

*Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>, А.П. Соколенко<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, Х.Б. Котиев<sup>1</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>,  
П.В. Криворотько<sup>1,2</sup>, А.А. Бессонов<sup>1</sup>, Л.М. Берштейн<sup>1</sup>, А.М. Щербаков<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>,  
В.Ф. Семглазов<sup>1,2</sup>*

## Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**Наследственные дефекты генов BRCA1 и BRCA2 – достоверный фактор риска развития ряда онкологических заболеваний как у женщин, так и у мужчин. В обзоре обобщены рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и других профессиональных сообществ в отношении показаний для проведения BRCA-тестирования, мер по ранней диагностике новообразований, а также профилактических мероприятий, направленных на уменьшение риска развития злокачественных опухолей у носителей патогенных аллелей BRCA1/2. Обсуждаются проблемы адаптации BRCA-диагностики к условиям нашей страны.**

**Ключевые слова:** наследственные мутации, BRCA1/2, профилактика

### Введение

Идентификация генов BRCA1 и BRCA2 стала одним из наиболее значимых практических достижений молекулярной онкологии. BRCA1 и BRCA2 являются «классическими» антионкогенами, супрессорная функция которых заключается в поддержании целостности генома и регуляции пролиферации [4, 28, 52, 71]. При инактивации генов BRCA1 и BRCA2 нарушается способность восстановления двуниевых разрывов ДНК – это является ключевым событием в развитии хромосомной нестабильности и определяет высокую степень злокачественности наследственных гетерозиготных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 ассоциированы с развитием не только карцином молочной железы (ПМЖ) и яичников (РЯ) (табл. 1), но также с повышенным риском некоторых других опухолей. Биаллельные инактивирующие мутации BRCA2 (другое

название гена – FANCD1) приводят к возникновению тяжелейшего заболевания – анемии Фанкони (подтип FA-D1), характеризующейся, в частности, развитием различных солидных опухолей и острого миелоидного лейкоза [5, 54]. Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 отличается огромным разнообразием – к настоящему моменту их перечень составляет более 3500 аллелей [72]. Популяционная частота дефектов в генах BRCA1/2 колеблется в пределах от 1:50 к 1:1000, завися от специфики изучаемой популяции и «глубины» ДНК-тестирования [7, 15, 30, 41, 72].

**Таблица 1. Риск развития заболевания у носителей мутации в генах BRCA1 и BRCA2 [1, 17, 22, 33]**

Новообразование	BRCA1 (кумулятивный риск к 70 годам)	BRCA2 (кумулятивный риск к 70 годам)
Рак молочной железы	60-70%	50%
Рак яичника	40-50%	20-25%

### Показания к проведению генетического тестирования

BRCA1/2-тестирование практически всегда начинается с онкологических пациенток (или пациентов), у которых подозревается наследственный рак. Здоровые люди обследуются только в том случае, если у их родственников уже обнаружены мутации в упомянутых генах. Исключение из этого правила может быть только в отношении индивидуумов с очень выраженными признаками семейного онкологического анамнеза, которые полностью утратили доступ к биологическому материалу своих заболевших родственников. BRCA-диагностика в отношении детей не практикуется; этот тест принято назначать как минимум по мере достижения девушкой или юношей 18-летнего возраста [1, 2, 49, 51, 52, 54, 55].

Существует несколько шкал определения вероятности обнаружения мутаций в генах

BRCA1/2, основанных на данных о семейном анамнезе, возрасте начала заболевания, морфологическом типе опухоли и т.д. За рубежом часто используются такие алгоритмы как Ontario Family History Assessment Tool, Manchester Scoring System, Referral Screening Tool, Pedigree Assessment Tool, FHS-7 и т.д. В том или ином виде эти алгоритмы учитывают ряд клинических критериев заболевания, ассоциированных с наличием мутации BRCA1/2, причём, в большей степени, эти признаки отработаны именно для РМЖ. Они включают относительно молодой возраст на момент начала заболевания (до 50 лет), наличие первично-множественного рака (билатеральность и/или мультицентричность), присутствие семейного анамнеза в отношении BRCA-ассоциированных опухолей (включая количество подобных случаев в семье и характер заболевания у родственников), трижды-негативный фенотип РМЖ и т.д. [20, 46, 58]. Больным РЯ практикуется назначение ДНК-тестирования вне зависимости от возраста начала заболевания или семейной истории, так как вероятность обнаружения мутации BRCA1/2 даже у случайно подобранных пациенток с этим диагнозом достигает 15% [22, 63]. Следует подчеркнуть, что в отношении основных BRCA-ассоциированных опухолей – РМЖ и РЯ – абсолютно неприемлемо полагаться только на наличие или отсутствие семейного анамнеза. Вероятность клинического проявления дефектов BRCA1/2 несопоставимо ниже у мужчин по сравнению с женщинами, поэтому передача мутаций в данных генах по отцовской линии может происходить без каких-либо фенотипических проявлений [3]. Критерии к проведению BRCA-тестирования в отношении пациентов с менее типичными разновидностями BRCA-ассоциированных раков – опухолей желудка, поджелудочной железы, простаты и т.д. – разработаны несколько менее чётко по сравнению с РМЖ и РЯ.

