

# Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы

А.В. Султанбаев<sup>1,2✉</sup>, И.В. Колядина<sup>3,4</sup>, И.Р. Гилязова<sup>2</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>,

Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Носители герминальных мутаций подвергаются высокому риску развития злокачественных новообразований, для которых характерны ранний возраст манифестации, агрессивное течение и высокий риск рецидива. Активное внедрение медико-генетического тестирования среди таргетной популяции потенциальных носителей герминальных мутаций позволит оптимизировать программы первичной профилактики, скрининга и лечебных подходов. Первичная профилактика (удаление органов-мишеней) при носительстве *BRCA1/2*-мутации должна учитывать соотношение пользы и риска, а разработка программ скрининга – ранний возраст манифестации заболевания, высокую плотность молочных желез у молодых женщин и преобладание агрессивных биологических подтипов заболевания, что требует более интенсифицированных программ скрининга в данной популяции. Патогенетическая адъювантная терапия олапарибом не только значительно снижает риск рецидива и смерти у больных ранним BRCA-ассоциированным раком молочной железы, но и может помочь предотвратить развитие вторых злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, герминальные мутации генов *BRCA1/2*, скрининг рака молочной железы, профилактическая мастэктомия, первичная профилактика рака молочной железы, адъювантная терапия олапарибом

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Колядина И.В., Гилязова И.Р., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В. Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(1):48–55. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В течение последних лет за счет актуализации проблемы раннего выявления онкопатологии среди здорового населения растет потребность в генетическом консультировании на носительство герминальных мутаций (ГМ). Особое положение занимают наследственные формы рака молочной железы (РМЖ), часто ассоциированные с ГМ в генах *HRD*, отвечающих за гомологичную репарацию ДНК. Выявление ГМ в генах *HRD* помогает не только оценить прогностическую эффективность противоопухолевой терапии, но и определить группу риска среди родственников пациента. Отмечено, что у носителей ГМ наблюдается высокий риск развития злокачественных новообразований – ЗНО [1], который проявляется в виде наследственного ракового синдрома. У носителей ГМ отмечается повышенный риск развития агрессивных типов РМЖ, характеризующихся ранним возрастом манифестации, быстрым ростом и высокой частотой запущенности по сравнению с ЗНО в общей популяции. Многие ЗНО, ассоциированные с мутациями в генах *HRD*,

имеют чувствительность к терапии PARP [поли(АДФ-рибоза)-полимеразы] ингибиторами [1–4].

Отягощенный семейный анамнез среди родственников I и II поколения может являться причиной молекулярно-генетического тестирования здоровых индивидов. В настоящее время большое количество ГМ идентифицированы и продолжают выявляться у жителей различных стран и регионов проживания, что позволяет выделять группы риска с учетом популяционных особенностей. Особый интерес представляют наиболее изученные гены *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* и др. [1–4].

Широкое внедрение молекулярно-генетических методов исследований позволяет не только сформировать профиль генетических нарушений среди определенных этнических групп и территорий проживания населения, но и определить прогностические маркеры предрасположенности к онкологическим болезням. Поиск в здоровой популяции

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

**Гилязова Ирина Ришатовна** – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. ORCID: 0000-0001-9499-5632

✉ **Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Irina V. Kolyadina** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

**Irina R. Gilyazova** – Cand. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-9499-5632

# Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review

Alexander V. Sultanbaev<sup>1,2</sup>, Irina V. Kolyadina<sup>3,4</sup>, Irina R. Gilyazova<sup>2</sup>, Ainur F. Nasretdinov<sup>1</sup>, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Nadezda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

Carriers of germinal mutations are at high risk of developing malignant neoplasms, characterized by an early age of manifestation, an aggressive course, and a high risk of recurrence. The wide introduction of medical genetic testing in the target population of potential carriers of germinal mutations will optimize primary prevention, screening, and treatment approaches. Primary prevention (removal of target organs) with *BRCA1/2* mutation carriers should be based on the benefit-risk ratio; the development of screening programs should take into account the early age of disease manifestation, high breast density in young women, and the predominance of aggressive biological subtypes of the disease, which requires more intensive screening programs in this population. Pathogenetic adjuvant therapy with olaparib significantly reduces the risk of recurrence and death in patients with early BRCA-associated breast cancer and can also help prevent the development of second malignant neoplasms.

**Keywords:** breast cancer, germline mutations of *BRCA1/2* genes, breast cancer screening, preventive mastectomy, primary prevention of breast cancer, adjuvant olaparib therapy

**For citation:** Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Gilyazova IR, Nasretdinov AF, Musin ShI, Sultanbaeva NI, Menshikov KV. Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):48–55. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656

пенетрантных ГМ позволяет оценить риски манифестации особых форм ЗНО, что может способствовать формированию персонифицированных скрининговых мероприятий или проведению первичных профилактических мероприятий для управления названными рисками [5]. Однако после своевременного радикального лечения у носителей ГМ необходимым остается дальнейшее соблюдение рекомендаций по раннему выявлению 2-го и следующих ЗНО.

За последние 20 лет у больных РМЖ наблюдается неуклонный рост общей выживаемости (ОВ). В настоящее время предполагается, что более 90% женщин с ранним РМЖ будут живы более 5 лет после постановки диагноза, что связано не только с совершенствованием практики лечения РМЖ, но и с изменением парадигмы скрининга [6]. Наблюдение этой группы пациентов должно реализовываться с минимизацией тяжелых последствий лечения и нездорового образа жизни, с нивелированием риска рецидива и риска развития множественной опухолевой патологии. Скрининг ГМ у здорового населения позволяет определять группы пациентов с потенциально высоким кумулятивным риском развития ЗНО. При определении группы риска пациенту можно предложить варианты персонифицированного скрининга и первичной профилактики ЗНО [2, 3].

