Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина»

*Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева*

***Медико*-*генетическое консультирование и ДНК*-*диагностика при***

***наследственной предрасположенности***

***к раку молочной железы и раку яичников***

*Пособие для врачей*

Утверждено на Объединённом учёном совете ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

протокол № 7 от « 20 » октября 2014 г.

Москва 2014

УДК [618.19+618.11]-006.6-056.7

ББК 55.691.3+55.694.1 Л93

***Л93***

***Любченко, Людмила Николаевна; Батенева, Елена Ильинична***

Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева – М., ИГ РОНЦ 2014.–00 с.: ил. ISBN: 5-95340-169-8 (вся серия) – 5-95340-185-X (текущее издание)

Организационная модель медико-генетического консультирования для выявления наследственных форм рака молочной железы и рака яичников и предрасположенности к их развитию с использованием высокотехнологичных диагностических методов внедрена и успешно применяется в клинической практике ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». В пособии приведены данные о частоте наследственных форм рака молочной железы и/или рака яични- ков в структуре онкологической заболеваемости, о распространенности мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции, о методах генетического тестирования, индивидуа- лизации профилактики, ранней диагностики и лечения. Пособие предназначено для медицин- ских генетиков, врачей-онкологов, маммологов, гинекологов, специалистов по лабораторной диагностике, организаторов здравоохранения и врачей общей практики. Пособие рекомендо- вано к использованию в онкологических диспансерах и других учреждениях лечебно- диагностического профиля.

***Учреждение-разработчик:*** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина»

Ответственный за подготовку к изданию – отдел научного планирования и под- готовки кадров.

***Рецензенты:***

руководитель отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, д.м.н., проф. Е.Н. Имянитов;

руководитель отдела экспериментальной онкологии Томского НИИ онкологии, д.б.н., проф. Н.В. Чердынцева.



Координаторы ИГ РОНЦ:

Е.Г. Турнянская, Б.Б. Крюков.

ISBN (вся серия): 5-95340-169-8

ISBN (текущее издание):

5-95340-185-X © Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, 2014

© ИГ РОНЦ, 2014

© Б.Б. Крюков (макет и оформление), 2014

2

# *СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ*

АКР – адренокортикальный рак

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Фе- дерации

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМЗН – первично-множественные злокачественные ново- образования

ПЦР – полимеразная цепная реакция РЖ – рак желудка

РМЖ – рак молочной железы РТК – рак толстого кишечника РЯ – рак яичников

т.п.н. – тысяча пар нуклеотидов

УАПК – универсальный аппаратно-программный комплекс УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗКТ – ультразвуковая компьютерная томография ФЗ – федеральный закон

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ATM – ataxia-telangiectasia mutated gene

BIC – Breast Cancer Information Core, международная база данных по раку молочной железы

BLM – Bloom syndrome gene

BOADICEA – Breast and Ovarian Analysis of Disease Inci- dence and Carrier Estimation Algorithm

BRCA1 – breast cancer 1 gene BRCA2 – breast cancer 2 gene

BRCAPRO – BRCA mutation carrier prediction model BRIP1/FANCJ – BRCA1-interacting protein 1

СА – cancer antigen, опухолеассоциированный антиген CDH1 *–* cadherin 1

CHEK2 – checkpoint kinase 2, S. pombe, homolog of ER – estrogen receptor, рецептор эстрогенов

FANCA, FANCE – гены FANCA и FANCE, ассоциирован- ные с анемией Фанкони

FGFR2 – fibroblast growth factor receptor 2

HER2/neu (ERBB2) – V-ERB-B2 avian erythroblastic leuke- mia viral oncogene homolog 2

HGNC – HUGO Gene Nomenclature Committee, междуна- родный комитет номенклатуры генов

KRT – keratin

MLH1 – mutL, E. coli, homolog of, 1

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, мультиплексная лигазная цепная реакция

MRE11A – meiotic recombination 11, S. cerevisiae, homolog of, A MSH2 (3; 6) – mutS, E. coli, homolog of, 2 (3; 6)

NBN – nibrin

NGS – Next-Generation Sequencing, секвенирование следу- ющего поколения

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, электронная база данных о генетических заболеваниях «Менделевское наследование у человека»

PALB2/FANCN – partner and localizer of BRCA2 PARP – poly(ADP-ribose) polymerase

PMS1 (2) *–* postmeiotic segregation increased, S. cerevisiae, 1 (2) PR – progesteron receptor, рецептор прогестерона

PTEN – phosphatase and tensin homolog

RAD50 (51) – RAD50 (51), S. cerevisiae, homolog of STK11 *–* serine/threonine protein kinase 11

TP53 – tumor protein p53

# *ВВЕДЕНИЕ*

Рак молочной железы и рак яичников представляют собой важную социально-медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения. От 5 до 10% случаев РМЖ, от 10 до 17% случа-

ев РЯ являются наследственными [1; 2].

Несмотря на накопленный научно-практический опыт в вопросах изучения этиологии и патогенеза наслед- ственных форм РМЖ и/или РЯ, в РФ до сих пор не выра- ботано единой тактики медико-генетического консультиро- вания и молекулярно-генетической диагностики для их вы- явления. Кроме того, не сформированы методические ре- комендации по наблюдению носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, не определены программы профилакти- ческих мероприятий и особенности лечения больных наследственными формами РМЖ и/или РЯ.

Для ранней диагностики этих онкологических заболе- ваний во многих странах мира ведутся работы, посвященные выбору оптимальных молекулярно-генетических методов, скрининговых программ и временных интервалов обследо- вания в группах генетического риска, в первую очередь – но- сителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Продолжаются клинические испытания таргетных препаратов (PARP- ингибиторов) для лечения BRCA-ассоциированных опухолей, оценивается эффективность профилактических операций.

Медико-генетическое консультирование на сего- дняшний момент является обязательной составляющей он- кологической помощи. При клинико-генетическом обсле- довании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного РМЖ и/или РЯ, разрабатывают- ся индивидуальные рекомендации по диагностике, лече- нию и профилактике.

В данном пособии обобщены мировой опыт и результа- ты работы ведущих онкологических и научно-иссле- довательских центров РФ с целью определения стратегии и тактики медико-генетического консультирования для выявле- ния наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ в российской популяции.

Основное вопросы пособия:

1. Формирование групп риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ с учётом клинико-генетических критериев.
2. Создание алгоритма молекулярно-генетической диагностики, включающей первичный молекуляр- ный скрининг (тестирование с целью выявления частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и поиск структурно-функциональных перестроек в генах, вовлеченных в канцерогенез РМЖ и РЯ.
3. Разработка рекомендаций по медико-генети- ческому консультированию и наблюдению боль- ных наследственными формами РМЖ и/или РЯ и групп высокого риска (в том числе – носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2)* с целью ранней диагностики и профилактики этих онкологиче- ских заболеваний.

# *Эпидемиология рака молочной железы и рака яичников*

РМЖ на сегодняшний день – одно из самых распростра- ненных онкологических заболеваний в мире, ежегодно выяв- ляется около 1,7 млн случаев (GloboCAN, 2012). Среди жен- ского населения в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает первое место в большинстве экономически развитых стран. В РФ в 2012 г. зарегистрированы 59 037 но-

вых больных РМЖ, эта онкологическая патология занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости зло- качественными новообразованиями женского населения (20,7%), так и в структуре смертности от них (17,1%) [3]. РЯ занимает восьмое место среди всех злокачественных новообра- зований у женского населения РФ (4,5%), в 2012 г. зарегистри- рованы 12 935 новых больных. В структуре смертности жен- щин от злокачественных новообразований РЯ занимает седьмое место (5,8%) [3].

За последние десятилетия во всем мире и в РФ отмечена отчетливая тенденция к росту заболеваемости РМЖ и РЯ [3]. С целью снижения этих показателей необходимо внедрение в клиническую практику инновационных высокотехнологичных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики, раз- работка индивидуальных лечебных и профилактических подхо- дов с учётом генетических факторов риска. На сегодняшний день исходная стадия РМЖ или РЯ является определяющей для прогноза течения заболевания: чем позже ставится диагноз, тем выше стоимость лечения и ниже его эффективность. Согласно данным ВОЗ по РМЖ, при I стадии 5–летний срок переживают 90–95%больных; при IV – менее 10%. При РЯ 5–летняя выжи- ваемость при I стадии составляет 70–80% и только 15% – при

1. В РФ запущенность1 при РМЖ остается высокой: в 2009 г. она составила 36,1%. Причинами высокой смертности от РЯ являются бессимптомное клиническое течение и несовершен- ство существующих методов диагностики. В РФ в 2009 г. 62,7% случаев РЯ выявлены на III–IV стадиях [4].

# *Наследственные формы*

***рака молочной железы и рака яичников***

Генетическая предрасположенность является одним

1Выявление III–IV стадий.

из основных факторов риска развития РМЖ и РЯ. Семей- ную историю накопления случаев РМЖ и опухолей жен- ской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин [5].

Наследственные формы этих онкологических заболе- ваний характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью2, бо- лее ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и

фенотипической гетерогенностью [2; 6–8].

Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ и РЯ являются наличие в семье двух и более родственников I–II степени родства, больных РМЖ и/или РЯ, ранний (до 50 лет) возраст манифестации заболе- вания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология (синдром Ли-Фраумени / Li-Fraumeni syndrome, синдром Линча / Lynch syndrome и другие).

Роль мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в развитии наследственных форм РМЖ и РЯ является основополага- ющей: по данным многочисленных исследований ими обу- словлены 20–50% наследственных форм РМЖ и 90–95% РЯ у женщин, а так же 4–40% РМЖ у мужчин [1; 2; 9; 10]. Наследственные формы РМЖ и РЯ в составе синдромаль- ной патологии могут быть также ассоциированы с мутаци- ями в генах *MLH1, MSH2, TP53, CHEK2, PALB2, PTEN, NBN, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGFR23* [11], носительство

которых определяется при проведении молекулярно- генетического дифференциального поиска (табл. 1).

2Пенетрантность – показатель фенотипического проявления генотипа, полная пенетрантность равна 100%.

3Названия генов приведены согласно номенклатуре HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

Таблиц а 1 Синдромы, ассоциированные с наследственным РМЖ и РЯ [электронная база данных OMIM; 7, с модификациями]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром | Ген, локализация | Основные клинические проявления | Риск развития РМЖ\* | Риск развития РЯ\* |
| Наследственный РМЖ и РЯ | *BRCA1* (17q21) | РМЖ, РЯ | высокий | высокий |
| Наследственный РМЖ и РЯ | *BRCA2* (13q12.3) | РМЖ, РЯ, рак предстатель- ной железы, рак поджелу- дочной железы, меланома, рак толстой кишки | высокий | высокий |
| Синдром Ли- Фраумени | *TP53* (17p13.1) | РМЖ, мягкотканные сарко- мы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкоз, рак коры надпочечников, РЯ | высокий | средний |
| *CHEK2* (22q12.1) | средний | средний |
| Синдром Линча (наследственный неполипозный ко- | *MSH2* (2p22-p21) *MSH3* (5q11-q12) *MSH6* (2p16) | рак толстой кишки, первич- но-множественные злокаче- ственные опухоли: рак тела матки, яичников, молочной | средний | средний |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром | Ген, локализация | Основные клинические проявления | Риск развития РМЖ\* | Риск развития РЯ\* |
| лоректальный рак) | *MLH1* (3p21.3) *PMS1* (2q31-q33) *PMS2* (7p22) | железы, желудка, тонкой кишки, мочеточника или по- чечной лоханки, желчных путей; возможно сочетание с опухолями головного мозга (синдром Тюрко) или множе- ственными аденомами саль- ных желез (синдром Торре) |  |  |
| Синдром Луи-Бар  / Syndrome Lui-Bar | *ATM* (11q22.3) | лимфома, мозжечковая атак- сия, глиома, медуллобласто- ма, поражения кожи, имму- нодефицит, РМЖ | средний |  |
| Наследственный диффузный рак желудка/семейный дольковый РМЖ | *CDH1* (16q22.1) | диффузный рак желудка, дольковый РМЖ | средний |  |
| Синдром Коудена | *PTEN* (10q23.3) | множественные гамартомы | средний | средний |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром | Ген, локализация | Основные клинические проявления | Риск развития РМЖ\* | Риск развития РЯ\* |
| / Syndrome Cowden |  | (чаще в желудочно- кишечном тракте), РМЖ, рак щитовидной железы, опухо- ли матки и др. |  |  |
| Синдром Банаян- Райли-Рувалькаба  / Bannayan- Ruvalcaba-Riley syndrome |  | множественные гамартомы (в коже, молочной железе, щитовидной железе, желу- дочно-кишечном тракте, эн- дометрии, головном мозге), менингиома, РМЖ, рак щи- товидной железы, рак легко- го и др. |  |  |
| Синдром Пейтца- Егерса / Peutz- Egers syndrome | *STK11* (19p13.3) | специфические пигментные пятна на губах, слизистой оболочке ротовой полости, множественные гамартома- тозные полипы желудочно- | средний | средний |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром | Ген, локализация | Основные клинические проявления | Риск развития РМЖ\* | Риск развития РЯ\* |
|  |  | кишечного тракта, РМЖ, РЯ и другие злокачественные новообразования (яичек, поджелудочной железы, шейки матки) |  |  |
| Синдром Нийме- ген | *NBN* (8q21-24) | микроцефалия, задержка развития, комбинированный первичный иммунодефицит, повышенная чувствитель- ность к радиоактивному из- лучению, РМЖ, РЯ | средний | средний |
| Анемия Фанкони | *BRIP1/FANCJ*  (17q23.2) | апластическая анемия, ано- малии скелета (отсутствие или укорочение большого пальца рук, недоразвитие лу- чевой кости и др.), невроло- гические расстройства (косо- | средний | средний |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром | Ген, локализация | Основные клинические проявления | Риск развития РМЖ\* | Риск развития РЯ\* |
|  |  | глазие, недозразвитие одного или обоих глаз, глухота, ум- ственная осталость и др.), поражения половых органов, врождённые пороки сердца, РМЖ, РЯ |  |  |
| *PALB2/FANCN*  (16p12) | апластическая анемия, ано- малии скелета, неврологиче- ские расстройства, пороки развития почек, сердца, ост- рый миелоидный лейкоз, РМЖ | средний |  |
| *FANCA* (16q24.3)  *FANCE* (6p22-p21) | низкий |  |
| \*высокий – 10-20-кратный относительный риск, средний – 2-4-кратный относительный риск, низкий < 2. | | | | |