Для решения вопроса о целесообразности BRCA-диагностики исключительно важно понимать целый ряд очень существенных нюансов.

Во-первых, упомянутые выше достаточно комплексные алгоритмы оценки вероятности обнаружения генетического дефекта отражают сложность и дороговизну процедуры полного тестирования статуса генов BRCA1 и BRCA2, в частности, необходимость секвенирования полной кодирующей последовательности обоих генов, а также выполнения анализа их крупных перестроек. В идеале, при принятии клинического решения о направлении на BRCA-тест следует учитывать не только вероятность найти мутацию, но и клиническую мотивацию для подобного теста. Конечно, если присутствуют явные фенотипические признаки наследствен-

ного рака (семейный онкологический анамнез, молодой возраст на момент начала заболевания, наличие первично-множественных опухолей и т.д.), – а в случае получения «положительного» результата BRCA-теста может измениться стратегия лечения опухоли и/или встать вопрос о ДНК-тестировании родственников, – полноценное исследование генов BRCA1/2 представляется крайне важным. Увы, в реальной клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, оправдывающими определённую пассивность в отношении генетического обследования: например, если у пациентки или пациента нет кровных родственников, а все возможности для лечения уже исчерпаны, то польза от выполнения BRCA-теста является весьма условной.

Во-вторых, в контексте BRCA-диагностики следует остановиться на этнических аспектах – обсуждение этой деликатной проблемы в любой многонациональной стране может оказаться весьма затруднительным. Несмотря на комплексность истории Российской империи и Советского Союза, славяне, проживающие в Евразии от Польши до Дальнего Востока, сохранили удивительную генетическую гомогенность. Именно поэтому экспресс-тестирование мутаций в гене BRCA1 у русских, украинцев, белорусов и поляков может ограничиваться всего несколькими простыми ПЦР-тестами, которые покрывают 70-90% всех мутаций в генах BRCA1/2. Подобный же подход правомерен ещё для одной этнической группы – евреев европейского происхождения (Ашкенази). Получается, что критерии включения подобных пациентов в программы BRCA-тестирования могут быть весьма расширенными, так как затраты на экспресс-анализ относительно невелики. Однако, если экспресс-тест не выявил мутацию, то рассмотрение вопроса о целесообразности полного BRCA-тестирования требует крайне взвешенного подхода (см. предыдущие абзацы). Помимо этого, экспресс-тестирование абсолютно нецелесообразно для индивидуумов, которые не являются славянами или евреями, – для них приемлемо обсуждать только вопрос о полном анализе генов BRCA1 и BRCA2.

В-третьих, несмотря на сходство названий и функций, BRCA1 и BRCA2 – разные гены, различающиеся по спектру ассоциированных опухолей. Мутации в гене BRCA1 предрасполагают преимущественно к новообразованиям молочной железы, яичников и желудка. Мутации в гене BRCA2 характеризуются более широким спектром органических поражений – к перечисленным выше опухолям следует добавить рак поджелудочной железы, рак молочной (грудной) железы у мужчин и рак простаты. Соответственно, применительно к нашей стране, если мы рассматриваем целесообразность генетического об-

следования больного, например, раком поджелудочной железы, то даже в случае славянского происхождения пациента экспресс-диагностика повторяющихся мутаций почти наверняка окажется малорезультативной – спектр славянских мутаций включает только аллели гена BRCA1, а тестирование ключевого в этом контексте гена – BRCA2 – требует полного ДНК-анализа.

В-четвёртых, становится все более неприемлемым игнорировать появление новых генов наследственного рака [61, 62]. Например, мутации в гене PALB2 ассоциированы со значительным повышением риска карцином молочной и поджелудочной железы [11]. В России заметный вклад в заболеваемость РМЖ вносят также мутации в генах CHEK2, NBS1 и BLM [13, 16, 31, 59, 60].

**Ранняя диагностика рака у здоровых индивидуумов, являющихся носителями мутаций в генах BRCA1 и BRCA2**

Наиболее чётко сформулированы рекомендации по ранней диагностике РМЖ. Самообследование молочных желез носительницам мутации рекомендовано начинать с 18-летнего возраста, при этом оптимальный интервал для такой процедуры составляет 6–8 месяцев. С 25 лет [20, 25] или ранее (решается индивидуально в зависимости от возраста самой молодой заболевшей родственницы [6]) каждые 6-12 месяцев проводят клиническое обследование молочных желез, ежегодно – маммографию или магнитно-резонансную томографию (МРТ) [6, 20, 49]. В связи с тем, что у молодых женщин молочные железы характеризуются как “рентгенологически плотные”, эффективность маммографии снижается, поэтому в возрасте от 25 до 29 лет предпочтительнее отдается ежегодной МРТ [46]; допустимо проведение ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез [65], табл. 2.

Скрининговое обследование для исключения РЯ рекомендовано начинать с 30-35-летнего возраста или на 5-10 лет раньше возраста, в котором РЯ был диагностирован у самой молодой родственницы. Перечень процедур включает гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием, определение уровня онкомаркера СА-125 [6, 12, 46]. Примечательно, что даже дисциплинированное выполнение всех перечисленных мероприятий не сопровождается достаточной вероятностью своевременного выявления РЯ. Поэтому носительницам мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 предлагается, по мере доступности, участие в экспериментальных скрининговых программах [46].

Мужчинам, у которых обнаружено носительство мутации в генах BRCA1/2, рекомендовано

**Таблица 2. Рекомендации по проведению скринингового обследования носителей мутаций BRCA1/2 [12, 20, 35, 46, 65]**

Процедура	Возраст
<b>Женщины</b>	
Самообследование молочных желез	с 18 лет
Клиническое обследование молочных желез	с 25 лет
Ежегодная МРТ молочных желез	25–70 лет
Ежегодная маммография	с 30–35 до 75 лет
Трансвагинальное УЗИ исследование и Са-125 каждые 6-12 месяцев	с 30 лет
<b>Мужчины</b>	
Самообследование молочных желез	с 35 лет
Ежегодное клиническое обследование молочных желез	с 35 лет
Маммография	с 40 лет (решается индивидуально)
Ежегодный скрининг рака предстательной железы	с 40 лет
<b>Женщины и мужчины</b>	
Скрининг рака поджелудочной железы и меланомы	Возраст определяется индивидуально на основании семейной истории
Скрининг колоректального рака у носителей мутации BRCA1	с 40 лет

проведение ежегодного клинического обследования молочных желез с 35-летнего возраста. Обсуждается роль ежегодной маммографии. С 40 лет рекомендовано выполнение скринингового обследования предстательной железы [46].

Помимо этого, носительницам и носителям мутации в генах BRCA1/2 предлагается проведение дерматологического и офтальмологического осмотров с целью исключения меланомы, а также скрининг рака поджелудочной железы [46].

Следует прокомментировать, что существующие рекомендации (табл. 2) не учитывают некоторую разницу в спектрах BRCA1- и BRCA2-ассоциированных опухолей. В частности, в то время как причастность мутаций в гене BRCA2 к увеличению риска карцином простаты, поджелудочной железы, молочной железы у мужчин не вызывает никаких сомнений, роль дефектов гена BRCA1 в патогенезе этих заболеваний остаётся менее ясной [14, 57]. Помимо этого, мероприятия по ранней диагностике рака у носителей BRCA-мутаций совершенно игнорируют повышенный риск рака желудка у подобных индивидуумов. Опыт нашей работы, а также некоторые опубликованные исследования указывают на несомненную принадлежность опухолей желудка к спектру BRCA-ассоциированных карцином. Тем не менее, остаётся не в полной мере понятным, какова степень увеличения этого риска и каков оптимальный алгоритм обследования желудка для BRCA-гетерозигот [42].

### Химиопрофилактика развития заболевания у носителей мутации

Считается, что применение комбинированных пероральных контрацептивов несколько снижает вероятность развития спорадического и BRCA-ассоциированного РЯ [24, 44]. Так, мета-анализ 18 исследований «случай-контроль» и ретроспективных когортных исследований, включивший в общей сложности 2855 случаев РМЖ и 1503 случая РЯ, ассоциированных с носительством мутаций BRCA1/2, выявил значительное снижение риска развития РЯ у данной категории пациенток (отношение рисков 0.50; 95% доверительный интервал 0.33-0.75) [29]. Современные комбинированные пероральные контрацептивы, по-видимому, не повышают риск развития РМЖ у женщин с мутацией в генах BRCA1/2 [41].