Следует отметить, что в настоящее время патогенные ГМ не идентифицированы при многих семейных формах ЗНО, что может быть обусловлено эпигенетическими факторами и синергизмом нескольких мутаций, которые способствуют

канцерогенезу [2, 3, 7]. Кроме того, у 1/2 больных с ГМ наблюдается обратная картина, когда при наличии явной генетической предрасположенности семейный анамнез не отягощен, что отражает разнородность причин, влияющих на манифестацию ЗНО [8]. Таким образом, риск развития онкологических заболеваний может быть высоким при отягощенном семейном анамнезе при отсутствии ГМ, при этом у некоторых пациентов с наличием патогенных ГМ в течение всей жизни отсутствует манифестация заболевания, что отражает индивидуальные особенности канцерогенеза. Среди семейных форм ЗНО, которые в основном обусловлены наличием патогенных ГМ, наиболее изучены РМЖ и рак яичников – РЯ [1–6].

В обзоре отражены вопросы риска манифестации ЗНО у носителей патогенных ГМ, возможности скрининга и первичной профилактики РМЖ.

## Риск манифестации ЗНО

РМЖ – это гетерогенное заболевание с различными молекулярными подтипами и биологическими характеристиками, для лечения которого существуют различные терапевтические подходы, специфичные для каждого суррогатного подтипа. Поэтому приоритетной является индивидуализация лечения в зависимости от клинических данных и молекулярных характеристик опухоли [7–9].

Современный уровень развития генетических исследований позволяет выявлять ГМ не только у пациентов

## Информация об авторах / Information about the authors

**Насретдинов Айну́р Фанутович** – врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

**Мусин Шамиль Исмагилович** – канд. мед. наук., зав. хирургическим отд-нием №6 ГАУЗ РКОД. E-mail: musin\_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

**Султанбаева Надежда Ивановна** – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКОД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

**Меньшиков Константин Викторович** – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии и клинической морфологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

**Ainur F. Nasretdinov** – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

**Shamil I. Musin** – Cand. Sci. (Med.), Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: musin\_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

**Nadezda I. Sultanbaeva** – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

**Konstantin V. Menshikov** – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Republican Medical and Genetic Center. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

с опухолями, но и у здоровых людей с подозрением на носительство мутаций в генах. При определении риска развития ЗНО для различных органов необходимо учитывать семейный анамнез пациента и вероятные полигенные риски [10–13]. Отягощенный семейный анамнез больного с локализацией ЗНО в одном и том же органе часто указывает на возможное наличие ГМ [12–14]. Высокий риск заболевания РМЖ в раннем возрасте наблюдается среди женщин с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*, у которых кумулятивный риск в течение жизни достигает 45–80% [13–16]. Оценка риска манифестации ЗНО в различных возрастных группах носителей патогенных ГМ генов *BRCA1/2* позволяет оптимизировать начало скрининговых и профилактических мероприятий [17–19].

ГМ, повышающие риск развития РМЖ или РЯ по меньшей мере в 4 раза, классифицируются как мутации высокого риска. Мутации, повышающие риск развития ЗНО в 2–3 раза, относятся к группе генов умеренного риска (табл. 1).

Анализ большого клинического материала говорит, что наследственные синдромы составляют около 10% случаев РМЖ, среди которых есть пациенты как с известными пенетрантными ГМ, так и с мутациями с неопределенным клиническим значением [20]. Результаты молекулярно-генетических исследований показывают, что около 6% пациентов с РМЖ имеют ГМ, из них ~ 3% ГМ в *BRCA1*, *BRCA2* и других генах, приводящие к высокому риску (например, *PALB2*), а в 1/2 случаев (≈3%) мутации обнаруживаются в генах, отвечающих за умеренный риск развития ЗНО – *ATM*, *CHEK2* и др. [20, 21]. Среди патогенных мутаций, способствующих развитию РМЖ, предположительно оставшиеся 4% ГМ еще не идентифицированы. Онкологам и генетикам предстоит большой объем работы по поиску неидентифицированных ГМ, предрасполагающих к развитию ЗНО. У больных РЯ высокой степени злокачественности ГМ выявляются в ≈15% случаев [22].

## Скрининг

При наличии информации о высоком риске развития ЗНО и его вероятном возрасте манифестации появляется возможность разработать персонализированные скрининговые мероприятия для носителя ГМ. Для планирования оптимальной программы скрининга необходимо понимание наиболее уязвимых для данной генетической патологии органов-мишеней, а также средний возраст манифестации заболевания в случае наличия генетического риска [23, 24]. При формировании групп риска необходимо отметить, что анализ семейного анамнеза имеет важное значение для дифференциального диагноза и объемов диагностических мероприятий [25].

