

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФОРМА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ф.С. Гатуева¹, Л.Н. Любченко², С.Е. Малыгин³

¹ Республиканский онкологический диспансер, Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Показатели заболеваемости раком молочной железы растут в большинстве стран год от года. Цель настоящего обзора литературы — представить современные сведения о причинах, механизмах развития, различных методах профилактики, ранней диагностики и лечения наследственной формы рака молочной железы. Рассматривается эффективность двусторонней профилактической мастэктомии.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, профилактическая мастэктомия.

(Для цитирования: Гатуева Ф.С., Любченко Л.Н., Малыгин С.Е. Наследственная форма рака молочной железы: современное состояние проблемы. *Клиническая практика*. 2020;11(1):103–111. doi: 10.17816/clinpract18964)

HEREDITARY BREAST CANCER: PRESENT STATUS OF PROBLEM

F.S. Gatueva¹, L.N. Lyubchenko², S.E. Malygin³

¹ Oncological clinical dispensary, Vladikavkaz, The Republic of North Ossetia — Alania, Russian Federation

² N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The incidence of breast cancer is increasing in most countries every year. The purpose of this literature review is to provide up-to-date information about the causes, mechanisms of development, various methods of prevention, early diagnosis and treatment of hereditary breast cancer. The effectiveness of bilateral preventive mastectomy is discussed.

Keywords: hereditary breast cancer, prophylactic mastectomy.

(For citation: Gatueva FS, Lyubchenko LN, Malygin SE. Hereditary Breast Cancer: Present Status of Problem. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):103–111. doi: 10.17816/clinpract18964)

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — актуальная проблема современной системы здравоохранения. В России абсолютное число впервые в жизни выявленных случаев РМЖ за период 2006–2016 гг. увеличилось с 50 292 до 68 547 [1]. Показатели заболеваемости растут в большинстве стран, и, согласно прогнозам, эта тенденция сохранится в последующие 20 лет. Прогноз обусловлен увеличением в большинстве стран мира числа женщин с наличием основных факторов риска развития РМЖ, включая ранний возраст менархе и поздний возраст менопаузы, количество родов, поздний возраст первой беременности и родов, короткие периоды лактации или полное ее отсутствие, ожи-

рение, употребление алкоголя, заместительную гормональную терапию в постменопаузе, а также наследственную предрасположенность [2].

Цель обзора — раскрыть современные представления о причинах и механизмах развития РМЖ; представить основные подходы к терапии, основанные на понимании патофизиологии заболевания. С этой целью были проанализированы научные статьи и монографии, посвященные вопросам этиологии, патогенеза и подходов к лечению РМЖ. Поиск осуществлялся с использованием баз PubMed, Medline, eLibrary.ru. Для поиска использовались ключевые слова: «наследственный рак молочной железы», «профилактическая мастэктомия».

Эпидемиология, патогенез, распространённость рака молочной железы

Основной тип РМЖ — спорадический, с частотой развития от 90 до 95%, а остальные 5–10% включают семейные формы заболевания. Из изученных в настоящее время генов за высокий риск развития наследственного РМЖ отвечают 6 из них — *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* и *STK11*, в то время как гены *ATM*, *CHECK2*, *BRIP1* и *PALB2* ответственны за умеренный риск. Герминальные мутации в *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* являются наиболее распространёнными известными причинами наследственного РМЖ [3]. Обзор основных наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском РМЖ и рака яичников представлен в табл. 1.

Распространённость в общей популяции мутаций *BRCA* находится в пределах 0,2–0,3% (*BRCA1* — 0,125%) и зависит от страны проживания и этнической принадлежности [4]. У носителей мутации *BRCA1* к 70 годам жизни риск развития РМЖ составляет 44–78%, а рака яичников — 18–54% [5].

В исследовании Н. Risch и соавт. [6] рассчитывался риск у носителей мутации *BRCA1/2* к 80 годам жизни, который составлял соответственно 90 и 41%. Частота развития первичного рака второй молочной железы составлял 27% у носителей *BRCA1* и 12% у носителей *BRCA2* в первые 5 лет наблюдений, а за 20 лет наблюдения повышался до 40–50%. При этом если РМЖ диагностирован у родственников I–II степени родства моложе 35 лет, суммарный риск достигает 87% в 70 лет

Таблица 1

Обзор основных наследственных синдромов предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников

Ген	Клинический синдром	Риск развития РМЖ и РЯ	Остальные онкологические риски
<i>BRCA1</i>	Наследственный РМЖ и РЯ	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 57%, РЯ — 40%	Рак предстательной железы (увеличение в 5–9 раз), поджелудочной железы (в 2–4 раза)
<i>BRCA2</i>	Наследственный РМЖ и РЯ	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 57%, РЯ — 18%	Рак толстого кишечника, эндометрия, желудка и желчного пузыря, меланомы
<i>STK11</i>	Синдром Пейтца–Егерса	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 55%, РЯ — 55%	Рак толстого и тонкого кишечника, желудка, поджелудочной железы
<i>TP53</i>	Синдром Ли–Фраумени	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 50%	Множественные саркомы, рак мозга, лейкемии и рак коры надпочечников
<i>PTEN</i>	Синдром Коудена (синдром множественных гамартом)	Риск развития в течение жизни: РМЖ — 85%	Рак эндометрия, щитовидной железы
<i>MLH1</i> <i>MSH2/6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	Синдром Линча	Риск развития в течение жизни: РЯ — 4–12%	Рак толстого кишечника (риск в течение жизни 52–82%), эндометрия (риск 25–60%) и рак желудка
<i>CHECK2</i>	Наследственный РМЖ	Риск развития в течение жизни — 37% Повышенный риск второго первичного РМЖ	Рак толстого кишечника, почки предстательной, щитовидной желез
<i>PALB2</i>	Наследственный РМЖ	Риск развития РМЖ в течение жизни — 33–68% Повышение риска развития РЯ	Рак поджелудочной и предстательной желез
<i>ATM</i>	Синдром Луи–Бар (у биаллельных носителей)	Двукратное увеличение риска развития РМЖ (у моноаллельных носителей) по сравнению с общей популяцией	Лейкемии и лимфомы

Примечание. РМЖ — рак молочной железы, РЯ — рак яичников.

у носителей мутаций гена *BRCA1* и 55% — при мутации *BRCA2*. Риск развития спорадического РМЖ у мужчин составляет 0,1%, с мутацией *BRCA1* — 1–2%, с мутацией *BRCA2* — 5–10% [6].

За последние годы было проведено много исследований потенциальных модификаторов риска активации мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Так, J. Litton и соавт. [7] предположили, что риск развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1* увеличивается в более молодой возрастной категории. S. Bayraktar и соавт. [8] сообщили, что поздний менархе у носителей *BRCA1* ассоциировался с IIb–IV стадиями РМЖ, в то время как исследование J. Kim и соавт. [9] показало, что у носителей *BRCA2*-мутаций с преждевременным менархе или отсутствием родов в анамнезе РМЖ чаще имел раннее начало, а вероятность развития РМЖ у рожавших женщин была выше, чем у нерожавших в группе с мутацией *BRCA2*. C. Cullinane [10], M. Alsaker и соавт. [11] сообщили о повышении риска развития рака РМЖ у носителей *BRCA2*-мутаций с большим числом родоразрешений (до 15% на каждое родоразрешение), в то время как N. Andrieu и соавт. [12], R. Milne и соавт. [13] описали защитный эффект для носителей *BRCA 1/2* мутаций и снижение риска до 14% для каждого дополнительного родоразрешения.

В исследовании J. Kotsopoulos и соавт. [14] показано, что грудное вскармливание в течение по меньшей мере одного года было связано с 32% снижением риска развития РМЖ, а лактация в течение двух или более лет — с еще более значительным снижением риска среди носителей мутаций *BRCA1*. Среди носителей мутаций *BRCA2* не было существенной связи между грудным вскармливанием в течение по крайней мере одного года и риском рака молочной железы.

В большом исследовании, опубликованном в 2007 г., R. Brohet и соавт. [15] обнаружили, что использование оральных контрацептивов носителями мутаций *BRCA1/2* было связано не только с увеличением риска РМЖ, но и с ранним началом заболевания. J. Gronwald и соавт. [16] и E. Lee и соавт. [17] в своих исследованиях получили обратные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния экзогенных эстрогенов на риск РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2*. T. Friebel и соавт. сообщили о влиянии употребления алкоголя, как защитного фактора у носителей мутаций *BRCA1* и, напротив, увеличение риска развития РМЖ среди женщин с мутацией *BRCA2*, употребляющих алкоголь [18].

МОДЕЛИ И СИСТЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Прогнозирование вероятности носительства мутации

Для прогнозирования вероятности носительства мутации в генах *BRCA1/2* были разработаны системы подсчета риска BOADICEA (The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) и BRCAPRO (Risk Estimator for Breast and Ovarian Cancer), Gail, Tyrer-Cuzick, Rosner-Colditz. Модели включают калькуляцию влияния различных факторов риска, таких как возраст менархе, первых родов, количество предыдущих биопсий груди, доброкачественную патологию молочной железы, число родственников первой степени родства с РМЖ, семейную историю (включая II степень родства), возраст начала рака и использование заместительной гормональной терапии [19, 20].

После выявления наследственных факторов риска развития РМЖ и/или рака яичников используются платформы для генетического тестирования. Разработаны панели для выявления генов с высокой и умеренной пенетрацией, специфичных для РМЖ, такие как Breast Next или Myriisk Myriad, однако отсутствуют данные о широком использовании этого подхода [21, 22].

Для более активного выявления носителей мутаций, ассоциированных с наследственными формами РМЖ, необходимо учитывать особенности фенотипа подобных опухолей. При мутации *BRCA1* стволовые клетки не дифференцируются в эстрогензависимые клетки, потому что функцией *BRCA1* является такая же дифференцировка стволовой клетки [23]. По данным W. Foulkes [24], более 75% опухолей, возникающих у носителей мутации *BRCA1*, являются тройными негативными и/или имеют базальноподобный фенотип. Большинство *BRCA1*-связанных опухолей являются инвазивной протоковой карциномой, но примерно 15% классифицируются как медулярный рак, при котором часто встречается выраженной лимфоцитарная инфильтрация [25]. По этой причине Национальная комплексная сеть по борьбе с раком США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендует проверять всех женщин в возрасте до 60 лет, страдающих тройным негативным РМЖ, на наличие мутаций *BRCA1/2* [26]. При этом E. Honrado и соавт. [27] получили данные о крайне высоком уровне эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

у носителей *BRCA2*-мутаций по сравнению со спорадическими случаями.

Стратегия скрининга

Персонализация стратегии скрининга может улучшить существующие программы и позволит повысить показатели раннего выявления заболевания у женщин в возрасте до 50 лет с высоким риском развития рака молочной железы. Возрастной пик генетически ассоциированного рака молочной железы приходится на 35–39 лет для *BRCA1* и 41–44 года для *BRCA2* [28]. При выполнении скрининга у женщин с повышенным риском развития РМЖ магнитно-резонансная томография (МРТ) груди значительно более чувствительна, чем маммография (71–96 против 28–43%). Скрининг с использованием маммографии может привести к индукции РМЖ с помощью рентгеновских лучей в более раннем возрасте [29]. Результаты исследования А. Рижре и соавт. [30] подтверждают использование методов визуализации неионизирующим излучением (МРТ) в качестве основного инструмента для наблюдения молодых женщин с мутациями *BRCA1/2*.

Чувствительность МРТ при выявлении инвазивных раковых образований колеблется от 80 до 100%, что демонстрирует его важность для раннего скрининга. МРТ может обнаруживать контралатеральный РМЖ, который маммографически и клинически является негативным у 3–18% женщин с недавно диагностированным РМЖ [31]. R. Heisey и J. Carroll проанализировали 11 нерандомизированных исследований эффективности скрининга МРТ у женщин высокого риска и показали, что общая чувствительность только маммографии составляет 39%, тогда как маммографии в совокупности с МРТ — 94% [31]. В исследовании других авторов, напротив, показано, что добавление маммографии к МРТ значительно не увеличивало чувствительности скрининга (увеличилось на 3,9% при носительстве *BRCA1* и на 12,6% — при *BRCA2*) [32].