Что касается использования селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (*selective estrogen receptor modulators, SERM*) для профилактики РМЖ у носительниц мутаций BRCA1/2, то в настоящее время убедительные данные получены только в отношении снижения риска развития контралатеральной опухоли при назначении тамоксифена в адьювантном режиме [48]. Результаты клинических испытаний тамоксифена для первичной профилактики карцином молочной железы пока еще носят противоречивый характер. В исследовании Breast Cancer Prevention Trial of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project тамоксифен продемонстрировал эффективность только у носительниц мутаций BRCA2, но не BRCA1 [68]. По данным [64], назначение тамоксифена все-таки позволяет достичь умеренного снижения риска РМЖ (на 13%) у носительниц дефектов BRCA1. Это же исследование подтвердило неплохой эффект профилактического назначения тамоксифена для носительниц мутаций BRCA2 (снижение риска на 27%), что в определенном смысле близко итогам недавней, обобщившей собственные и предыдущие наблюдения, работе (снижение риска развития контрлатерального РМЖ при носительстве мутации гена BRCA1 на 53%, а при носительстве мутаций BRCA2 – на 61%) [70]. Эти результаты, во-первых, достаточно хорошо согласуются с данными о биологических особенностях BRCA2-ассоциированных карцином, как правило, принадлежащих к люминальному (эстрогенрецептор-позитивному) типу. Во-вторых, что не менее существенно, только что приведенная информация имеет непосредственное отношение к более общей проблеме гормонального обеспечения генетической предрасположенности к злокачественным новообразованиям и мерах по воспрепятствованию ему. Ограничиваясь лишь краткой нотацией и

минимумом литературы [9, 10, 27, 32, 43, 53, 69, 70], здесь, прежде всего, следует напомнить о том, что, как показано достаточно давно, нормальный BRCA1 (BRCA1-wt) (в отличие, по большинству данных, от BRCA2) подавляет транскрипционную активность эстрогенных рецепторов-альфа, в то время как мутантный BRCA1 (BRCA1-mut) не имеет подобных функций и, соответственно, не может контролировать активацию значительного числа эстроген-зависимых генов. При этом возникают определенные противоречия между подобными заключениями и присущей значительной части случаев РМЖ у носительниц BRCA1-mut склонности к эстрогенрецептор-негативности, равно как и к принадлежности к группе трижды-негативных новообразований с явно выраженным базально-клеточным компонентом. Тем не менее, некоторые авторы, обсуждая происхождение новообразований молочной железы у носительниц мутаций BRCA1, отмечают роль не базальных, а люминальных предшественников, в то время как другие исследователи, занимавшиеся изучением эстрогенрецептор-позитивных BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, указывают на более пожилой возраст пациенток и на специфику морфо- и иммунофенотипа таких карцином, число которых доходит до трети от всего массива случаев.

Кроме того, у носительниц мутаций гена BRCA1 отмечены повышенная экскреция ряда эстрогенных фракций с мочой (отчасти связанная с более молодым возрастом больных), более высокий уровень эстрадиола и прогестерона в крови, большая плотность костной ткани, высокая экспрессия ароматазы и эстроген-4-гидроксилазы (катализатора образования метаболитов эстрогенов с генотоксическим действием) в ткани РМЖ, а также корреляция между содержанием мРНК BRCA1 в опухолевой ткани и чувствительностью к ингибиторам ароматазы. Наряду с усиленным выведением эстрона и эстрадиола, у больных РМЖ – носительниц BRCA1-mut выявлена тенденция к повышенной экскреции 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрона, а повреждение ДНК, опосредованное эстрогенными метаболитами, усиливается при инактивации BRCA1-wt. Хотя носительницам BRCA1/2-mut, как правило, не свойственны избыточная масса тела, инсулинорезистентность и гипергликемия, в опухолях молочной железы у этих женщин имеется избыточная экспрессия мРНК инсулиноподобного фактора роста-1. С другой стороны, активно обсуждаются особенности состояния овариального резерва у таких больных (что оценивается, в частности, по уровню в крови пептидов – антимюллера гормона и ингибина В), а отмечаемый

протективный эффект длительного вскармливания потомства при носительстве как мутаций BRCA1, так и BRCA2 (табл. 3), ставит вопрос о возможной «неординарной» роли пролактина в BRCA-ассоциированном канцерогенезе.

