancer with multiple primary cancers. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:916–25.
17. Preobrazhenskaya EV, Shleykina AU, Gorustovich OA, et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer.* 2021;148(1):203–10.
18. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402–16.
19. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir.* 2019;90:1–2.
20. Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):417–23.
21. Grill S, Ramser J, Hellebrand H, et al. TP53 germline mutations in the context of families with hereditary breast and ovarian cancer: a clinical challenge. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(6):1557–67.
22. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):1–8.
23. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):1–8.
24. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23–32.
25. Lipsa A, Kowtal P, Sarin R. Novel germline STK11 variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz–Jeghers syndrome. *Human Mol Genet.* 2019;28(11):1885–93.
26. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400–7.
27. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genet.* 2007;39(2):165–7.
28. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291–9.
29. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nature Genet.* 2011;43(11):1104–7.
30. Graffeo R, Rana H, Conforti F, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast.* 2022;65:32–40.
31. Song H, Dicks SJR, Tyrer JP, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2901.
32. Bian L, Meng Y, Zhang M, et al. MRE11–RAD50–NBS1 complex alterations and DNA damage response: implications for cancer treatment. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–14.

33. Crook A, Kwa R, Ephraums S, et al. The psychological impact and experience of breast cancer screening in young women with an increased risk of breast cancer due to neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer*. 2022;21(2):241-53.
34. Wood ME, McKinnon W, Garber J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer. *Breast J*. 2020;26(8):1528-34.
35. Adank M, van Mil S, Gille J, et al. PALB2 analysis in BRCA2-like families. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):357-62.
36. Desrichard A, Bidet Y, Uhrhammer N, et al. CHEK2 contribution to hereditary breast cancer in non-BRCA families. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):1-11.
37. Meijers-Heijboer H, Van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2* 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genet*. 2002;31(1).
38. Ansari N, Shahabi S, Khosravi A, et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med*. 2019;50(3):e36-e41.
39. Schmidt MK, Hogervorst F, Van Hien R, et al. Age-and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2* 1100delC carriers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2750.
40. Zhang S, Phelan CM, Zhang P, et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res*. 2008;68(7):2154-7.
41. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013.
42. Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCI gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(2):426-30.
43. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329.
44. Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10(1):7-12. DOI:10.1159/000376600
45. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
46. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
47. Antoniou AC, Pharoah P, Smith P, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1580-90.
48. Cooney SB, Hughes KS. Breast Cancer Risk Prediction in Women with Atypical Breast Lesions. *Atypical Breast Proliferative Lesions and Benign Breast Disease*. Springer; 2018; p. 103-13.
49. Liu L, Hao X, Song Z. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Rep*. 2021;11(1):1-12.
50. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2015;351.
51. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1946-56.
52. Lei S, Zheng R, Zhang S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun*. 2021;41(11):1183-94.
53. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
54. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med*. 2018;20(10):1167-74.
55. Jensen UB, Sunde L, Timshel S, et al. Mismatch repair defective breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):777-82.
56. Han Y-J, Zhang J, Zheng Y, et al. Genetic and epigenetic regulation of TOX3 expression in breast cancer. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165559.
57. Jara L, Gonzalez-Hormazabal P, Cerceno K, et al. Genetic variants in FGFR2 and MAP3K1 are associated with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):559-69.
58. MacPherson G, Healey CS, Teare MD, et al. Association of a common variant of the CASP8 gene with reduced risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1866-9.
59. Huszno J, Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(1):34-40.
60. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Human Genet*. 2019;104(1):21-34.
61. Katsonis P, Koiri A, Wilson SJ, et al. Single nucleotide variations: biological impact and theoretical interpretation. *Protein Sci*. 2014;23(12):1650-66.
62. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: a multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1902.
63. Johnson N, Fletcher O, Palles C, et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Human Mol Genet*. 2007;16(9):1051-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023