В исследовании К. Passareguma и соавт. было показано, что ультразвуковое исследование является более эффективным методом при обследовании женщин моложе 45 лет в сравнении с маммографией — 84,9 и 71,7% выявленных опухолей соответственно. Чувствительность метода ультразвуковой диагностики при размерах опухолей менее 1 см составляет 58%, для непальпируемых образований — 80% [33].

А. Kurian и соавт. [34] разработали модель скрининга молочной железы MONTE-CARLO, включаю-

щую различные варианты профилактики развития рака: ежегодную маммографию в комплексе с МРТ для возрастной категории пациенток от 25 до 69 лет; профилактическую мастэктомию в возрасте от 25 до 50 лет и/или профилактическую овариоэктомию в возрасте от 40 до 50 лет. Полученные результаты демонстрируют, что профилактическая мастэктомию в возрасте 25 лет совместно с профилактической овариоэктомией в возрасте 40 лет, заменяя маммографию и скрининг МРТ, максимально повышают показатели выживаемости пациенток. Без хирургического вмешательства вероятность выживания в возрасте 70 лет составляет 53% для *BRCA1* и 71% для носителей мутаций *BRCA2* [34].

Превентивные стратегии

Кроме активного выявления ранних форм наследственного РМЖ, целесообразным является оптимизация лечения и разработка превентивных стратегий.

Женщинам с высоким риском развития РМЖ возможно проведение химиопрофилактики модуляторами рецепторов эстрогенов или ингибиторами ароматазы. С приемом тамоксифена было связано снижение риска развития рака в контралатеральной молочной железе на 50–70% у носителей как *BRCA1*, так и *BRCA2* мутаций [35]. V. Vogel сравнил эффективность тамоксифена и ралоксифена для общей популяции при медианном наблюдении 81 мес в постменопаузальном периоде. Защитный эффект первого был на 25% выше, но при этом ралоксифен оставался гораздо менее токсичным [36].

А. Valachis и соавт. [37] провели метаанализ 23 исследований онкологической безопасности органосохраняющего лечения у носителей *BRCA*-мутаций и риска контралатерального РМЖ. Частота локальных рецидивов у *BRCA1/2*-носителей составила 17,3%, в то время как у пациенток без мутаций — 11%. В исследованиях с медианным наблюдением ≥ 7 лет отмечался значительно более высокий риск развития ипсилатерального РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* (до 23,7% по сравнению с 15,9% при отсутствии мутаций). По данным С. Garcia-Etienne и соавт. [38], 10-летняя кумулятивная частота ипсилатерального рака составила 27% для носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с 4% для спорадического РМЖ. В Канаде, США и Австралии было проведено международное популяционное когортное исследование среди 3220 женщин-носителей мутации *BRCA1/2* с диагнозом РМЖ. Риск отдаленного рецидива и смерти был

выше для носителей мутаций *BRCA2* по сравнению со случаями спорадического заболевания [39].

A. Manning и V. Sacchini [40] провели ретроспективное исследование в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США): в период 2000–2013 гг. было выполнено 728 мастэктомий с сохранением сосково-ареолярного комплекса. У 7 пациенток за период наблюдения были выявлены отдаленные метастазы заболевания. Ни один пациент не был диагностирован с местным рецидивом [40]. V. Murthy и R. Chamberlain [41] в своем исследовании обнаружили, что вовлечение сосково-ареолярного комплекса в опухолевый процесс более вероятно при наличии следующих характеристик опухоли: расстояние <2 см от сосково-ареолярного комплекса; наличие метастазов в лимфатических узлах; лимфоваскулярная инвазия; +HER2neu; ER-, PR-; размер опухоли >5 см.

В недавнем исследовании A. Peled и соавт. [42] проведен ретроспективный обзор проспективно собранной базы пациентов, которым в период с 2005 по 2013 г. была выполнена мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией. У 7 (5%) из 753 пациентов наблюдался локальный рецидив, у 21 (15,1%) — отдаленный рецидив, а у 3 (2,2%) — и локальные, и отдаленные рецидивы. Ни один из локальных рецидивов не возник в сохраненном сосково-ареолярном комплексе [42].

Для здоровых носителей *BRCA1/2*-мутации выбор двусторонней профилактической мастэктомии может быть вариантом предупреждения развития РМЖ. В обновленном в 2010 г. анализе Cochrane Database описано 39 исследований с участием 7384 женщин после двусторонней профилактической мастэктомии. Анализ показал снижение не только частоты возникновения, но и смертности от РМЖ, особенно у носителей *BRCA1/2* [21].

Несмотря на повышенные показатели заболеваемости билатеральным метакронным РМЖ в Европе или Израиле, в 2 раза превышающие таковые в Северной Америке (11,7 против 5,6%), частота проведения превентивных хирургических мероприятий крайне мала (5 против 38%), а в Норвегии этот показатель равен 0% [43, 44]. Имеются сообщения, что частота контралатеральной профилактической мастэктомии у женщин с РМЖ в период с 1995 по 2005 г. увеличилась более чем вдвое [45]. Согласно исследованию T. King и соавт., темпы роста количества контралатеральных профилактических опе-

раций в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга в период 1997–2005 гг. выросли с 6,7 до 24,2% [46]. По сведениям H. Meijers-Heijboer [47], 37% опрошенных пациенток без мутации *BRCA* выбрали контралатеральную профилактическую мастэктомию не только в качестве предупреждения нового РМЖ, но и способа симметризации. Показано, что 83,4% пациенток, которым выполнена контралатеральная профилактическая мастэктомия, не были носителями мутации *BRCA* [48].

K. Yao и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 201 *BRCA1/2*-носителя из двух разных учреждений, которым в период с 2007 по 2014 г. выполнены 397 операций мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса. У 125 (62,2%) пациенток была мутация *BRCA1*, а 76 (37,8%) имели мутацию *BRCA2*; 150 (74,6%) больных подверглись профилактической мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса для снижения риска развития рака молочной железы и 51 (25,4%) — терапевтической мастэктомии. Случайные раки были обнаружены у 4 (2,7%) из 150 «здоровых» пациенток и у 2 (3,9%) из 51 с диагнозом рака. Сосково-ареолярный комплекс был вовлечен в опухолевый процесс у 3 (5,8%) пациенток [49].

В обзоре литературы V. van Verschuer и соавт. [50] сообщили, что 21 случай первичного РМЖ произошел после 6,044 профилактических мастэктомий, но большинство первичных опухолей молочной железы не возникало вблизи сосково-ареолярного комплекса или кожного лоскута. M. Giepstra и соавт. провели анализ 7374 биопсийных образцов 206 удаленных молочных желез 206 пациенток: в 76% ($n=157$) мастэктомий одна или несколько биопсий содержали железистую ткань на плоскости резекции. Наиболее частыми локализациями были нижний наружный квадрант (15% положительных биопсий) и область между периферическим краем грудной мышцы и кожным лоскутом (12% положительных биопсий) [51].

В своем докладе T. Rebbeck и соавт. [28] опубликовали данные ретроспективного анализа безрецидивной выживаемости 483 женщин с наличием мутации *BRCA1/2*. Средний период наблюдения составлял 6,4 года. РМЖ был диагностирован у 2 (1,9%) из 105 пациенток с профилактической мастэктомией в анамнезе и у 184 (48,7%) из 378 носителей мутаций *BRCA1/2* контрольной группы без операции. Таким образом, выполнение профилактической мастэктомии снижало риск развития РМЖ у женщин с мутациями *BRCA1/2* на 90% [28].

Н. Meijers-Heijboer и соавт. провели сравнение различных способов профилактики. В проспективном исследовании 139 носителей *BRCA1/2*-мутаций в первые 3 года наблюдения РМЖ диагностирован у 8 (12,7%) пациенток из 63 в группе динамического наблюдения и ни в одном случае (0%) из 76 носителей мутаций *BRCA1/2*, которые выбрали профилактическую операцию [47].

Важное значение хирургического метода профилактики у носителей мутаций генов *BRCA 1/2* подтверждается высокой частотой обнаружения предраковых изменений и рака *in situ* в удаленных органах [52]. В исследовании С. Портного и соавт. выполнено 18 профилактических операций носителям мутаций *BRCA1/2*. По данным гистологического анализа, в клинически «здоровой» молочной железе протоковый рак *in situ* с микроинвазией наблюдался в 6% случаев, дольковый рак *in situ* — в 6%, протоковая или дольковая атипичная гиперплазия — в 11%, пролиферативные формы мастопатии без атипии — в 33% [53]. Х. Pinell-White и соавт. [54] исследовали 446 пациенток, которым в период с 2002 по 2012 г. была выполнена радикальная мастэктомия, а 174 (39%) — профилактическая мастэктомия. Случайные контралатеральные раки были обнаружены у 4% женщин, которым была проведена профилактическая мастэктомия, дольковая карцинома *in situ* — у 2,3%, атипичная гиперплазия — у 11,6% [55].

РЕКОНСТРУКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ: «ЭФФЕКТ ЗАВЕРШЕНИЯ» ЛЕЧЕНИЯ

Реконструкция груди является важной частью лечения пациенток с РМЖ, поскольку грудь является символом женственности, а мастэктомия может привести к психологическому, сексуальному и эмоциональному расстройству с ассоциированным эстетически неприятным внешним видом.

Цель реконструкции груди после мастэктомии — воссоздать образ молочной железы максимально натуральным: достижение хорошего эстетического результата будет способствовать восстановлению душевного комфорта у женщин с РМЖ. Реконструкция груди имеет также важные психосексуальные преимущества: только после нее многие пациентки сообщают об «эффекте завершения» лечения рака и отмечают отсутствие негативных эмоций каждый раз при смене одежды.

В крупном исследовании А. Geiger и соавт. [56] 86,5% женщин из 519, которым была выполнена профилактическая мастэктомия с реконструкци-

ей, были удовлетворены эстетическим результатом проведенной операции, 76,3% сообщили о повышении качества жизни. По данным Х. Pinell-White и соавт. [54], женщины, которым выполнена профилактическая двусторонняя мастэктомия, выбирают способ реконструкции с помощью имплантатов (60,9 против 17,3%).

Данные многих исследований, проводимых в странах Европы и США, демонстрируют, что большинство женщин-носителей мутации *BRCA1/2*, которые перенесли одностороннюю и двустороннюю превентивную мастэктомию, были удовлетворены своим выбором, довольны качеством жизни (76%) и в меньшей степени испытывали тревогу по поводу возможности заболеть раком в будущем [44].

По некоторым данным, большинство пациенток удовлетворены результатами и сообщают о высоком психосоциальном и сексуальном благополучии, а также эстетическом удовлетворении вследствие реконструкции груди после профилактической мастэктомии, которое со временем существенно не изменяется [54]. Результаты исследования Е. Hwang [57] обнадеживают тем, что опрошенные женщины хорошо себя чувствуют независимо от выбранной ими операции. Профилактическая мастэктомия не была связана с ухудшением физического или сексуального состояния, но в то же время психосоциальное благополучие было статистически лучше у женщин, которым была проведена профилактическая мастэктомия с реконструктивным компонентом. S. Koslow и соавт. [58] в исследовании, которое оценивало постхирургические результаты с помощью опросника качества жизни BREAST-Q, было установлено, что среди женщин, которым была выполнена реконструкция с помощью эндопротезов, удовлетворение окончательным результатом было выше, чем у женщин, которым проведена только мастэктомия, но это касалось лишь оценки психосоциальных, физических параметров, а сексуальное благополучие было сходным между двумя хирургическими группами.

Из группы 1000 пациентов, получавших лечение в Европейском институте онкологии в Милане, 414 оценивались с эстетической точки зрения с использованием 10-балльной шкалы (1 — худшие, 10 — лучшие результаты). Используя специально разработанную анкету пациентов, исследователи в Милане изучили влияние профилактической мастэктомии на глобальное качество жизни. Были оценены несколько ключевых областей, вклю-