Потребность в обследовании на наличие ГМ имеет тенденцию к росту, так как этот фактор риска позволяет наиболее оптимально подобрать диагностическую тактику и спланировать эффективные профилактические мероприятия. Среди носителей ГМ выделение группы высокого риска развития РМЖ позволит с большей эффективностью выявлять ЗНО, а с целью уменьшения финансовой «токсичности» мероприятий необходимо подбирать оптимальное время начала скрининга. В соответствии с рекомендациями ESMO (European Society for Medical Oncology) при наличии у здорового носителя ГМ в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2* скрининговые мероприятия необходимо начинать за 5 лет до возраста манифестации рака у самого младшего члена семьи, но не позднее 30 лет [26]. По мнению ряда авторов, возраст от 25 до 30 лет является наиболее оптимальным для старта программ ранней диагностики в органах-мишенях среди носителей мутаций в генах *BRCA1/2* [1, 27, 28].

При этом нужно учитывать, что в рамках скрининговых мероприятий недостаточно проводить только врачебный осмотр и клиническое обследование МЖ [26]. Весьма важным является тот факт, что у носителей ГМ риск развития РМЖ остается высоким в молодом возрасте, когда наблюдается более высокая плотность грудных желез, что препятствует

Таблица 1. Кумулятивный риск развития рака у здорового населения с ГМ умеренного и высокого риска [1, 10, 11, 17–19]  
Table 1. Cumulative cancer risk in healthy individuals with moderate to high-risk germline mutations [1, 10, 11, 17–19]

Ген	РМЖ, %	РЯ, %	Рак поджелудочной железы, %	Рак толстой кишки, %	Другие виды рака, %
<i>ATM</i>	25–30	≤5	<5	н/о	30 (рак предстательной железы)
<i>BARD1</i>	~20	н/о	н/о	н/о	н/о
<i>BRCA1</i>	>60	40–60	<5	н/о	–
<i>BRCA2</i>	>60	15–30	<5	н/о	33 (рак предстательной железы)
<i>BRIP1</i>	н/о	5–10	н/о	н/о	н/о
<i>CDH1</i>	40 (лобулярный РМЖ)	н/о	н/о	н/о	35–45 (диффузный рак желудка)
<i>CHEK2</i>	25–30	н/о	н/о	15	–
<i>PALB2</i>	40–60	3–5	2–3	н/о	н/о
<i>PTEN</i>	40	н/о	н/о	10	20 (рак щитовидной железы), 20 (рак эндометрия)
<i>RAD51C</i>	20	10	н/о	н/о	н/о
<i>RAD51D</i>	10	10	н/о	н/о	н/о
<i>STK11</i>	40	н/о	10–30	30	30 (рак желудка), 10–20 (стромальная опухоль полового канатика)
<i>TP53</i>	40	н/о	Вероятно	Вероятно	Саркома, лейкомия, карцинома коры надпочечников, головной мозг

Примечание. н/о – не отмечено.

выявлению РМЖ при выполнении скрининговой маммографии – ММГ [29]. В свою очередь, использование для ранней диагностики магнитно-резонансной томографии (МРТ) в молодом возрасте и у больных с высокой плотностью МЖ демонстрирует лучшие результаты по сравнению с цифровой ММГ или ультразвуковым исследованием – УЗИ [30–34]. Определенную положительную роль играет интенсификация обследования за счет сокращения межскрининговых раундов, что особенно важно при риске возникновения агрессивных вариантов РМЖ [35–38]. Особенности проведения скрининга РМЖ у носителей патогенных ГМ генов *BRCA1/2* является использование «укороченного» межскринингового интервала (6–12 мес) и чередование методов инструментальной диагностики – ММГ, УЗИ, МРТ МЖ [39–45].

Необходимо отметить и возможные недостатки скрининговых программ, а именно: повышение тревожности обследуемых, ложноположительные результаты скрининга, а также увеличение финансового бремени [14–16, 46]. В России основными методами обследования здоровых лиц остаются ММГ и УЗИ МЖ, тогда как МРТ является методом приоритетной диагностики в узкой популяции женщин [31, 34]. Более того, проведение МРТ становится менее актуальным с повышением возраста пациентки, когда уменьшение плотности МЖ делает маммографический скрининг вполне оптимальным вариантом выбора диагностики статуса МЖ [34, 39, 43]. В зависимости от вида патогенной мутации программы ранней диагностики могут значительно различаться, что нашло отражение в рекомендациях ведущих онкологических сообществ; табл. 2 [42–44]. Современным трендом стала попытка привлечения методик обработки полученной информации с помощью искусственного интеллекта, что позволяет увеличить производительность скрининга РМЖ и, в ряде случаев, снизить частоту ложноположительных заключений и последующих инвазивных процедур [47].

**Таблица 2. Рекомендации по скринингу и ранней диагностике злокачественных опухолей, включая РМЖ, при мутациях в различных генах. Рекомендации ESMO, NCCN [27, 28, 39–45]**  
**Table 2. Recommendations for screening and early diagnosis of malignancies, including breast cancer, in individuals with mutations in various genes. ESMO, NCCN Guidelines [27, 28, 39–45]**