# *Гены BRCA1 и BRCA2: структура, функции кодируемых белков, клиническое значение мутаций*

Гены *BRCA1* (OMIM4 113705) и *BRCA2* (OMIM

600185) были идентифицированы в 1994–1995 гг.

Ген *BRCA1* локализуется на хромосоме 17q21 и включает 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона. Об- щий размер кодирующих участков составляет 5592 нуклео- тида, распределенных в геноме на протяжении более 80 т. п. н. Белок BRCA1 состоит из 1863 аминокислотных остатков.

Ген *BRCA2* локализуется на хромосоме 13q12-13, со- стоит из 26 кодирующих и одного некодирующего экзона при суммарном размере кодирующих участков 10485 пар нуклеотидов – почти в два раза больше, чем в *BRCA1* – и общей протяженности, близкой к размеру гена *BRCA1* (около 80 т. п. н.). Кодируемый белок BRCA2 содержит 3418 аминокислотных остатков.

Оба этих гена являются классическими опухолевыми супрессорами, кодируемые ими белки играют основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомоло- гичной рекомбинации5 [10]. Процесс нарушения нормальной репарации двунитевых разрывов ДНК с участием белков BRCA1/2 при потере их функциональной активности пред- ставлен на рис. 1. Вследствие ошибок репарации поврежде- ний ДНК активизируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший рост клеток с возникшими гене-

4OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (англ.), электронная база данных о генетических заболеваних человека, каждому гену присвоен уникальный шестизначный номер.

5Гомологичная рекомбинация – обмен генетическим материалом между двумя молекулами ДНК, имеющими гомологичные друг другу нуклеотидные последовательности.

тическими аномалиями и индуцирующие апоптоз6. Накопле- ние ошибок репарации, приводящих к нарушениям регуля- ции клеточного цикла, дифференцировки клетки и апоптоза, и, как следствие, к генетической нестабильности, является ключевым событием в процессе канцерогенеза.



***Рис.* 1.** Схематическое изображение функционирования ге- нов *BRCA1* и *BRCA2* и нарушения при потере их функцио- нальной активности [12, с изменениями].

6Апоптоз – др.-греч. ἀπόπτωσις – опадание листьев – программируе- мая клеточная смерть.

Белок BRCA1 также участвует в выполнении некото- рых других клеточных функций, важных для поддержания геномной целостности, включая сборку митотического ве- ретена, дупликацию центросом, контроль клеточного цик- ла и ремоделирование хроматина в местах двухцепочечных разрывов ДНК [10].

Он участвует в активации остановки клеточного цикла как в S-, так и в G2/M-фазах клеточного цикла после повре- ждения ДНК. BRCA1 взаимодействует со многими другими белками, участвующими в процессах репарации/рекомбина- ции, таких как RAD51, комплекс Rad50/MRE11A/NBN, гели- каза Bloom и белок Fanconi D2 [10].

Функция белка BRCA2 заключается преимущественно в регуляции ядерной локализации RAD51 – ключевого момента инициирования процесса гомологичной рекомбинации [10].

При наследственных формах РМЖ и РЯ для инициа- ции опухолевого роста помимо герминальной мутации необходима инактивация второго аллеля7, которая проис- ходит в соматической клетке [12]. Инициирующим момен- том инактивации может служить как соматическая мута-

ция, так и ряд эпигенетических событий, таких как ано- мальное метилирование.

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно увели- чивают индивидуальный риск развития наследственного РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* к возрасту 70 лет составляют 57– 65% в отношении развития РМЖ и 39–40% – РЯ. Риск раз- вития РМЖ для носителей мутаций в гене *BRCA2* состав- ляет 45–49%, тогда как риск развития РЯ не превышает 11– 18% [13]. При отягощенном семейном анамнезе риски воз-

7Аллели – от греч. ἀλλήλων – друг друга, взаимно – различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом.

растают: для носителей мутаций в гене *BRCA1* до 87% в отношении развития РМЖ и до 44% в отношении развития РЯ. Для носителей мутаций в гене *BRCA2* – до 84 и 27% соответственно.

Пенетрантность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* за- висит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных и популяционных факторов. Стиль жизни, репродуктивное поведение, гормональный метаболизм определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

Данные о мутациях и полиморфных вариантах в ге- нах *BRCA1* и *BRCA2* и их функциональной значимости объединены в постоянно дополняющейся международной базе Breast Cancer Information Core (BIC) [14].

Показаны четкие популяционные и географические различия в спектре и частоте герминальных мутаций*.* Во многих популяциях наблюдается т.н. эффект основателя8 – преобладание нескольких мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, специфичных для конкретной этнической группы.

Например, у ашкеназских евреев9 превалируют 3 мута- ции: 185delAG и 5382insC в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*, у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*, в Польше и других странах Восточной Европы со славянским населением широко распространены мутации в гене *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA. Суще-

ствование эффекта основателя делает возможной разработку скрининговых программ, позволяющих оптимизировать ге- нетическое тестирование [9].

В российской популяции превалируют мутации в

8От founder effect (англ.).

9Ашкеназские евреи, ашкеназы (ивр. **אשכנזים**, *ашкенази́ м*; ед. ч. *ашкенази́* ) – субэтническая группа евреев, сформировавшаяся в Цен- тральной Европе.

гене *BRCA1*, они составляют около 80% от общего количе- ства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

В гене *BRCA1* значительно чаще встречаются повто- ряющиеся мутации, в то время как мутации, идентифици- рованные в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT), уни- кальны [2; 15].

Согласно целому ряду исследований, преобладающей в РФ является мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляя около 70% всех мутаций в этом гене при РМЖ [2; 15–20] и около 60% при РЯ [2; 16; 21].

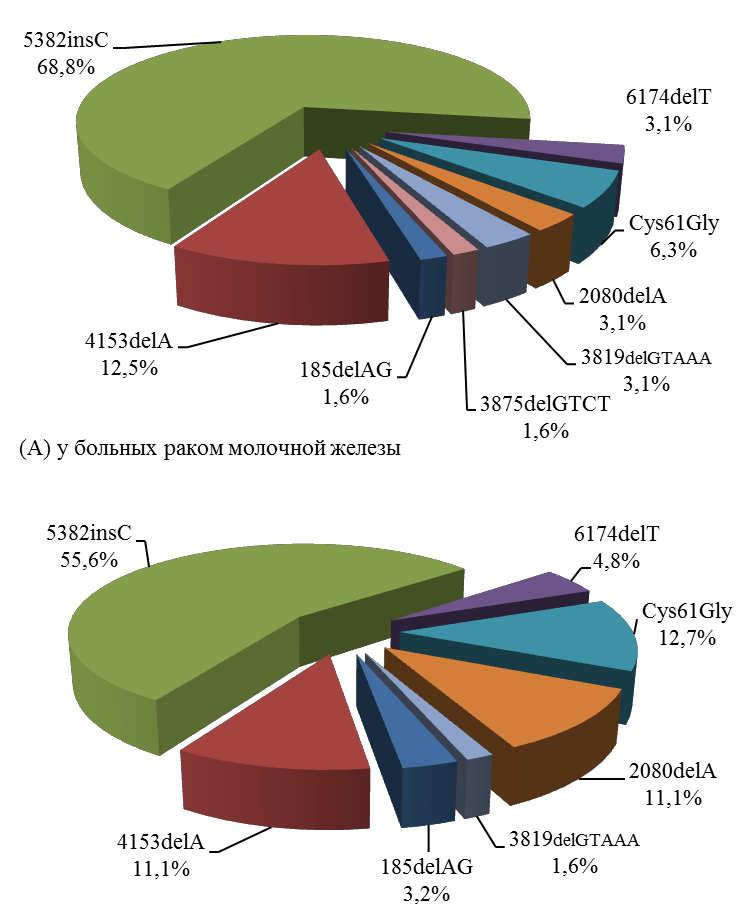
В гене *BRCA1* часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG [2; 15–19].

В нескольких российских исследованиях также выяв- лены мутации 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* [2; 16; 17; 19; 20] и мутация 6174delT в гене

*BRCA2* [2; 16; 18; 19].

С учетом частоты встречаемости, при формировании панели для первичного генетического скрининга в россий- ской популяции основное место в ней занимают мутации в гене *BRCA1*. Спектр распространенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при РМЖ и РЯ (неотобранные группы больных) представлен на рисунке 2 [16].

Случаи обнаружения других мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* единичны. Так, в исследовании, проведенном в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», у больных РМЖ впервые выявлены мутации 2297delT, 3366delA и 3448insA в гене *BRCA1*, не зарегистрированные в других популяциях [2]. Спектр и частота мутаций в гене *BRCA1*, детектированных при скрининге кодирующей части гена, в группе больных наследственным РМЖ представлен на рисунке 3 [2].

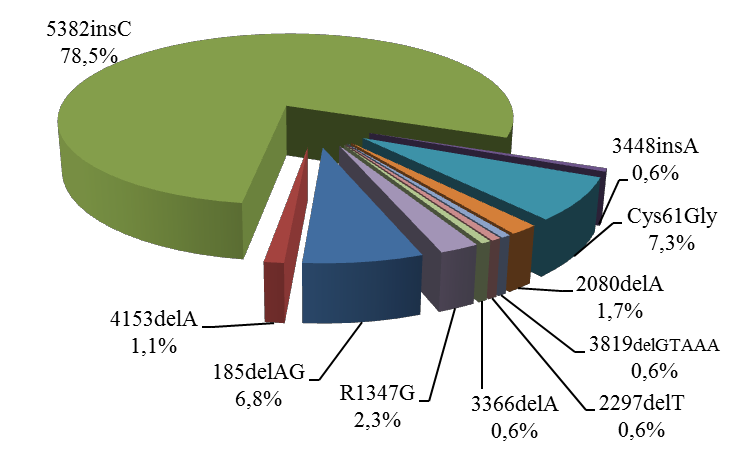


***А***

***Б***

***Рис 2***. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2,* неотобранные выборки (при использовании диагностиче- ской панели) [16].

а) у больных раком молочной железы, б) у больных раком яичников.



***Рис.* 3.** Спектр и частота мутаций в гене *BRCA1* при наслед- ственном РМЖ (при скрининге кодирующей части гена) [2].

# *Клинические и патоморфологические особенности* BRCA-*ассоциированных РМЖ и РЯ*

Различия в молекулярном патогенезе при BRCA–ас- социированном и спорадическом РМЖ лежат в основе кли- нической гетерогенности этих форм рака.

Для наследственного РМЖ характерен более молодой возраст развития заболевания, причем для BRCA1- ассоциированного рака риск выше в пременопаузе. Средний возраст возникновения РМЖ, обусловленного герминальными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, равен 41 и 44 годам, со- ответственно (для спорадического РМЖ – 54 года). Признаки склерозирующего аденоза и микрокальцинаты, кисты и внутри- протоковые папилломы достоверно чаще встречаются в группах больных-носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что обос-

новывает необходимость внимательного отношения к доброка- чественной и фоновой патологии у пациентов из групп риска [2]. Частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, достоверно выше среди пациенток с наследст- венной предрасположенностью; в 17,5% случаев РМЖ, ди- агностированного на фоне второй и последующих бере- менностей и в процессе грудного вскармливания, обнару-

жены герминальные мутации в гене *BRCA1* [2].

У больных РМЖ носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* кумулятивный риск развития опухолей контралатераль- ной молочной железы через 25 лет после постановки первично- го диагноза составляет 47,4%. При этом риск в 1,6 раза выше у носителей мутаций в гене *BRCA1*. В этой группе больных при манифестации первичного РМЖ в возрасте до 40 лет риск раз- вития двустороннего поражения составляет 62,9% [22].

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2000–2008 гг., герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 37,3% больных дву- сторонним РМЖ и у 57,0% больных в возрасте до 41 года. Средний временной интервал между первичным и контра- латеральным РМЖ составил 8,3 года. В 43,8% случаев у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* был диагно-

стирован синхронный10 двусторонний РМЖ [2].

Гистологически большинство BRCA1-ассоциированных опухолей представлены инвазивным раком неспецифического типа11 (до 87%), около 5–15% классифицируются как медул- лярный рак, характерна высокая (III) степень злокачественно- сти, часто наблюдается выраженная лимфоцитарная инфиль- трация. Около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей мо-

10Синхронный двусторонний РМЖ – интервал между постановкой первичного РМЖ и рака контралатеральной молочной железы состав- ляет до одного года.

11Инвазивный рак неспецифического типа (классификация ВОЗ 2012 г.)

– ранее: инвазивный протоковый рак.

лочной железы являются трижды (ER-, PR, HER2/neu) нега- тивными [2], но только 10% ранних трижды негативных опу- холей являются BRCA1-позитивными [23]. Трижды негатив- ные опухоли с базальным фенотипом (экспрессия эпителиаль- ных кератинов KRT5 и KRT6) чаще встречаются у носитель- ниц мутаций в гене *BRCA1*.

BRCA2-ассоциированные опухоли не обладают специ- фическим патологическим фенотипом: большинство из них относятся к инвазивному раку неспецифического типа (около 76—83%), реже встречаются инвазивный дольковый рак (8,4%), медуллярный рак (2,2%) и другие [24; 25]. Большин- ство BRCA2-ассоциированных опухолей экспрессируют ре- цепторы ER, PR, HER2/neu- [25]. На основании данных муль- тицентрового исследования, включившего более 6000 случаев, определены клинико-морфологические характеристики инва- зивного (табл. 2) BRCA-ассоциированного РМЖ [25]. BRCA- статус является прогностическим фактором при наследствен- ном РМЖ: позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта при проведении предоперационного лечения [2].

BRCA-ассоциированные опухоли молочной железы у мужчин также характеризуются более ранним возрастом раз- вития по сравнению со спорадическими (по данным разных авторов разница составляет около 10 лет), преобладанием ин- вазивного рака неспецифического типа (88–100%), высокой степенью злокачественности [2].

Для наследственного BRCA1 (но не BRCA2)- ассоциированного РЯ также характерен более молодой в сравнении со спорадическим возраст развития заболевания

* 48 vs 56 лет, соответственно [2]. Гистологический тип наследственного РЯ чаще представлен серозной аденокар- циномой (70–80%), редко (0–1%) встречаются муцинозные опухоли, наблюдается выраженный лечебный патомор- фоз [2]. Не наблюдается значительных различий в морфо- логии BRCA1- и BRCA2-ассоциированного РЯ [25].

Таблиц а 2 Клинико-морфологические характеристики инвазивного BRCA-ассоциированного РМЖ [25]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *BRCA1*  (n=3797) | *BRCA2*  (n=2392) |
| *Медиана возраста манифестации РМЖ* | 40 лет | 43 года |
| *Морфология* |  |  |
| Инвазивный протоковый рак (инвазивный рак неспецифического типа по классификации ВОЗ 2012 г.) | 80% | 83% |
| Инвазивный дольковый рак | 2,2% | 8,4% |
| Медуллярный рак | 9,4% | 2,2% |
| Другие | 8,6% | 6,4% |
| *Рецепторный статус* |  |  |
| ER+ | 22% | 77% |
| PR+ | 21% | 64% |
| HER2+ | 10% | 13% |
| Трижды негативный | 68% | 16% |
| *Степень злокачественности* |  |  |
| I | 3% | 7% |
| II | 20% | 43% |
| III | 77% | 50% |

# *Критерии включения*

***в программы генетического тестирования с целью определения***

***наследственной предрасположенности***

***к раку молочной железы и раку яичников в странах Западной Европы и США***

Критерии включения в группы риска, подлежащие генетическому тестированию с целью подтвержде- ния/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [26; 27] и США [28] (см. приложение 1), выделим следующие общие моменты:

* 1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (в случае доступности биологического материала).
  2. Основным критерием направления на генетиче- ское тестирование является онкологически отяго- щенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учи- тывают число и степень родства больных род- ственников, возраст манифестации заболевания).
  3. Показаниями для генетического тестирования па- циента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двусторон- него РМЖ, РМЖ у мужчин.

Онкологически отягощенный семейный анамнез яв- ляется бесспорным и самым важным показанием к генети- ческому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отноше-

нии родственников пациента использование только этого критерия недостаточно. В масштабном российском иссле- довании неотобранной выборки больных РМЖ (> 1000 че- ловек) при медико-генетическом консультировании паци- енток с выявленной мутацией в гене *BRCA1*/*BRCA2* пока- зано, что у 23% пробандов12 в семье не было отмечено случаев злокачественных новообразований [19].

В большинстве национальных руководств ранний (до 35–45 лет) индивидуальный возраст манифестации РМЖ, двусторонний РМЖ или РЯ в любом возрасте считаются до- статочными показаниями для генетического тестирования.

В некоторых странах (США, Нидерланды) дополни- тельными критериями являются морфологические особен- ности РМЖ (трижды негативный рак в возрасте < 40– 60 лет), наследственная синдромальная патология (накоп- ление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак под- желудочной железы и другие), а также этническая (ашке- назские евреи) принадлежность [26; 28].

При генетическом тестировании больных с трижды негативным РМЖ мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обна- руживаются в 10–16% случаев, причём для получения бо- лее корректных результатов не следует вводить ограниче- ния по возрасту манифестации патологии. По данным ка- надского исследования проведение генетического тестиро- вания больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [29].

Одним из дополнительных критериев для выполне- ния генетического тестирования является редкий морфоло- гический тип – медуллярный РМЖ, характеризующегося преобладанием мутаций в гене *BRCA1*.

12Пробанд – нем. proband – человек, с которого начинается составление родословной.

Принадлежность к группе риска и целесообразность проведения генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ опреде- ляются в рамках медико-генетического консультирования врачом-генетиком, сертифицированным в области онколо- гии.

# *Этические аспекты генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности*

***к РМЖ и РЯ***

Перед проведением генетического тестирования должно быть получено добровольное информированное согласие пациента. При этом врач обязан обеспечить его адекватной и правдивой информацией относительно тести- рования. В РФ действует ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» (Статья 20. Информированное добровольное со- гласие на медицинское вмешательство и на отказ от меди- цинского вмешательства).

Сложность и специфичность взаимоотношений

«врач-пациент» в случае медико-генетического консульти- рования подчеркивается многими исследователями, т.к. ге- нетическая информация имеет отношение не только к кон- кретному человеку, но и ко всей его семье и будущим поко- лениям [30]. Одним из главных принципов медико- генетического консультирования является его недиректив- ность, но в данном случае следует особенно внимательно отнестись к убеждению пациента в необходимости инфор- мирования родственников [31].

Врач-генетик должен обеспечить конфиденциаль- ность генетической информации: доступ к ней не должны иметь работодатели, страховые компании и другие третьи лица во избежание возможной дискриминации. Информация не должна передаваться по многоканальному телефону, элек-

тронной почте с общим паролем и так далее. При записи на повторный прием по телефону следует убедиться, что разго- вор ведется непосредственно с пациентом. В РФ действует ФЗ от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных дан- ных», регулирующий деятельность по обработке (использо- ванию) персональных данных, согласно которому медицин- ская информация является наиболее защищаемой.

# *Показания к проведению генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ*

Показанием к проведению генетического тестирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ является принадлежность пациента к группе риска.

С учетом анализа мировых данных и собственного опыта определены ***критерии включения*** в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родствен- ников I–II степени родства, РМЖ в возрасте

< 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН), РМЖ у мужчин);

1. Личный анамнез:
   1. РМЖ в возрасте < 50 лет.
   2. Двусторонний (синхронный, метахронный) РМЖ.
   3. ПМЗН, в том числе – сочетание РМЖ и РЯ.
   4. Морфологические особенности: трижды негативный и медуллярный РМЖ.
   5. РЯ, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте.
   6. РМЖ у мужчин.
   7. Этническая принадлежность (евреи ашкенази). Дополнительно можно использовать различные мо-

дели для оценки вероятности носительства мутации в ге- нах *BRCA1* и *BRCA2* (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA,

Manchester score, Penn II и другие), основанные на семей- ном онкологическом анамнезе (РМЖ и РЯ с учетом злока- чественных новообразований других локализаций).

В экономически развитых странах (США, Германии, Франции, Нидерландах и других) существуют государствен- ные программы страхования, включающие медико- генетическое консультирование и тестирование с целью определения наследственной предрасположенности к РМЖ/РЯ. Именно с этим связано жесткое формирование критериев включения в группы риска. В РФ генетическое те- стирование не входит в программы медицинского страхова- ния. Врач-генетик определяет целесообразность генетическо- го тестирования индивидуально, с учетом личного и семей- ного анамнеза и последующим расчетом риска развития од- но- и двустороннего РМЖ и РЯ, обсуждением диагностиче- ских, лечебных и профилактических мероприятий.

# *Противопоказания к проведению генетического тестирования*

***Единственным*** противопоказанием к проведению медико-генетического консультирования и последующего генетического тестирования является отказ пациента.

# *МАТЕРИАЛЬНО*-*ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ*

***Описание методов выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2***

Исходным материалом для генетического анализа

служит цельная периферическая кровь (с ЭДТА или цитра- том натрия в качестве антикоагулянта**;** не допускается ис- пользование гепарина). Кровь можно хранить в заморо- женном состоянии (при –20 оС) в течение 1 мес. или в хо- лодильнике (при +2–8 оС) в течение 24–48 ч.

На первом этапе проводят выделение ДНК из цель- ной периферической крови.

В РФ сегодня коммерчески доступны различные наборы для выделения ДНК отечественных и зарубежных производителей (см. приложение 2).

Для детекции известных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в РФ наибольшее распространение получили методы, основанные на ПЦР13, а также методы с использованием био- логических микрочипов14.

Применяются различные модификации ПЦР: с одно- временной (аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени) или последующей (анализ кривых плавления, электрофорез в агарозном геле, проведение гибридизации с контрольными ДНК) детекцией продуктов амплификации.

В отчете о проведении лабораторного анализа на наличие мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* специалистам лабораторной диагностики крайне желательно указывать использованный метод.

Доступные в РФ коммерческие наборы для определе- ния частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и специаль- ное оборудование для проведения молекулярно-генетичес- кой диагностики перечислены в приложении 2.

Для определения полной нуклеотидной последова-

13Полимеразная цепная реакция – молекулярно-биологический метод, позволяющий амплифицировать количество копий определенного фрагмента ДНК, изобретена в 1983 г. Кэри Мюллисом (Kary Mullis).

14Биологический микрочип содержит ячейки с иммобилизованными ДНК-зондами для специфического связывания продуктов амплифика- ции.

тельности кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* ис- пользуется автоматическое секвенирование по Сэнгеру. Для обнаружения крупных геномных перестроек приме- няют метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, мультиплексная лигазная цепная реакция) и другие. В рутинную лабораторную практику активно внед- ряется метод секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS).

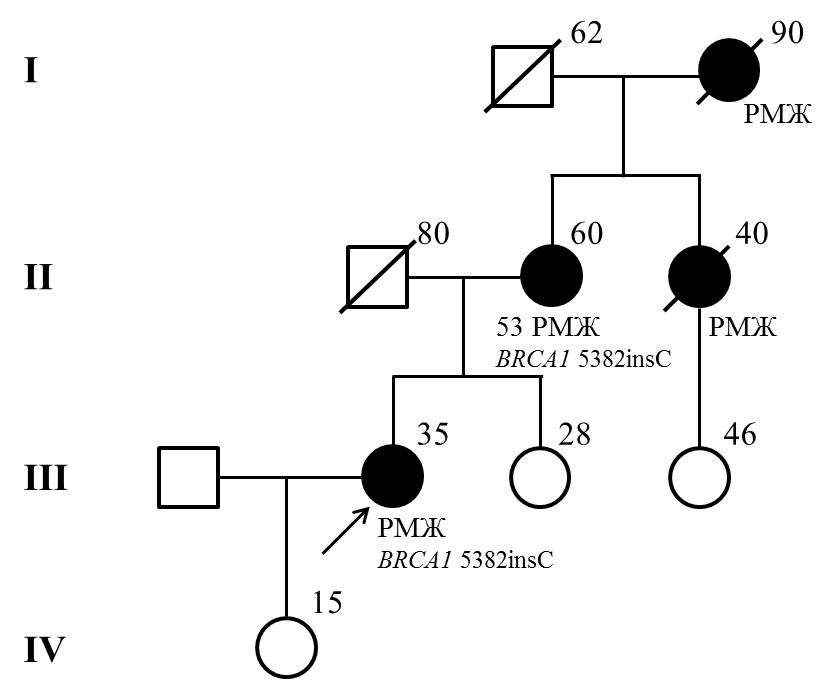
Генетическое тестирование необходимо проводить в сертифицированных клинико-диагностических лаборатори- ях, имеющих лицензию на осуществление медицинской дея- тельности и проведение соответствующих видов анализов.

# *Медико*-*генетическое консультирование*

***для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ***

Медико-генетическое консультирование сегодня яв- ляется обязательной составляющей онкологической помо- щи и проводится сертифицированным врачом-генетиком, специализирующимся в области онкологии, с привлечени- ем медицинского психолога при возникновении этических и психологических проблем. На первом этапе производит- ся сбор личного и семейного онкологического анамнеза, составляется родословная пациента (классическая родо- словная с накоплением РМЖ в трех поколениях, демонст- рирующая аутосомно-доминантный тип наследования, приведена на рис. 4), определяется соответствие критериям включения в группы риска с наследственной предрасполо- женностью к РМЖ и/или РЯ. При получении информиро- ванного согласия проводится генетическое тестирование. На повторной консультации сообщают результаты генети- ческого тестирования, обсуждаются программа динамиче- ского наблюдения и необходимость информирования род-

ственников I степени родства.



***Рис.* 4.** Пример родословной семьи с наследственным

*BRCA1*-ассоциированным РМЖ.

# *Рекомендации по проведению молекулярно-генетического анализа у больных РМЖ и/или РЯ*

В группах высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ в первую очередь проводится скрининг с целью выявления частых (повторяющихся) мутаций в ге- нах *BRCA1* и *BRCA2,* если таковые присутствуют в иссле- дуемой популяции. Эта процедура крайне важна, обосно- вана с медицинской и экономической точек зрения.

Проведение такого скрининга всем больным РМЖ (не входящим в группу высокого риска) обоснованно, но не

обязательно.

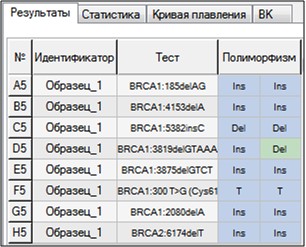
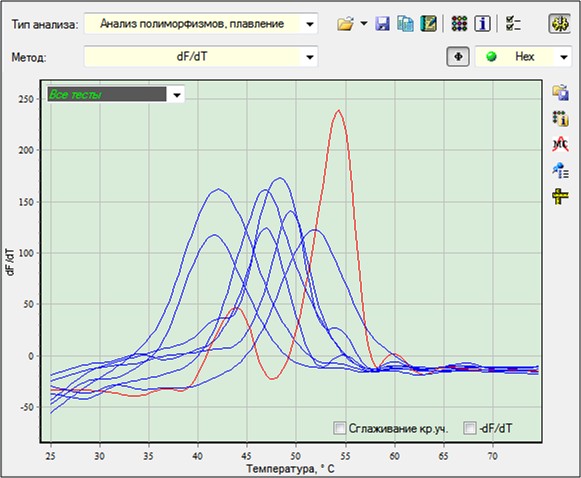
Учитывая распространенность мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в РФ, генетическое тестирование на нали- чие единственной мутации (5382insC в гене *BRCA1*) позво- лит выявить около 70% носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* среди больных РМЖ и около 60% – среди боль- ных РЯ. Использование диагностической панели, включа- ющей восемь мутаций (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (C61G), 2080delA в

гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*), позволит обнару- жить около 80% носителей мутаций в этих генах. Проведе- ние тестирования в данном объеме является целесообраз- ным, учитывая его невысокую стоимость и доступность во многих специализированных клинико-диагностических лабораториях, использующих стандартное, зарегистриро- ванное в МЗ РФ оборудование и реагенты как зарубежного, так и отечественного производства (приложение 2).

Примеры определения частых мутаций в генах

*BRCA1* и *BRCA2* представлены на рис. 5 и 6.

***А***



***Б***

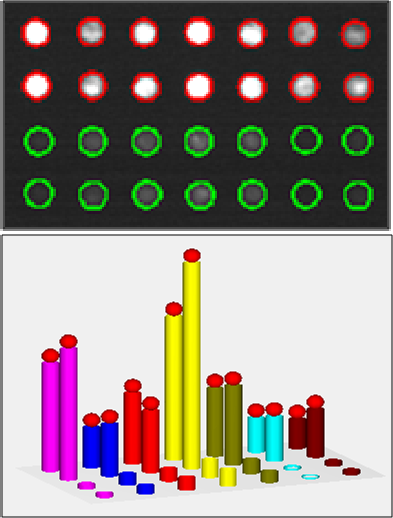


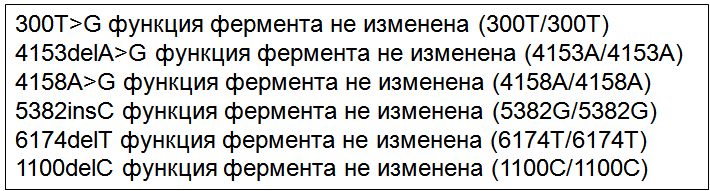
***Рис.* 5.** Пример определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью набора реагентов «ОнкоГене- тика» (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ).

а) Кривые плавления и генотипы образца в интерфейсе ампли- фикатора детектирующего «ДТпрайм».

б) Бланк ответа по результатам генотипирования.

***А***





***Рис.* 6.** Пример определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью набора реагентов «ПФ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», РФ).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Ген мутация*** | **BRCA1 185AG/**  **delAG** | **BRCA1 300T/G** | **BRCA1 4153A/**  **delA** | **BRCA1 4158A/ G** | **BRCA1 5382C/i**  **nsC** | **BRCA2 6174T/**  **delT** | **Chek2 1100C/**  **delC** |
| ***генотип*** | AG/AG | T/T | A/A | A/A | C/C | T/T | C/C |

а) Флуоресцентное изображение на биологическом микрочипе в интерфейсе программы «Imageware» (УАПК).

б) Текст отчета по результатам генотипирования.

При отрицательном результате скринингового теста у пациента с отягощенным онкологическим анамнезом рас- сматривается вопрос об установлении полной нуклеотид- ной последовательности кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* методом секвенирования по Сэнгеру, который явля- ется «золотым стандартом» в области молекулярно- генетической диагностики.

Частота крупных геномных перестроек, затрагиваю- щих гены *BRCA1* и *BRCA2*, значительно варьирует в раз- ных популяциях и составляет в среднем около 10% повре- ждений генов *BRCA1* (чаще) и *BRCA2*. Для поиска протя- женных делеций используют метод MLPA и другие.

Показана перспективность технологии секвенирова- ния следующего поколения (NGS) для генетической диа- гностики наследственного РМЖ и/или РЯ с целью обнару- жения мутаций в генах *BRCA1, BRCA2* и других. Преиму-

***Б***

ществом NGS является возможность выявлять не только точечные мутации, небольшие делеции и вставки, но и протяженные делеции и дупликации.

В ходе расширенного генетического обследования с целью дифференциальной диагностики и исключения ложноотрицательного результата при отсутствии мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* может быть исследована структура других генов: *MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2, TP53, CHEK2, PALB2, PTEN, NBN, ATM, BRIP1,*

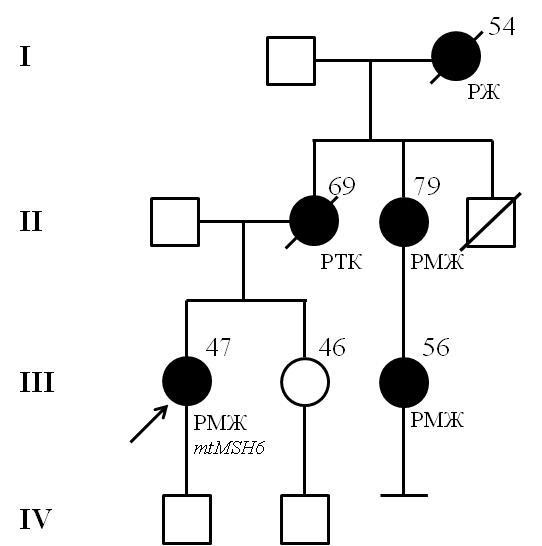
*RAD50, BLM, FGFR2*, ассоциированных с риском развития РМЖ и/или РЯ. На сегодняшний день, однако, данные об этих ассоциациях неоднозначны, сложны в интерпретации и могут быть использованы для индивидуализации ведения и лечения больных РМЖ и/или РЯ ограниченно. Подобное генетическое тестирование может быть рекомендовано к включению в программу молекулярно-генетической диа- гностики при наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ в онкологических центрах, обладающих высокотехнологичной научной базой и соответствующим клиническим опытом. В ФГБНУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина» комплексная молекулярно-генетическая диагностика при наследственном РМЖ и РЯ используется в повседневной клинической практике.

Примеры проведения дифференциальной клинико- молекулярной диагностики в практике медико- генетического консультирования в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» представлены следующими клиническими случаями.

# *Клинический пример № 1*

*У больной З. РМЖ диагностирован в 47 лет. Семей- ный анамнез отягощен злокачественными новообразова- ниями ЖКТ и молочной железы (Рис. 7). Для подтвержде- ния генетического диагноза на первом этапе проанализи-*

*рована структура генов BRCA1 и BRCA2, мутаций не об- наружено. С целью дифференциальной диагностики наследственного РМЖ с учетом семейного анамнеза про- веден молекулярно-генетический скрининг всей кодирую- щей части генов MLH1, MSH2 и MSH6. Обнаружена гер- минальная мутация Т764N в гене MSH6. Заключительный генетический диагноз – MSH6-ассоциированный наслед- ственный РМЖ в составе синдрома Линча.*

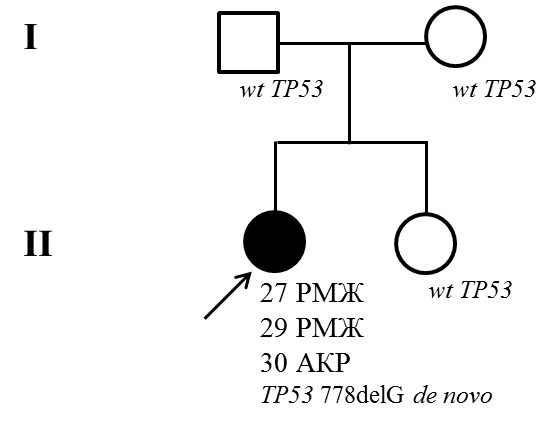


***Рис.* 7.** Родословная семьи З. MSH6-ассоциирован- ный наследственный РМЖ в составе синдрома Линча.

# *Клинический пример № 2*

*У больной Т. в возрасте 27 лет диагностирован рак левой молочной железы, через два года – рак правой мо- лочной железы и в 30 лет – опухоль правого надпочечника*

*(рис. 8). Семейный анамнез не отягощен. При скрининге кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 мутаций не об- наружено. Учитывая молодой возраст и первичную мно- жественность злокачественных опухолей, выполнено мо- лекулярно-генетическое исследование с целью подтвер- ждения генетического диагноза – синдрома Ли–Фраумени. Выявлена клинически-значимая герминальная мутация 778delG в гене TP53. Были обследованы родственники I степени родства (мать, отец и сестра), ни у одного из них идентичного генетического дефекта не выявлено. Предпо- ложительно, мутация 778delG в гене TP53 возникла de novo. Генетический диагноз – cиндром Ли–Фраумени, ТР53-ассоциированный двусторонний РМЖ и адренокор- тикальный рак.*

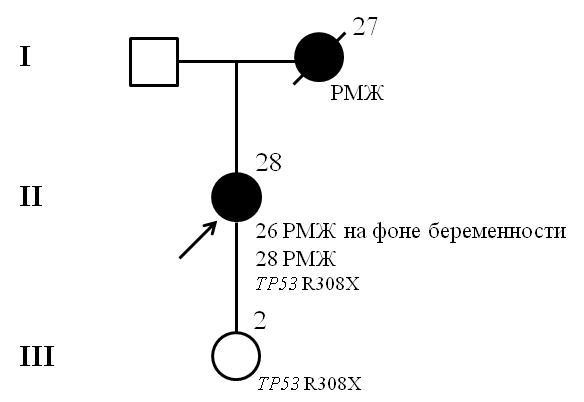


***Рис.* 8.** Родословная семьи Т. ТР53-аccоциированный РМЖ в составе синдрома Ли–Фраумени.

# *Клинический пример № 3*

*В семье К. в двух поколениях РМЖ был диагностиро- ван в возрасте 26 и 27 лет у матери и у дочери, соответ- ственно, на фоне беременности (рис. 9). Выполнено моле- кулярно-генетическое исследование, выявлена герминаль-*

*ная мутация R308X в гене TP53. В постнатальном периоде новорожденной девочке выполнена ДНК-диагностика, подтвердившая носительство герминальной мутации R308X в гене TP53. У пробанда через 2 года диагностиро- ван рак контралатеральной молочной железы. Генетиче- ский диагноз – TP53-ассоциированный двусторонний РМЖ.*



***Рис. 9.*** Родословная семьи К. ТР53-аccоциированный РМЖ.

При отказе от проведения молекулярно-генетической диагностики пациентки из группы высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ остаются под динамическим наблюдением врача-генетика в условиях онкодиспансера.

После проведения генетического тестирования необ- ходима повторная консультация врача-генетика: пациентке сообщают результаты молекулярно-генетической диагно- стики, обсуждаются альтернативные варианты наблюде- ния, лечения и профилактики, оценивается прогноз здоро- вья потомства, предлагается обследование родственников первой степени родства, учитывая аутосомно-доминантный

тип наследования с 50%–ной вероятностью передачи му- тантного аллеля. Генетическое тестирование у родственни- ков должно проводиться добровольно по достижении со- вершеннолетия или 25 лет (возраста начала скрининговых исследований с целью ранней диагностики РМЖ и РЯ).

Носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* включа- ют в специализированный клинико-генетический регистр с последующим диспансерным наблюдением с привлечени- ем междисциплинарной команды специалистов.

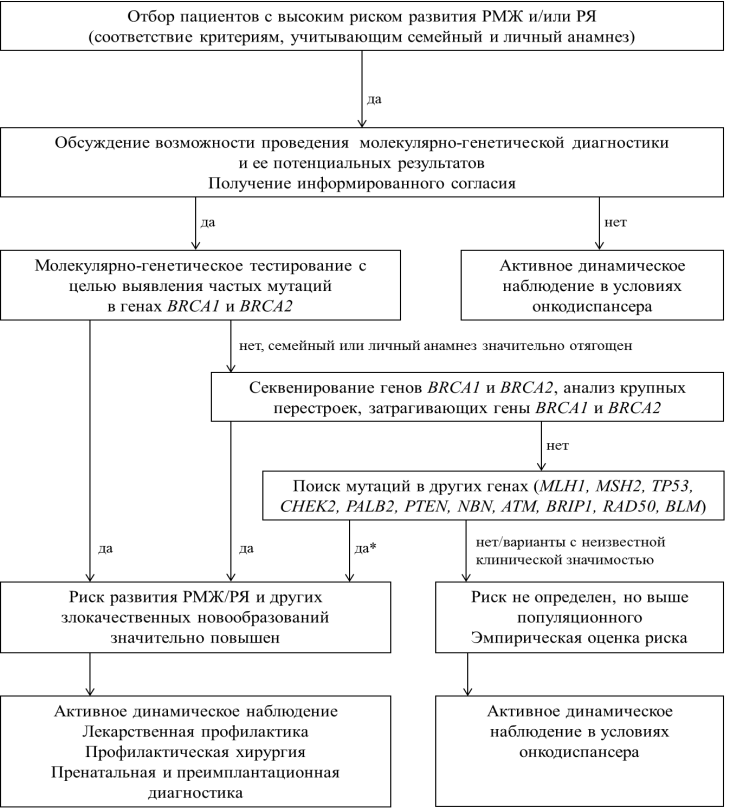
Отрицательный результат тестирования позволяет ис- ключить высокий генетически-детерминированный риск раз- вития РМЖ и РЯ, однако не исключает общепопуляционный риск и необходимость проведения стандартных скрининго- вых программ15. Немаловажным фактором является снятие тревожности и психоэмоционального дискомфорта, которые, как правило, присутствуют у членов семей с выраженной он- кологической отягощенностью, в случае отсутствия мутации. Важно отметить: если мутации в генах, ассоциирован-

ных с развитием РМЖ и/или РЯ (BRCA1, BRCA2 и других), не обнаружены, но личный и/или семейный анамнез не поз- воляют исключить наследственную природу заболевания, пациенты остаются под активным динамическим наблюде- нием в условиях онкодиспансера, программа которого долж- на быть такой же интенсивной, как и для носителей мутаций.

Проведение генетического тестирования обоснованно как у женщин, так и у мужчин, т. к. при наличии мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* высока вероятность развития в течение жизни ЗНО других локализаций (рака предстательной железы и РМЖ у мужчин, рака поджелудочной железы, желудка, толстой киш- ки, меланомы, рака тела матки у женщин).

15Стандартные скрининговые программы включают в себя самообследование молочных желёз (1 раз в месяц), консультации гинеколога и маммолога (1 раз в 3 года в возрасте до 40 лет, ежегодно – в возрасте старше 40 лет) и маммо- графию (1 раз в год в возрасте старше 40 лет).

Схематично тактика медико-генетического консуль- тирования больных РМЖ и/или РЯ с проведением молеку- лярно-генетической диагностики для выявления наслед- ственной предрасположенности к этим онкологическим заболеваниям представлена на рис. 10.



***Рис.* 10.** Тактика медико-генетического консультирования с проведением молекулярно-генетической диагностики для вы- явления наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ. (\*риск развития злокачественных новообразований и про- граммы профилактики и лечения определяются индивидуально совместно со специалистом-генетиком в зависимости от кон- кретного генетического дефекта и особенностей клинической и семейной ситуации).

# *Рекомендации по наблюдению носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2*

На повторной консультации врачом-генетиком в зави- симости от результатов генетического тестирования оцени- ваются риски развития вторых первичных опухолей, об- суждается программа динамического наблюдения для ран- ней диагностики и профилактики РМЖ и РЯ.

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* включают в себя [27; 28]:

1. самообследование молочных желез – 1 раз в ме- сяц с 18 лет;
2. консультации гинеколога и маммолога – 1 раз в 6– 12 месяцев с 18 лет;
3. маммография в сочетании с магнитно-резонанс- ной томографией (МРТ) молочных желёз – 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учётом семей- ного анамнеза);
4. трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (возможно в сочетании с допплерографией) – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
5. определение уровня опухолеассоциированного антигена СА-12516 – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет.

Дополнительно могут использоваться:

1. ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез – 1 раз в год с 25 лет;
2. определение уровня опухолеассоциированного антигена CA-15-317 – 1 раз в 6 месяцев с 25 лет.

16СА-125 – от англ. сancer antigen – опухолеассоциированный антиген – маркёр рака яичников.

17CA-15-3 – маркёр рака молочной железы.

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувстви- тельный, дополнительный к маммографии метод, для женщин из группы высокого риска (в том числе, носитель- ниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*).

Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94% [32].

В молодом возрасте ткань молочной железы характе- ризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при низкой плотности ткани молочной железы в программу скрининга целесообразно включать МРТ [33].

Рекомендуется проводить МРТ с использованием оборудования, позволяющего при необходимости сделать одномоментную биопсию ткани молочной железы.

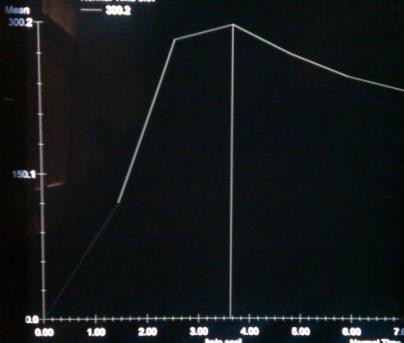
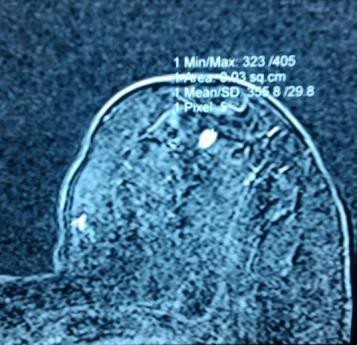
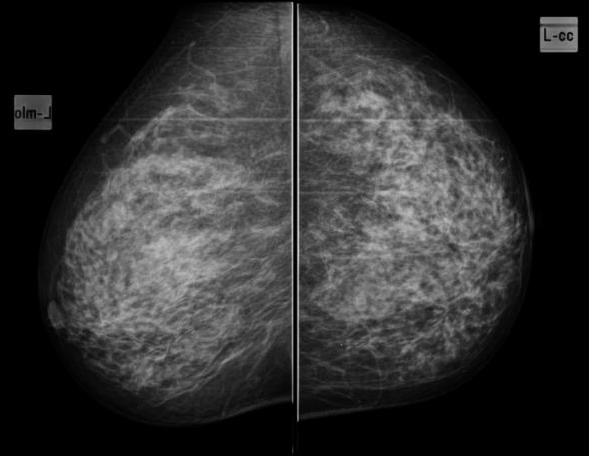
Высокая чувствительность МРТ в сравнении с маммо- графией и ультразвуковым исследованием продемонстриро- вана на примере пациентки с мутацией 5382insC в гене *BRCA1*, наблюдавшейся в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» [34].

При клиническом обследовании патологии не выяв- лено. При маммографическом и сонографическом исследо- ваниях левой молочной железы на фоне равномерного рас- пределения железистого, жирового и фиброзного компо- нентов ткани признаков узлового образования не выявлено. Однако при МРТ с контрастированием (Гадовист 7,5мл) на границе нижних квадрантов левой молочной же- лезы выявлено образование высокой интенсивности сигна- ла на постконтрастных изображениях, с ровным контуром, гомогенным усилением сигнала, размером 0,4×0,3 см

(рис. 11).

При гистологическом исследовании выявлен инва- зивный рак неспецифического типа 2 ст. злокачественно- сти, размером 0,4×0,4 см.

***А***



***Б***

***Рис 11***. Результаты маммографии (А) и МРТ (Б) пациентки с мутацией в гене *BRCA1*.

а) Маммография. Признаков узлового образования в такни левой молочной железы не выявлено.

б) МРТ с Гадовистом. В ткани левой молочной железы образова- ние высокой интенсивности сигнала, гомогенной структуры, с четким контуром, размером 0,4×0,3 см. При проведении дина- мического исследования (справа) – быстрое начальное контра- стирование с последующим падением кривой.

Ежегодный скрининг (маммографию в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25–30 лет с учетом риска раз- вития РМЖ в результате регулярной лучевой нагрузки. У молодых женщин этот риск может перевесить положитель- ный эффект, поэтому некоторые специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ оптимально проводить с 25 до 55 лет (до возрастной инволюции ткани молочной железы).

Преимуществами метода УЗКТ являются его неинва- зивность, безопасность, доступность и относительно невысо- кая стоимость. Данный метод может быть использован у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы в до- полнение к маммографии, но не рекомендуется без нее [35].

Дополнительно для скрининга РМЖ может использо- ваться определение сывороточного онкомаркера CA-15-3. Чаще этот тест применяется для мониторинга рецидива РМЖ, основным его ограничением является низкая чув- ствительность на ранних стадиях РМЖ.

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эф- фективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день яв- ляется сочетание трансвагинального УЗИ и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с пери- одичностью проведения у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (либо на усмот- рение врача) [35], хотя эффективность такого подхода не

доказана: не снижаются показатели смертности, остается высокой частота интервальных18 и запущенных опухолей.

Оптимальный возраст начала динамического наблю- дения определяется индивидуально с учётом семейного

18Интервальная опухоль – развившаяся в промежутке между скринин- говыми обследованиями.

онкологического анамнеза. Для наследственного РМЖ и РЯ описан феномен антиципации19, поэтому проведение скрининговых диагностических мероприятий у носитель- ниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* рекомендуется начи- нать на 5–7 лет раньше минимального возраста, в котором заболевание было диагностировано в семье.

В рамках медико-генетического консультирования лица репродуктивного возраста должны быть информиро- ваны о возможности проведения генетического тестирова- ния на наличие мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у плода в пренатальном периоде или у эмбрионов в циклах экстра- корпорального оплодотворения (ЭКО). Выявление мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у плода не является абсолютным показанием для прерывания беременности в связи с позд- ней манифестацией РМЖ и/или РЯ, неполной пенетрант- ностью мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, относительно низким риском развития онкологических заболеваний у лиц мужского пола.

На сегодняшний день единственным препаратом для женщин в пременопаузе, одобренным для лекарственной профилактики РМЖ, является тамоксифен. В постменопа- узальном периоде альтернативой являются ралоксифен и эксеместан, но данные по их применению у носителей му- таций в генах *BRCA1* и *BRCA2* пока не опубликованы. По- казано, что тамоксифен значительно снижает риск контра- латерального РМЖ у пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ [36].

В мировой онкологической практике показан хоро- ший эффект профилактических операций – двусторонних мастэктомии и сальпинго-овариэктомии, которые снижают и заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилак-

19Антиципация – лат. antitipatio – предсказание, предвидение – более ранний возраст возникновения заболевания в последующих поколениях.

тическая мастэктомия исключительно эффективна, она снижает риск развития РМЖ на 90–95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития РЯ, рака фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака и РМЖ. Она особенно показана носительницам мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст – 35–40 лет), т. к. эффек- тивные методы скрининга РЯ пока не разработаны [37; 38]. В РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

# *Особенности ведения больных РМЖ и/или РЯ с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2*

При оценке эффективности органосохранного лече- ния с последующей лучевой терапией было показано, что BRCA-носители имеют повышенный риск прогрессирова- ния не в виде метастатического поражения, а в виде разви- тия вторых первичных ипсилатеральных и контралате- ральных опухолей молочных желез по сравнению с паци- ентками из общей популяции – 39 и 7% соответственно (Р

<0,001) [39]. Больший объем операции (радикальная маст- эктомия) и дополнительное комплексное лечение (полихи- миотерапия, гормонотерапия) предпочтительны у этой ка- тегории больных с целью снижения частоты возникнове- ния рецидивов.

Перед выполнением оперативного вмешательства по поводу РМЖ при наличии мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* представляется целесообразным обсудить с боль- ной возможность проведения профилактической операции на контралатеральной молочной железе с учетом индиви- дуального риска, определяемого на основании возраста ма- нифестации первичного РМЖ [24].

Проведение профилактических хирургических меро- приятий должно осуществляться в высокоспециализирован- ных онкологических клинических центрах. ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» получил разрешение на применение но- вой медицинской технологии «Профилактическая мастэк- томия с одномоментной реконструкцией» (ФС №2011/009 от 03.02.2011 г., см. приложение №3), которая используется в рутинной хирургической практике клиники.

BRCA-статус потенциально может быть использован как предиктивный маркер при проведении химиотерапевти- ческого лечения. Наличие дефектов системы репарации предполагает высокую эффективность ДНК-повреждающих агентов, таких как ионизирующая радиация и лекарственные препараты. Показана высокая эффективность неоадъювант- ной терапии с антрациклинами и таксанами у носителей му- таций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [40; 41].

Клетки с нарушенными механизмами гомологичной рекомбинации отличаются высокой чувствительностью к производным платины. В ряде исследований показано, что у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ эффективна неоадъювантная терапия цисплатином, выраженная реак- ция на препарат независимо связана с трижды негатив-

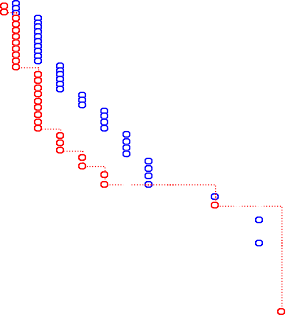
ным20 фенотипом и с наличием мутации в гене *BRCA1* [41– 43]. Однако масштабные клинические испытания пока не проведены, и на сегодняшний день убедительных данных в пользу включения соединений платины в состав адъ- ювантной и неоадъювантной терапии больных-носителей мутаций в гене *BRCA1* не получено [44].

Лечение BRCA-ассоциированного РМЖ не оказывает влияния на реализацию наследственной предрасположенно- сти к РЯ. Показано, что пациентки с *BRCA*-ассоциированным эпителиальным РЯ (чаще это серозные опухоли с низкой сте-

20Опухоли ER–, PR–, HER2/neu–.

пенью дифференцировки) обладают повышенной чувстви- тельностью к препаратам платины, и прогноз в целом у них более благоприятный, с длительным безрецидивным перио- дом, чем при спорадическом РЯ [38]. В исследовании, вы- полненном в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2000– 2008 гг., показано, что 5-летняя выживаемость при *BRCA-*ассо- циированном РЯ достоверно выше, чем при спорадическом: 58,9%±6,3 и 39,7%±4,6 соответственно (р=0,012) [2].

***Рис.* 12.** Общая выживаемость больных РЯ в зависимости от BRCA-статуса [2].



Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier)

Complete Censored

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

-0,1

-1 1

0

3 5

7

2

4

6

9 11 13 15 17 19 21 23 25

8 10 12 14 16 18 20 22 24

Time

mtBRCA1

wtBRCA1

Cumulative Proportion Surviving

Полагают, что современной альтернативой стандарт- ным лечебным подходам является таргетная терапия. Пока- зано, что *BRCA1/2*-дефицитные опухолевые клетки селек- тивно гибнут при использовании PARP21-ингибиторов. По-

21PARP – poly(ADP-ribose) polymerase – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование; PARP1 участвует в репарации ДНК.

следние стадии клинических испытаний проходит препа- рат, специально предназначенный для адъювантной тера- пии больных РМЖ и/или РЯ с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* – (AZD228122) олапариб (AstraZeneca). В странах Западной Европы и США проходят клинические испыта- ния и другие экспериментальные препараты группы PARP- ингибиторов: велипариб (ABT-888), инипариб (BSI-201), рукапариб (CO-338), MK-4827, BMN-673, CEP-9722, E7016 [45].

# *Преимущества включения*

***медико*-*генетического консультирования***

***и ДНК*-*диагностики в программу обследования онкологических больных***

Медико-генетическое консультирование с последую- щим генетическим тестированием для выявления наслед- ственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ позволяет:

1. Идентифицировать герминальный генетический дефект, обуславливающий семейную онкологиче- скую отягощенность, подтвердить генетический диагноз наследственного РМЖ и/или РЯ.
2. Рассчитать риск развития вторых первичных опу- холей.
3. Включить носителей мутаций в генах, ассоцииро- ванных с развитием РМЖ и/или РЯ, в специали- зированный клинико-генетический регистр с по- следующим диспансерным наблюдением для профилактики и ранней диагностики этих онколо- гических заболеваний.

22Здесь и далее приведены аббревиатуры, обозначающие эксперименталь- ные препараты группы PARP-ингибиторов производства различных фар- макологических компаний, проходящие в настоящее время клинические испытания.

1. Оптимизировать тактику хирургического и хи- миотерапевтического лечения РМЖ и/или РЯ.
2. Исключить высокий риск развития РМЖ и РЯ, снять тревожность и психоэмоциональный дис- комфорт при отсутствии мутации в генах, вовле- ченных в канцерогенез, у членов семьи больного.
3. Планировать создание семьи и деторождение, прогнозировать здоровье потомства.

# *Заключение*

Медико-генетическое консультирование и ДНК- диагностика с целью выявления наследственной предрас- положенности к РМЖ и РЯ позволяет верифицировать ге- нетический диагноз в группах риска с последующей инди- видуализацией диагностики, лечения и профилактики.

* + Основные критерии включения в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родствен- ников I–II степени родства, РМЖ в возрасте до 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные ЗНО, РМЖ у мужчин);
2. РМЖ в молодом возрасте (до 45 лет, а при отсут- ствии возможности собрать информативный се- мейный анамнез – до 50 лет);
3. Двусторонний (синхронный, метахронный) РМЖ;
4. Первично-множественные злокачественные ново- образования, в том числе сочетание РМЖ и РЯ;
5. Морфологические особенности РМЖ: трижды негативный (опухоли ER–, PR–, HER2/neu–) и ме- дуллярный РМЖ;
6. Рак яичников, рак фаллопиевых труб, метастати- ческое поражение брюшины в любом возрасте;
7. Рак молочной железы у мужчин в личном и се- мейном анамнезе;
8. Этническая принадлежность (ашкеназские евреи).

* Алгоритм подтверждения генетического диагноза в группах риска с наследственной предрасполо- женностью к РМЖ и/или РЯ с использованием ДНК-диагностики включает первичный молеку- лярный скрининг (тестирование с целью выявле- ния частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и расширенный поиск структурно-функциональных перестроек в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ.
* В панель для первичного генетического скринин- га в группах риска с наследственной предраспо- ложенностью к РМЖ и/или РЯ должны быть включены частые (повторяющиеся) в российской популяции мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В 70% случаев при РМЖ, и в 60% случаев при РЯ встречается мутация 5382insC, часто встречаются мутации 4153delA, Cys61Gly, 185delAG, 2080delA, также отмечены мутации 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и мутация 6174delT в гене *BRCA2*.
* Проведение генетического тестирования на нали- чие частых в российской популяции мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* всем больным РМЖ обос- нованно, но не обязательно.
* Проведение расширенного поиска структурно-

функциональных перестроек в генах *BRCA1* и *BRCA2* (анализ их полной нуклеотидной последо- вательности, крупных геномных перестроек) и в других генах, ассоциированных с наследственным РМЖ и/или РЯ, обосновано для категорий боль- ных с отягощенным семейным анамнезом, пер- вично-множественными злокачественными ново- образованиями, с манифестацией заболевания в молодом возрасте и при сочетании нескольких критериев.

* При обнаружении мутации в гене *BRCA1* или

*BRCA2* при РМЖ и/или РЯ врачу рекомендуется:

1. Рассмотреть возможность проведения контрала- теральной мастэктомии и двусторонней сальпин- го-овариэктомии;
2. Учитывать возможность использования специали- зированных препаратов для таргетной терапии при РМЖ и РЯ (PARP-ингибиторов: олапариба, велипариба и других);
3. Обсудить возможность проведения генетического тестирования с целью выявления герминальной мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* у совершенно- летних родственников I степени родства.

* Программа наблюдения носителей мутаций в ге- нах *BRCA1* и *BRCA2* (в том числе здоровых) включает:

1. Самообследование молочных желез – 1 раз в ме- сяц с 18 лет;
2. Консультации гинеколога и маммолога – 1 раз в 6–12 месяцев с 18 лет;
3. Маммография в сочетании с МРТ молочных же- лёз – 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
4. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза (воз- можно, в сочетании с допплерографией) – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет (или иного возраста с учётом семейного анамнеза);
5. Определение уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 – 1 раз в 6 месяцев с 30 лет.

# *СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ*

1. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian can- cers: implications for diagnosis and treatment // Ra- diographics. – 2011. – V. 31. – P. 625-646.
2. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, инди- видуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. д-ра мед. наук / Любченко Людмила Никола- евна. – М., 2009. – 281 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – 250 с.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокаче- ственных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Бло- хина РАМН. – 2011. – Т. 22 – № 3 (прил.1).
5. Lynch H.T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – V. 19. – P. 1723-1731.

56

1. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая Онкология. – 2010. – Т. 11. – С. 258-266.
2. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J. Pa- thology of hereditary breast cancer // Cell Oncol. (Dordr.). – 2011. – V. 34. – P. 71-88.
3. Lynch H.T., Casey M.J., Snyder C.L. et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management // Mol. Oncol. – 2009. – V. 3. – P. 97-137.
4. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // Ann. Oncol. – 2007.

– V. 18 (Suppl. 6). – P. 93-98.

1. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – V. 4.

– P. 665–676.

1. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // Eur. J. Hum. Genet. – 2009. – V. 17. – P. 722-731.
2. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian can- cer // Hum. Pathol. – 2005. – V.36. – P. 861-870.
3. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25.

– P. 1329-1333.

1. Breast Cancer Information Core (BIC) [Электрон- ный ресурс]. – Режим доступа: [http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/.](http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/)
2. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наслед- ственной формы рака молочной железы и/или ра- ка яичников: молекулярно-генетические и фено- типические характеристики: дис. д-ра биол. наук / Поспехова Наталья Ивановна. – М., 2011. – 260 с.

57

1. Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю. и соавт. Обоснование состава диагностической панели для генетического скрининга больных ра- ком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в российской популяции // Медицинская генетика.

– 2013 – Т. 12. – С. 26-31.

1. Грудинина Н.А., Голубков В.И., Тихомирова О.С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене *BRCA1* у больных семейными формами рака молочной железы Санкт- Петербурга // Генетика. – 2005. – Т. 41. – С. 405- 410.
2. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демчен- ко Д.О. и соавт. *BRCA1* и *BRCA2* мутации у боль- ных раком молочной железы в сибирском регионе

// Сибирский Онкологический Журнал. – 2010. – Т. 5. – С. 32-35.

1. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н. и соавт. Частота одиннадцати мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок // Уральский Меди- цинский Журнал. – 2011. – Т. 3. – С. 69-73.
2. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non- founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients // Cancer Lett. – 2010. – V. 298. – P. 258- 263.
3. Шубин В.П., Карпухин А.В. Молекулярная гене- тика наследственной предрасположенности к раку яичников // Медицинская генетика. – 2011. – Т.10.

– C.39-47.

1. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27. – P. 5887-

58

5992.

1. Young S.R., Pilarski R.T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young wom- en with triple-negative breast cancer // BMC Cancer.

– 2009. – V. 9. – P. 86.

1. Da Silva L., Lakhani S.R. Pathology of hereditary breast cancer // Mod. Pathol. – 2010. – V. 23. – S46- S51.
2. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L. et al. Pa- thology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Con- sortium of Investigators of Modifiers of BRCA1**/**2 (CIMBA) // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2012. – V. 21. – P. 134–147.
3. Gadzicki D., Evans D.G., Harris H. et al. Genetic test- ing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // J. Communi- ty Genet. – 2011. – V. 2. – P. 53-69.
4. Balmaña J,. Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. – 2010. – V. 21. – P. 20-22.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familal high- risk assessment: breast and ovarian [Электронный ресурс]. – 2012. – Version 1. – Режим доступа[: http://www.nccn.org/professionals/physicia](http://www.nccn.org/professionals/physicia) n\_gls/f\_guidelines.asp.
6. Kwon J.S., Gutierrez-Barrera A.M., Young D. et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors // J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28. – P. 4214-4220.
7. Ижевская В.Л., Козлова С.И. Медико-

59

генетическое консультирование в России: некото- рые этические аспекты // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3. – С. 370-375.

1. WHO. Report of counsultants to WHO. Wertz D.C., Fletcher J.C., Berg K. Review of Ethical Issues in Medical Genetics – 2001. WHO/HGN/ETH/00.4. – 103 p.
2. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al; MARIBS studygroup. Screening with magnetic reso- nance imaging and mammography of a UK popula- tion at high familial risk of breast cancer: a prospec- tive multicentre cohort study (MARIBS) // Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 1769-1778.
3. Bigenwald R.Z., Warner E., Gunasekara A. Is mam- mography adequate for screening women with inher- ited BRCA mutations and low breast density? // Can- cer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – V. 17. – P. 706-711.
4. Карпова М.С., Будик Ю.А, Корженкова Г.П. и со- авт. Значение магнитно-резонансной томографии молочных желез в диагностике рака молочной железы у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – Т. 3-4. – С. 18-22.
5. American Cancer Society [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cancer.org/Cancer/index>
6. Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D. et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // Int. J. Cancer. – 2006. – V. 118.

– P. 2281-2284.

1. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Asso- ciation of risk-reducing surgery in BRCA1 or

60

BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mor- tality // JAMA. – 2010. – V. 304. – P. 967-975.

1. Long K.C., Kauff N.D. Hereditary ovarian cancer: re- cent molecular insights and their impact on screening strategies // Curr. Opin. Oncol. – 2011. – V. 23. – P. 526-530.
2. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving sur- gery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 2437-2443.
3. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer // J. Med. Genet. – 2002. – V. 39. – P. 608-610.
4. Arun B., Bayraktar S., Liu D.D. et al. Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and Noncarriers: A Single Institution Experience // J. Clin. Oncol. – 2011. – V. 29. – P. 3739-3746.
5. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to ne- oadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – V. 115. – P. 359–363.
6. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28. – P. 1145-1153.
7. Carey L.A. Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1-dysfunctional breast cancer // J. Clin. Oncol.

– 2010. – V. 28. – P. 361-363.

1. Kummar S., Chen A., Parchment R.E. et al. Advances in using PARP inhibitors to treat cancer // BMC Med.

– 2012. – V.10. – P. 25.

61

Приложение 1 Критерии включения в генетическое тестирование на наследственные РМЖ и РЯ в стра- нах Западной Европы и США [26–28]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| США | Великобритания | Франция | Германия | Нидерланды |
| 1. Отягощенный семейный анамнез | | | | |
| (а) Рак молочной железы у женщин | | | | |
| 1. родственницы I- III степени родства с РМЖ в возрасте\*   ≤50лет (минимум одна из них I сте- пени родства)   1. родственника I- III степени родства с РМЖ и/или ра- ком поджелудоч- ной железы | 1. родственника I-II степени родства c РМЖ в среднем возрасте ≤50лет (минимум один из них I степени род- ства) 2. родственника I-II степени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤60лет (минимум один из них I степени род- ства) 3. родственника с РМЖ в любом возрасте (минимум один из них I сте- пени родства) | Несколько женщин с РМЖ по одной линии родства | 2 родственницы с  РМЖ, минимум 1 в возрасте ≤50лет 3 родственницы с РМЖ вне зависи- мости от возраста | 1. родственников I степени родства с РМЖ в возрасте   ≤50лет   1. родственников I-II степени родства с РМЖ, как минимум один в возрасте   ≤50лет  РМЖ в возрасте  ≤50лет и 1 род- ственница с РЯ по той же линии род- ства |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| США | Великобритания | Франция | Германия | Нидерланды |
| (б) Рак яичников | | | | |
| РЯ\*\* вне зависи- мости от возраста (у пробанда или родственницы I-III степени родства) | 1 родственница с РЯ в любом воз- расте и по той же линии родства:   1. родственница I степени родства с РЯ или 1 род- ственница II сте- пени родства с РМЖ в возрасте   ≤50 лет   1. родственницы I-II степени род- ства c РМЖ в   среднем возрасте  ≤60лет  2 родственницы с РЯ вне зависимо- сти от возраста | РЯ в любом воз- расте и РМЖ у родственников I степени родства Сочетание РМЖ и РЯ  Несколько женщин с РЯ по одной ли- нии родства  РЯ в семье в воз- расте ≤70 лет | 1 родственница с РМЖ и 1 род- ственница с РЯ вне зависимости от возраста  1 родственница с сочетанием РМЖ и РЯ вне зависи- мости от возраста 2 родственницы с РЯ вне зависимо- сти от возраста | РЯ или рак фалло- пиевых труб и РМЖ у 1 родственницы  или 2 родственниц по одной линии род- ства, как минимум один в возрасте  ≤50лет  2 родственницы I степени родства или 1 родственница I степени родства и 1 родственница II сте- пени родства с РЯ или раком фаллопи- евых труб  РЯ или рак фалло- пиевых труб в воз- расте ≤50лет |
| (г) Возраст постановки диагноза РМЖ у женщины в единичных случаях | | | | |
| Возраст ≤45 лет Возраст ≤50 лет в случае, если не- |  | Возраст ≤40 лет | Возраст ≤35лет | Возраст ≤35лет |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| США | Великобритания | Франция | Германия | Нидерланды |
| возможно собрать информативный семейный анамнез |  |  |  |  |
| (в) Рак молочной железы у мужчин | | | | |
| РМЖ у мужчины в личном анамнезе РМЖ у родствен- ника-мужчины I- III степени родства и РМЖ у женщи- ны | РМЖ у родствен- ника-мужчины и по той же линии родства как мини- мум   1. родственник I- II степени род- ства c РМЖ в возрасте ≤50лет 2. родственника I- II степени род- ства c РМЖ в среднем возрасте   ≤60лет  4 родственника с РМЖ в возрасте  ≤60лет по отцов- ской линии | РМЖ у родствен- ника-мужчины | 1 мужчина- родственник с РМЖ и 1 род- ственница с РМЖ или РЯ | Брат или отец с РМЖ и 1 родствен- ница с РМЖ или РЯ по той же линии родства |
| (д) Ассоциированные злокачественные новообразования | | | | |
| Сочетание РМЖ и |  |  |  | РМЖ или РЯ в воз- |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| США | Великобритания | Франция | Германия | Нидерланды |
| рака щитовидной железы и/или сар- комы и/или адре- нокортикальной карциномы и/или рака эндометрия и/или рака подже- лудочной железы и/или опухоли мозга и/или диф- фузного рака же- лудка и/или дерма- тологических про- явлений и/или макроцефалии и/или лейке- мии/лим-фомы по той же линии род- ства |  |  |  | расте ≤50лет и рак предстательной же- лезы в возрасте  ≤60лет у родствен- ника по той же ли- нии родства |
| 2. Двусторонность | | | | |
| Два первичных РМЖ у женщины с первым в возрасте  ≤50 лет | 1 родственник I степени родства с билатеральным РМЖ в среднем | Двусторонний РМЖ у женщины | Двусторонний РМЖ или два пер- вичными РМЖ, как минимум один | Двусторонний РМЖ с первым РМЖ в возрасте ≤50лет |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| США | Великобритания | Франция | Германия | Нидерланды |
|  | возрасте ≤50лет  1 родственник I-II степени родства с билатеральным РМЖ и 1 род- ственник I-II сте- пени родства с РМЖ в среднем возрасте ≤60лет |  | из них в возрасте  ≤50 лет |  |
| 3. Трижды негативный рак молочной железы | | | | |
| Трижды негатив- ный РМЖ в воз- расте ≤60лет |  |  |  | Трижды негативный РМЖ в возрасте  ≤40лет |
| 4. Этническая принадлежность | | | | |
| Ашкеназские евреи \*\*\* | Ашкеназские евреи |  |  | Ашкеназские евреи |
|  | | | | |
| \*здесь и далее имеется в виду возраст манифестации заболевания.  \*\*эпителиальный РЯ, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак.  \*\*\*субэтническая группа евреев, сформировавшаяся в Центральной Европе. | | | | |

Приложение 2

Наборы для выделения ДНК отечественных и зару- бежных производителей:

* 1. Комплект реагентов для выделения ДНК (ПРОБА- РАПИД-ГЕНЕТИКА) по ТУ 9398- 033- 46482062- 2009 (ФСР 2010/08695, ООО «НПО ДНК-Техно- логия», РФ);
  2. Комплект реагентов для выделения ДНК по ТУ 9398- 037- 46482062- 2009 в форме ком- плектации ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА (ФСР 2010/08696, ООО «НПО ДНК- Технология», РФ);
  3. Комплект реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиПрайм ДНК- сорб-В» по ТУ 9398- 003- 09286667- 2012 (ФСР 2012/14019, ООО «НекстБио», РФ);
  4. Набор для лабораторной диагностики наслед- ственных заболеваний методом полимеразной цепной реакции с детекцией иммунофермент- ным методом «Пронто» (Pronto), вариант испол- нения Пронто ДНК-экстракция (Pronto DNA Extraction Kit) (ФСЗ 2010/07809, Savyon Diagnos- tics Ltd., Израиль);
  5. Наборы лабораторных реагентов для in vitro диа- гностики к автоматическим станциям QIAGEN (ФСЗ 2011/10444, QIAGEN GmbH, Германия).

Наборы для определения частых мутаций в генах

*BRCA1* и *BRCA2* (состав наборов см. таблицу №1):

1. Набор реагентов для определения генетических поли- морфизмов, ассоциированных с риском развития онко-

67

патологии**,** методом полимеразной цепной реакции (ОнкоГенетика) по ТУ 9398-030-46482062-2011 (ФСР 2010/08415, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);

1. Набор реагентов для выявления генетической предрасположенности к развитию онкологиче- ских заболеваний различной этиологии и для определения индивидуальной чувствительности к некоторым лекарственным препаратам мето- дом гибридизации на биологическом микрочипе (ПФ-БИОЧИП) по ТУ 9398- 004- 02699501- 2006 (ФСР 2010/08553, ООО «БИОЧИП-ИМБ», РФ);
2. Набор реагентов для детекции генетических по- лиморфизмов методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа се- рии PyroMark «АмплиСенс Пироскрин» по ТУ 9398-161-01897593-2011, форма 9 комплекта- ции «BRCA-скрин», профиль генетического ис- следования «Рак молочной железы и/или яични- ков» (ФСР 2012/13246, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно- исследовательский институт эпидемиологии» Фе- деральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, РФ);
3. Набор реагентов для проведения молекулярно- генетических анализов при онкологических за- болеваниях методом ПЦР по ТУ 9398- 0001- 57201404- 2011, комплекты №№1–3 (ФСР 2012/13492, ООО «БиоЛинк», РФ);
4. Набор для лабораторной диагностики наслед- ственных заболеваний методом полимеразной цепной реакции с детекцией иммуноферментным методом «Пронто» (Pronto), вариант исполнения Пронто BRCA, рак молочной железы (Pronto BRCA) (ФСЗ 2010/07809, Savyon Diagnostics Ltd.,

Израиль).