чая эмоциональный статус, уровни беспокойства, сексуальную функцию и образ тела среди группы хорошо образованных женщин со средним возрастом 46 лет. Женщины, которые прошли профилактическую мастэктомию, чувствовали себя более комфортно, по сравнению с женщинами, у которых была реконструкция сосково-ареолярного комплекса после кожносохраняющей мастэктомии. Чувство телесного повреждения было значительно меньше, а удовлетворение косметическими результатами — значительно выше у пациентов с профилактической мастэктомией, однако присутствовал страх рецидива из-за сохранения сосково-ареолярного комплекса [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ранней диагностики и профилактики *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ являются актуальными для современной медицины. Клинические и морфологические особенности наследственного рака молочной железы требуют детального подхода к ведению больных. Хирургическая профилактика рекомендуется как наиболее эффективный способ снижения риска развития заболевания. Большое значение имеет реконструктивный компонент для достижения эстетического результата, повышения качества жизни, физической активности и психологического равновесия пациенток.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Гатуева Ф.С. — сбор материала, анализ данных, написание текста; Любченко Л.Н. — концепция, дизайн исследования, редактирование; Малыгин С.Е. — концепция, дизайн исследования, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabole-*

vaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ).]

2. Kuusisto KM, Bebel A, Vihtinen M, et al. Screening for *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD50* and *CDH1* mutations in high-risk finnish *BRCA1/2*-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res.* 2011;13(1):R20. doi: 10.1186/bcr2832.

3. Peng L, Xu T, Long T, Zuo H. Association between *BRCA* status and *P53* status in breast cancer: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1939–1945. doi: 10.12659/msm.896260.

4. Janavičius R. Founder *BRCA1/2* mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J.* 2010;1(3):397–412. doi: 10.1007/s13167-010-0037-y.

5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.

6. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694–1706. doi: 10.1093/jnci/djj465.

7. Litton JK, Ready K, Chen H, et al. Earlier age of onset of *BRCA* mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer.* 2012;118(2):321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.

8. Bayraktar S, Amendola L, Gutierrez-Barrera AM, et al. Clinicopathologic characteristics of breast cancer in *BRCA*-carriers and non-carriers in women 35 years of age or less. *Breast.* 2014;23(6):770–774. doi: 10.1016/j.breast.2014.08.010.

9. Kim JY, Moon HG, Kang YJ, et al. The effect of reproductive factors on breast cancer presentation in women who are *BRCA* mutation carrier. *J Breast Cancer.* 2017;20(3):279–285. doi: 10.4048/jbc.2017.20.3.279.

10. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988–991. doi: 10.1002/ijc.21273.

11. Alsaker MD, Opdahl S, Romundstad PR, Vatten LJ. Association of time since last birth, age at first birth and parity with breast cancer survival among parous women: a register-based study from Norway. *Int J Cancer.* 2013;132(1):174–181. doi: 10.1002/ijc.27593.

12. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al.; IBCCS Collaborators Group. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535–544. doi: 10.1093/jnci/djj132.

13. Milne RL, Osorio A, Ramónы Cajal T, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):221–232. doi: 10.1007/s10549-009-0394-1.

14. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L. Breastfeeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R42. doi: 10.1186/bcr3138.

15. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3831–3836. doi: 10.1200/JCO.2007.11.1179.

16. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in *BRCA1* mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(2):105–109. doi: 10.1007/s10549-005-9051-5.

17. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3170–3178. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0396.

18. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.

19. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Med Genet.* 2013;50(6):360–367. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
20. Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Validation of Rosner-Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):187–202. doi: 10.1007/s10549-013-2719-3.
21. Evans DG, Ingham S, Dawe S, et al. Breast cancer risk assessment in 8,824 women attending a family history evaluation and screening programme. *Fam Cancer.* 2014;13(2):189–196. doi: 10.1007/s10689-013-9694-z.
22. Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL. Prevention and screening in hereditary breast and ovarian cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(10):896–904.
23. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. Breast cancer/stem progenitor cells and estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(5):193–197. doi: 10.1016/j.tem.2004.05.011.
24. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938–1948. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
25. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene.* 2006;25(43):5846–5853. doi: 10.1038/sj.onc.1209876.
26. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(2):153–162. doi: 10.6004/jnccn.2016.0018.
27. Honrado E., Benítez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(1):27–39. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.01.006.
28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055–1062. doi: 10.1200/JCO.2004.04.188.
29. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, et al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2547–2556. doi: 10.1007/s00330-010-1839-y.
30. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012;345:e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.
31. Heisey R, Carroll JC. Identification and management of women with a family history of breast cancer: practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(10):799–803.
32. Freitas V, Crystal P, Kulkarni SR, et al. The value of breast MRI in high-risk patients with newly diagnosed breast cancer to exclude invasive disease in the contralateral prophylactic mastectomy: is there a role to choose wisely patients for sentinel node biopsy? *Cancer Med.* 2016;5(6):1031–1036. doi: 10.1002/cam4.663.
33. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutation. *Br J Cancer.* 2012;107(1):24–30. doi: 10.1038/bjc.2012.204.
34. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Plevritis pleuritis survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):222–231. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7991.
35. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer.* 2006;118(9):2281–2284. doi: 10.1002/ijc.21536.
36. Vogel VG. Update on raloxifene: role in reducing the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2011;3:127–137. doi: 10.2147/BCTT.S11288.
37. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443–455. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1.
38. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3380–3387. doi: 10.1245/s10434-009-0638-7.
39. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30(1):19–26. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0068.
40. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gland Surg.* 2016;5(1):55–62. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.10.02.
41. Murthy V, Chamberlain RS. Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care: an evidence based review. *Breast J.* 2013;19(6):571–581. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01220.x.
42. Peled AW, Wang F, Foster RD, et al. Expanding the Indications for total skin-sparing mastectomy: is it safe for patients with locally advanced disease? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):87–91. doi: 10.1245/s10434-015-4734-6.
43. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091–3099. doi: 10.1200/JCO.2012.47.8313.
44. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1093–1097. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6078.
45. McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: trends in use from 1995 through 2005. *Cancer.* 2009 Dec 1; 115(23):5404–12.
46. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2158–2164. doi: 10.1200/JCO.2010.29.4041.
47. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345(3):159–164. doi: 10.1056/NEJM200107193450301.
48. Fu Y, Zhuang Z, Dewing M, et al. Predictors for contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3748–3764.
49. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):370–376. doi: 10.1245/s10434-014-3883-3.
50. Van Verschuer VM, Majers MC, van Deurzen CH, Koppert LB. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):467–475. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.02.01.
51. Griepsma M, de Roy van Zuidewijn DB, Grond AJ, et al. Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1260–1266. doi: 10.1245/s10434-013-3383-x.
52. Benson JR, Dumitru D, Malata CM. Oncologic safety of conservative mastectomy in the therapeutic setting. *Gland Surg.* 2016;5(1):37–46. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.13.
53. Портной С.М., Любченко С.Н., Блохин В.А., и др. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные // Онкогинекология. — 2012. — №1. — С. 68–72. [Portnoy SM, Lubchenko LN, Blochin SN, et al. Prophylactic of BRCA1, 2-associated breast and ovarian cancers. *Onkoginekologija.* 2012;(1):68–72. (In Russ).]
54. Pinell-White XA, Kolegraff K, Carlson GW. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy and the impact on breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014;72(6):S153–157. doi: 10.1097/SAP.0000000000000099.
55. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, et al. A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):15–23. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182729cde.

56. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1350–1356. doi: 10.1200/JCO.2005.01.9901.

57. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *Clin Oncol.* 2016;34(13):1518–1527. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5427.

58. Koslow S, Pharmed LA, Scott AM, et al. Long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy and implant reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3422–3429. doi: 10.1245/s10434-013-3026-2.

59. Tondu T, Thiessen F, Tjalma WA. Prophylactic bilateral nipple-sparing mastectomy and a staged breast reconstruction technique: preliminary results. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:185–189. doi: 10.4137/BCBCR.S40033.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гатуева Фатима Сослановна

врач-онколог 3-го хирургического отделения Республиканского онкологического диспансера;

адрес: PCO — Алания, Владикавказ, ул. Зортова 2; **e-mail:** gatueva@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5758-2871>

Любченко Людмила Николаевна

д.м.н., заведующая лабораторией клинической онкогенетики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова в структуре Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина;

e-mail: clingen@mail.ru, **SPIN-код:** 9589-9057

Малыгин Сергей Евгеньевич

к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

e-mail: drmalugin@mail.ru, **SPIN-код:** 7066-0295