Вид мутации	Скрининговые мероприятия
<i>BRCA1/2</i>	для женщин с <i>BRCAm+</i> • с 18 лет – самообследование МЖ • с 25 лет – клинический осмотр МЖ каждые 6 мес • с 25 до 75 лет – МРТ с контрастом 1 раз в год • с 30 до 75 лет – ММГ с томосинтезом 1 раз в год
	для мужчин с <i>BRCAm+</i> • с 35 лет – самообследование МЖ • с 35 лет – клинический осмотр МЖ • с 50 лет – ежегодная ММГ у мужчин с гинекомастией • ежегодная ММГ при наличии 1 родственника-мужчины с РМЖ на 10 лет раньше возраста манифестации у родственника
Синдром Ли–Фраумени / <i>TP53</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • ежегодная МРТ/ММГ в возрасте 20–75 лет • колоноскопия каждые 5 лет с 25 лет • ежегодное дерматологическое и неврологическое обследование • ежегодная МРТ всего тела
Синдром Коудена / <i>P TEN</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет • ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в возрасте 30–35 лет
<i>ATM</i>	ежегодная МРТ МЖ (нет данных о возрасте начала)
Синдром Линча / <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i>	• колоноскопия с 20–25 лет 1 раз в год • ежегодное неврологическое обследование для скрининга опухолей центральной нервной системы • ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в возрасте от 30 до 35 лет
<i>RAD51</i>	плановое клиническое обследование МЖ
<i>BRIP1</i>	плановое клиническое обследование МЖ
<i>PALB2</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет
<i>CHEK2</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет
Синдром Пейтца–Егерса / <i>STK11</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • фиброгастроуденоскопия и колоноскопия каждые 2–3 года в позднем подростковом возрасте • скрининг рака поджелудочной железы с помощью МРТ с 30 лет • ежегодное обследование органов малого таза с 25 лет • регулярное ежегодное наблюдение у гинеколога • консультирование по снижению риска рака легких
<i>CDH1</i>	• клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет • МРТ 1 раз в год с 20–29 лет • МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет

**Первичная профилактика ЗНО**

Меры первичной профилактики развития ЗНО у носителей патогенных ГМ, направленные на снижение риска развития рака, включают изменение образа жизни, хирургические вмешательства по удалению органов-мишеней, а также эндокринопрофилактику. Профилактические билатеральные мастэктомии показали высокую клиническую значимость у носителей патогенных ГМ в генах *BRCA1/2* за счет снижения риска развития РМЖ на 95–100% [27, 28, 48–50]. Анализ опубликованных работ указывает, что для

**Таблица 3. Рекомендации по профилактике РМЖ и других злокачественных опухолей при наличии мутаций в различных генах. Рекомендации ESMO, NCCN [27, 28, 45]**  
**Table 3. Recommendations for the prevention of breast cancer and other malignancies in individuals with mutations in various genes. ESMO, NCCN Guidelines [27, 28, 45]**

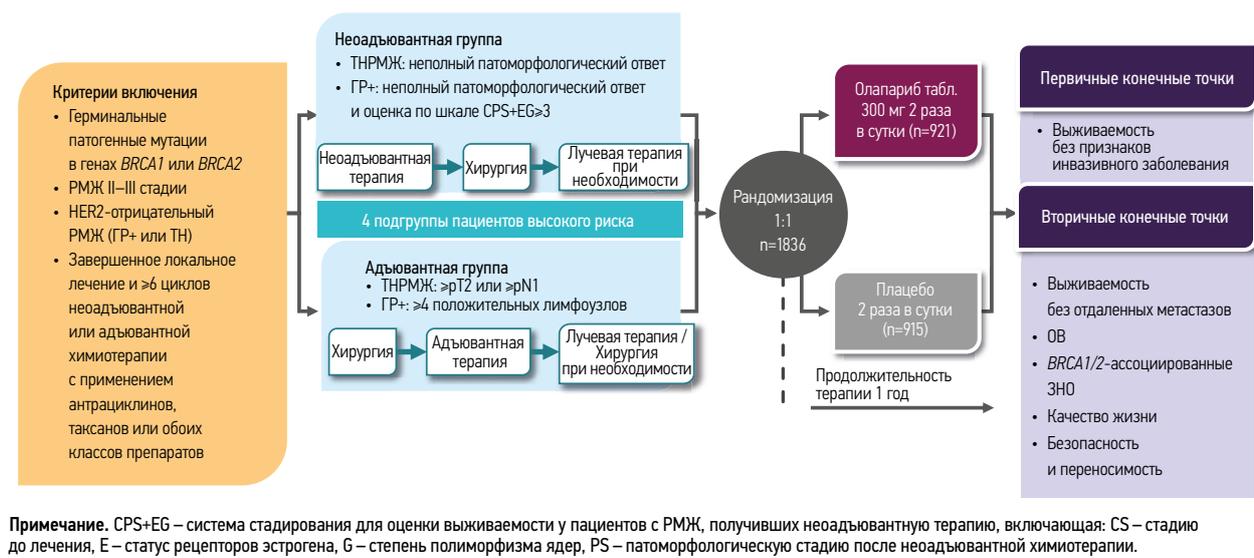
Вид мутации	Меры профилактики / снижения риска
<i>BRCA1/2</i>	• обсудить выполнение профилактической билатеральной мастэктомии • обсудить выполнение профилактической билатеральной тубовариэктомии (в 35–40 лет для <i>BRCA1m+</i> и в 40–45 лет для <i>BRCA2m+</i> )
Синдром Ли–Фраумени / <i>TP53</i>	• избегать ионизирующего излучения • рассмотреть вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности • рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
Синдром Коудена / <i>P TEN</i>	• рассмотреть возможность профилактической мастэктомии • рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии • рассмотреть вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности
<i>ATM</i>	здоровый образ жизни
Синдром Линча / <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i>	рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии и сальпингоооариэктомии после завершения родов
<i>RAD51</i>	решить вопрос о сальпингооариэктомии после 45 лет
<i>BRIP1</i>	решить вопрос о сальпингооариэктомии после 45 лет
<i>PALB2</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
<i>CHEK2</i>	здоровый образ жизни
Синдром Пейтца–Егерса / <i>STK11</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
<i>CDH1</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии

персонализации профилактических программ необходимо выделять группы пациентов с потенциально высоким риском развития рака, при этом мероприятия по первичной профилактике в этих группах могут различаться в зависимости от наблюдаемого наследственного синдрома (табл. 3).

