

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24



Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы

А.В. Султанбаев^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, М.Г. Галеев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин¹,
Н.И. Султанбаева¹, Р.Т. Аюпов¹, Р.Р. Рахимов¹, О.Н. Липатов^{1,3}, А.А. Измайлов^{1,3},
И.А. Меньшикова³, Г.А. Серебренников¹, Д.О. Липатов³

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

Носители герминальных мутаций имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований. Наиболее изучены мутации в гене *BRCA1/2*, приводящие к повышенному риску возникновения рака молочной железы, характеризующегося ранней манифестацией и агрессивным течением. Разработка мер скрининга, направленного на выявление характерных для определенных мутаций опухолей, позволит увеличить шансы пациентов на радикальное лечение, а значит, и уменьшить затраты на лечение запущенных форм злокачественных новообразований. Важно знание корреляции мутаций с особенностями их клинической манифестации, изучение данного вопроса приведет к формированию медико-экономического обоснования дополнительных диагностических процедур.

Ключевые слова: *BRCA1/2*, герминальные мутации, скрининг, рак молочной железы

Для цитирования: Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Галеев М.Г. и др. Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):16–24. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24

Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review

A. V. Sultanbaev^{1,2}, A. F. Nasretdinov¹, M. G. Galeev¹, K. V. Menshikov^{1,2}, Sh. I. Musin¹, N. I. Sultanbaeva¹, R. T. Ayupov¹,
R. R. Rakhimov¹, O. N. Lipatov^{1,3}, A. A. Izmaylov^{1,3}, I. A. Menshikova³, G. A. Serebrennikov¹, D. O. Lipatov³

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

²Republican Center for Medical Genetics, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;

³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

Contacts: Aleksandr Valeryevich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

Carriers of germline mutations have an increased risk of developing malignant neoplasms. Mutations in the *BRCA1/2* gene are the most studied, leading to an increased risk of breast cancer, characterized by early manifestation and aggressive course. The development of screening measures aimed at identifying tumors characteristic of certain mutations will increase the patient's chances for radical treatment, and therefore lower costs for the treatment of advanced forms of malignant neoplasms. It is important to know the correlation of mutations with the characteristics of their clinical manifestation, the study of this issue will lead to the formation of a medical and economic justification for additional diagnostic procedures.

Keywords: *BRCA1/2*, germline mutations, screening, breast cancer

For citation: Sultanbaev A. V., Nasretdinov A. F., Galeev M. G. et al. Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):16–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24

Здоровые носители патогенных герминальных мутаций относятся к группе высокого риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов развития наследственных ЗНО. В данной популяции чаще всего наблюдается отягощенный семейный анамнез, который в основном проявляется среди родственников I и II поколения. Для носителей герминальных мутаций, в отличие от общей популяции пациентов, характерны ранняя манифестация рака с более агрессивным клиническим течением, раннее метастазирование, сравнительно низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время среди представителей различных национальностей изучено большое количество герминальных мутаций, увеличивающих кумулятивный риск развития ЗНО. Самыми распространенными и изученными являются мутации генов *BRCA1/2*, *P53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* и др. [1–4]. Мутации в генах репарации ДНК способствуют увеличению мутационной нагрузки и запуску процесса канцерогенеза [3].

Благодаря внедрению в онкологию молекулярно-генетических исследований появилась возможность выявлять генетические предикторы развития ЗНО, а также составить профиль молекулярных нарушений среди определенных этнических групп. Проведение первичной профилактики и скрининга ЗНО среди населения с наследственными мутациями позволяет получить значимые результаты в управлении рисками развития онкологических заболеваний [5]. У носителей патогенных мутаций даже после профилактических хирургических вмешательств остаются важными рекомендации по раннему выявлению второго и следующих первичных ЗНО, включая ежегодные инструментальные методы диагностики.

В эпоху онкогенетики особый интерес представляет персонализированный подход, который изучает молекулярные особенности опухоли одного пациента. Появление определенных мутаций у онкологического больного в большинстве случаев определяет не только характер течения болезни, но и эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, а также точность выставляемого диагноза. Особый интерес представляет группа наследственных, или герминальных, мутаций, выявление которых у здоровых носителей позволяет определять группы пациентов с потенциально высоким кумулятивным риском манифестации ЗНО. При определении группы риска пациенту можно предложить варианты персонализированного скрининга и первичной профилактики ЗНО.

Целью настоящей работы является изучение возможностей скрининга ЗНО молочной железы у носителей герминальных мутаций на основе результатов опубликованных исследований.

Наследственные формы ЗНО обусловлены мутацией 1 или нескольких генов, передающихся по наследству. Современный уровень развития генетических исследований позволяет выявлять герминальные мутации не только у пациентов с опухолями, но и у здоровых лиц, подозреваемых в носительстве данных генетических отклонений. В связи с этим практические врачи все больше акцентируют внимание на профилактических мероприятиях, направленных на предотвращение заболеваний данной группы. Диагностику и лечение наследственных форм ЗНО осуществляют генетики совместно с онкологами и специалистами других областей медицины. Клинические исследования по предупреждению возникновения наследственных ЗНО молочной железы методом профилактической мастэктомии подтвердили высокую эффективность подобных профилактических мероприятий, нашедших применение в России и других странах [6–8].

Скрининг герминальных мутаций и первичной профилактики ЗНО среди населения продемонстрировал свою эффективность и нашел отражение в национальных руководствах и клинических рекомендациях в виде мероприятий, направленных на выявление ранних форм ЗНО у носителей наследственной генетической патологии [1, 9, 10].

При определении риска развития ЗНО для различных органов необходимо учитывать семейный анамнез пациента и вероятные полигенные риски [1]. Наличие среди родственников нескольких больных с ЗНО, особенно одной локализации, может указывать на наличие наследственной мутации, что повышает риск развития онкологического заболевания у здорового родственника в относительно молодом возрасте [11–13]. Высокий риск и ранний возраст заболевания раком молочной железы (РМЖ) наблюдаются среди женщин с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*, у которых кумулятивный риск в течение жизни достигает 45–80 % [12–15]. По мнению ряда авторов, среди носителей *BRCA*-мутаций скрининговые мероприятия, направленные на диагностику опухолей в органах-мишенях, оптимально начинать в возрасте от 25 до 30 лет. Для оценки закономерности времени манифестации болезни в нескольких исследованиях анализировался возраст начала развития семейного ЗНО. Одно из исследований было направлено на изучение различных семейных синдромов, другое – на изучение возраста начала заболевания у 1 родственника I степени родства, третье – на изучение возраста начала заболевания только у носителей мутаций *BRCA1* или *BRCA2* [16–18]. Знание вероятного возраста манифестации ЗНО позволит оптимизировать начало скрининговых и профилактических мероприятий.

Скрининговые мероприятия имеют и недостатки. Помимо финансовой нагрузки, негативный эффект онкоскрининга связан с ложноположительными

результатами, а также с ощущением «неотвратимости заболеть раком», которые могут являться триггером тревожных состояний пациента [19], хотя из данных, представленных рядом авторов, следует, что более чем у 50 % носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* РМЖ не разовьется до 50 лет и более старшего возраста [13–15]. Иными словами, у определенной группы пациентов профилактические мероприятия и скрининг обладают негативным эффектом.

Разработка скрининговых мероприятий требует знания наиболее уязвимых органов и систем в каждом конкретном случае. Известно, что профилактические мероприятия и скрининг ЗНО в одних органах не исключают возможности канцерогенеза в других органах. Для персонализации скрининговых мероприятий национальные руководства различных стран рекомендуют начало обследований с возраста, соответствующего самому раннему возрасту манифестации ЗНО, и для тех органов, поражение которых чаще всего встречается при мутации в гене *BRCA* [20–22]. Касательно выявления групп риска необходимо отметить, что анализ семейного анамнеза имеет большое значение для дифференциального диагноза и объема диагностических мероприятий [23].

В настоящее время не во всех случаях семейных форм ЗНО патогенные герминальные мутации определены [24], что может быть обусловлено эпигенетическими факторами и синергизмом нескольких мутаций. Также у половины онкобольных с герминальными мутациями наблюдается обратная картина, когда при наличии явной генетической предрасположенности семейный анамнез не отягощен [25], что отражает разнородность причин, влияющих на манифестацию ЗНО. Индивидуальные особенности канцерогенеза подтверждает тот факт, что не всегда наличие только патогенной герминальной мутации приводит к развитию ЗНО, при отягощенном семейном анамнезе пациент может быть подвержен повышенному риску появления опухоли, даже если мутация не выявлена. Среди семейных ЗНО, которые в основном обусловлены наличием патогенных герминальных мутаций, наиболее изучены РМЖ и рак яичников.

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

По клиническим данным, наследственные синдромы составляют около 10 % случаев РМЖ, среди которых наблюдаются как известные пенетрантные герминальные мутации, так и неопределенные патогенные мутации. Результаты молекулярно-генетических исследований показывают, что около 6 % пациентов с РМЖ имеют герминальные мутации, из них

~3 % составляют мутации в *BRCA1*, *BRCA2* и других генах высокого риска (например, *PALB2*), а в половине случаев (~3 %) мутации обнаруживаются в генах умеренного риска (*ATM*, *CHEK2* и др.) [26, 27]. Среди патогенных мутаций, способствующих развитию РМЖ, предположительно оставшиеся 4 % герминальных мутаций еще не идентифицированы. Онкологам и генетикам предстоит большой объем работы по поиску неидентифицированных герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию ЗНО. У больных с раком яичников высокой степени злокачественности герминальные мутации выявляются в ~15 % случаев [28].

Потребность в обследовании на наличие герминальных мутаций имеет тенденцию к росту, поскольку наличие такой мутации рассматривается как фактор риска, а скрининговые мероприятия позволяют на ранних стадиях выявить онкопатологию. Выделение группы высокого риска среди лиц с герминальными мутациями позволит представить персонализированные профилактические мероприятия по выявлению ЗНО. Непрерывное накопление знаний о пациентах с наследственным раком позволит разрабатывать конкретные меры для профилактики ЗНО. При определении у лица группы высокого риска развития онкопатологии требуются не только скрининговые мероприятия, но и разработка мер по первичной профилактике наследственных форм ЗНО. С другой стороны, при наличии герминальных мутаций не у всех носителей наблюдается манифестация ЗНО, что отражает актуальность скрининга.

Наследственно обусловленные ЗНО требуют персонализированного подхода к скринингу. С целью уменьшения финансовой затратности скрининговых мероприятий в профилактической медицине необходимо подбирать оптимальное время начала обследований определенных органов, что позволит не только на ранней стадии выявить онкопатологию, но и оптимизировать экономические затраты. В соответствии с рекомендациями ESMO при наличии у здорового носителя герминальной мутации 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 [29]. При этом нужно учитывать, что в рамках скрининговых мероприятий только осмотра врача и клинического обследования молочной железы недостаточно [29]. Весьма важным остается тот факт, что у носителей герминальных мутаций риск развития РМЖ остается высоким в молодом возрасте, когда наблюдается более высокая плотность ткани молочных желез, что препятствует маммографическому выявлению РМЖ [30]. В свою очередь, использование для скрининга РМЖ магнитно-резонансной томографии (МРТ) в молодом возрасте демонстрирует лучшие результаты по сравнению

Таблица 1. Кумулятивный риск развития рака у здорового населения с герминальными мутациями умеренного и высокого риска [1, 23–25]
Table 1. Cumulative cancer risk in healthy population with moderate- and high-risk germline mutations [1, 23–25]

Ген Gene	Рак молочной железы Breast cancer	Рак яичников Ovarian cancer	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Рак толстой кишки Colon cancer	Другие виды рака Other cancers
<i>ATM</i>	25–30 %	≤5 %	<5 %	Не отмечено None	Рак предстательной железы: 30 % Prostate cancer: 30 %
<i>BARD1</i>	~20 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
<i>BRCA1</i>	>60 %	40–60 %	<5 %	Не отмечено None	–
<i>BRCA2</i>	>60 %	15–30 %	<5 %	Не отмечено None	Рак предстательной железы: 33 % Prostate cancer: 33 %
<i>BRIP1</i>	Не отмечено None	5–10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
<i>CDH1</i>	40 % (лобулярный рак молочной железы) 40 % (lobular breast cancer)	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None	Диффузный рак желудка: 35–45 % Diffuse gastric cancer: 35–45 %
<i>CHEK2</i>	25–30 %	Не отмечено None	Не отмечено None	15 %	–
<i>PALB2</i>	40–60 %	3–5 %	2–3 %	Не отмечено None	Не отмечено None
<i>PTEN</i>	40 %	Не отмечено None	Не отмечено None	10 %	Рак щитовидной железы: 20 %; рак эндометрия: 20 % Thyroid cancer: 20 %; endometrial cancer: 20 %
<i>RAD51C</i>	20 %	10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
<i>RAD51D</i>	10 %	10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
<i>STK11</i>	40 %	Не отмечено None	10–30 %	30 %	Рак желудка: 30 %; стромальная опухоль полового канатика: 10–20 % Gastric cancer: 30 %; sex cord stromal tumor: 10–20 %
<i>TP53</i>	40 %	Не отмечено None	Вероятно Probable	Вероятно Probable	Саркома, лейкемия, карцинома коры надпочечников, опухоли головного мозга Sarcoma, leukemia, adrenocortical carcinoma, brain tumors

с цифровой маммографией или ультразвуковым исследованием [31, 32].

У носителей герминальных мутаций *BRCA1* наблюдаются агрессивные темпы роста РМЖ, что требует проведения скрининговых мероприятий в более раннем возрасте, чем в общей популяции [33]. Методы исследования и частота проведения скрининговых мероприятий длительное время оставались предметом обсуждения.

Исследование, проведенное R.S.C. Guindalini и соавт., продемонстрировало, что риск развития наследственно обусловленного агрессивного РМЖ у пациенток с высоким риском может быть снижен с помощью 6-месячной МРТ [33]. При наличии мутации *BRCA1* у пациентки с первичным РМЖ проведение МРТ здоровой молочной железы каждые 6 мес обеспечивает преимущество по раннему выявлению 2-го первичного РМЖ. Известно, что ежегодная маммография у носителей

патогенных мутаций не увеличивает частоту раннего выявления РМЖ и приводит к ненужным биопсиям и гипердиагностике [34]. Учитывая важность выбора объективного метода скрининга, цель интенсивных диагностических мероприятий должна заключаться в оптимальном выявлении раннего инвазивного РМЖ [35]. В некоторых европейских странах учитывают низкую эффективность маммографии для скрининга РМЖ у молодых носителей мутации *BRCA* (младше 40 лет), что отражается в соответствующих национальных рекомендациях [33].

У носителей мутации *BRCA1* независимо от возраста отмечено отсутствие эффекта от дополнительного маммографического скрининга, но у носителей других пенетрантных мутаций отмечается его польза для раннего выявления РМЖ [36–39].

Результаты скрининга РМЖ демонстрируют преимущество МРТ перед другими методами обследования, при этом наиболее эффективной была бы стратегия проведения МРТ 1 раз в 6 мес [33], но данный подход ограничен дороговизной метода и малодоступен. Именно поэтому основными методами скрининга в Российской Федерации остаются ультразвуковое исследование молочных желез или маммография, тогда как МРТ реже находит место в рекомендациях врачей. При выборе метода скрининга необходимо учитывать, что у носителей герминальных мутаций плотность ткани молочной железы обуславливает затруднения при интерпретации результатов обследова-

ния молочной железы, соответственно, рекомендуется выполнять маммографический скрининг, когда с возрастом наблюдается уменьшение плотности ткани молочных желез. При проведении скрининговых мероприятий важно не упустить этап клинического проявления РМЖ, что определяет длительность и периодичность обследований. В соответствии с разработанными рекомендациями обследования необходимо продолжать до манифестации заболевания [40].

При позднем начале скрининговых мероприятий и уменьшении частоты обследований увеличивается риск запущенности ЗНО, а «усиленный» скрининг позволяет улучшить показатели диагностики РМЖ на ранних стадиях [41].

«Усиленный» скрининг характеризуется скринингом сверх уровня, рекомендованного для лиц со средним риском и включающего рекомендуемый возраст начала скрининга, рекомендуемые интервалы скрининга и методы, используемые для скрининга, как указано в кратких рекомендациях ниже. «Усиленный» скрининг также экономически эффективен.