Помимо особенностей генетического фона, риск развития злокачественного новообразования могут модифицировать и некоторые другие характеристики, сопряжённые с медицинским анамнезом и репродуктивным статусом. В табл. 3 представлены основные факторы такого рода, оказывающие влияние на вероятность развития карцином молочной железы и яичников у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

Таким образом, проблему химиопрофилактики BRCA1/2-ассоциированных карцином (даже при наличии сведений, приводимых в следующем разделе, посвященном, в частности, профилактической сальпингоовариоэктомии) нет оснований – при всей значимости этого — сводить лишь к ограничению эстрогенного сигнала, что является стимулом к расширению списка используемых в данном отношении подходов.

### Профилактические операции

Наиболее острым аспектом проблемы наследственного рака молочной железы и яичника является вопрос о допустимости и целесообразности профилактических операций. Следует подчеркнуть, что даже самые скрупулёзные мероприятия по ранней диагностике РМЖ и РЯ не дают ни гарантии выявления опухоли на ранней стадии, ни, тем более, гарантии предотвращения летального исхода от этих заболеваний. Именно поэтому профилактические операции на молочной железе и яичниках входят в рекомендации ведущих онкологических профессиональных обществ (ESMO, ASCO, NCCN) и широко практикуются в развитых странах мира. Выполнение профилактических операций действительно приводит к значительному снижению риска развития злокачественных новообразований [20].

Здоровым носительницам мутаций в генах BRCA1/2 рекомендуется профилактическая билатеральная мастэктомия, предусматривающая максимально полное удаление ткани-мишени и установку подкожного импланта [20, 35, 49]. Оптимальным периодом для проведения данного хирургического вмешательства считается возраст 35-40 лет; однако, срок операции может быть скорректирован с учетом возраста самой молодой заболевшей родственницы [17–19, 39]. Рутинная биопсия сигнальных лимфатических узлов в ходе упомянутых хирургических вмешательств не рекомендуется [20].

Тем женщинам, которые уже заболели РМЖ, рекомендовано выполнение контралатеральной

**Таблица 3. Факторы – модификаторы риска развития заболевания у носителей мутаций BRCA1/2 [20, 49]**

Фактор риска	Носительницы мутации в гене BRCA1	Носительницы мутации в гене BRCA2
Менархе в возрасте < 11 лет	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ
Первые роды в возрасте < 30 лет	Снижает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ	Повышает риск РМЖ, не влияет на риск РЯ
Наличие родов в анамнезе (для РМЖ)	Снижает риск	Снижает риск
Наличие родов в анамнезе (для РЯ)	Снижает риск	Вероятно, повышает риск
Использование комбинированных пероральных контрацептивов	Снижает риск	Снижает риск
Кормление грудью > 12 месяцев и РМЖ	Протективный эффект	Протективный эффект
Кормление грудью > 12 месяцев и РЯ	Не обладает протективным эффектом	Не обладает протективным эффектом
Лучевая нагрузка при проведении маммографии и риск РМЖ	Не повышает риск	Не повышает риск

профилактической мастэктомии [20, 26, 35, 37]. В среднем, временной интервал между первым и вторым РМЖ составляет около 5 лет, а степень риска развития контралатерального РМЖ определяется как примерно 30% в течение 10 лет, или около 3% в год [38–40]. Контралатеральная мастэктомия снижает риск смерти от карцином молочной железы почти в два раза [39].

При выполнении профилактической сальпингоовариоэктомии потенциально преследуются две цели. Во-первых, из организма женщины удаляется орган, в котором крайне велика вероятность возникновения рака – именно это является основной целью подобных операций. Во-вторых, удаление яичников, особенно до наступления менопаузы, приводит к снижению концентрации половых гормонов – именно этим эффектом принято объяснять уменьшение риска не только РЯ, но и РМЖ после подобной манипуляции. В ходе проспективных наблюдений установлено, что если сальпингоовариоэктомия выполнена в возрасте до 40 лет, то риск РМЖ у носительниц мутации BRCA1 снижается на 56%, а у носительниц мутации BRCA2 – на 46%, причём протективный эффект сохраняется на протяжении 15 лет после этой процедуры [19].

Разумеется, оптимальный возрастной интервал для выполнения хирургических вмешательств обсуждается индивидуально с каждой носительницей. Установлено, что риск развития РЯ при наличии мутации BRCA1 значимо возрастает в конце 3-го или начале 4-го десятилетия жизни, а среди носительниц мутации в гене BRCA2 – приблизительно на 10 лет позже. Носительницам мутаций BRCA1 рекомендует-

ся профилактическая сальпингоовариэктомия после осуществления репродуктивного плана, оптимально в 35 лет [20, 25, 66]. При наличии мутации в гене BRCA2 выполнение профилактической сальпингоовариэктомии возможно на 5-10 лет позже [66]. Во время профилактической билатеральной сальпингоовариэктомии рекомендовано проводить смывы с брюшины в связи с риском персистенции occultного рака. Краткосрочная заместительная менопаузальная гормонотерапия после хирургических вмешательств не приводит к повышению риска развития РМЖ у носительниц мутаций [51, 66]. В целом, билатеральная профилактическая сальпингоовариэктомия приводит к снижению на 70-90% риска смерти от РЯ и на 37-56% — от карцином молочной железы [11, 18, 19, 33, 50, 66].

Проводилось несколько исследований по оценке риска развития РЯ после лигирования маточных труб. Протективное воздействие этой манипуляции продемонстрировано достаточно достоверно, хотя причины подобного эффекта остаются невыясненными [9, 45]. По данным ряда исследований, лигирование маточных труб по своему защитному эффекту в отношении риска РЯ сопоставимо с применением комбинированных пероральных контрацептивов [8, 36, 45, 56].

У носительниц мутаций BRCA1/2 достоверно выше риск развития серозных карцином эндометрия, в то время как частота других гистологических разновидностей этого рака находится на популяционном уровне. Это обстоятельство может оказать влияние на дальнейшую разработку идеологии профилактических операций [55].

Следует упомянуть, что в медицинской литературе описаны единичные случаи развития РМЖ, РЯ и первичного перитонеального рака после профилактических операций — это связано с технической невозможностью полного удаления тканей-мишеней [49, 66].

В нашей стране проблема профилактических операций обсуждается значительно меньше, чем за рубежом. По крайней мере, отчасти, это связано с недостатком документов, регламентирующих подобные вмешательства. Следует прокомментировать, что отечественная медицина, в целом, допускает выполнение профилактических оперативных вмешательств: например, случайно обнаруженные камни в желчном пузыре, будучи выявленными в ходе профилактического ультразвукового исследования, могут послужить основанием для операции даже при отсутствии в анамнезе эпизодов обтурации желчевыводящих путей. Оперативные вмешательства по изменению формы молочных желез широко практикуются клиниками косметической хирургии — разумеется, подобные мероприятия

нельзя приравнять к профилактическим мастэктомиям, но, в целом, они демонстрируют определённую толерантность медицинского сообщества и широкой общественности к операциям на условно здоровых органах. Тональность обсуждения проблемы профилактических операций значительно изменилась после известного поступка американской киноактрисы Анжелины Джоли, которая не только публично объявила о присутствии в своём генотипе мутированного гена BRCA1, но и придала широкой огласке своё решение подвергнуться и мастэктомии, и овариэктомии.

### Заключение

Основная цель выявления наследственных опухолевых синдромов — идентификация мутаций у здоровых родственников пациента, а также организация комплекса мероприятий, направленных на предупреждение развития онкологического заболевания. Важной клинической проблемой является расчет индивидуальных рисков развития заболевания в зависимости от возраста. По-видимому, решающую роль в модификации пенетрантности мутаций играют не только факторы внешней среды, но также особенности генетического и, возможно, гормонального фона индивидуума. Носители мутаций в генах BRCA1/2 требуют индивидуального подхода к скринингу и выбору метода профилактики, которые зависят от уровня риска заболевания, прогнозируемого по результатам медико-генетического консультирования.

*Работа поддержана грантом РФФИ 14-25-00111*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — № 2 — С. 102-109.
2. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — № 4. — С. 258-266.
3. Имянитов Е.Н. Клинические характеристики наследственных опухолей // Практическая онкология. — 2014. — Т. 15. — № 3. — С. 101-106.
4. Имянитов Е.Н. Особенности лекарственной чувствительности наследственных опухолей // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62 (2). — С. 221-226.
5. Alter B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia // Best Practice and Research: Clinical Haematology. — 2014. — Т. 27. — № 3-4. — P. 214-221.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // Obstetrics and gynecology. — 2009. — Vol. 113. — № 4. — P. 957-966.
7. Antoniou A., Pharoah P., 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 // *American journal of human genetics*. – 2003. – Vol. 72. – № 5. – P. 1117-1130.
8. Antoniou A., Rookus M., Andrieu N. et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 carrier cohort study // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – № 2. – P. 601-610.
  9. Berstein L.M. Endocrinology of the wild and mutant BRCA1 gene and types of hormonal carcinogenesis // *Future Oncol*. – 2008. – Vol.4(1). — P.23-39.
  10. Berstein LM, Koskela A, Boyarkina MP, Adlercreutz H. Excretion of estrogens, catecholestrogens and phytoestrogens in carriers of BRCA1 gene mutations: effects of metformin // *Neoplasma*. – 2010. – Vol. 57(4). – P. 333-338.
  11. Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G. et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 126. – № 2. – P. 545-550.
  12. Bosse K., Rhiem K., Wappenschmidt B. et al. Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 103. – № 3. – P. 1077-1082.
  13. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V. et al. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // *International Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 114. – № 4. – P. 585-589.
  14. Carnevale J., Ashworth A. Assessing the Significance of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33 – № 28. – P. 3080-3081.
  15. Çelik A., Erkul M., Gunduz C. Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer // *InTech*. – 2015. – DOI: 10.5772/59682.
  16. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G. et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2006. – Vol. 100. – № 1. – P. 99-102.
  17. Domchek S.M, Neuhausen T.M., Wagner S.L. et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study // *The Lancet Oncology*. – 2006. – Vol. 7. – № 3. – P. 223-229.
  18. Domchek S.M, Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – № 9 (304). – P. 967-975.
  19. Eisen A., Singer T.M., Evans C.F. et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 7491-7496.
  20. European Society for Medical Oncology BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations – 2015.
  21. Finch A.P.M., Lubinski J. M., Singer P. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 15. – C. 1547-1553.
  22. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // *Cancer Letters*. – 2015. – Vol. 369. – № 2. – P. 363-367.
  23. Greene M.H., Mai P.L., Schwartz P.E. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 204. – № 1. – P. 19.e1-6.
  24. Grenader T., Lifchitz T., Shavit M. et al. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use // *Breast (Edinburgh, Scotland)*. – 2005. – Vol. 14. – № 4. – P. 264-268.
  25. Guidelines National Coalition for Health Professional Education in Genetics HBOC Cancer Risk & Screening 2013.
  26. Heemskerk-Gerritsen B.A.M. Rookus, Aalfs M.A., Ausems C.M. et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis // *International journal of cancer*. – 2015. – Vol. 136. – № 3. – P. 668-677.
  27. Hudelist G., Wagner T., Rosner M. et al. Intratumoral IGF-I protein expression is selectively upregulated in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations // *Endocrin. Relat. Cancer*. – 2007. – Vol. 14. – P. 1053-1062.
  28. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // *Hereditary cancer in clinical practice*. – 2011. – Vol.9. – № 1. – P. 5.
  29. Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al., Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis // *European Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 46. – № 12. – P. 2275-2284.
  30. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients // *Cancer Lett*. – 2010. – № 2. – P. 258-263.
  31. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract*. – 2016. — Vol. 14. — № 1. — P. 17.
  32. Kaplan J.S., Schnitt S.J., Collins L.C. et al. Pathologic features and immunophenotype of estrogen receptor-positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers // *Am J Surg Pathol*. – 2012. – Vol. 36(10). – P.1483-1488.
  33. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 8. – P. 1331-1337.
  34. King T.A., Brogi L.W., Yee E. et al. Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis // *Annals of surgical oncology*. – 2007. – Vol. 14. – № 9. – P. 2510-2518.
  35. Llort G., Chirivella I., Morales R. et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer // *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. – 2015. – Vol. 17. – № 12. – P. 956-961.
  36. McGuire V., Felberg A., Mills M. et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations // *American Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 160. – № 7. – P. 613-618.