Таблиц а 3 Состав коммерческих наборов для определения частых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мутация (ген) | Набор | | | | |
| ОнкоГе- нетика | ПФ- БИОЧИП | «Ампли Сенс Пи- роскрин» | реагенты (ООО «Био Линк») | «Прон- то» |
| 5382insC (*BRCA1*) | + | + | + | + | + |
| 185delAG (*BRCA1*) | + | + | + | + | + |
| 300 T>G (*BRCA1*) | + | + | + | + | – |
| 4153delA (*BRCA1*) | + | + | + | – | – |
| 2080delA (*BRCA1*) | + | – | + | – | – |
| 6174delT (*BRCA2*) | + | + | + | – | + |
| 3819delGTAAA (*BRCA1*) | + | – | – | – | – |
| 3875delGTCT (*BRCA*1) | + | – | – | – | – |

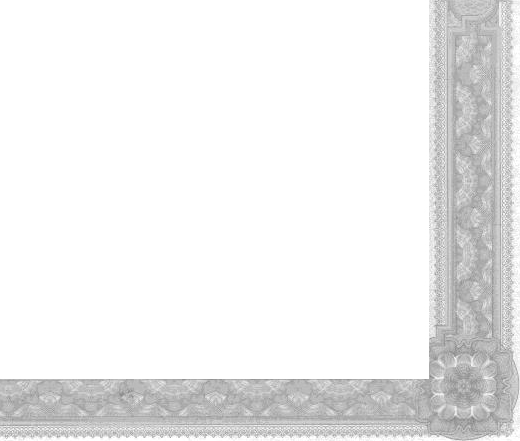
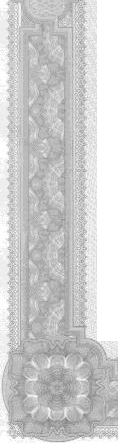
Оборудование для молекулярно-генетической диагностики:

1. Амплификатор детектирующий «ДТпрайм» по ТУ 9443- 004- 96301278- 2010 (ФСР 2011/10229, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
2. Амплификатор детектирующий «ДТлайт» по ТУ 9443- 003- 96301278- 2010 (ФСР 2011/10228, ООО «НПО ДНК-Технология», РФ);
3. Термоциклер для амплификации при ПЦР, мод. "iCycler" (МЗ РФ № 2001/1235, BIO-RAD LABORATORIES, США);
4. Комплекс универсальный аппаратно-программный (УАПК) для анализа биологи- ческих микрочипов по ТУ 9443- 004- 02699501- 2006 (ФСР 2010/08002, ООО

«БИОЧИП-ИМБ», РФ);

1. Система генетического анализа PyroMark Q24 (ФСЗ 2010/08544, QIAGEN GmbH, Германия).

IIp UIO)l(emm 3



<l>El\LPAilbl IA» CIJYJK6A no HAl\30PY B C<l>EPE 3J\PAROOXPAHI Hill! H COl!l1AilbHOfO PA3BHTIHI

HA IJPIHIEHEHHE HOBOfl \IE)lHIJ,llHCKOH TEXHOJ10flfl1

<l>C *N•* 2011/ *W q*

OT « *03* » *'(?!Oll#Af* 2011 r.

«Ilpo<j>llJ13f,'.Tll'leCl<:aSI M3CTil<TOMllSI c O/lllOMOMeUTllOii

pei.:oncTpyi<UHCH»

**Pa:ipemcnue Bbl.llano 11a HMH: Ylfpe1K.neHHH PoccHHcKoH ru<aiteMHH Me.LtHUHHCK HX HayK PoccHHCKHH OHKOJlorw1eCKHH Haylf HhlH ueH'Ip** HM. H.1-1. Enoxm<a PAMH (1 15478, r. MocKaa, KarnHpcKoe rnocce, JI. 23).

**UOK3J311HH K HCllOJlb OBaHHIO MCJlHUHHCKOil TeXHOJ1Qr1111:**

* HanH'IHe MyrauHli rettos BRCAI H BRCA2.
* **Hanw-rne y nauHeHTKH onepobte Bh1J1W1e1111oro rHCTonorn'-lecKH.**

**sepmtmu.HpOB3HHOfO OJlHOCTOpoH1-1ero paKa MOROlf HOH )f(CJIC3bl, m-160 paKa MOnOl.f HOH )KCJ1e3hl B 311aMH.e3e.**

**flpOTHBOllOK3l311Hfl K HCl10Jlb3083HHIO MC.llllUJlllCKOii TCXllOJlor1111:**

•

•

•

•

•

•

Bo3pacT cTaprne 60 neT.

0>1<Hpe1me 11-lll cTeneHH.

**ApTep Ha.n bttaJI nmepTOHHH c BblCOKHM pHcKOM 3, ol!ellb BLJCOKHM**

pHCKOM 4.

11HcynHH0380HCHMblH caxapllblH )IHa6eT.

)J,eKoMneHcttposaHHble nopoKH cep11ua.

11WCMH'ICCKaJI

60JJC3Hb cep11ua

(nocTHH<j:>apKTHblH

Kap)IHOCKnepo3, MepuaTCJlblla• apHTMH., CTCHOK3p)IHH I " 2

<j:>yHKUllOH8nbHOro Knacca).

* 11H<j:>eKUHOHHO-anneprH'ICCKa• 6pOHXH8nbllaJI aCTM8 (6e3

)lnHTCJlbHOH peMHCCHll).

* **TttpeOTOKCHlfeCK HH 306.**
* **DocTI'paBMaTHl.fecKa.si: 3n1-rnenctt.si:.**
* OcTpb1e HH<j:>eKUHOHHbie 3a6onesatt H•, pecm1pamp11ble H

**nCHXW·JeCK He 3a6011eBaHHJI.**

C tpn11 AI;

**npo.n.on)f(CllllC**

JlncT 2 n3 2

<J>C .N•' 20111.Qdl

**801MO:.t\llble OCJIOitme uua npu ncnoJ1blOUa 11n11 MCJlHU1tttc1eoii**

**Tex11onon111 11 cnoco6b1 11x ycrpa11e 1111H:**

*Pa111iue 110C11eo11epa1111011111>1e*

* + **HmlmuHpoBmrne nocneonepauH011110A pa11bl - Ha:JH3\.ICHHC**

311TH6HO'IHKOB WHpoKoro cneK'l'pa .neilCTBHJ , nocee 113 paHbl Jlil•

**OllpeJlCJICIHUI <J>nopbt H ee t.eyDCTBHTeJlbllOCTH K 3Hnt6HOTHKaM,**

MCCTllO - T)'aJICT paHbl. npn llC<jJ<CK'TlllllfOCTH KOHCepeaTHBllOH Tepann11 y.nanetrne 11Mnna11rn. Bo3MOlK110 nosTOpHoe

**:>11.nonpoTC311pOB3HHe nocne JIC\fCIHHI HHc}>CKUHOllHblX**

**OCJIO)l(llCHHH.**

* <l>opM1tpoeaH11e cepoM (n11M<jJo11ene) - ny11Ku1111 n11M<jJouene, np11 11eo6xo.1111MOCTH -no.11 KOHlJlOnCM Y311.
* non11oe nn11 •CTHHoe pacxOlK.llCHHe 1<paee nocneonepa11110HHO

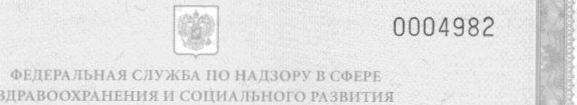
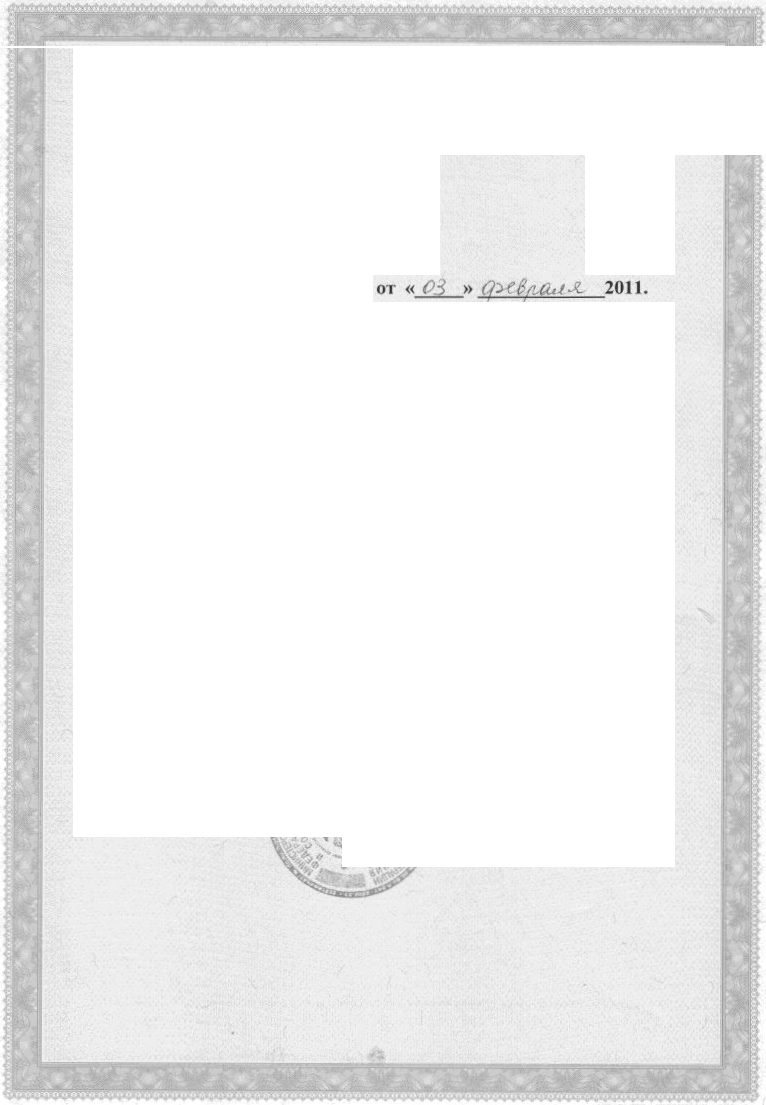
**pallbl - 11anQ)f(CHHC BTOpH'·IHblX W808.**

"Y•=••• ·

***Om00J1i1111•1e***

* PaJOHTllC Kancyn•pHOH KOHTp3K'TYPbl - OOBTOpHa. onepau11• -

*/*



Bp110 py1<0001111Teml

(noJOiH<b. n '43Tb)

E.A.Tcni.uooa

***Авторы выражают признательность за плодотворную совместную работу сотрудникам ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»:***

заведующему отделением опухолей молочных желез д.м.н., проф. Воротникову И.К.,

заведующему отделением опухолей женской репродуктивной системы д.м.н., проф. Лактионову К.П., в.н.с., д.м.н. Портному С.М., заведующему отделением реконструктивной и пластической онкологии д.м.н., проф. Соболевскому В.А., с.н.с., к.м.н. Крохиной О.В., заведующему отделением клинической фармакологии и химиотерапии д.м.н., проф. Тюляндину С.А., с.н.с., к.м.н. Тюляндиной А.С., заведующему гинекологическим отделением

д.м.н., проф. Кузнецову В.В., д.м.н., проф. Жорданиа К.И., заведующему отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей академику РАН проф. Личиницеру М.Р., в.н.с., к.м.н. Жуковой Л.Г., в.н.с., к.м.н. Мещерякову А.А. заведующему отделением радиохирургии

д.м.н., проф. Нечушкину М.В., с.н.с., д.м.н. Пароконной А.А., с.н.с., к.м.н. Петровскому А.В.,

заведующей дневным стационаром д.м.н., проф. Манзюк Л.В., в.н.с., д.м.н. Артамоновой Е.В.

заведующему отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии д.м.н., проф., член-корр. РАМН Долгушину Б.И., с.н.с., д.м.н. Корженковой Г.П., врачу-радиологу Карповой М.С., заведующему отделением диагностики опухолей

д.м.н., проф. Комову Д.В., в.н.с., д.м.н. Хайленко В.А.,

заведующей отделением химиотерапии д.м.н., проф. Горбуновой В.А., заведующему научно-консультативным отделением Маргаряну А.Г., к.м.н. Алексеевой И.С.

заведующей централизованным клинико-лабораторным отделом д.м.н., проф. Кадагидзе З.Г., с.н.с. лаборатории клинической онкогенетики к.м.н. Филипповой М.Г.

Подписано в печать 26.02.14. Формат 84×108/32 Усл. печ. л. 52.5. Уч.-изд. л. 40. Тираж 6000 экз.

1-й завод 3000 экз.