

Генетически-ассоциированный рак молочной железы. Профилактика и лечение

Зикирходжаев А.Д.^{1,2}, Сарибекян Э.К.¹, Сухотко А.С.¹, Трегубова А.В.¹

1 — МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
125284, г. Москва, 2ой Боткинский проезд, д. 3.

2 — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения Российской Федерации. Согласно последним статистическим данным, отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ, что требует более тщательного изучения возможных мер профилактики его развития. Одним из современных методов обследования при подозрении на РМЖ является выполнение генетического исследования на наличие мутаций, увеличивающих риски развития заболевания. Так, на сегодняшний день известно большое количество генов, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, к таким генам относятся: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53*, *STK-11* и многие другие. При выявлении той или иной мутации у пациентки повышаются риски развития РМЖ, а если заболевание уже реализовано, то риски развития рака контралатеральной молочной железы. По данным литературы, кумулятивный риск развития РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1* к 80 годам составляет 72%, при этом риск развития рака яичников составляет 44% и 40% риск развития рака контралатеральной молочной железы. Для носителей мутации в гене *BRCA2* кумулятивный риск развития РМЖ составляет 69%, риск развития рака яичников составляет 17% и 26% риск развития рака контралатеральной молочной железы. Учитывая значительное повышение рисков развития РМЖ при носительстве мутации в том или ином гене, актуальным, на сегодняшний день, является вопрос о внедрении в широкую практику профилактических операций, которые позволяют значительно снизить риски развития РМЖ. В данном обзоре литературы представлены наиболее актуальные статьи, затрагивающие данную тематику.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетически ассоциированный рак молочной железы, мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, профилактика рака молочной железы

Для цитирования: Зикирходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Сухотко А.С., Трегубова А.В. Генетически-ассоциированный рак молочной железы. Профилактика и лечение. *Медицинская генетика* 2019; 18(10): 3-9

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.3-9

Автор для корреспонденции: Трегубова Анна Викторовна, e-mail: tregannavik@gmail.com

Финансирование. Отсутствуют источники финансирования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.10.2019

Genetically associated breast cancer. Prevention and treatment

Zikrakhodzhaev A.D.^{1,2}, Saribekyan E.K.¹, Sukhotko A.S.¹, Tregubova A.V.¹

1 — P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia
Moscow, Russia

2 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
Moscow, Russia.

Breast cancer (BC) occupies the first place in the structure of cancer incidence and mortality from malignant neoplasms among the female population of the Russian Federation. According to the latest statistics, there has been a steady increase in the incidence of breast cancer, which requires a more thorough study of possible measures to prevent its development. One of the modern methods of examination for suspected breast cancer is to carry out a genetic study for mutations that increase the risk of developing breast cancer compared with a group of patients with sporadic breast cancer. So, today a large number of genes are known that are associated with an increased risk of developing breast cancer, these genes include: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53*, *STK-11* etc. If one or another mutation is detected in a patient, the risks of developing breast cancer increase, and if the disease has already been realized, then the risks of developing cancer of the contralateral breast. Thus, the cumulative risk of developing breast cancer in carriers of mutations in the *BRCA1* gene to 80 years old is 72%, while the risk of developing ovarian cancer is 44% and 40% the risk of developing cancer of the contralateral breast. For carriers of mutations in the *BRCA2* gene, the cumulative risk of developing breast cancer is 69%, the risk of developing ovarian cancer is 17% and 26% is the risk of developing cancer of the contralateral breast. Given the significant increase in the risks of developing breast cancer with carriage of a mutation in a particular gene, today, the

urgent issue is the introduction of preventive surgery into widespread practice, since it is the implementation of preventive mastectomy that can significantly reduce the risks of developing breast cancer. This literature review presents the most relevant articles affecting this topic.

Key words: breast cancer, genetically associated breast cancer, mutations in genes *BRCA1*, *BRCA2*, prevention of breast cancer.

For citation: Zikyrhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Sukhotko A.S., Tregubova A.V. Genetically associated breast cancer. Prevention and treatment. *Medical genetics* 2019; 18(10): 3-9. [In Rus].

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.3-9

Corresponding author. Tregubova Anna Viktorovna, e-mail: tregannavik@gmail.com

Funding. The work had no funding.

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

Accepted: 30.10.2019

1.1. Рак молочной железы, статистика

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в России в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения. Согласно статистическим данным последних лет, отмечен неуклонный рост заболеваемости РМЖ, что требует более тщательно изучения возможных мер его профилактики. Абсолютное число впервые в жизни установленного РМЖ в России по данным за 2017 г. составляет 70569. Средний возраст больных РМЖ 61,4 года [1].

По данным авторов из США риск развития РМЖ в течение жизни у женщин составляет до 12%. Несмотря на то, что риску развития РМЖ более подвержены женщины старшего возраста, у 1 из 250 женщин в возрасте до 30 лет в течение 10 лет будет реализовано заболевание [2]. Известно, что риск развития РМЖ увеличивается у пациенток с отягощенным семейным анамнезом [3].

Согласно статистическим данным, генетически ассоциированный РМЖ встречается приблизительно в 5–10% от общего количества случаев РМЖ. Наиболее изученные гены, ассоциированные с раком молочной железы — *BRCA1* и *BRCA2*, которые имеют высокую пенетрантность и связаны с наследственными случаями развития РМЖ. Поэтому женщины с мутациями в этих генах имеют повышенные риски развития РМЖ и рака яичников [2].

Термин *наследственный рак молочной железы* впервые упомянули в литературе в 1982 г. W.Albano с соавт., предполагая наличие различных вариантов генетических мутаций и генетически-обусловленных синдромов [4]. Лишь в 1990 г. Mary-Claire King в Университете Калифорнии удалось впервые выявить один из основных генов, ассоциированных с РМЖ — ген *BRCA1*. Именно с этого периода и началась эра генетического тестирования пациенток с отягощенным семейным анамнезом и манифестацией РМЖ в молодом возрасте.

Среди наследственных случаев РМЖ по меньшей мере 30% обусловлены мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Остальная часть приходится на более редкие или еще не изученные мутации. Однако, эволюция технологий секвенирования позволила провести параллельное тестирование нескольких генов, что привело к одновременному анализу дополнительных генов, ассоциированных с РМЖ, которые можно разделить на две большие группы: группу с высокой и средней пенетрантностью.

1.2. Гены с высокой пенетрантностью

Известны гены высокой пенетрантности (показатель фенотипического проявления аллеля в популяции), ассоциированные с РМЖ. Ген *TP53* представляет собой ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на хромосоме 17p13.1, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла [6]. Мутации в гене *TP53* ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени (LFS) и могут встречаться у 1% женщин с РМЖ [7]. РМЖ является наиболее частой злокачественной опухолью, развивающейся у женщин-носительниц мутации в гене *TP53* [8]. Несмотря на то, что LFS отвечает за небольшую долю случаев РМЖ, у женщины с этим синдромом кумулятивный риск развития РМЖ в возрасте 45 лет составляет 56%, а к возрасту 60 лет — более 90%, то есть наблюдается 60-кратное увеличение риска развития РМЖ по сравнению с общей популяцией [9, 10]. У женщин с LFS, наблюдается тенденция к развитию РМЖ в молодом возрасте (20–30 лет) с более тяжелыми проявлениями заболевания (опухоль размером более 5 см, метастазы в регионарные лимфатические узлы) [11]. Кроме того, ряд авторов говорит о том, что большинство случаев РМЖ, связанных с LFS, являются *Her2/neu*–позитивными [12, 13].

Мутации в гене *PTEN* являются причиной развития синдрома Коудена (CS) —аутосомно-доминантного

заболевания с неполной пенетрантностью, которое характеризуется образованием множественных гамартом с высоким риском малигнизации [14]. РМЖ — наиболее распространенная злокачественная опухоль, связанная с CS. Несмотря на то, что CS встречается в менее чем в 1% случаев РМЖ, у женщин-носительниц мутации в данном гене риск развития РМЖ достигает 50%, при этом средний возраст манифестации заболевания гораздо меньше, чем спорадических случаев РМЖ, и составляет (36–46 лет) [15]. Также, увеличивается частота мультифокального поражения молочной железы и двусторонних опухолей [16]. У женщин с CS высокий риск (до 67%) доброкачественных заболеваний молочной железы, таких как фиброаденомы, микрокисты, аденоз и апокриновая метаплазия [17].

Ген *STK-11* расположен на хромосоме 19p13.3 и кодирует серин-треониновую протеинкиназу 11. Является геном-супрессором опухолевого роста [18]. Мутации в гене *STK-11* являются причиной развития синдрома Пейтца-Егерса (PJS). Хотя PJS был описан впервые в 1949 г., мутации в гене *STK-11* были идентифицированы как его причина только в 1998 г. [19, 20]. Женщины с PJS имеют повышенный риск развития РМЖ, который может достигать 50%. В серии случаев, которая включала 240 пациентов с PJS, было показано, что заболеваемость РМЖ возрастает до 32% к возрасту 60 лет, тогда как к 40 годам составляет лишь 8% [21]. Интересно, что женщины с PJS также имеют 20%-ный риск развития рака яичников [22].

1.3. Гены со средней пенетрантностью

Ген *CHEK2* кодирует сериновую тирозинкиназу, которая активируется в ответ на разрывы двойной цепи ДНК. Помимо этого установлено, что ген *CHEK2* участвует в фосфорилировании гена *BRCA1*, облегчая его роль в репарации ДНК [23]. Определенные мутации в гене *CHEK2* связаны с развитием РМЖ. Было показано, что мутация 110delC увеличивает риск РМЖ в 2–3 раза [24]. Эта мутация особенно часто встречается у женщин североευропейского происхождения, у которых она увеличивает риск развития РМЖ до 37% [25]. Носители мутации в гене *CHEK2* имеют повышенный риск двустороннего поражения молочных желез и высокий риск рецидивирования заболевания, а также тенденцию к более неблагоприятному прогнозу [26]. Эта мутация также связана с развитием РМЖ у мужчин. Стоит отметить, что мутация в этом гене отвечает менее чем за 1% наследственного РМЖ, однако, *CHEK2* является важным геном, поскольку его мутации встречаются примерно у 5% пациентов с РМЖ, не являющихся носителями мутации в генах *BRCA*.

1.4. Гены *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированные с высоким риском развития РМЖ

Ген *BRCA1*, локализованный на коротком плече хромосомы 17, был выявлен в 1990 г. в результате исследования семейных случаев РМЖ [27, 28, 29]. Ген *BRCA2* локализован на длинном плече хромосомы 13 [30].

Оба гена являются генами-супрессорами опухолевого роста и участвуют в репарации ДНК. Мутации одного из этих генов наблюдаются в 5–10% всех опухолей молочной железы. Но в их фенотипическом проявлении отмечаются определенные различия. Так, мутации гена *BRCA1* чаще связаны с возникновением РМЖ и, по данным различных авторов, доля мутаций в этом гене достигает 60% [31].

Известно, что в результате мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* происходит дефектная гомологичная репарация двунитевых разрывов, приводящая к нестабильности хромосом [32, 33]. Многочисленные дополнительные функции есть у гена *BRCA1*, включая роль в репликации ДНК, контроль checkpoint-киназ клеточного цикла, апоптоз, регуляцию транскрипции и другие [34]. Наиболее изученная роль гена *BRCA2* заключается в репарации ДНК при помощи механизма гомологичной рекомбинации посредством регуляции белка Rad51 [35].

У женщин, имеющих мутацию в гене *BRCA1* или *BRCA2*, повышен риск развития РМЖ и рака яичников. Так, по данным Karoline B. Kuchenbaecker, (в исследование было включено 6036 пациенток с мутацией в гене *BRCA1* и 3820 с мутацией в гене *BRCA2*) кумулятивный риск развития РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1* к 80 годам составляет 72%, 44% — рака яичников и 40% — рака контралатеральной молочной железы. У носителей мутации в гене *BRCA2* кумулятивный риск РМЖ составляет 69%, 17% — рака яичников и 26% — рака контралатеральной молочной железы [36]. Десятилетний кумулятивный риск развития РМЖ у пациенток, с впервые выявленным раком в возрасте до 41 года составляет 23,9%, а при первично выявленном раке в возрасте старше 41 года — 12,6% [37]. А по данным Nasim Mavaddat с соавт., в исследование которых было включено 978 пациенток с наличием мутации в гене *BRCA1* и 909 — в гене *BRCA2*, при мутации гена *BRCA1* риск развития РМЖ к 70 годам — 60%, рака яичников — 59%, рака контралатеральной молочной железы — 83%. При мутации гена *BRCA2* риск развития РМЖ — 55%, рака яичников — 16,5%, рака контралатеральной молочной железы — 62%.

1.5. BRCA-ассоциированный РМЖ

BRCA-ассоциированный РМЖ характеризуется более агрессивным иммуногистохимическим ти-

пом, чем спорадический. Женщины с мутацией в гене *BRCA1* часто имеют более низкую опухолевую дифференцировку, у них чаще встречается тройной негативный тип. Исходя из этих данных считается, что генетически-обусловленный РМЖ имеет более неблагоприятный прогноз, в сравнении со спорадическими случаями РМЖ [38].

Однако часть авторов говорит о том, что у пациенток с наличием мутации в генах *BRCA*, лучше прогноз общей выживаемости в сравнении с группами пациенток со спорадическим РМЖ, но другие авторы показывают противоположные результаты [39,40].

Все это указывает на то, что на сегодняшний день клинические проявления генетически-ассоциированного РМЖ недостаточно изучены.

1.6. Профилактическая мастэктомия

Существуют исследования, доказывающие уменьшение риска развития РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом, но с отсутствующей мутацией, которым проводилась профилактическая мастэктомия (ПМЭ), в сравнении с теми, кому такая операция не была проведена. Так, по данным Hartmann L.C. с соавт. при выполнении ПМЭ у пациенток с отягощенным семейным анамнезом, но при отсутствии генетической мутации риск развития РМЖ уменьшается на 90% [41].

Данные исследований [41,42], в которых пациенткам были выполнены операции по уменьшению объема железистой ткани молочной железы (резекции молочной железы или ПМЭ), также показали снижение риска развития РМЖ. ПМЭ была проведена 1072 пациенткам, 317 пациенток были оставлены под динамическое наблюдение. Рак контралатеральной молочной железы развился у 0,5% пациенток с выполненной

профилактической операцией, при этом в группе пациенток с динамическим наблюдением рак контралатеральной молочной железы диагностировали у 2,7% пациенток.

Наиболее важный вопрос при определении целесообразности контралатеральной ПМЭ заключается в том, увеличивает ли она выживаемость женщин, у которых уже установлен диагноз РМЖ [43]. По данным исследования [44], установлено, что 20-летняя выживаемость в группе пациенток с выполненной контралатеральной ПМЭ составила 88%, в то время как в группе без контралатеральной ПМЭ лишь 66%. Однако стоит отметить, что в данном исследовании не учитывались прогностические факторы (иммуногистохимический тип опухоли, стадия заболевания). Только в одном исследовании контролировались прогностические факторы при оценке влияния контралатеральной ПМЭ на выживаемость. По его данным не выявлено статистически достоверной связи характеристики первичной опухоли (иммуногистохимический и гистологический тип опухоли) и 15-летней общей выживаемости [45].

Таким образом, можно сделать вывод, что в большом количестве исследований не контролировалось большинство прогностических факторов, несмотря на то, что различия между исходными прогностическими факторами отмечались между пациентками группы с контралатеральной ПМЭ и пациентами без неё.

Данные исследований, включающих женщин с высоким риском развития РМЖ, но с отсутствием ранее выявленного рака, которым была выполнена ПМЭ показывают уменьшение частоты случаев развития РМЖ, а также уменьшение смертности от этого заболевания. По данным Hartmann L.C. с соавт. уменьшается риск смерти от РМЖ у 94% женщин из группы с высоким риском, которым была выполнена ПМЭ, по сравнению

Таблица 1

Сводная таблица исследований частот возникновения рецидива при выполнении подкожной мастэктомии [48]

Исследование	Количество пациентов	Медиана наблюдения (месяцы)	Местный или регионарный рецидив (%)	Локализация рецидива
Saccihini с соавт., 2006	123	24,6 месяцев	16	Верхне-наружный квадрант
Benediktsson с соавт., 2007	216	13 лет	24	В том же квадранте, где первичная опухоль
Crowe с соавт., 2008	58	41 месяц	3,4	Грудная клетка, подмышечные лимфатические узлы
Gerber с соавт., 2009	60	101 месяц	11,7	1 в САК
Kim с соавт., 2010	152	60 месяцев	2	2 из 3 в САК
Warren Peled с соавт., 2012	657	28 месяцев	2	Локализован не в САК
Coorey с соавт., 2013	370	22 месяца	2,6	Локализован не в САК

с контрольной группой, и у 100% женщин со средним риском [41]. По данным [46], профилактическая операция была выполнена 236 пациенткам, медиана наблюдения составила 4,5 года, при этом ни у одной из них не было зарегистрировано развития РМЖ, лишь у одной пациентки был зарегистрирован метастатический РМЖ без первично выявленного очага.

Вопрос о возможности проведения ПМЭ с сохранением сосково-ареолярного комплекса (САК) на сегодняшний день остается открытым. Принимая во внимание тот факт, что по данным ряда авторов, в дистальной части протоков молочной железы могут сохраняться частички ткани молочной железы, рекомендуется выполнение операции с удалением САК [47].

Однако по данным мета-анализа данных пациенток, у которых была выполнена подкожная мастэктомия с сохранением САК, не было получено статистически достоверных данных о том, что рецидивы, возникающие в молочной железе локализовались в САК (таблица) [48].

1.7. Психологические и социальные аспекты ПМЭ

Не менее важным аспектом в выполнении ПМЭ является социализация пациенток после проведенного вмешательства. В основном, женщины испытывают удовлетворение своим решением о выполнении двусторонней ПМЭ, с последующей реконструктивной операцией, однако в части случаев их удовлетворенность может снижаться при появлении осложнений в послеоперационном периоде. Неудовлетворенность принятым решением о проведении двусторонней ПМЭ в двух исследованиях коррелировала с тем, было ли это решение инициировано лечащим врачом или принято пациенткой самостоятельно [51].

Так, в исследовании, в котором участвовали 1447 пациенток, 18,9% женщин было предложено выполнение контралатеральной ПМЭ и лишь 7,6% пациенток согласились. Тем, кто настаивал на выполнении операции, 32,2% была выполнена двусторонняя ПМЭ, 45,8% — односторонняя мастэктомия, а 22,8% была выполнена резекция молочной железы. Большая часть пациенток (69,8%) с двусторонней ПМЭ не имели генетической мутации илиотягощенного семейного анамнеза, повышающих риск рака контралатеральной МЖ. Было установлено, что согласие на двустороннюю ПМЭ связано с результатом генетического тестирования (положительным и отрицательным), отягощенным семейным анамнезом, уровнем образования пациенток и волнением относительно возникновения рецидива заболевания [50].

1.8. ПМЭ в России

В России, в последние годы, теме ПМЭ стало уделяться много внимания, что связано с более широ-

ким распространением генетического обследования женщин из группы повышенного риска по развитию РМЖ. Однако на сегодняшний день имеется большое количество нерешенных вопросов, связанных с правовыми аспектами для выполнения подобных оперативных вмешательств. Учитывая данные мировой литературы, которые единогласно говорят о том, что выполнение ПМЭ значительно снижает заболеваемость РМЖ, выполнение данных оперативных вмешательств на территории Российской Федерации могло бы значительность снизить уровень заболеваемости РМЖ.

Список литературы

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 года (заболеваемость и смертность). А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. - 250 с.
- Carroll J.C., Cremin C., Allanson J. et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician*. 2008; 54(12):1691–1692
- Laloo F., Evans D.G. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012; 82(2):105–114
- Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer*. 1982; 50: 360–363
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(1):11–30
- Menendez D., Inga A., Resnick M.A. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(10):724–737
- Gonzalez K.D., Noltner K.A., Buzin C.H. et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8): 1250–1256
- Birch J.M., Blair V., Kelsey A.M. et al. Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li–Fraumeni syndrome. *Oncogene*. 1998; 17(9): 1061–1068
- Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003; 63(20): 6643–6650
- Walsh T., Casadei S., Coats K.H. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006; 295(12): 1379–1388
- Wilson J.R., Bateman A.C., Hanson H. et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet*. 2011; 47(11): 771–774
- Melhem-Bertrandt A., Bojadziewa J., Ready K.J. et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer*. 2012; 118(4): 908–913
- Wilson J.R., Bateman A.C., Hanson H. et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet*. 2010; 47(11):771–774
- Hanssen A.M., Fryns J.P. Cowden syndrome. *J Med Genet*. 1995; 32(2):117–119
- Brownstein M.H., Wolf M., Bikowski J.B. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*. 1978; 41(6):2393–2398
- Schrager C.A., Schneider D., Gruener A.C. et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an under-recognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol*. 1998; 29(1): 47–53
- Starink T.M., van der Veen J.P., Arwert F. et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986; 29(3): 222–233

18. Collins S.P., Reoma J.L., Gamm D.M., Uhler M.D. LKB1, a novel serine/threonine protein kinase and potential tumour suppressor, is phosphorylated by cAMP-dependent protein kinase (PKA) and prenylated in vivo. *Biochem J.* 2000; 1(345 Pt 3):673–680
19. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polypoidosis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949; 241(26):1031–1036
20. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998; 391(6663):184–187
21. Lim W., Olschwang S., Keller J.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology.* 2004; 126(7):1788–1794
22. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz–Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55(5):735–750
23. Stracker T.H., Usui T., Petrini J.H. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2009; 8(9):1047–1054
24. The CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2/1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(6): 1175–1182
25. Gage M., Wattendorf D., Henry L.R. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol.* 2012; 105(5):444–451
26. Mellema L., Dahl C., Olsen J.H. et al. Risk for contralateral breast cancer among carriers of the CHEK2/1100delC mutation in the WECARE Study. *Br J Cancer.* 2008; 98(4):728–733
27. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993; 52:678–701
28. Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990; 250:1684–1689
29. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994; 266: 66–71
30. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science.* 1994; 265: 2088–2090
31. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet.* 1994; 343: 692–695
32. Moynahan M.E., Cui T.Y., Jasin M. Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res.* 2001; 61:4842–4850
33. Moynahan M.E., Pierce A.J., Jasin M. BRCA2 is required for homology directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell.* 2001; 7:263–272
34. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene.* 2002; 21:8981–8993
35. Thorslund T., West S.C. BRCA2: a universal recombinase regulator. *Oncogene.* 2007; 26:7720–7730
36. Kuchenbaecker K.B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 317(23):2402–2416 doi:10.1001/jama.2017.7112
37. van den Broek A.J., van 't Veer L.J. et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2016; 34(5):409–418 doi: 10.1200/JCO.2015.62.3942.
38. Southey M.C., Ramus S.J., Dowty J.G. et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2011; 104(6): 903–909
39. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer.* 2010; 10:90
40. Maksimenko J., Irmejs A., Nakazawa-Miklasevica M. et al. Prognostic role of mutation in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2014; 7:278–284
41. Hartmann L.C., Schaid D.J. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 77–84
42. Herrinton L.J., Barlow W.E. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4275–4286.
43. van Sprundel T.C., Schmidt M.K. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005; 93(3):287–292
44. Metcalfe K., Gershman S. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014; 348:g226 doi: 10.1136/bmj.g226
45. Peralta E.A., Ellenhorn J.D.I. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 80(6):439–445
46. Heemskerk-Gerritsen B.A., Brekelmans C.T. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(12):3335–3344
47. Reynolds C., Davidson J.A. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:3102–3109
48. Yao K. Nipple-Sparing Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers: An Interim Analysis and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:370–376
49. Fryzek J.P., Ye W. A nationwide epidemiologic study of breast cancer incidence following breast reduction surgery in a large cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97(2):131–134
50. Hawley S.T., Jagsi R. Social and Clinical Determinants of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *JAMA Surg.* 2014; 149(6):582–589

References:

1. Kaprin A.D. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 goda (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)]. A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: FSBI "P.A. Hertsen MROI»Ministry of Health of Russia. 2014.- 250 p.
2. Carroll J.C., Cremin C., Allanson J. et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician.* 2008; 54(12):1691–1692
3. Laloo F., Evans D.G. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012; 82(2):105–114
4. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer.* 1982; 50: 360–363
5. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(1):11–30
6. Menendez D., Inga A., Resnick M.A. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(10):724–737
7. Gonzalez K.D., Noltner K.A., Buzin C.H. et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8): 1250–1256
8. Birch J.M., Blair V., Kelsey A.M. et al. Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li–Fraumeni syndrome. *Oncogene.* 1998; 17(9): 1061–1068
9. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003; 63(20): 6643–6650
10. Walsh T., Casadei S., Coats K.H. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA.* 2006; 295(12): 1379–1388

11. Wilson J.R., Bateman A.C., Hanson H. et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet.* 2011; 47(11): 771–774
12. Melhem-Bertrandt A., Bojadziewa J., Ready K.J. et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer.* 2012; 118(4): 908–913
13. Wilson J.R., Bateman A.C., Hanson H. et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet.* 2010; 47(11):771–774
14. Hanssen A.M., Fryns J.P. Cowden syndrome. *J Med Genet.* 1995; 32(2):117–119
15. Brownstein M.H., Wolf M., Bikowski J.B. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978; 41(6):2393–2398
16. Schrager C.A., Schneider D., Gruener A.C. et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an under-recognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol.* 1998; 29(1): 47–53
17. Starink T.M., van der Veen J.P., Arwert F. et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986; 29(3): 222–233
18. Collins S.P., Reoma J.L., Gamm D.M., Uhler M.D. LKB1, a novel serine/threonine protein kinase and potential tumour suppressor, is phosphorylated by cAMP-dependent protein kinase (PKA) and prenylated in vivo. *Biochem J.* 2000; 1(345 Pt 3):673–680
19. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949; 241(26):1031–1036
20. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I. et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998; 391(6663):184–187
21. Lim W., Olschwang S., Keller J.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology.* 2004; 126(7):1788–1794
22. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz–Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55(5):735–750
23. Stracker T.H., Usui T., Petrini J.H. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2009; 8(9):1047–1054
24. The CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2/1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(6): 1175–1182
25. Gage M., Wattendorf D., Henry L.R. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol.* 2012; 105(5):444–451
26. Møller M., Dahl C., Olsen J.H. et al. Risk for contralateral breast cancer among carriers of the CHEK2/1100delC mutation in the WECARE Study. *Br J Cancer.* 2008; 98(4):728–733
27. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1993; 52:678–701
28. Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990; 250:1684–1689
29. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994; 266: 66–71
30. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science.* 1994; 265: 2088–2090
31. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet.* 1994; 343: 692–695
32. Moynahan M.E., Cui T.Y., Jasin M. Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res.* 2001; 61:4842–4850.
33. Moynahan M.E., Pierce A.J., Jasin M. BRCA2 is required for homology directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell.* 2001; 7:263–272
34. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene.* 2002; 21:8981–8993
35. Thorslund T., West S.C. BRCA2: a universal recombinase regulator. *Oncogene.* 2007; 26:7720–7730
36. Kuchenbaecker K.B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 317(23):2402–2416 doi:10.1001/jama.2017.7112
37. van den Broek A.J., van 't Veer L.J. et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2016; 34(5):409–418 doi: 10.1200/JCO.2015.62.3942.
38. Southey M.C., Ramus S.J., Dowty J.G. et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2011; 104(6): 903–909
39. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer.* 2010; 10:90
40. Maksimenko J., Irmejs A., Nakazawa-Miklavcica M. et al. Prognostic role of mutation in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2014; 7:278–284
41. Hartmann L.C., Schaid D.J. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 77–84
42. Herrinton L.J., Barlow W.E. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4275–4286.
43. van Sprundel T.C., Schmidt M.K. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005; 93(3):287–292
44. Metcalfe K., Gershman S. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014; 348:g226 doi: 10.1136/bmj.g226
45. Peralta E.A., Ellenhorn J.D.I. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 80(6):439–445
46. Heemskerk-Gerritsen B.A., Brekelmans C.T. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(12):3335–3344
47. Reynolds C., Davidson J.A. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:3102–3109
48. Yao K. Nipple-Sparing Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers: An Interim Analysis and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:370–376
49. Fryzek J.P., Ye W. A nationwide epidemiologic study of breast cancer incidence following breast reduction surgery in a large cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97(2):131–134
50. Hawley S.T., Jagsi R. Social and Clinical Determinants of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *JAMA Surg.* 2014; 149(6):582–589