37. Metcalfe K., Gershman S., Ghadirian P. et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Clin Oncol.* – 2004 – Vol. 22. – P. 2328-2335.
38. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *British journal of cancer.* – 2011. – Vol. 104. – № 9. – P. 1384-1392.
39. 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 (Clinical research ed.).* – 2014. – Vol. 348. – P. 226.
40. Metcalfe K., Kim-Sing C., Ghadirian P. et al. Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *Clinical Genetics.* – 2014. – Vol. 85. – № 1. – P. 21-30.
41. Milne R.L., Knight J. A., John E. M. et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* – 2005. – Vol. 14. – № 2. – C. 350-356.
42. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N. et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Medical oncology (Northwood, London, England).* – 2013. – Vol. 30. – № 2. – P. 545.
43. Molyneux G., Geyer F.C., Magnay F.A. et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells // *Cell Stem Cell* – 2010. – Vol. 7(3). – P. 403-417.
44. Moorman P.G., Havrilesky L.J., Gierisch J.M. et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31. – № 33. – P. 4188-4198.
45. Narod S.A., Sun P., Ghadirian P. et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet (London, England).* – 2001. – Vol. 357. – № 9267. – P. 1467-1470.
46. National Comprehensive Cancer Network NCCN guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian 2015.
47. O'Donovan P.J., Livingston D.M. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 961-967.
48. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31. – № 25. – P. 3091-3099.
49. Pruthi S., Gostout B.S., Lindor N.M. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer // *Mayo Clinic proceedings.* – 2010. – Vol. 85. – № 12. – P. 1111-1120.
50. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1616-1622.
51. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T.R. et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23. – № 31. – P. 7804-7810.
52. Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // *Nature reviews. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 68-78.
53. Savage KI, Matchett KB, Barros EM et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74(10). – P. 2773-2784.
54. Sawyer S.L., Tian L., Kähkönen M. et al., Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype // *Cancer discovery.* – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 135-142.
55. Shu C.A., Pike M.C., Jotwani A.R. et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations // *JAMA Oncology.* – 2016. – Vol. 346. – № 21. – P. 1609-1615.
56. Sieh W., Salvador S., McGuire V. et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies // *International journal of epidemiology.* – 2013. – Vol. 42. – № 2. – P. 579-589.
57. Silvestri V., Barrowdale D., Mulligan A.M. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 // *Breast cancer research : BCR.* – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 15.
58. Siu A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Screening for Breast Cancer // *Annals of Internal Medicine.* – 2016. – Vol. 164. – № 4. – P. 279-296.
59. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int J Cancer.* – 2012. – Vol. 130. – № 12. – P. 2867-2873.
60. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2014. – Vol. 145. – № 2. – P. 553-562.
61. Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N. et al. Candidate gene analysis of BRCA1/2 mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients // *Cancer letters.* – 2015. – Vol. 359. – № 2. – P. 259-261.
62. Sokolenko A.P., Frishman D., Imyaninov E.N. et al. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing // *Cancer Letters.* – 2015. – Vol. 369. – № 2. – P. 274-288.
63. Suspistin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* – 2009. – Vol. 7. – № 1. – P. 5.
64. Tyrer J., Duffy S.W., Cuzick J. A. breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors // *Statistics in medicine.* – 2004. – Vol. 23. – № 7. – P. 1111-1130.
65. U.S. Preventive Services Task Force Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Annals of internal medicine.* – 2009. – Vol. 151. – № 10. – P. 716-726.
66. Van der Velde N.M., Mourits N.M., Marian J. E. et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 muta-

- tion carriers? // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 124. – № 4. – P. 919-923.
67. Walker J.L., Powell C.B., Chen L. et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – № 13. – P. 2108-2120.
68. Welch P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer // *Human molecular genetics.* – 2001. – Vol. 10. – № 7. – P. 705-713.
69. Xu J., Fan S., Rosen E.M. Regulation of the estrogen-inducible gene expression profile by the breast cancer susceptibility gene BRCA1 // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146(4). – P. 2031-2047.
70. Xu L, Zhao Y, Chen Z et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis // *Breast Cancer.* – 2015. – Vol. 22(4). – P. 327-334.
71. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // *Cancer science.* – 2004. – Vol. 95. – № 11. – P. 866-871.
72. NHGRI: Breast Cancer Information Core [Электронный ресурс]. URL: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

*E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>, A.P. Sokolenko<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1,2</sup>,  
Kh.B. Kotiv<sup>1</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1,2</sup>,  
A.A. Bessonov<sup>1</sup>, L.M. Berstein<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1,2</sup>,  
V.F. Semiglazov<sup>1,2</sup>*

**Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention**

<sup>1</sup>N.N. Petrov Institute of Oncology  
<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University  
St. Petersburg

BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations are associated in increased cancer risk both in women and in men. This article summarizes clinical recommendation of European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and other professional societies regarding inclusion criteria for BRCA-testing, diagnostic activities aimed to detect early cancers in BRCA1/2 mutation carriers as well as approaches to prevention of BRCA-driven cancers. The adjustment of existing clinical recommendations to health care realities in Russian Federation is discussed

Key words: hereditary mutations, BRCA1/2, prevention