Высокий риск возникновения рака контрлатеральной МЖ при уже реализовавшемся раке одной МЖ делает оправданным выполнение двусторонних операций при носительстве мутаций генов *BRCA1/2* и *PALB2* [6, 51–55]. При этом, по мнению большинства онкологов с консервативными взглядами, при отсутствии ЗНО в условиях неоднозначных рисков реализации онкопатологии применение профилактических хирургических вмешательств остается сомнительным [56–60]. При консервативных взглядах на первичную профилактику канцерофобия остается основной причиной профилактических хирургических вмешательств, которая может способствовать ошибочной оценке рисков [55]. По данным некоторых публикаций, на преимущество консервативных подходов указывают неоднозначные данные о снижении показателей смертности и рост осложнений от первичных хирургических профилактических вмешательств [61].

В странах Западной Европы пациентам с впервые выявленным РМЖ с мутациями в генах *BRCA1/2* рекомендуется профилактическое удаление и контрлатеральной МЖ [62]. В национальных руководствах и клинических рекомендациях медицинских сообществ наблюдается экспоненциальный рост рекомендаций по первичной и вторичной профилактике ЗНО у носителей пенетрантных ГМ [25, 26]. При планировании профилактических операций

Рис. 1. Дизайн исследования OlympiA [79, 80].  
Fig. 1. OlympiA study design [79, 80].



у носителей мутаций генов *BRCA1/2* следует учитывать не только высокий кумулятивный риск развития рака контрлатеральной МЖ (повышен в 3–4 раза), но и возраст манифестации первого заболевания [63–66]. При сочетании высокого риска и молодого возраста развития первого рака проведение профилактических хирургических вмешательств имеет максимальную клиническую пользу и является оправданным [48, 51, 67]. Выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у носителей ГМ *BRCA1/2* приводит к уменьшению риска смерти от второго рака на 48–63% [67–70].

Другим изучаемым направлением в снижении риска развития второго рака у пациентов с уже реализовавшимся заболеванием является профилактическая контрлатеральная лучевая терапия, представленная в ряде исследований [71, 72]. Однако подобный подход вызывает сомнение не только в его эффективности, но и в безопасности, поскольку дефицит гомологичной рекомбинации может повышать риск развития радиоиндуцированных опухолей у пациентов с носительством *BRCA1/2*-мутаций [71, 72].

Профилактическая сальпингоооариэктомия, применяемая для снижения риска развития ЗНО женской репродуктивной системы, имеет патогенетическое обоснование при наличии ГМ. Однако ее профилактическая роль в снижении риска развития PMЖ продемонстрирована только при носительстве *BRCA2*-мутации [73]. Для предотвращения развития люминальных вариантов заболевания имеет значение и эндокринопрофилактика тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в группах высокого риска развития PMЖ [55, 74].

### Профилактика рецидива или отдаленных метастазов после радикального лечения *BRCA*-ассоциированного PMЖ

Профилактика *BRCA*-ассоциированных опухолей касается и случаев адьювантного лечения раннего PMЖ у пациенток с *BRCA*-мутациями.

Олапариб – представитель PARP-ингибиторов, класса препаратов, нарушающих процесс восстановления одноцепочечных разрывов ДНК, что фатально для клеток, имеющих дефицит системы репарации двухцепочечных разрывов, как, например, при мутациях в генах *BRCA* [75].

Олапариб доказал свою эффективность в лечении распространенных форм *BRCA*-ассоциированных PMЖ и РЯ:

- в работе J. Ledermann и соавт. [76] олапариб в поддерживающей терапии после лечения стандартным платиновым дуплетом у пациенток с платиночувствительным

рецидивом *BRCA*-мутированного РЯ значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо – 11,2 мес [95% доверительный интервал – ДИ 8,3 – не исчисляемо] против 4,3 мес [3,0–5,4]; отношение рисков – ОР 0,18 [0,10–0,31];  $p < 0,0001$ . Надо заметить, что это же верно и для пациенток с диким типом *BRCA*, однако с меньшей разницей: 7,4 мес [5,5–10,3] против 5,5 мес [3,7–5,6]; ОР 0,54 [0,34–0,85];  $p = 0,0075$ ;

- в исследовании OlympiAD отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования для пациенток с распространенным HER2-отрицательным *BRCA*-ассоциированным PMЖ с прогрессией не больше чем на двух линиях химиотерапии в сравнении с химиотерапией на выбор исследователя: 7,0 мес против 4,2 мес; ОР 0,58, 95% ДИ 0,43–0,80;  $p < 0,001$  [77, 78].

Данные, полученные в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы OlympiA, указывают на преимущество назначения олапариба и в качестве адьювантной терапии у пациенток после радикального лечения раннего PMЖ [79, 80]. В исследование OlympiA включали пациенток высокого риска рецидива с *BRCA1/2*-ассоциированным ранним PMЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию и имевших неполный патоморфологический ответ (для трижды негативного PMЖ – ТНPMЖ) либо клиникоморфологическую стадию, соответствующую CPS-EG  $\geq 3$  (для гормонопозитивного PMЖ – ГР+ PMЖ), а также пациенток, прооперированных на I этапе и имеющих размер опухоли  $\geq pT2$  или  $\geq pN1$  (ТНPMЖ) или поражение  $\geq 4$  лимфоузлов (для ГР+ рака). В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) пациенток рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы [79, 80]:

- 1) получавшие в качестве дополнительного лечения терапию олапарибом 300 мг 2 раза в день – 1 год (основная группа);
- 2) получавшие плацебо (контрольная группа).

Всего в исследовании приняли участие 1836 пациенток.

Спустя 4 года процент пациенток, оставшихся в живых и не имевших признаков инвазивного заболевания, составил 82,7% в группе олапариба и 75,4% в группе плацебо (абсолютный выигрыш составил 7,3%, 95% ДИ 3,0–11,5), снижение риска инвазивного рецидива достигло 37% в пользу олапариба (рис. 2).

Аналогичный выигрыш в назначении олапариба при раннем PMЖ высокого риска рецидива показан и для выживаемости без отдаленных метастазов: 4-летние показатели составили 86,5 vs 79,1%, абсолютный выигрыш 7,4%, 95% ДИ 3,6–11,3, снижение риска отдаленных метастазов на 39% (рис. 3).

Рис. 2. Выживаемость без инвазивного рецидива в исследовании OlympiA [80].  
Fig. 2. Survival without invasive recurrence in the OlympiA study [80].



Рис. 3. Выживаемость без отдаленных метастазов в исследовании OlympiA [80].  
Fig. 3. Survival without distant metastases in the OlympiA study [80].



Несмотря на небольшой период наблюдения за пациентами, подтвержден и значимый выигрыш в ОВ для пациентов, получавших лечение олапарибом: 4-летняя ОВ – 89,8% vs 86,4%, снижение риска смерти на 32%, абсолютный выигрыш 3,4%, 95% ДИ -0,1–6,8 (рис. 4).

Еще одним интересным и важным результатом исследования OlympiA было выявленное преимущество олапариба перед плацебо в снижении частоты возникновения вторых опухолей (РЯ, брюшины и фаллопиевых труб и др.) – 1,2% vs 2,5%, а также в снижении частоты метастазирования в центральной нервной систему – 2,6% vs 4,2% соответственно [80].

Следует отметить, что выигрыш в назначении олапариба имели все подгруппы пациентов, а профиль безопасности был предсказуемым и управляемым. Частые нежелательные явления в исследовании представлены тошнотой, слабостью, анемией, рвотой. Анемия в 10 раз чаще встречалась в группе олапариба – 53 пациентам на исследуемой терапии потребовалась гемотрансфузия, в контрольной группе гемотрансфузия понадобилась 8 пациентам. Тем не менее частота серьезных нежелательных явлений значительно не отличалась в обеих группах: 8,7 – в группе олапариба и 8,4 – в группе плацебо [79].

Таким образом, адъювантная терапия олапарибом у пациентов с BRCA-ассоциированным ранним РМЖ высокого риска рецидива является не только патогенетически оправданной стратегией эскалации лечения, но и возможной опцией профилактики развития второго BRCA-ассоциированного рака.

Рис. 4. ОВ в исследовании OlympiA [80].  
Fig. 4. Overall survival in the OlympiA study [80].



## Заключение

За последние несколько лет кардинально изменились подходы к ведению пациентов с ГМ. Персонализация скрининга среди здоровых носителей ГМ может способствовать выявлению заболевания на ранних стадиях, что сделает лечение более эффективным и экономически рентабельным [81]. Удаление органов-мишеней как основа первичной профилактики позволит предотвратить развитие злокачественного процесса и снизить смертность от него в популяции носителей ГМ [48, 73]. Проведение адъювантной лекарственной терапии, основанной на биологических характеристиках опухоли, снижает не только риск рецидива РМЖ, но и вероятность развития контрлатерального рака [82, 83]. Патогенетическая терапия олапарибом в группах высокого риска рецидива поможет существенно улучшить результаты лечения раннего BRCA-ассоциированного РМЖ, снизить риск рецидива и смерти, а также предотвратить развитие вторых злокачественных опухолей [80].

**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: А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – концепция статьи; А.В. Султанбаев – концепция и дизайн исследования; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – написание текста; А.В. Султанбаев – сбор и обработка материала; А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева – обзор литературы; А.Ф. Насретдинов – перевод на английский язык; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – анализ материала; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, И.Р. Гилязова – редактирование; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – утверждение окончательного варианта статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution: A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – article concept; A. V. Sultanbaev – study concept and design; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – text writing; A. V. Sultanbaev – data collection and processing; A. V. Sultanbaev, A. F. Nasretdinov, N. I. Sultanbaeva – literature review; A. F. Nasretdinov – translation into English; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – data analysis; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina, Sh. I. Musin, A. F. Nasretdinov, N. I. Sultanbaeva, K. V. Menshikov, I. R. Gilyazova – editing; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – final article approval.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al; ESMO Guidelines Committee. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(1):33-47. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.004
- Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С., и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций онкоBRCA: биоинформационные решения и проблемы. *Клиническая практика*. 2020;11(1):21-9 [Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. Creating a Public Mutation Database oncoBRCA: Bioinformatic Problems and Solutions. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):21-9 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract25860
- Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий. *Практическая онкология*. 2021;22(1):1-8 [Imyanitov EN. Advances in fundamental oncology: the year 2020 update. *Practical Oncology*. 2021;22(1):1-8 (in Russian)]. DOI:10.31917/2201001
- Foulkes WD, Knoppers BM, Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(1):41-54. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.173
- Ueki A, Yoshida R, Kosaka T, Matsubayashi H. Clinical risk management of breast, ovarian, pancreatic, and prostatic cancers for BRCA1/2 variant carriers in Japan. *J Hum Genet*. 2023;68(8):517-26. DOI:10.1038/s10038-023-01153-1
- Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология*. 2023;25(1):35-45 [Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):35-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202053
- Капралова М.А., Бреннер П.К., Гордеева О.О., и др. Связь полиморфного маркера гена XRCC1 с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):313-4 [Kapralova MA, Brenner PK, Gordееva OO, et al. Sviaz' polimorfnoogo markera gena XRCC1 s vyzhivaemost'iu bol'nykh posle platinosoderzhashchei khimioterapii pri troinom negativnom rake molochnoi zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2022;68(3S):313-4 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г., и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlAtax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(2):25-37 [Gordееva OO, Kolyadina IV, Zhukova LG, et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlAtax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(2):25-37 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
- Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2018;80(6):62-7 [Kolyadina IV, Andreeva YuYu, Frank GA, Poddubnaya IV. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Archive of Pathology*. 2018;80(6):62-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20188006162
- Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013;132(8):845-63. DOI:10.1007/s00439-013-1299-y
- Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(39):14205-10. DOI:10.1073/pnas.1415979111
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-51. DOI:10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cnrcr2820730323>3.0.co;2-5
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676-89. DOI:10.1086/301749
- Antoniou A, Pharoah PD, 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;72(5):1117-30. DOI:10.1086/375033. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):709.
- Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2861-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4436
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33. DOI:10.1200/JCO.2006.09.1066
- Brandt A, Lorenzo Bermejo J, Sundquist J, Hemminki K. Breast cancer risk in women who fulfill high-risk criteria: at what age should surveillance start? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):133-41. DOI:10.1007/s10549-009-0486-y
- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet*. 2000;26(4):411-4. DOI:10.1038/82533
- Panchal S, Bordeleau L, Poll A, et al. Does family history predict the age at onset of new breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation-positive families? *Clin Genet*. 2010;77(3):273-9. DOI:10.1111/j.1399-0004.2009.01328.x
- Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39. DOI:10.1056/NEJMoa1913948
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440-51. DOI:10.1056/NEJMoa2005936
- Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482-90. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.5495
- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18-27. DOI:10.1016/j.jacr.2009.09.022
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-18. DOI:10.1007/s00330-008-0863-7
- Lee K, Seifert BA, Shimelis H, et al. Clinical validity assessment of genes frequently tested on hereditary breast and ovarian cancer susceptibility sequencing panels. *Genet Med*. 2019;21(7):1497-506. DOI:10.1038/s41436-018-0361-5
- Hettipathirana T, Macdonald C, Xie J, et al. The value of clinical breast examination in a breast cancer surveillance program for women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Med J Aust*. 2021;215(10):460-4. DOI:10.5694/mja2.51226
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2023 – February 13, 2023. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf). Accessed: 10.10.2023.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v103-10. DOI:10.1093/annonc/mdw327. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv167-8.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36. DOI:10.1056/NEJMoa062790
- Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377-90. DOI:10.1002/jmri.26654
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):21-34 [Aliyeva GS, Korzhenkova GP, Kolyadina IV. Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(4):21-34 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34
- Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, et al. Intensive Surveillance with Biannual Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Downstages Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1786-94. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0200
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005. DOI:10.1056/NEJMoa1206809
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). *Современная онкология*. 2019;21(3):26-32 [Aliyeva GS, Korzhenkova GP, Kolyadina IV. Complex radiologic imaging of early breast cancer (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(3):26-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2019.3.190469
- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450-7. DOI:10.1200/JCO.2009.23.0839
- Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1128-35. DOI:10.1200/JCO.2014.56.8626
- Vreemann S, van Zelst JCM, Schlooz-Vries M, et al. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):84. DOI:10.1186/s13058-018-1019-6
- Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):631-7. DOI:10.1038/bjc.2016.32
- Lee CS, Monticciolo DL, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(2):316-23. DOI:10.2214/AJR.19.22205
- Hadar T, Mor P, Amit G, et al. Presymptomatic Awareness of Germline Pathogenic BRCA Variants and Associated Outcomes in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1460-3. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.2059