У носителей герминальных мутаций основным методом, способствующим уменьшению риска смерти от 2-го первичного рака, также является определение онкопатологии на ранней стадии, которое включает рассмотренные нами варианты скрининга [42]. В зависимости от группы риска национальные руководства и клинические рекомендации указывают использовать различные инструментальные и лабораторные

Таблица 2. Рекомендации по профилактике и скринингу рака молочной железы при мутациях в различных генах (руководства ESMO, NCCN) [9, 10, 46]
Table 2. Guidelines for the prevention and screening of breast cancer in patients with mutations in various genes (ESMO, NCCN guidelines) [9, 10, 46]

Мутация Mutation	Скрининг Screening	Профилактические мероприятия Preventive measures
<i>P53</i> /синдром Ли-Фраумени <i>P53</i> /Li-Fraumeni syndrome	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. С 25 лет каждые 5 лет колоноскопия. Ежегодное обследование у дерматолога и невролога. Ежегодная МРТ всего тела <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. Colonoscopy every 5 years from the age of 25 years. Annual examination by a dermatologist and neurologist. Annual full body MRI 	<ol style="list-style-type: none"> Избегать ионизирующего излучения. Предимплантационная генетическая диагностика эмбриона. Профилактическая мастэктомия <ol style="list-style-type: none"> Avoid ionizing radiation. Preimplantation genetic diagnosis. Prophylactic mastectomy
<i>PTEN</i> /синдром Коудена <i>PTEN</i> /Cowden syndrome	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. С 30 лет ежегодно ультразвуковое исследование эндометрия с биопсией или без нее <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. Annual ultrasound examination of the endometrium with or without biopsy from the age of 30 years 	<ol style="list-style-type: none"> Профилактическая мастэктомия. Профилактическая гистерэктомия. Предимплантационная генетическая диагностика эмбриона <ol style="list-style-type: none"> Prophylactic mastectomy. Prophylactic hysterectomy. Preimplantation genetic diagnosis
<i>ATM</i>	С 20 лет ежегодно МРТ молочных желез Annual breast MRI from the age of 20 years	—

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Мутация Mutation	Скрининг Screening	Профилактические мероприятия Preventive measures
<i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i> /синдром Линча <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i> /Lynch syndrome	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет скрининг колоректального рака (ежегодная колоноскопия). Скрининг новообразований центральной нервной системы (ежегодная консультация невролога). С 30 лет ежегодно ультразвуковое исследование эндометрия с биопсией или без нее <ol style="list-style-type: none"> Colorectal cancer screening (annual colonoscopy) from the age of 20 years. Screening for central nervous system tumors (annual consultation of a neurologist). Annual ultrasound examination of the endometrium with or without biopsy from the age of 30 years 	Профилактическая гистерэктомия и сальпингоооариэктомия Prophylactic hysterectomy and salpingo-oophorectomy
<i>RAD51</i>	—	Сальпингооариэктомия с 45 лет Salpingo-oophorectomy after the age of 45 years
<i>BRIP1</i>	—	Сальпингооариэктомия с 45 лет Salpingo-oophorectomy after the age of 45 years
<i>PALB2</i>	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. С 20 лет ежегодно МРТ. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years 	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy
<i>CHEK2</i>	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. С 20 лет ежегодно МРТ. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years 	—
<i>STK11</i> /синдром Пейтца–Егерса <i>STK11/Peutz–Jeghers</i> syndrome	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. С 20 лет ежегодно МРТ. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. С 15 лет каждые 2–3 года фиброэзофагогастроуденоскопия и колоноскопия. С 30 лет МРТ-скрининг рака поджелудочной железы. С 25 лет ежегодное обследование органов малого таза. Наблюдение у гинеколога. Скрининг рака легких <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. Esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy every 2–3 years from the age of 15 years. MRI screening for pancreatic cancer from the age of 30 years. Annual examination of the pelvic organs from the age of 25 years. Observation by a gynecologist. Lung cancer screening 	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy
<i>CDH1</i>	<ol style="list-style-type: none"> С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. С 20 лет ежегодно МРТ. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография <ol style="list-style-type: none"> Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. Annual MRI from the age of 20 years. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years 	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note. MRI – magnetic resonance imaging.

методы диагностики [43–45]. В табл. 2 представлены скрининговые мероприятия и меры профилактики ЗНО у носителей известных канцерогенных герминальных мутаций.

Мероприятия, представленные в табл. 2, позволяют персонифицировать скрининговые мероприятия с учетом риска манифестации ЗНО. Разработка и внедрение новых методов диагностики позволят контролировать риски и время манифестации онкологических заболеваний.

Одной из причин манифестации ЗНО является генетическая предрасположенность. У носителей герминальных мутаций наблюдается отягощенный семейный анамнез. Для них характерно раннее развитие ЗНО с агрессивным течением заболевания, что выражается в быстром росте опухоли и раннем метастазировании. Разработка эффективных мер профилактики запущенности ЗНО требует непрерывно исследовать различные герминальные мутации среди разных этнических групп на разных территориях проживания. При выявлении патогенных герминальных мутаций следующий этап — оценка кумулятивного риска развития ЗНО. Самыми распространенными и изученными являются мутации генов *BRCA1/2*, *P53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, а также другие нарушения [47–49].

Внедрение методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) позволяет выявлять огромное число вариантов патогенных мутаций среди различных этнических групп. Скрининговые мероприятия, проводимые у пациентов с семейными формами рака, улучшают показатели выявляемости ЗНО на ранних стадиях. Достигнутые результаты указывают на то, что лица с отягощенным анамнезом должны обращаться к онкогенетику за индивидуальной консультацией.

При рассмотрении хирургических профилактических мероприятий необходимо учитывать риск ятрогении. Подробное обсуждение с носителем герминаль-

ных мутаций рисков медицинских вмешательств и возможностей периодических скрининговых мероприятий имеет решающее значение для принятия обоснованных решений.

Разработанные рекомендации медицинских сообществ и национальные руководства многих стран включают мероприятия по снижению риска развития рака, включая хирургическое и лекарственное лечение, правильный образ жизни и медикаментозные методы профилактики. У носителей герминальных мутаций даже после профилактических хирургических вмешательств остается высокая вероятность развития ЗНО в других тканях и органах, что указывает на необходимость соблюдения рекомендаций по раннему выявлению ЗНО, включая ежегодные инструментальные методы диагностики.

Анализ опубликованных работ показывает, что для персонализации скрининга необходимо выделять группы пациентов с потенциально высоким риском развития рака. При выделении группы риска с пациентом необходимо рассмотреть варианты скрининга и первичной профилактики ЗНО.

За последние несколько лет кардинально изменились подходы к ведению пациентов с герминальными мутациями. Возможности диагностики наследственных мутаций позволяют запустить процесс скрининга среди здоровых родственников, выявляя носителей, что может значительно уменьшить показатели запущенности в этой группе. Знание особенностей мутаций, их клинических проявлений позволяет разработать наиболее эффективные меры. Однако не у всех пациентов скрининговые мероприятия позволяют вывить ЗНО на ранних стадиях, что обусловлено большой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения и тем, что пациент не всегда может посвятить обследованию значительное количество времени.

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям и выделению группы риска с внедрением активного скрининга мероприятия по выявлению РМЖ на ранних стадиях становятся все более успешными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sessa C., Balmaña J., Bober S.L. 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
2. Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные решения и проблемы. *Клиническая практика* 2020;11(1):21–9. DOI: 10.17816/clinpract25860
3. Nikitin A.G., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Creating a public mutation database oncoBRCA: bioinformatic problems and solutions. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2020;11(1):21–9. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract25860
4. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий. *Практическая онкология* 2021;22(1):1–8. DOI: 10.31917/2201001
5. Imyanitov E.N. Advances in fundamental oncology: the year 2020 update. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2021;22(1):1–8. (In Russ.). DOI: 10.31917/2201001
6. Foulkes W.D., Knoppers B.M., 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
7. Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Гордиев М.Г. и др. Персонифицированный подход в ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований. В кн.: Белые ночи 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. СПб., 2020. С. 111.
8. Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Gordiev M.G. et al. Personalized approach in early diagnosis and prevention of malignant neoplasms. In: *White Nights 2020. Abstracts of the VI Saint*

- Petersburg International Cancer Forum. Saint Petersburg, 2020. P. 111. (In Russ.).
6. Franceschini G., Di Leone A., Terribile D. et al. Bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA* mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann It Chir* 2019;90:1, 2.
 7. Jakub J.W., Peled A.W., Gray R.J. 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
 8. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2009;101(2):80–7. DOI: 10.1093/jnci/djn442
 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
 10. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C. et al. ESMO clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening in *BRCA* mutation carriers. *Ann Oncol* 2016;27:103–10.
 11. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. 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
 12. Ford D., Easton D.F., 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
 13. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2003;73(3):709.
 14. Milne R.L., Osorio A., Cajal T.R. 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
 15. 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
 16. Brandt A., Lorenzo Bermejo J., Sundquist J. et al. 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
 17. Peto J., Mack T.M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000;26(4):411–4. DOI: 10.1038/82533
 18. 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
 19. Elmore J.G., Barton M.B., Moceri V.M. 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
 20. Saslow D., Boetes C., Burke W. et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75–89. DOI: 10.3322/canjclin.57.2.75. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2007;57(3):185.
 21. Lee C.H., Dershaw D.D., 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
 22. Mann R.M., Kuhl C.K., Kinkel K. et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307–18. DOI: 10.1007/s00330-008-0863-7
 23. Lee K., Seifert B.A., 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
 24. 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
 25. 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
 26. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L., Carvalho S. 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
 27. Hu C., Hart S.N., 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
 28. Norquist B.M., Harrell M.I., Brady M.F. et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(4):482–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
 29. 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
 30. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. 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
 31. Mann R.M., Kuhl C.K., Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging* 2019;50(2):377–90. DOI: 10.1002/jmri.26654
 32. Gao Y., Reig B., Heacock L. et al. Magnetic resonance imaging in screening of breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2021;59(1):85–98. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.09.004
 33. Guindalini R.S.C., Zheng Y., Abe H. et al. Intensive surveillance with biannual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in *BRCA1*. *Clin Cancer Res* 2019;25(6):1786–94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0200
 34. Bleyer A., Welch H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367(21):1998–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1206809
 35. Van Luijt P.A., Heijnsdijk E.A., Fracheboud J. et al. The distribution of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):47. DOI: 10.1186/s13058-016-0705-5
 36. 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
 37. Riedl C.C., 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
 38. Vreemann S., van Zelst J.C.M., 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
 39. Phi X.A., Saadatmand S., De Bock G.H. 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
 40. Lee C.S., Monticciolo D.L., 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

41. 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
42. European Commission Initiative on Breast Cancer. Planning Surgical Treatment. Available at: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/surgical-planning>.
43. Tilanus-Linthorst M.M., Lingsma H.F., Evans D.G. 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
44. 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
45. Lehman C.D., Smith R.A. 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.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 8.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
47. Sultanbaev A.V., Lipatov O., Sultanbaeva N. et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan. *J Clin Oncol* 2021;39 (15 Suppl):e22504. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e22504
48. Sultanbaev A.V., Menshikov K., Nasretdinov A. et al. Local features of germinal mutations incidence in cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Ann Oncol* 2021;32(15 Suppl):S1367. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2066
49. Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin S. et al. Experience with olaparib in the treatment of *BRCA*-associated tumors in real clinical practice: Experience of re-challenge mode of olaparib usage. *Ann Oncol* 2022;33(9 Suppl):eS1511. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.229

Вклад авторов

А.В. Султанбаев: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание статьи;
 А.Ф. Насретдинов: сбор и обработка материала, написание статьи;
 М.Г. Галеев, Д.О. Липатов: обзор публикаций по теме статьи;
 К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин: обзор публикаций по теме статьи, написание и научное редактирование статьи;
 Н.И. Султанбаева: дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и научное редактирование статьи;
 Р.Т. Аюпов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
 О.Н. Липатов, А.А. Измайлов: анализ полученных данных, редактирование статьи;
 И.А. Меньшикова, Г.А. Серебренников, Р.Р. Рахимов: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Sultanbaev: concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection and processing of material, writing the article;
 A.F. Nasretdinov: collection and processing of material, writing the article;
 M.G. Galeev, D.O. Lipatov: review of publications on the topic of the article;
 K.V. Menshikov, Sh.I. Musin: review of publications on the topic of the article, writing and scientific editing of the article;
 N.I. Sultanbaeva: research design, review of publications on the topic of the article, writing and scientific editing of the article;
 R.T. Ayupov: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article;
 O.N. Lipatov, A.A. Izmaylov: data analysis, editing the article;
 I.A. Menshikov, G.A. Serebrennikov, R.R. Rakhimov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
 А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
 М.Г. Галеев / M.G. Galeev: <https://orcid.org/0000-0001-7277-4644>
 К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
 Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
 Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
 Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>
 Р.Р. Рахимов / R.R. Rakhimov: <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>
 О.Н. Липатов / O.N. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>
 А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
 И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>
 Г.А. Серебренников / G.A. Serebrennikov: <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>
 Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.03.2023. **Принята к публикации:** 27.04.2023.

Article submitted: 26.03.2023. **Accepted for publication:** 27.04.2023.