

*Е.М. Бит-Савва^{1,2}, М.Б. Белогурова¹, Е.Н. Имянитов^{1,3}, С.Г. Баландов²,
О.В. Корнюшин², М.К. Борисов²*

МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ У НОСИТЕЛЕЙ BRCA МУТАЦИЙ

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет»
²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова»
³ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Хирургическая профилактика наследственного рака молочной железы и яичников позволяют снизить высокий риск развития РМЖ и/или РЯ у носителей мутаций BRCA1,2. В то же время, не существует рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих продемонстрировать потенциальную выгоду от двусторонней мастэктомии, контралатеральной мастэктомии, лапароскопической сальпингофорэктомии. Стратегия профилактики наследственного рака молочной железы и яичников является непростой задачей и ее эффективность определяется степенью риска развития рака, качеством жизни и показателем общей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, профилактическая контралатеральная мастэктомия, профилактическая билатеральная мастэктомия, профилактическая билатеральная сальпингофорэктом

Рак молочной железы (РМЖ) ежегодно диагностируется у 1,2 млн женщин и занимает лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости в странах Западной Европы, США и России [2]. Многофакторный механизм развития РМЖ заключается во взаимодействии внешних факторов, особенностей гормонального статуса и генетической предрасположенности [4]. Множественные мутации генов репарации ДНК способны предопределить развитие РМЖ: в то же время, частота встречаемости наследственного РМЖ (в зависимости от исследуемой группы) составляет от 5 до 20 % [10].

Наследственный РМЖ и рак яичников (РЯ) опосредован нарушениями в генах-супрессорах — таких, как BRCA1, BRCA2, RAD51, CHEK2, TP53, PTEN, BLM и др. К генам высокой пенетрантности относятся BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, PTEN, STK11/LKB1. Мутации в генах низкой пенетрантности опосредованно повышают риск возникновения РМЖ или РЯ у носителей мутаций в генах BRCA1 и

BRCA2. К примеру, фактический возраст возникновения заболевания у носителей мутаций BRCA2 зависит от мутации низкопенетрантного гена FGFR2 [17, 25], а у носителей мутаций BRCA1 частично определяется геном MERIT40 [6, 17, 25]. Соответственно, крайне необходимы дальнейшие исследования синергического эффекта мутированных генов средней и низкой пенетрантности, которые приводят к клинически значимым увеличениям риска РМЖ и РЯ.

По данным K. Offit et al., риск развития РМЖ при наличии мутации в гене BRCA1 к 80 годам достигает 90 %, а при мутации гена BRCA2 — 80 % [27]. Основываясь на обобщенных данных, представленных на ESMO (2010 г.), кумулятивный риск развития РМЖ у носителей мутации BRCA-1 к возрасту 70 лет составил 65%, а риск развития РЯ — 39%. Риск развития злокачественных опухолей у носителей мутации BRCA2 составил при этом 45% ([ДИ] 31%-56%) и 11% ([ДИ] 2,4%-19%) соответственно [11].

Риск развития злокачественной опухоли в контралатеральной молочной железе зависит от возраста возникновения первой генетически детерминированной опухоли. Учитывая развитие в более молодом возрасте наследственного монолатерального РМЖ (35-45 лет), закономерно высока частота развития опухоли во второй молочной железе в более раннем возрасте [5]. В группе больных спорадическим РМЖ риск развития злокачественной опухоли во второй молочной железе ежегодно составляет 1%, тогда как при наследственной форме достигает 4% в год. В течение 5 лет от момента постановки первичного диагноза риск контралатерального РМЖ у гетерозигот с мутацией BRCA1 достигает 27% [27].

При сравнительной характеристике пенетрантности генов «предрасположенности» к РМЖ выявлено, что опухоль второй молочной железы в 64% случаев развивается у носителей мутаций гена BRCA1 и в 56 % случаев при наличии герминальной мутации в гене BRCA2 [27]. По данным M.K. Graeser et al., у больных

из BRCA1-ассоциированным РМЖ риск развития рака во второй молочной железе в 1,6 раза выше, чем у больных BRCA2-положительных семей. На основании ретроспективного анализа историй болезни 2020 пациентов с BRCA1 и BRCA2 мутациями, установлено, что кумулятивный риск контралатерального РМЖ составляет 47,4% ([ДИ] 38,8%—56,0%) [15]. Однако, ретроспективный анализ, проведенный M.M. Tilanus-Linthorst et al., по базе данных 400 больных семейным РМЖ, не выявил существенного увеличения риска развития рака во второй молочной железе по сравнению со sporadическим раком этого органа [38]. Согласно результатам S. Chen et al. в рамках метанализа 10 исследований среди носителей мутации BRCA1, кумулятивный риск развития РМЖ до 70 лет составил 57%, а РЯ—40%; риск BRCA1-ассоциированных раков ограничивался только новообразованиями эпителиального происхождения этих двух органов [8]. В популяционном исследовании, выполненном H.A. Risch et al., оценивался риск РМЖ и РЯ при мутации BRCA1 вплоть до возраста 80 лет, который составил 90% и 24% соответственно [34].

BRCA-ассоциированный РМЖ в 75-80% случаев имеет базальный (миоэпителиальный) фенотип, характеризующийся высокой степенью пролиферации, III степенью злокачественности, высокой экспрессией Ki-67 и отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона и экспрессии Her2-neu (трижды негативный РМЖ). В большинстве случаев опухоль представлена низкодифференцированным раком, но чаще, чем при sporadическом РМЖ, встречается медуллярная карцинома [1]. Отмечается высокая частота спонтанных некрозов при BRCA1-ассоциированном РМЖ—71% в отличие от BRCA2-ассоциированного—21% и sporadического—23% [19].

Наблюдение за носителями BRCA включает ежемесячное самообследование, клиническое обследование дважды в год, ежегодную маммо-

графию и МРТ молочных желез с возраста 25-30 лет [7,23]. Учитывая преимущественно ранний возраст развития BRCA-ассоциированного РМЖ по сравнению со sporadическим, скрининговые мероприятия (цифровая маммография) должны начинаться после 30-35 лет [22].

Хирургическую профилактику с целью максимального уменьшения риска РМЖ и РЯ у носителей герминальных мутаций обеспечивают оперативные вмешательства: профилактическая двусторонняя мастэктомия (ПДМ), профилактическая контралатеральная мастэктомия (ПКМ), а также профилактическая лапароскопическая сальпингоофорэктомия (ПЛС). ПДМ снижает риск развития рака молочной железы более чем на 95% и смертность на 90% [9, 26, 30].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, при метакронном билатеральном РМЖ с наличием РМЖ и/или РЯ у кровных родственников в 52,9% была выявлена мутация в генах BRCA, при отсутствии семейного онкологического анамнеза—в 15,6 % случаев [5]. В клинике Мейо с 1960 г. оценивалась целесообразность выполнения профилактических билатеральных подкожных мастэктомий с целью снижения риска развития семейного РМЖ. Согласно проведенному анализу при выполнении ПБМ риск РМЖ снижался до 96%; проведение ПКМ позволяет снизить риск рака второй молочной железы на 96 %. В удаленных «здоровых тканях» после ПКМ у больных монолатеральным BRCA-ассоциированным РМЖ протоковая атипическая гиперплазия обнаружена в 39%, дольковая атипическая гиперплазия в 37%, протоковый рак in situ в 15%, дольковый рак in situ в 25%, инвазивный рак в 1% [18]. Однако, на сегодняшний день нет определенных показаний к выполнению профилактических операций: учитываются положительный генетический результат и пожелания пациентки.

В ходе многоцентрового анализа базы данных 1022 больных BRCA1- или BRCA2-

Таблица 1

Профилактические операции в соответствии со статусом генов BRCA1, BRCA2* [26]

Статус BRCA	Диагноз	Профилактическая мастэктомия	Двусторонняя сальпингоофорэктомия
Позитивный	Здорова	Выполняется по желанию после 25 лет	Рекомендовано после 40 лет **
	Монолатеральный РМЖ	Возможно (особенно для молодых пациентов) в зависимости от типа мутации и гена, возраста начала заболевания и прогноза	Рекомендовано в соответствии с прогнозом
Негативный	Монолатеральный РМЖ	Только в отдельных случаях, в зависимости от прогноза и индивидуального риска	Только в отдельных случаях, при наличии РЯ в семье
	Здорова	Только в отдельных случаях с высоким статистически значимым риском РМЖ	Не указано, может быть рассмотрено только в отдельных случаях, при наличии РЯ в семье

* и при мутации гена RAD51C при клиническом прогрессировании РМЖ

**или на 5 лет раньше возраста самого «молодого» РМЖ у кровных родственников

ассоциированным РМЖ из стран Европы и Северной Америки, контрлатеральный инвазивный РМЖ был выявлен у 58 больных монолатеральным РМЖ в течение последующего периода без развития рака *in situ* (DCIS) в период наблюдения. Вероятность развития инвазивного рака второй молочной железы в изучаемой когорте составила 7,1% в течение 5 лет [28]. С целью определения предикторов контрлатеральной мастэктомии А. Kelly et al. была выделена подгруппа из 927 женщин, которые наблюдались в течение не менее 1,5 лет (в среднем 4,1 года, диапазон от 1,5 до 10,1 лет). Средний возраст постановки диагноза первого рака молочной железы составил 42,2 лет. Из 927 женщин 253-м (27,3%) была выполнена контрлатеральная профилактическая мастэктомия после первоначального диагноза РМЖ. Из них в 7,9% — двусторонняя мастэктомия, а остальные (92,1%) подверглись второй операции в среднем через 3,5 года. Кандидаты для проведения ПКМ были значительно моложе на момент постановки диагноза (средний возраст 39 лет), чем те, кому не предлагалась удалить вторую молочную железу (средний возраст 43 года) [23]. Существенным определяющим фактором в частоте выполнения КПКМ является стратегия профилактики, используемая в стране проживания носителя мутации BRCA, что оказывает существенное влияние на частоту профилактических операций (табл. 2).

Таблица 2

Частота выполнения ПКМ у больных BRCA-ассоциированным РМЖ в различных странах (период наблюдения 1,5 года)

Страна	Без ПКМ	%	ПКМ	%	Всего
Австрия	16	84,2	3	15,8	19
Канада	229	72,0	89	28,0	318
Франция	18	90,0	2	10,0	20
Израиль	51	98,1	1	1,9	52
Италия	16	94,1	1	5,9	17
Норвегия	15	100,0	0	0,0	15
Польша	176	95,7	8	4,4	184
США	153	50,7	149	49,3	302
Всего	674	72,7	253	27,3	927

Только 14 из 307 женщин (~ 5%) из Европы или Израиля избирается для проведения профилактической мастэктомии по сравнению с 238 из 620 североамериканских женщин (38%), хотя заболеваемость билатеральным метакронным РМЖ в Европе или Израиле в два раза превышает таковую в Северной Америке (11,7% против 5,6%, $p = 0,03$) [20]. В международном ис-

следовании, в которое включали 73 женщины с BRCA1,2-ассоциированным РМЖ из США, в 53% случаев была выполнена контрлатеральная профилактическая мастэктомия после получения положительного результата генетического теста в отношении наличия мутаций в генах репарации ДНК; в то же время, ПКМ не предлагалась женщинам с IV стадией РМЖ [16].

Исследования в США и Великобритании показали, что выполнение двусторонней мастэктомии проводится чаще, если женщина знает, что является носителем мутаций BRCA1 или BRCA2 на момент постановки диагноза (от 48 до 100 %) [13,36,40]. Большинство женщин, которым выполнена профилактическая операция, удовлетворены эстетическими результатами [13,29,35]. Так, в крупном исследовании А.М. Geiger et al. 583 женщины, перенесшие контрлатеральную профилактическую мастэктомию, в 83% случаях были удовлетворены эстетическим результатом. Кроме того, не было отмечено снижения качества жизни при выполнении немедленной реконструктивно-восстановительной операции [14]. В когорте из 972 женщин с BRCA1- или BRCA2-ассоциированным монолатеральным РМЖ 27% женщин согласились на удаление здоровой молочной железы; при этом было доказано снижение риска развития опухоли во второй молочной железе после контрлатеральной профилактической мастэктомии [18]. Однако, подобные операции практикуются и популярны в Канаде и США, тогда как в Европе лишь в 5% случаев BRCA-ассоциированного РМЖ проводится ПКМ. Не ясно, является ли эта низкая цифра результатом предпочтения пациента или потому что профилактическая контрлатеральная операция не предлагается в странах Европы или Израиля.

В связи с низкой частотой выполнения профилактической мастэктомии у жительниц Европы в два раза чаще возникает рак во второй молочной железе в течение 5 лет после установления первого диагноза. В итоге, европейские женщины имеют в 5 раз меньше шансов на проведение профилактической операции, чем женщины из Северной Америки. Вполне возможно, что принятие международной единой системы профилактики может привести к большему единодушию в показаниях к проведению ПКМ у больных с BRCA1 или BRCA2 мутациями. В целом, стратегия профилактики РМЖ у носителей мутаций BRCA, как отмечалось, определяется страной проживания: так, женщинам из Европы и Израиля значительно реже проводятся профилактические операции, чем жительницам США, Канады и, тем самым, сохраняется стойкий вы-

сокий риск развития опухоли во второй молочной железе. В настоящее время в США проводится комплексная оценка данных в отношении рекомендаций по проведению ПКМ у больных BRCA-негативным РМЖ с клиническими признаками наследственного заболевания и высоким риском развития злокачественной опухоли во второй молочной железе [26].

Профилактическая билатеральная мастэктомия (ПБМ)

Выполнение ПБМ позволяет снизить заболеваемость и смертность от РМЖ у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 на 95-100% [3, 7,8,14]. В докладе, опубликованном T. Rebbeck et al., проведен ретроспективный анализ безрецидивной выживаемости 483 женщин с наличием мутации BRCA1/2. После среднего периода наблюдения 6,4 лет РМЖ был диагностирован у двух (1,9%) из 105 женщин, которым была выполнена двусторонняя профилактическая мастэктомия и у 184 (48,7%) из 378 носителей контрольной группы, не подвергавшихся операции. В этой связи исследователи пришли к выводу, что ПБМ снижает риск РМЖ у женщин с BRCA1/2 мутациями примерно на 90% [30, 31]. При сравнении превентивных хирургических и нехирургических мер в проспективном исследовании 139 женщин с BRCA1 или BRCA2 мутациями, продолжавшемся в течение 3 лет, РМЖ диагностирован у 8 (12,7 %) из 63 женщин, которые выбрали в качестве профилактики динамическое наблюдение, и ни в одном случае (0%) из 76 носителей мутаций BRCA, перенесших профилактическую операцию [7].

Типы профилактической мастэктомии могут варьировать от полного удаления молочной железы до кожесокращающей и подкожной мастэктомии с реконструкцией собственными тканями (TDL-flap, DIEP-flap, TRAM-flap и др.) и/или установкой эндопротеза. Считается, что при профилактической мастэктомии не удаляется вся железистая ткань, тогда как при простой мастэктомии резецируется около 95-99 % молочной железы, что приводит к грубой деформации, дефекту фигуры, снижает сексуальность, а также негативно отражается на психосоциальном статусе женщин. У большинства женщин-носителей мутаций BRCA1/2, которые выбирали в качестве профилактики РМЖ билатеральную мастэктомию, качество жизни снижалось чаще, чем у женщин, отказавшихся от хирургической профилактики, а также «неносителей» мутаций. Это различие в качестве жизни играет важную роль, но практически полностью исчезает в течение первого года наблюдения.

Отмечено, что носители герминальных мутаций выбирают хирургический метод профилактики чаще в молодом возрасте, при наличии детей раннего возраста, а также с большим числом случаев РМЖ и/или РЯ в семье [37]. С. Reynolds et al. выполнили тщательное гистологическое исследование тканей сосково-ареолярного комплекса (САК) и молочных желез у женщин с BRCA1 или BRCA2 мутацией, которые подверглись мастэктомии в период с марта 1987 г. по июнь 2009 г. Гистологическому анализу подверглись шестьдесят два САК 33 женщин (25 с мутацией BRCA1, 8 с мутацией BRCA2). При BRCA-ассоциированном РМЖ в САК в 7% выявлены злокачественные клетки, в 3% — атипичные клетки. Поражения соска и ареолы злокачественным процессом при выполнении кожесокращающей мастэктомии у больных генетически детерминированным РМЖ было выявлено в 10% случаев, тогда как у здоровых носителей мутаций BRCA после выполнения профилактической мастэктомии опухолевые клетки в САК не выявлялись [33].

В США не только достаточно активно проводятся профилактические операции у больных или носителей герминальных мутаций, но и у больных РМЖ без мутаций BRCA1 и BRCA2. M. Howard-McNatt et al. приводят данные о выполнении профилактических операций на здоровой молочной железе (n=108) в соответствии с данными генетического теста. Перед операцией всем больным выполнялось молекулярно-генетическое исследование, в 33% РМЖ был ассоциирован с мутацией в генах BRCA1, в 6% — анализ был не информативен, в 61% — мутаций не выявлено. В 37% случаев РМЖ с неинформативным молекулярно-генетическим анализом (без мутаций в BRCA1 и BRCA2) выполнена ПКМ. Не было выявлено корреляции между возрастом начала заболевания, расовой принадлежностью, стадией, биомаркерами и выбором в пользу проведения профилактической контрлатеральной мастэктомии. В 96% ПКМ проводилась одномоментная реконструктивно-пластическая операция. Отмечено, что в большинстве случаев на выполнение ПКМ соглашались замужние женщины [24].

Следует отметить, что расширенные консультации с привлечением врача-генетика, онколога, пластического хирурга должны быть предложены всем женщинам, которым предполагается подобные профилактические операции. Необходимо подробно разъяснить особенности риска развития РМЖ и РЯ на протяжении жизни, а также вероятные осложнения, связанные с оперативным вмешательством и способные повлиять на эстетические результаты и качество жизни. Решение о проведении профилактической опера-

ции в значительной степени зависит от того, насколько комфортно пациент чувствует себя в соответствии с оценками риска, а также насколько значима психосексуальная составляющая сохранения собственной молочной железы и яичников.

Многие женщины, которые проходят тестирование на наличие мутаций в генах BRCA, мотивируются вышеперечисленными критериями с целью выбора профилактических мер. С повышением доступности молекулярно-генетического анализа исследовательские группы столкнулись с большим количеством вопросов, касающихся эффективности и полезности снижения риска при выполнении профилактических операций. Проводящиеся исследования должны быть четко направлены на решения, касающиеся того, кому и когда выполнять профилактические операции. Выполнение подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса может быть эстетически оправданным и онкологически безопасным для носителей мутаций BRCA. Выбор вида оперативного вмешательства должен быть обсужден с больной с учетом возможных осложнений и преимуществ. Необходимо четко объяснить преимущества и недостатки того или иного метода одномоментной или отсроченной РПО.

Величина потенциальной выгоды принципиально зависит от того, какой именно мутацией определяется риск возникновения рака, прогноз у носителей данной мутации и на сколько снижается риск развития опухоли в результате выполнения профилактических хирургических операций. Эти преимущества должны быть оценены в сравнении с потенциальными затратами, в том числе, хирургических осложнений—последствий мастэктомии, реконструктивно-пластических операций с использованием как алло-, так и аутотрансплантатов с нарушением целостности донорских зон, а также с учетом снижения самооценки в результате потери собственных тканей (молочных желез и яичников).

Профилактическая билатеральная сальпингофорэктомия (ПБС)

Профилактическая овариэктомия связана со снижением риска РМЖ у пременопаузальных носительниц мутации BRCA (статистически достоверно для носительниц мутации BRCA2), снижением риска ипсилатерального рецидива РМЖ после органосохраняющей операции и лучевой терапии, снижением риска РЯ и рака тела матки, снижением общей смертности [11,25]. По данным N. Kauff et al., сальпингофорэктомия снижает вероятность возникновения РМЖ у носительниц мутации в BRCA1 на 39% и на 72%—

в случае мутации в гене BRCA2 [21, 22]. С какого возраста целесообразно выполнение БСП четко не определено, в связи с чем рекомендовано проведение лапароскопического вмешательства после деторождения и не ранее 35 лет [25]. Важно отметить, что профилактическое удаление придатков яичников имеет преимущество в предотвращении РЯ и РМЖ. Профилактическое удаление придатков матки, обеих труб и яичников рекомендуется в целях профилактики оккультных карцином. Кроме того, поскольку у носителей BRCA мутации развиваются опухоли маточных труб, перитонеальный рак, папиллярный серозный рак, рекомендуется в профилактических целях выполнять билатеральную сальпингофорэктомию [21, 22, 38].

В большом ретроспективном анализе 551 носителя мутаций BRCA выявлено, что ПБС снижает риск РЯ на 96% и РМЖ на 53% при среднем сроке наблюдения 9 лет [32, 35]. Аналогичные результаты наблюдались в проспективном исследовании 170 носителей мутаций BRCA: при среднем сроке наблюдения 2 года заболеваемость РЯ, перитонеальным раком и РМЖ была значительно выше среди тех женщин, которые выбрали в качестве профилактических мер динамическое наблюдение, чем среди тех, кто решил пройти ПБС [21]. В многоцентровом проспективном исследовании N. Kauff et al. продемонстрировали, что в течение 3-летнего наблюдения проведение ПБС сопровождалось 85%-ым снижением частоты BRCA1-ассоциированного рака репродуктивной системы и 72%-ным снижением риска РМЖ у носителей мутации BRCA2.

Несмотря на весьма впечатляющие протективные результаты от применения ПБС при BRCA1-ассоциированном РМЖ и BRCA2-ассоциированном РЯ, необходимо проводить дальнейшие исследования, например, выполнить сравнительный анализ величины снижения риска РМЖ и/или РЯ между носителями мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [22]. I. Rebbeck et al. провели мета-анализ десяти исследований оценки риска РМЖ и/или РЯ у носителей мутаций BRCA1/2, перенесших ПБС. Авторы заключили, что ПБС статистически значимо снижает риск РМЖ у носителей герминальных мутаций. Кроме того, ПБС была связана со статистически значимым снижением риска РЯ и фаллопиевых труб у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, однако, данные были сочтены недостаточными для получения отдельной оценки риска. Бесспорно, в то же время, что снижение риска РМЖ, РЯ, рака фаллопиевых труб напрямую зависит от ПБС и должно служить ориентиром в определении мер профилактики [31]. В проспективном исследовании с краткосрочным наблюдением ПБС снижает смертность от РМЖ на

90%, смертность от РЯ и рака фаллопиевых труб на 95%, общую смертность на 76% [9]. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения ПБС в этой популяции пациентов, учитывая тот факт, что процедура может быть выполнена лапароскопическим способом с минимальной инвазивностью, высокой эффективностью и наименьшими осложнениями в послеоперационном периоде. Химиопрофилактика антиэстрогенами, преимущественно при мутации BRCA2, может быть добавлена к ПБС в целях повышения эффективности профилактических мер.

Следует отметить, что в настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, связанных с демонстрацией потенциальной выгоды или ущерба от профилактической операции. Это связано с различными факторами, например, небольшой выборкой носителей мутаций BRCA, отсутствием стандартизации при проведении рандомизированных контролируемых исследований в различных центрах и т. п. Кроме того, в свете имеющихся в настоящее время данных ретроспективных исследований, рандомизация считается неэтичным методом формирования контрольной группы, так как выбор метода профилактики выполняет непосредственно носитель герминальных мутаций.

Выбор наиболее подходящей стратегии снижения риска BRCA-ассоциированного РМЖ и РЯ является непростой задачей. Риск развития рака, выживаемость и качество жизни, в целом, являются ключевыми критериями для принятия решений. С одной стороны, нехирургические процедуры не влияют на качество жизни, но, как правило, не снижают уровень заболеваемости. В свою очередь, операции обеспечивают очень высокую степень защиты от злокачественной опухоли, но связаны с целым рядом последствий ПБС: отсутствием яичников, фаллопиевых труб и возможных послеоперационных осложнений. Рекомендации по лечению и профилактике BRCA-ассоциированного РМЖ и/или РЯ являются довольно сложной задачей, которая должна удовлетворить индивидуальные пожелания и предпочтения пациентов с учетом полученных знаний и информации о рисках и преимуществах хирургического вмешательства. Доступные исследования подтверждают важную роль ПБС в снижении риска РМЖ и РЯ. Сочетание ПБМ и ПБС может применяться у отдельных пациентов высокого риска РМЖ и РЯ [41]. Сроки выполнения профилактических операций определяются в индивидуальном порядке с учетом возраста, реализации детородной функции и желанием пациентки.

Заключая, необходимо подчеркнуть, что прогресс в понимании молекулярно-генетических

механизмов, лежащих в основе BRCA-ассоциированного РМЖ, позволяет оптимизировать план лечения и профилактики. Окончательное принятие решений о выполнении профилактической операции является сложной задачей и, зачастую, определяется в соответствии с рекомендациями страны проживания носителя мутаций. Накопленные данные в США и Канаде поддерживают концепцию о выполнении превентивных операций по удалению «органов-мишеней». Несмотря на то, что женщины с герминальными мутациями имеют весьма высокий риск развития РМЖ и/или РЯ, на сегодняшний день недостаточно проведенных рандомизированных исследований, позволяющих четко определить стратегию профилактики и лечения больных BRCA-ассоциированным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // *Практ. онкол.*-2010.—Т.11.— № 4.— С. 258-264.
2. Пак Д.Д., Александрова Л.М., Мамонтов А.С. и др. Стандартизация оказания медицинской помощи больным раком молочной железы. Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы. Мат. научно-практической конференции.—М., 2010.—С. 8-9.
3. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. Мат. XIV Росс. онкол. конгресса.—2010.—С. 93-99.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб.—2006.—С.15.
5. Соболевский В.А., Любченко Л.Н., Стрельцова Ю.А. Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медицинская технология.—М.—2010.
6. Antoniou A.C., Wang X., Fredericksen Z.S. et al. A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone-negative breast cancer in the general population // *Nat. Genet.*—2010.—Vol. 42.—P. 885-892.
7. Bigenwald R.Z., Warner E., Gunasekara A., Hill K.A. et al. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*—2008.—Vol. 17.—P. 706-711
8. Chen S., Iversen E.S., Friebel T., Finkelstein D. et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample // *J Clin Oncol.*—2006.—Vol. 24 (6).—P. 863-871.
9. Domchek S.M., Friebel T.M., Neuhausen S.L. et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study // *Lancet. Oncol.*—2006.—Vol. 7.—P. 223-229.
10. Easton D., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat Genet.*—2012.—Vol. 44 (3).—P. 312-314.

11. ESMO Guidelines Working Group. // *Ann. Oncol.* — 2010. — Vol. 21(Suppl5). — P. 20-22.
12. Friebe T., Domchek S., Neuhausen S. et al. Bilateral Prophylactic Oophorectomy and Bilateral Prophylactic Mastectomy in a Prospective Cohort of Unaffected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *Clinical Breast Cancer* — 2007. — N11. — P. 875-882.
13. Frost M.H., Slezak J.M., Tran N.V. et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: The significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7849-7856.
14. Geiger A.M., West C.N., Nekhlyudov L. et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. // *J Clin Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1350-1356.
15. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J Clin Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1-6.
16. Graves K.D., Peshkin B.N., Halbert C.H. et al. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors // *Breast Cancer Res Treat.* — 2007. — Vol. 104. — P. 321-329.
17. Hemminki K., Mller-Myhsok B., Lichtner P. et al. Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients // *Int J Cancer.* — 2010. — Vol. 126. — P. 2858-2862.
18. Herrinton L.J., Barlow W.E., Yu O. et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P.4275-4286
19. Honrado E., Benítez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications // *Mod Pathol.* — 2005. — Vol. 18 (10). — P. 1305-1320.
20. Howard-McNatt M., Schroll R.W., Hurt G.J. et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients who test negative for BRCA mutations // *Amer. J. Surgery.* — 2011. — Vol. 202. — P. 298-302.
21. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebe T.M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study // *J Clin Oncol.* — 2008. — Vol. 26 (8). — P. 1331-1337.
22. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *N Engl J Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1609-1615.
23. Kelly A., Metcalfe A., Lubinski J., Ghadirian P. Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P.1093-1109.
24. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C. et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 427-437.
25. Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W.L. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutation // *N Engl J Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 159-164.
26. Meindl A., Ditsch N., Kast K. et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts // *Dtsch Arztebl Int.* — 2011. — Vol. 108 (19). — P. 323-330
27. Metcalfe KA. Prophylactic bilateral mastectomy for breast cancer prevention. *J Womens Health (Larchmt).* — 2004. — Vol. 13 (7). — P. 822-899.
28. Metcalfe K., Lubinski J., Ghadirian P. et al. and Narod A. Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1093-1097.
29. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al: Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies // *Ann Surg Oncol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 546-552.
30. Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1055-1062.
31. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *J Natl Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101. — P. 80-87.
32. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations // *N Engl J Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1616-1622.
33. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? // *Ann Surg Oncol.* — 2011. — Vol. 18(11). — P. 3102-3109.
34. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada // *J Natl Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98 (23). — P. 1694-1706.
35. Salhab M., Bismohun S., Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying brca1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery *BMC // Womens Health.* — 2010. — Vol. 10. — P. 10-28.
36. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, et al: Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1823-1829.
37. Tercyak K., Peshkin B.N., Brogan B.M. et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing // *J Clin Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 285-291.
38. Tilanus-Linthorst M.M., Alves C., Seynaeve C. et al. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer // *Br J Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 961-968.
39. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat Genet.* — 2010. — Vol. 42. — P. 504-507.
40. Weitzel J.N., McCaffrey S.M., Nedelcu R. et al. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis // *Arch Surg.* — 2003. — Vol. 138. — P. 1323-1329.
41. Willsher P., Ali A., Jackson L. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease // *Aust Ral. New Zeal. J Surg.* — 2008. — Vol. 78. — P. 670-672.

Поступила в редакцию 01.11.2012