41. European Commission Initiative on Breast Cancer. Planning surgical treatment. 2021. Available at: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/surgical-planning>. Accessed: 24.04.2022.
42. Tilanus-Linthorst MM, Lingsma HF, Evans DG, et al. Optimal age to start preventive measures in women with BRCA1/2 mutations or high familial breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2013;133(1):156-63. DOI:10.1002/ijc.28014
43. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316. DOI:10.1016/j.ejca.2010.02.015
44. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1109-15. DOI:10.6004/jnccn.2009.0072. Erratum in: *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(1):xxi.
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network®. Version 01.2024. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed: 25.01.2024.
46. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1089-96. DOI:10.1056/NEJM199804163381601
47. Lauritzen AD, Rodriguez-Ruiz A, von Euler-Chelpin MC, et al. An Artificial Intelligence-based Mammography Screening Protocol for Breast Cancer: Outcome and Radiologist Workload. *Radiology*. 2022;304(1):41-9. DOI:10.1148/radiol.210948
48. 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. PMID: 30872561
49. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg*. 2018;153(2):123-9. DOI:10.1001/jamasurg.2017.3422
50. 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;101(2):80-7. DOI:10.1093/jnci/djn442
51. Jatoi I, Kemp Z. Risk-Reducing Mastectomy. *JAMA*. 2021;325(17):1781-2. DOI:10.1001/jama.2020.22414
52. Schmidt MK, Kelly JE, Brédart A, et al. EBCC-13 manifesto: Balancing pros and cons for contralateral prophylactic mastectomy. *Eur J Cancer*. 2023;181:79-91. DOI:10.1016/j.ejca.2022.11.036
53. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer*. 2021;125(4):601-10. DOI:10.1038/s41416-021-01417-7
54. Jansen J, Serafimovska A, Glassey R, et al. The implementation of a decision aid for women with early-stage breast cancer considering contralateral prophylactic mastectomy: A pilot study. *Patient Educ Couns*. 2022;105(1):74-80. DOI:10.1016/j.pec.2021.04.033
55. Scheepens JCC, Veer LV, Esserman L, et al. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast*. 2021;56:61-9. DOI:10.1016/j.breast.2021.02.003
56. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World J Surg Oncol*. 2015;13:237. DOI:10.1186/s12957-015-0638-y
57. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, et al; FH02 Study Group; RGC teams. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):442. DOI:10.1186/s13058-014-0442-6
58. Mao J, Jorm L, Sedrakyan A. Trends in Use of Risk-Reducing Mastectomy in a Context of Celebrity Decisions and Media Coverage: An Observational Study in the United States and Australia. *Health Serv Res*. 2018;53 Suppl. 1(Suppl. Suppl. 1):2682-95. DOI:10.1111/1475-6773.12774
59. Bellavance E, Peppercorn J, Kronsberg S, et al. Surgeons' Perspectives of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2779-87. DOI:10.1245/s10434-016-5253-9
60. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, et al. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):373-81. DOI:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00003
61. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. *JAMA*. 2014;312(9):902-14. DOI:10.1001/jama.2014.10707
62. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2019;121(1):15-21. DOI:10.1038/s41416-019-0446-1
63. Lizarraga IM, Schroeder MC, Jatoi I, et al. Surgical Decision-Making Surrounding Contralateral Prophylactic Mastectomy: Comparison of Treatment Goals, Preferences, and Psychosocial Outcomes from a Multicenter Survey of Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8752-65. DOI:10.1245/s10434-021-10426-y
64. Krasniak PJ, Nguyen M, Janse S, et al. Emotion and contralateral prophylactic mastectomy: A prospective study into surgical decision-making. *Psychooncology*. 2022;31(10):1711-8. DOI:10.1002/pon.6013
65. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16. DOI:10.1001/jama.2017.7112
66. Osman K, Ahmet K, Hilmi T, et al. *BRCA 1/BRCA 2 Pathogenic/Likely Pathogenic Variant Patients with Breast, Ovarian, and Other Cancers*. *Balkan J Med Genet*. 2023;25(2):5-14. DOI:10.2478/bjmg-2022-0023
67. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al; HEBON. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668-77. DOI:10.1002/ijc.29032
68. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014;348:g226. DOI:10.1136/bmj.g226
69. Evans DG, Ingham SL, Baildam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(1):135-42. DOI:10.1007/s10549-013-2583-1
70. Kroniras H, Farmer M, Whately J. Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):677-85. DOI:10.1016/j.suc.2018.03.004
71. Evron E, Ben-David AM, Goldberg H, et al. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(3):412-7. DOI:10.1093/annonc/mdy515
72. Evron E, Ben-David MA, Kaidar-Person O, Corn BW. Nonsurgical Options for Risk Reduction of Contralateral Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):964-9. DOI:10.1200/JCO.22.01609
73. Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al; GENEPSO; EMBRACE; HEBON; kConFab Investigators; IBCCS; kConFab; BCFR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):8. DOI:10.1186/s13058-020-1247-4. Erratum in: *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):25.
74. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA, et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2- breast cancer patients included in the MINDACT trial. *Ann Oncol*. 2022;33(3):310-20. DOI:10.1016/j.annonc.2021.11.014
75. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. DOI:10.1097/MD.0000000000004975
76. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e158.
77. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. DOI:10.1056/NEJMoa1706450. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
78. Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Ганьшина И.П., и др. Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):22-30 [Zhukova LG, Khatkova EI, Ganshina IP, et al. Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting. *Medical Council*. 2020;(20):22-30 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
79. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405. DOI:10.1056/NEJMoa2105215
80. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. VP1-2022. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in germline BRCA1/2 mutation associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):566-8. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.008
81. Engel C, Fischer C, Zachariae S, et al; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*. 2020;146(4):999-1009. DOI:10.1002/ijc.32396
82. Kramer I, Schaapveld M, Oldenburg HSA, et al. The Influence of Adjuvant Systemic Regimens on Contralateral Breast Cancer Risk and Receptor Subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):709-18. DOI:10.1093/jnci/djz010
83. Xiong Z, Yang L, Deng G, et al. Patterns of Occurrence and Outcomes of Contralateral Breast Cancer: Analysis of SEER Data. *J Clin Med*. 2018;7(6):133. DOI:10.3390/jcm7060133

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 02.02.2024

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU