



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ

Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)



<http://www.bcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

Рекомендации ROOM по диагностике и лечению наследственного РМЖ

Д.м.н. С.М. Портной, д.м.н. Л.Н. Любченко

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Рекомендации ROOM по диагностике и лечению наследственного РМЖ



**Сергей Михайлович
Портной**

*Д.м.н., ведущий научный
сотрудник ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н. Блохина» РАМН.
Член правления Российского
общества онкомаммологов*



**Людмила Николаевна
Любченко**

*Д.м.н., заведующая
лабораторией клинической
онкогенетики
НИИ КО ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н. Блохина» РАМН.
Член Российского общества
онкомаммологов*



Владимир Федорович Семиглазов
Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, чл.-корр. РАН, руководитель хирургического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Президент **Российского общества онкомаммологов**



Георгий Моисеевич Манихас
Д.м.н., академик РАЕН, заслуженный врач РФ, главный онколог Санкт-Петербурга и СЗФО, главный врач СПб ГБУЗ «ГКОД», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Вице-президент **Российского общества онкомаммологов**, Ассоциации помощи онкологическим больным «Антирак». Член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области



Руслан Маликович Палтуев
К.м.н., исполнительный директор **Российского общества онкомаммологов**, заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД».



Елена Владимировна Артамонова
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**, Московского городского научного общества онкологов, ESMO, Общества онкологов-химиотерапевтов, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы



Наталья Сергеевна Бесова
К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Член **Российского общества онкомаммологов**



Алла Александровна Божок
Д.м.н., заведующая онкологическим маммологическим отделением ГБУЗ «СПб КНПУВМП (о)», онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург. Ученый секретарь **Российского общества онкомаммологов**



Владимир Иванович Владимиров
Д.м.н., проф., отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер». Член **Российского общества онкомаммологов**. Действительный член ESMO, ASCO, RUSSCO. Председатель регионального отделения RUSSCO, член Healthcare Advisory Board (USA)



Эдуард Кузьмич Возный
Д.м.н., проф., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы. Президент Московского общества химиотерапевтов. Член **Российского общества онкомаммологов**



Вера Андреевна Горбунова
Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. академика Н.Н. Блохина РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Гарик Альбертович Дашян
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



Сергей Михайлович Демидов
Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкомаммологии МАУЗ ГКБ № 40, Екатеринбург, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Азиз Дильшодович Зикиряходжаев
Д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Наталья Александровна Захарова
Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, руководитель скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в ХМАО-Югре. Член **Российского общества онкомаммологов**



Артур Халитович Исмагилов
Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Казань, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань. Президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов IAPSO. Член **Российского общества онкомаммологов**



Мария Михайловна Константинова
Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Луиза Ибрагимовна Корытова
Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ. Руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России. Член правления **Российского общества онкомаммологов**, Европейской ассоциации онкологов, Санкт-Петербургского общества рентгенологов и радиологов, специализированного Ученого совета ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России



Александр Федорович Лазарев
Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, гл. врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул, заведующий кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМУ», Барнаул, главный внештатный онколог Алтайского края, председатель комитета Алтайского краевого законодательного собрания по здравоохранению и науке. Член **Российского общества онкомаммологов**



Людмила Валентиновна Манзук
Д.м.н., проф., зав. отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Алексей Георгиевич Манихас
Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**



Рашида Вахидовна Орлова
Д.м.н., профессор медицинского факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург, врач высшей категории. Член **Российского общества онкомаммологов**, Европейской ассоциации медицинских онкологов



Наталья Иннокентьевна Переводчикова
Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Казимир Марианович Пожарисский
Д.м.н., проф., академик РАЕН, заведующий лабораторией иммуногистохимии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории. Член правления **Российского общества онкомаммологов**. Член Международной академии патологии. Лауреат премии правительства РФ в области науки и техники



Сергей Михайлович Портной
Д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член правления **Российского общества онкомаммологов**. Член общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA)



Владислав Владимирович Семиглазов
Д.м.н., заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Татьяна Юрьевна Семиглазова
Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, врач высшей категории. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



Елена Михайловна Слонимская
Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, руководитель отделения общей онкологии, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск. Член правления Томского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**



Даниил Львович Строяковский
К.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы. Член **Российского общества онкомаммологов**



Эльдар Эскендерович Топузов
Д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опделя ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Виктор Алексеевич Хайленко
Д.м.н., проф., академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Лауреат премии Московского комсомола в области науки и техники. Член **Российского общества онкомаммологов**



Олег Леонтьевич Чагунава
К.м.н., хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН». Член **Российского общества онкомаммологов**



Сергей Алексеевич Шинкарев
Д.м.н., хирург-онколог, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер». Член **Российского общества онкомаммологов**

Под наследственным раком молочной железы (РМЖ) понимаем рак, развившийся у больной:

а) из онкологически отягощённой семьи, относящейся к одному из клинико-генетических синдромов: наследственного РМЖ, наследственного РМЖ/рака яичников (РЯ), Линча II, Ли – Фраумени.

или

б) являющейся носителем мутации высокопенетрантного гена (генов), ответственного за развитие РМЖ: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2*.

Заключение о наследственном характере рака молочной железы даёт сертифицированный специалист по клинической генетике.

ДНК-диагностика выполняется сертифицированной лабораторией по молекулярно-генетической диагностике.

Тактика лечения наследственного РМЖ основывается на анализе общепринятых для РМЖ характеристик: возраста, соматического состояния, репродуктивного статуса, распространённости опухоли, её молекулярно-биологического портрета, пожеланий пациентки. Особенностью тактики является возможность проведения одновременных мер по профилактике второго рака. В частности, при планировании

хирургического лечения следует иметь ввиду, что, чем больше оставляется железистой ткани, тем больше вероятность развития второй опухоли как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной молочной железе. Отказ от органосохраняющей операции в пользу мастэктомии на стороне болезни и выполнение контралатеральной профилактической мастэктомии снижает вероятность развития второго РМЖ на 90–100 % (19–24).

Двусторонняя мастэктомия может выполняться как с одномоментной реконструкцией, так и без неё. В первом случае возможно выполнение как коже-сохраняющей мастэктомии (сосково-ареолярный комплекс удаляется), так и подкожной мастэктомии (то есть, с сохранением ареолы и соска, 25). В связи с убедительными доказательствами высокой эффективности профилактической мастэктомии, данный вид операций включён в ряд национальных и международных рекомендаций (26–28).

Пациентки, которым не выполнена профилактическая контралатеральная мастэктомия, имеют повышенный риск развития второго РМЖ, в том числе и в относительно ранних возрастных группах, что снижает возможности раннего выявления болезни с по-

Таблица 1. Мутации генов предрасположенности и вероятности развития РМЖ.

Мутация гена	Относительный риск возникновения РМЖ (относительно общей популяции)	Вероятность развития РМЖ	Вероятность развития второго РМЖ
<i>BRCA1</i>	14–331	65 % ¹	63–20 % ²
<i>BRCA2</i>	9,9–191	45 % ¹	63–17 % ²
<i>ATM</i> (КЗМ*)	3,203		
<i>BLM</i>	6,284 5,15		
<i>BRIP1</i>	2,0–7,76		
<i>CDH1</i>		42 % (к 80 годам) ⁷	
<i>CHEK2</i> (КЗМ*) гомозиготная	3,253 4,048 101,348	28 % – 44 % ^{9,10}	
<i>LKB1</i>	13,911	29 % ¹¹	
<i>NBS1</i> (КЗМ*)	3,103		
<i>MLH1</i>	3,4112	18,6 % ¹²	
<i>PALB2</i>	5–913 21,403	33 % – 58 % ¹³	
<i>PTEN</i>	25,414	85,2 % ¹⁴	29 % (за 10 лет) ¹⁵
<i>RECQL</i>	33,516 5–1617		
<i>TP53</i>	10518	45 % ¹⁸	

Примечание: * КЗМ – Клинически значимая мутация

мощью маммографического скрининга. Женщинам, относящимся к семьям с перечисленными выше синдромами (п. 1. а), либо являющимся носителями мутации гена, ответственного за развитие РМЖ (п. 1. б), может быть предложена программа профилактического обследования. В возрасте от 25 до 50 лет — УЗИ молочных желёз 1 раз в 6 месяцев, при наличии технической возможности — 1 раз в год МРТ-маммография. После 50 лет — маммография 1 раз в год.

Обширные профилактические операции могут быть непереносимы по соматическому состоянию или по психологической неготовности пациентки. Целесообразно в беседе с пациенткой подробно освещать возможные варианты тактики лечения и профи-

лактики. Лечение больных наследственным РМЖ направлено на решение следующих задач: 1) непосредственное лечение имеющегося заболевания (РМЖ), 2) профилактика второго РМЖ, 3) профилактика РЯ (при мутациях генов *BRCA1* и *BRCA2*). Решение второй и третьей задач может осуществляться одновременно с проведением лечения первичного заболевания или быть отсрочено.

Разработанной лекарственной профилактики второго РМЖ при наследственной форме болезни не существует, однако, у больных наследственным РМЖ с РЭ+ и/или РП+ статусом опухоли может быть предложено продление адъювантной гормонотерапии до 10 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5): 1117–1130.
- Graeser MK1, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (35):5887–92.
- F. Aloraifi, D. McCartan, T.McDevitt, et al. Protein-truncating variants in moderate-risk breast cancer susceptibility genes: A meta-analysis of high-risk case-control screening studies. *Cancer Genetics* 208 (2015) 455–463.
- Sokolenco AP, Iyevleva AG, Preobrazhenskaya EV, et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the *BLM* c.1642 C > T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer* 2012;130:2867–2873.
- Prokofyeva D, Bogdanova N, Dubrowskaja N, et al.: Nonsense mutation p.Q548X in *BLM*, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013, 137:533–539.
- Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006, 38:1239–1241.
- Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: *CDH1* Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015 Apr;1(1):23–32.
- Adank MA, Jonker MA, Kluij I, et al. *CHEK2**1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet* 2011, 48(12):860–863.
- Cybulski C, Wokolorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a *CHEK2* mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3747–52.
- Weischer M1, Bojesen SE, Ellervik C, et al. *CHEK2**1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4): 542–8.
- Lim W, Hearle N, Shah B, et al. Further observations on *LKB1*/*STK11* status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003, 89:308–313.
- Harkness EF, Barrow E, Newton K, et al. Lynch syndrome caused by *MLH1* mutations is associated with an increased risk of breast cancer: a cohort study. *J Med Genet.* 2015 Aug;52(8):553–6.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):497–506.
- M.H.Tan, J.L.Mester, J.Ngeow, et al. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline *PTEN* Mutations. *Clin Cancer Res*; 2012. 18(2); 400–7.
- Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, et al. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline *PTEN* mutations. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1818–24.
- J. Sun, Y.Wang, Y.Xia. et al. Mutations in *RECQL* Gene Are Associated with Predisposition to Breast Cancer. *PLoS Genet* 11(5): e1005228. doi:10.1371/journal.pgen.1005228.
- Cybulski C., Carrot-Zhang J., Kluźniak W., et al. Germline *RECQL* mutations are associated with breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2015 Jun;47(6):643–646.
- S.J. Hwang, G. Lozano, C. I. Amos and L. C. Strong. Germline *p53* Mutations in a Cohort with Childhood Sarcoma: Sex Differences in Cancer Risk. *Am. J. Hum. Genet.* 2003. 72:975–983.
- McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L., et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(19):3938–3943.
- Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633–1637.
- Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. 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.
- Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304(9): 967–975.
- С.М.Портной, Л.Н.Любченко, С.Н.Блохин, и соавт. Клинические особенности *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные. Справочник акушера-гинеколога. 2011, № 1, 34–38.
- De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2876–80.
- V.M.T. van Verschuier, M.C. Maijers, C.H.M. van Deurzen, L.B. Koppert. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surgery* 2015;4(6):467–475.
- Petit J.Y., Greco M. on behalf of EUSOMA. Position Paper. Quality control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *European J Cancer.* 2002, 38:23–26.
- <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/24vz-rek.pdf>
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf.