

© Коллектив авторов, 2019

О.А. БУЯНОВСКАЯ, С.В. ХОХЛОВА, А.Н. СЕНЧА

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В СКРИНИНГЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова», Минздрав России, Москва

Проведен систематический анализ данных, представленных в современной литературе, о роли генетического тестирования на мутации в генах, ответственных за предрасположенность к наследственным онкологическим заболеваниям репродуктивных органов у женщин. Рассмотрены данные о важности применения генетического тестирования в клинической практике для прогноза развития заболевания, необходимости динамического наблюдения при носительстве мутаций, объемах оперативного лечения и определении тактики комплексной химиотерапии при возникновении злокачественного образования. Описана роль мутаций для химиотерапии, профилактических операций и преимплантационной диагностики эмбрионов как первичной профилактики наследственных онкологических синдромов.

Ключевые слова: наследственный рак, рак молочной железы, рак яичников, BRCA, колоректальный рак, синдром Линча, рак эндометрия, генетическая предрасположенность, высокий риск, скрининг, высокопроизводительное секвенирование (NGS), преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов (ПГД), профилактическая хирургия, снижение риска.

Вклад авторов. Буйановская О.А., Хохлова С.В., Сенча А.Н.: концепция и дизайн исследования, экспертная оценка представленных данных, обзор публикаций по теме статьи, систематизация и редактирование обзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Буйановская О.А., Хохлова С.В., Сенча А.Н. Настоящее и будущее молекулярно-генетического анализа в скрининге и профилактике злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2019; 11:55-64. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.55-64>

O.A. BUYANOVSKAYA, S.V. KHOKHLOVA, A.N. SENCHA

THE PRESENT AND FUTURE OF MOLECULAR GENETIC ANALYSIS IN THE SCREENING AND PREVENTION OF MALIGNANT NEOPLASMS OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow

The authors have conducted a systematic analysis of the data available in modern literature on the role of genetic testing for mutations in the genes responsible for a predisposition to hereditary reproductive organ cancers in women. They consider data on the importance of using genetic testing in clinical practice to predict the disease development, a need for the follow-up monitoring in the presence of mutation carriage, the volume of surgical treatment and to determine combination chemotherapy policy for malignant neoplasm. The role of mutations for chemotherapy, prophylactic surgery, and preimplantation genetic diagnosis as primary prevention of hereditary cancer syndromes is described.

Keywords: hereditary cancer, breast cancer, ovarian cancer, BReast Cancer (BRCA) gene, colorectal cancer, Lynch syndrome, endometrial cancer, genetic predisposition, high risk, screening, high-throughput sequencing (HTS), preimplantation genetic diagnosis (PGD), prophylactic surgery, risk reduction.

Author contributions: Buyanovskaya O.A., Khokhlova S.V., Sencha A.N.: concept and design of the investigation; expert assessment of the data given; review of publications on the topic of the article; review systematization and editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been supported.

For citation: Buyanovskaya O.A., Khokhlova S.V., Sencha A.N. The present and future of molecular genetic analysis in the screening and prevention of malignant neoplasms of female reproductive organs. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2019; 11: 55-64. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.55-64>

Проблема злокачественных заболеваний остается приоритетной для современного общества. Практически каждая семья так или иначе сталкивается с этой проблемой. Структура смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в различных возрастных группах имеет принципиальные различия. Причины смерти от злокачественных образований женщин репродуктивного возраста (до 39 лет) – рак шейки матки (РШМ) и рак яичника (РЯ). Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая причина смерти женщин в возрасте 40–70 лет, особенно в 65 лет. Потери женщин репродуктивного возраста от 20 до 44 лет в 2018 г. составили 17,3% (7325 женщин), в 2016 г. – 16,3%, и это является важной социально-экономической проблемой [1–3].

Внимание к онкологическим заболеваниям обусловлено устойчивой тенденцией роста заболеваемости во всем мире, которая, по прогнозам, продолжит нарастать. Разница между высоким уровнем заболеваемости и относительно стабильными показателями смертности обуславливает увеличение контингента пациентов с ЗНО. Так, в структуре онкологической заболеваемости репродуктивных органов женщин удельный вес этих заболеваний составил 39,2%. В возрастной группе 30–59 лет наибольший удельный вес имеют ЗНО молочной железы (16,1%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех ЗНО женщин.

В 2018 г. было выявлено 50 100 первично-множественных опухолей, что составляет 8,1% всех впервые выявленных ЗНО (в 2015 г. – 6,7%; 2016 г. – 7,5%). Известно, что первично-множественные поражения ЗНО являются одним из ключевых критериев проявления наследственных опухолевых синдромов [1, 4, 5].

Достижения современной жизни, прогресс в области здравоохранения отобразились на поведении, здоровье и долголетию людей. У женщин это выражается в раннем наступлении менархе, позднем наступлении менопаузы, отсроченных первых родах и малых их количествах. Также малоподвижный образ жизни и стресс – это те условия, при которых организм испытывает длительное воздействие эстрогенных гормонов, метаболиты которых вызывают повреждения ДНК. Частая смена половых партнеров приводит к неоднократным вирусным инвазиям и инфекционным заболеваниям, на фоне которых развиваются воспалительные заболевания. Все вышесказанное провоцирует реализацию онкологической предрасположенности в более раннем возрасте [6–8]. В развитых странах мира инвестируются значительные средства в раннюю диагностику и лечение больных ЗНО [9]. Экономические траты на пациентов с ЗНО женских репродуктивных органов состоят из следующих составляющих: прямые затраты на профилактику, медицинское обследование и лечение, реабилитацию и социальное обеспечение больных. Косвенные потери оцениваются недовыработанным национальным доходом из-за нетрудоспособности или безвременной смерти больной. По мнению экспертов, стратегию борьбы против ЗНО необходимо направить на улучшение скрининговых программ, которые позволят определить степень риска и провести профилак-

ческие мероприятия до развития заболевания или выявить злокачественные опухоли на ранних стадиях. Такая позиция в перспективе сможет улучшить выживаемость онкологических больных и приведет к снижению смертности от рака [10–12].

Особый вопрос, касающийся ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин репродуктивного возраста, обуславливается возможностью манифестации и/или сочетанием злокачественной патологии с периодом беременности или лактацией. Особенно это касается РМЖ, показатели которого являются лидером заболеваемости и смертности женщин во всем мире. Физиологические изменения репродуктивных органов во время беременности и в ранние сроки после родов меняют картину ряда клинических признаков и способствуют поздней диагностике злокачественных заболеваний. Каждая последующая беременность женщин – носителей патологической мутации сопряжена с возрастанием риска развития РМЖ, независимо от временного промежутка между родами [13].

Благодаря исследованиям в области клинической и молекулярной генетики, полученные знания выявили факты, позволяющие составить четкое представление об этиологии и патогенезе многих ЗНО. В реализации этих знаний помогает самая молодая дисциплина онкологии – клиническая онкогенетика, миссия которой – внедрение достижений молекулярной и клинической генетики для профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний у населения. Основным событием канцерогенеза является нарушение стабильности генома [14]. Важность генетической стабильности подтверждается еще на этапе эмбриогенеза, когда на ранних стадиях происходит гибель эмбриона, а также существованием ряда синдромов, которые проявляются снижением жизнеспособности организма, связанной с изменением на хромосомном и молекулярном уровне организации генома.

Для обеспечения генетической стабильности в ходе эволюции сформировалась сложная система взаимодействия генов, функция которых – регуляция клеточного цикла и скорости клеточного деления, репарации ДНК. Это супрессоры опухолевого роста, про-, анти- и апоптотические факторы, факторы антиоксидантной защиты [15–17]. При дисбалансе работы отрегулированного «оркестра» клетка начинает сохранять и накапливать различные генетические изменения: хромосомные перестройки, амплификации, точечные мутации, вирусные инвазии. Подобное происходит и при старении организма, только на протяжении более длительного времени. Это приводит к развитию как наследственных, так и спорадических злокачественных опухолей [18].

Роль патологической мутации в развитии рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия и колоректального рака

Накопленные знания определили клинико-генеалогические критерии наследственных опухолевых синдромов: возраст до 50 лет ко времени клини-

ческого проявления опухоли, трижды негативный РМЖ, первично-множественное поражение органов; РЯ (фаллопиевых труб), метастатическое поражение брюшины, отягощенный семейный анамнез, злокачественные образования у родственников I–II степени родства (мужчин и женщин), рак грудной железы у мужчины, выявленная патологическая мутация у родных – *BRCA1*, *BRCA2*, и/или *CHEK2*, *RAD51*, *NBN*, *TP53*, *NBS1*, *PALB2*, и др.

Благодаря новым технологиям геномного анализа, современные специалисты получили большие знания о механизмах развития наследственных онкологических заболеваний. В настоящее время описано более 35 наследственных опухолевых синдромов. Выявлены и клонированы более 200 мутаций, ответственных за развитие онкологического заболевания; многие наследственные синдромы характеризуются хромосомным дефектом в генах репарации ДНК [19–21]. За счет этого повышается частота разрывов ДНК, структурные хромосомные aberrации в соматических клетках и предрасположенность к ЗНО. Поскольку темпы геномных исследований ускорились, накопились данные, подтверждающие роль дополнительных генов, обладающих невысоким, но все же существенным риском в возникновении наследственных злокачественных заболеваний [19–21]. Определенную роль в степени риска играет наличие родных с онкологическим диагнозом, увеличивая риск от степени родства и от количества родных со ЗНО, особенно одинаковой анатомической локализации (табл. 1).

Нужно отметить, что мутации высокопенетрантных генов увеличивают риск развития ЗНО в 5–20 раз, среднепенетрантных – в 1,5–5 раз, а низкопенетрантных – в 0,7–1,5 раза. При наличии семейного онкологического анамнеза или сочетании нескольких мутаций риски увеличиваются.

Наследственный рак молочной железы и рак яичников

Доля наследственного РМЖ составляет 5–10% случаев, характеризуется известными генами и в основном аутосомно-доминантным типом наследования, т.е. 50% детей будут носителями патологической мутации. Наследственный РМЖ ассоциирован с высоким риском РЯ, поэтому в медицинской литературе применяют термин «синдром РМЖ/РЯ». При первичной локализации опухоли в молочной железе в 63,3% случаев отмечается двустороннее поражение яичников. Вклад наследственного РМЖ/РЯ в общую структуру ЗНО яичников – до 15%.

Данные исследования Kuchenbaecker В. и соавт. [29] демонстрируют, что носительство мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* сопряжено с общим кумулятивным риском развития РМЖ до 80 лет: для носителей *BRCA1* – 72%, *BRCA2* – 69%. По результатам исследования, у носителей мутации *BRCA1* возрастной пик проявления заболевания РМЖ приходится на 35–39 лет, а у носителей мутаций *BRCA2* описывают 2 пика: 43 и 54 года. К 50-летнему возрасту более 50% носителей мутаций

генов *BRCA1/2* уже имеют РМЖ. Кумулятивный риск возникновения РЯ для носителей мутации до 80 лет для *BRCA1* – 44%, для *BRCA2* – 17%. Риск контралатерального РМЖ через 20 лет после диагноза для носителей *BRCA1* – 40%, для *BRCA2* – 26%. При отягощенном анамнезе риск РМЖ у женщин первой и второй линии родства до 70 лет с мутацией *BRCA1* составляет 73 и 53%, а с *BRCA2* – 65 и 39% соответственно. После редуцирующей билатеральной сальпингоооариэктомии риск снижается до 70% для *BRCA1*, для носителей *BRCA2* – до 75%.

Роль скрининга наследственных мутаций в клинической практике

Наследственно обусловленные синдромы характеризуются высоким риском первично-множественного сочетания злокачественных образований, синхронным, метахронным или контралатеральным поражением, а также ранним началом клинического проявления заболевания. Поэтому для этой группы населения рекомендуется проведение диагностического мониторинга в более молодом возрасте. Во избежание снижения качества жизни и тревожности рекомендуется информировать пациента о том, на какие симптомы необходимо обращать внимание, о существующих возможностях, чтобы отсрочить начало заболевания, и как повлияет ранняя диагностика на прогноз и течение болезни. Также в целях профилактики метаболического синдрома нужно рекомендовать здоровый образ жизни, физические упражнения, контроль за уровнем сахара и артериального давления.

Выявление патологических мутаций в генах, ассоциированных с онкологическими наследственными синдромами, является основой генетических рекомендаций. Эти знания помогают носителям мутации увеличить шанс выживания за счет определения прогноза течения заболевания и принять самые адекватные и персонализированные профилактические и лечебные меры. Такие возможности нужно учитывать для проведения онкологического скрининга. Скрининг – метод активного выявления лиц с заболеванием и/или с повышенным фактором риска развития заболевания. Желательно, чтобы выявление болезни было настолько ранним, что проводимое лечение могло бы изменить его прогноз и дальнейшее клиническое течение. В силу высокой онкологической предрасположенности носителям патологической мутации рекомендован достаточно интенсивный и разнообразный скрининг [23, 30–33]. Благодаря этому решаются вопросы надлежащего и оптимального плана ранней онкологической диагностики, контрацепции, планирования беременности, профилактических и лечебных операций. Такой скрининг основан на применении комплекса специальных диагностических исследований и должен включать генетическое тестирование. По данным скрининга изучают распространенность заболевания, факторы риска его развития и относительность их значения. Оценка

Таблица 1. Частые наследственные синдромы, ассоциированные со злокачественными образованиями органов репродуктивной системы

Синдром	Онкологическое проявление синдрома	Ген Источник	Риск развития онкологии в течение жизни, %				Пенетрантность, %
			РМЖ	Энд	РЯ	КРП	
Наследственный рак молочной железы и/или яичников	Молочной железы, яичников, поджелудочной, простаты	<i>BRCA1</i> [18–23]	46–87 5–6 #		39–63		>85 высокая
		<i>BRCA2</i> [18–23]	43–84 4–7 #		11–27		
	Молочной и поджелудочной желез	<i>PALB2</i> [19, 20–22]	20		12–55	52–75	20–40 средняя
		<i>RAD51D</i> [18, 20–23]			10–15		
		<i>RAD51C</i> [18, 20–23]			10–15		
Синдром Линча	Молочной железы, часто поражает обе железы	<i>BARD1</i> [18, 20–22]	45***				10,2 средняя
		<i>BRIP1</i> [20–22, 23]	20		10–15		
	Молочной железы, яичников	<i>MLH1</i> [19–21, 23]		25–60	4–24	52–82	10–20 низкая
		<i>MSH2</i> [19, 20, 21, 23]		25–61	4–24	52–83	
		<i>MSH6</i> [19–21, 23]		16–71	16–26	10–69	
Эндометрия, яичников, тела матки	<i>PMS2</i> [18–21, 23]		15–20	15	15–20	90 высокая	
	<i>EP300</i> [19–21]		71	10–15	80		
Атаксия Телангиэктазия	Молочной железы, яичника поджелудочной железы, лейкопения, лимфома	<i>ATM</i> [21, 22]	17–52			17–52 средняя	
Наследственный рак молочной железы и колоректальный рак	Молочной железы толстый кишечник	<i>MRE11A</i> [20, 22]	###			100 высокая	
		<i>CHK2</i> [18–20, 22, 33]	23–48			23 средняя	
Синдром Коудена	Молочной железы, толстой кишки	<i>PTEN</i> ## [18–20, 22]	25–85	5–28	21	9–16	85 высокая
Наследственный диффузный рак	Молочной железы, желудок	<i>CDH1</i> [19, 20, 22, 33]	39–52*			25	90 высокая

Продолжение таблицы 1

Синдром	Онкологическое проявление синдрома	Ген Источник	Риск развития онкологии в течение жизни, %				Функция гена	Пенетрантность, %
			РМЖ	ЭНД	РЯ	КРР		
Ли-Фраумени	Опухоли разной локализации (яичников, молочной железы, мозга, лейкеозы)	TP53 ## [18-20, 22]	44	###	###		Кодирует белок p53, функцию супрессоров образования злокачественных опухолей	90 высокая
Пейтса-Егерса	Молочной железы, яичников, тела и шейки матки, опухоли различной локализации	STK11 [19, 20, 22, 33]	45-50	9 10 (шейка матки)	18-21	39	Ген-супрессор опухолевого роста. Поддержание полярности клеток (важно при метастазировании)	90-95 высокая
Синдром Ниймеген	Молочной железы, простаты AP тип наследования	NBN (NBS1) [18-20, 22, 33]	8,4		###		Кодирует белок нибрин, он является частью комплекса MRN (Rad50 и Mre11). Комплекс играет важную роль в начальном этапе восстановления двойных разрывов ДНК (способствует гомологичной рекомбинации).	95-100 высокая
Синдромом Гарднера	Колоректальный рак, аденоматозные полипы	APC [19, 20, 22, 33]		до 15		93*	Ген-супрессор, контроль метаболизма, адгезии клеток и полярности в эмбриогенезе	Средняя
Ассоциирован с анемией Фанкони	Молочной железы Низкая эффективность Цисплатина	XRCC2 [28]	дискуссионный вопрос	###			Репарации 2-нитевых разрывов	100 высокая
Различные формы анемии Фанкони (гетерозиготные мутации)	Молочной железы	BRIP1/FANCF BRCA2/FANCD1 FANCC, FANCE, REV3L/ POLZ [19, 22]	20	20			Репарации 2-нитевых разрывов	Низкая
MUTYH-ассоциированный полипоз (моноаллельная мутация)	Прямой кишки, кишечника	PALB2 [18, 20, 21]	20				Участник системы эксцизионной репарации оснований ДНК	Средняя
Ретинобластома	Ретинобластома, остеосаркомы	MUTYH [18, 20, 24]	40	###	17 биаллельная мутация	3-10**	Регуляция клеточного цикла	90 высокая
Синдром ювенильного полипоза	Колоректальный, желудка, поджелудочной железы, яичников, серозная цистаденокарцинома яичников	RB [19, 22, 33]	26**				Ген-супрессор опухолевого роста. С циклин-зависимой киназой усиливает пролиферацию метастазирующих клеток рака молочной железы	Средняя
POLD1-ассоциированные новообразования	Толстой кишки, аденоматозный полипоз, молочной железы	SMAD4 BMPR1A [20, 29]	###		###	40-50*	Синтезирует отстающую нить и участвует в финальных этапах репарации	Низкая
POLE-ассоциированные новообразования	Матки, эндометрия, яичников, желудка, поджелудочной железы и др.	POLD1 [18, 25, 26, 27]	###	###			Синтез ведущей нити в S-фазу клеточного цикла	Низкая

Примечание. # – %-й пожизненный риск рака грудной железы у мужчин; ## – рак вульвы; * – риск развития до 50 лет; ** – риск развития до 80 лет; *** – при сочетании BRCA1 или BRCA2 увеличивает риск рака молочной железы до 100%; ### – мутации имеют повышенный риск, но конкретный диапазон неизвестен.

отдельных факторов риска и их сочетание характеризует степень риска появления новых случаев заболевания.

Стратегии снижения риска

Ранняя диагностика ЗНО, особенно яичников, является нерешенной проблемой во всем мире. Актуальны вопросы о рекомендуемом возрасте и выборе методов исследования, особенно для молодых пациентов, которые являются носителями мутаций в генах предрасположенности.

Рекомендации носителям мутаций в генах, ассоциированных со ЗНО, отображены в табл. 2.

Исследование населения – точная идентификация женщин с повышенным риском развития РМЖ и РЯ – имеет особое значение для динамического наблюдения. Пациенткам, у которых высокий риск ЗНО выявлен на основании их семейного и/или мутационного анализа, рекомендуется начинать обследование молочных желез, области малого таза с 25 лет.

Скрининг РМЖ – данные маммографического скрининга в относительно молодом возрасте – пока

Таблица 2. Гены, мутация которых отвечает за наследственные злокачественные опухоли репродуктивных органов, стратегии наблюдения и снижения риска

Ген	Рак органов репродукции	Стратегия наблюдения	Стратегия снижения риска (Международная) [23, 32, 33, 38]
BRCA1	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 25 лет	Профилактическая двусторонняя мастэктомия
	Яичников	Каждые 6 мес тУЗИ, онкомаркер СА-125	ОК. Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия 35–40 лет
BRCA2	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 25 лет	Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия с 40–45 лет
	Яичников	Каждые 6 мес. тУЗИ, онкомаркер СА-125	ОК. Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия с 40-45 лет
MLH1 MSH2 EPCAM MSH6 PMS2	Яичников	Ежегодный тУЗИ, онкомаркер СА-125	ОК. Предложить профилактическую двустороннюю сальпингоовариэктомию с 35–40 лет
	Матки	Ежегодное исследование эндометрия	ОК. Гистерэктомия после деторождения
BRIP1 RAD51D RAD51C	Яичников	Нет рекомендаций	ОК. Обсудить профилактическую двустороннюю сальпингоовариэктомию в 45–50 лет
STK11	Молочной железы	С 20–25 лет клинический осмотр маммолога, МРТ и маммография 1 раз в год с 25 лет	Обсудить профилактическую двустороннюю мастэктомию
	Яичников, матки шейки матки	тУЗИ 1 раз в год, 1 раз в год осмотр гинеколога+мазок с 18–20 лет	Нет рекомендаций
	Колоректальный	Колоноскопия 2 раза в 3 года со старшего подросткового возраста	Нет рекомендаций
PTEN	Молочной железы	С 18 лет – маммолог, МРТ и маммография 1 раз в год с 30–35лет	Обсудить профилактическую двустороннюю мастэктомию
	Матки	Ежегодный тУЗИ, исследование эндометрия	Гистерэктомия после деторождения
TP53	Молочной железы	С 20–25 лет 1 раз в год клинический осмотр молочных желез, МРТ и маммография	Обсудить профилактическую двустороннюю мастэктомию
	Матки	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
ATM	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 40 лет	Профилактическая двусторонняя мастэктомия на основании родословной истории
	Яичников	тУЗИ, онкомаркер СА-125	Нет рекомендаций
CDH1	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 30 лет	Профилактическая двусторонняя мастэктомия на основании родословной истории
	Яичников	тУЗИ, онкомаркер СА-125	Нет рекомендаций
NF1	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 30 лет	Профилактическая двусторонняя мастэктомия на основании родословной истории
CHEK2	Молочной железы	Ежегодная маммография + МРТ с контрастом молочных желез с 40 лет	Профилактическая двусторонняя мастэктомия на основании родословной истории

не внушают оптимизма. Это объясняется высокой плотностью ткани молочной железы. Для улучшения результатов ранней диагностики одной из рекомендаций является изменение графика проведения маммографии на 1 раз в 6 месяцев или в год. Сочетание маммографии с ультразвуковым исследованием (УЗИ) молочной железы может быть недостаточным, в качестве дополнительного диагностического инструмента рекомендуют томосинтез и/или ежегодную магнитно-резонансную томографию (МРТ). Нужно учитывать, что скрининг маммографическим методом после 40 лет пропускает 25% случаев РМЖ, так как исследованием не охвачены носители мутаций генов *BRCA1/2*, у которых может возникнуть заболевание до 40 лет. Сравнение методов маммографии и МРТ при скрининге показало, что МРТ молочной железы является наиболее чувствительным тестом для выявления рака, независимо от группы риска [32]. Таким образом, МРТ помогает лучше выявить злокачественное образование молочной железы, но, учитывая возможность ложноположительных вариантов, может являться дополнением к УЗИ и/или маммографии.

Рекомендации — результаты клинических исследований отражены в рекомендациях международных и национальных профессиональных сообществах, таких как ACOG, SGO, ASCO, NCCN, во многом поддерживаются Российскими онкологическими обществами (RUSSCO, Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии) и основываются на современных данных научной литературы и уровнях доказательности [30, 32–34]. Постоянно обновляющиеся данные расширили список мутаций, наличие которых является показанием для проведения риск-снижающей операции. В рекомендациях определен оптимальный возрастной порог проведения профилактических операций до возникновения заболевания [29, 30, 32–34]. В Российской Федерации профилактическая мастэктомия как метод профилактики рака рекомендован Ассоциацией онкологов и маммологов России в 2015 г. Особенностью рекомендаций является выполнение контралатеральной мастэктомии — профилактики второго рака РМЖ, которая снижает вероятность его развития на 90–100% [35].

Положительный результат теста на патологические мутации: понимание роли скрининга РМЖ, РЯ, рака эндометрия — скрининг РМЖ с помощью маммографии, МРТ с контрастом и УЗИ молочных желез на сегодняшний день остаются наиболее эффективными методами выявления ранних случаев онкологического заболевания.

Скрининг РЯ — скрининг ЗНО яичников, к сожалению, имеет историю относительно плохих результатов в отношении раннего выявления или профилактики заболевания. Относительно короткий интервал от ранней до поздней стадии заболевания, бессимптомное течение делают динамическое наблюдение особенно затруднительным. Как показывают исследования, УЗИ органов малого таза и измерение уровня сывороточного онкомаркера СА-125 неэффективны для скрининга РЯ среди населения и имеют большое количество ложнополо-

жительных результатов. Но все-таки скрининг целесообразен в группах высокого риска пациентам 30–35 лет, которые еще не реализовали репродуктивную функцию или принимают решение о проведении риск-снижающей операции. Хорошо зарекомендовала себя интерпретация анализа онкомаркера СА-125 по алгоритму оценки риска РЯ ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), основанному на динамике изменения уровней СА-125 во времени, а не на традиционном использовании его фиксированных референсных значений [31, 33].

Пациентам с мутациями, ассоциированными с синдромом Линча, которые имеют повышенный риск развития колоректального рака и рака эндометрия, рекомендуется с 20–25-летнего возраста проведение колоноскопии 1–2 раза в год, трансабдоминального и трансвагинального УЗИ с доплерометрией кровотока и/или исследование биоптата эндометрия 1 раз в год. Возраст исследования и проведение профилактических мер могут быть скорректированы на основании возраста возникновения первого онкологического заболевания в семье, нозологии и причины манифестации заболевания [23, 30].

Профилактические операции — в настоящее время мировая медицинская практика свидетельствует о том, что профилактические операции без онкологического заболевания снижают риск его развития до 95%. Кроме того, оперативное вмешательство осуществляется лапароскопическим доступом, предпочтительно не только в эстетических целях, но и во избежание большого раневого поля. Также важным вопросом является возрастной диапазон проведения профилактических операций [23, 30, 36].

В России применение профилактических операций является затруднительным; нормативная база, регламентирующая данную деятельность, практически отсутствует. Существует возможность проведения профилактической мастэктомии в качестве профилактики развития контралатерального РМЖ у носителей мутации с односторонним РМЖ.

По данным исследования за 4,7 года наблюдения 5689 женщин с мутациями генов *BRCA1/2* без онкологического диагноза рассчитан ежегодный риск развития РЯ или фаллопиевой трубы. Выявлено 195 случаев злокачественной патологии: 169 (86%) — РЯ, 22 (11%) — рака фаллопиевой трубы и 4 (2%) случая включали РЯ и фаллопиевых труб. С мутацией *BRCA1* диагностировано 176 (90%) случаев и 19 (10%) случаев злокачественной патологии — у женщин с мутацией *BRCA2*. Средний возраст женщин при постановке диагноза с мутацией *BRCA1* составил 51,3 года (в диапазоне 30–84 года); особое внимание обращает на себя то, что 12 случаев диагностировано до 40 лет. Возрастной риск значительно увеличивается с 40–45 лет (годовой риск 1,17%) и достигает пика в возрасте 55–60 лет (годовой риск 2,25%). У женщин с мутацией *BRCA2* диагностировано 19 случаев злокачественного заболевания; возраст женщин при постановке диагноза более поздний — 61,4 года (в диапазоне 44–80 лет). В возрасте до 40 лет не выявлено ни одного случая заболевания. Важно, что оценка риска возникнове-

веня рака у носителей мутации увеличивается с числом родных первой и второй степени родства, у которых есть ЗНО. За период наблюдения профилактическую овариэктомию перенесли 2146 (38%) женщин. Во время профилактической операции было диагностировано 45 (2,1%) случаев злокачественных образований. РЯ был у 25 (56%), фаллопиевых труб – у 20 (36%), РЯ и фаллопиевых труб – у 4 (9%) женщин. Среди носителей мутации *BRCA1* у 41 женщины скрытое злокачественное заболевание диагностировано в возрасте от 35 до 40 лет. У четырех женщин с мутацией *BRCA2* скрытый рак диагностирован до 48,5 года, один случай – до 45 лет. Таким образом, определен рекомендуемый возраст проведения профилактических операций: до 40 лет (в идеале до 35 лет) для носителей мутации *BRCA1* и до 45 лет – для носителей мутации *BRCA2* [37].

Возможность преимплантационной генетической диагностики для профилактики наследственных опухолевых синдромов

При современном развитии методов высокотехнологической медицинской помощи нельзя оставить без внимания возможность банкирования половых клеток молодых пациентов с онкологическим диагнозом перед радикальной операцией и/или прохождением химиотерапии (ХТ), с последующим обращением к специалистам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Также нужно учитывать, что носители мутации могут проходить лечение по поводу бесплодия, невынашивания беременности и/или реализовывать свою репродуктивную функцию после 35 лет [38].

Носителям мутации в целях снижения риска передачи заболевания следующим поколениям и диагностики частых хромосомных патологий предлагают провести преимплантационную генетическую диагностику (ПГД) наследственной хромосомной патологии. В наше время ПГД предлагается во многих странах для выявления клинически значимых наследованных онкологических синдромов, таких как семейный аденоматозный полипоз кишечника, нейрофиброматоз, ретинобластома и т.п. [39–42]. Информация о ЗНО в родословной не всегда известна, или заболевание не проявилось в связи с молодым возрастом предков или их скорострительной кончиной в результате несчастного случая, поэтому скрининг для выявления мутации в генах предрасположенности к заболеванию до реализации репродуктивной функции очевидно полезен. Нужно учитывать, что в нашей стране ПГД не входит в программу государственного финансирования и носит рекомендательный характер.

Подход, направленный на выявление патологических мутаций до проявления заболевания, увеличивает шанс на благополучный исход беременности, а также снижает риск передачи мутации потомкам. Это особенно актуально для носительниц мутации, ассоциированной с высоким риском наследственного опухолевого синдрома, так как вероятность прерывания и инвазивных

манипуляций во время беременности максимально снижена.

Знания о генетике рака продолжают накапливаться по мере появления новой информации о ранее идентифицированных генах, а также о новых генах, ассоциированных с ЗНО репродуктивных органов. Понимание генетической предрасположенности к определенным видам рака быстро меняется от отдельных генов и синдромов к тестированию ряда генов. Поэтому рекомендации по скринингу и снижению риска ЗНО должны постоянно переоцениваться [30, 43, 44]. Кроме этого, знание генетического статуса имеет значение в жизни пациента и его семьи как для профилактики, так и для оказания медицинской помощи. К примеру, для индивидуального подбора оральной контрацепции или заместительной гормонотерапии нужно учитывать наличие рисков ЗНО, связанных с мутациями. Определенные оральные контрацептивы снижают риск РЯ и эндометрия в общей популяции, но ответ на вопрос, как препараты могут влиять на вероятность РМЖ, особенно у пациенток с наследственным риском, остается противоречивым [23, 36].

Также опухолевые клетки с мутацией демонстрируют высокую чувствительность к определенным химиотерапевтическим агентам. Поэтому наличие мутации является показанием для назначения определенной схемы лечения и комбинации химиотерапевтических препаратов [29, 30, 21].

Заключение

Независимо от того, где проходит наблюдение пациентов с высоким риском, координация скрининга и проведение мер по снижению риска должны проводиться коллегиально группой врачей, имеющих опыт консультирования таких пациентов относительно их рисков. Динамическое наблюдение за здоровьем должно осуществляться под руководством многопрофильной бригады квалифицированных специалистов, что особенно важно при предрасположенности к множественным ЗНО различной локализации. Актуально внедрение в скрининг высокотехнологичных методов ранней, в том числе доклинической, диагностики, так как изменения в клетке начинаются задолго до инвазивной стадии. Современные данные свидетельствуют о том, что меры скрининга и профилактики, адаптированные к группе высокого риска, снижают смертность от ЗНО. Также необходима разработка и внедрение профилактических подходов и индивидуальных лечебных мероприятий с учетом генетических факторов риска.

Литература/References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 250 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-85502-243-8

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) под редакцией. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.[Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost') pod redakciej. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 250 s.(in Russ.)]. ISBN 978-5-85502-234-6
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) под редакцией. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') pod redakciej. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. 250 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-85502-251-3
4. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. и соавт. Полинеоплазия органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин. Онкогинекология. 2016; 1: 12-17. [Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Pauker V., Selchuk V.Yu., Kazubskaya T.P. Multiple primary malignant neoplasms of female reproductive system organs and of the colon. Onkoginekologija. 2016; 1: 12-17. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 26702050
5. Аблицова Н.В., Закирхонджав А.Д., Сарибекян Э.К. Ошибки в диагностике и лечении рака молочной железы у пациенток молодого возраста. Акушерство и гинекология. 2015; 5: 109-112. [Ablitsova N.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Tyshchenko E.V. Errors in the diagnosis and treatment of breast cancer in young patients. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology.2015; 5: 109-112. (in Russ.)].
6. Бабеева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Аleshикова О.И., Ивашина С.В. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017; 1(15): 76-82. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Ivashina S.V. The role of hormonal disbalance in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. Akusherstvo i ginekologija: Novosti. Mnenija. Obucheniya. 2017; 1(15): 76-82. (In Russ.)]. doi:10.24411/2303-9698-2017-00021
7. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(4): 203-204. [Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. Practical Oncology. 2010; 11 (4): 203–204.(in Russ.)]. eLIBRARY ID: 19394712
8. Gloria H.J. Chan, Pei Yi Ong. Clinical genetic testing outcome with multi-gene panel in Asian patients with multiple primary cancers. Oncotarget. 2018; 9(55): 30649-660. doi: 10.18632/oncotarget.25769
9. Hooker G.W., Clemens K.R., Quillin J., Vogel Postula K.J., Summerour P., Nagy R., Buchanan A.H. Counseling and Testing in an Era of Rapid Change. J Genet Couns. 2017; 26(6):1244-53. https://doi.org/10.1007/s10897-017-0099-2
10. Куталия П.З., Сельчук В.Ю., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Шелепова В.М., Захарова Т.И. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 1: 80. [Kutalia P.Z., Selchuk V.Yu., Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Shelepova V.M., Zakharova T.I. Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosi. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2011;1: 80. (In Russ.)].
11. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке женской репродуктивной системы. Онкогинекология. 2012; 1: 24. [Akulenko L.V. Clinical lecture. Hereditary cancer of reproductive system. Onkoginekologija. 2012; 1: 24.(in Russ.)]. eLIBRARY ID: 22568081
12. Аксель М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных. Онкогинекология. 2018; 3: 64. [Aksel E.M., Vinogradova N.N. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. Onkoginekologija. 2018; 3: 64. (in Russ.)].
13. Давыдов М.И., Летагин В.П., ред. Практическое руководство по клинической маммологии. М., 2004; 128 с. [Davydov M.I., Letyagin V.P., ed. A practical guide to clinical mammology. M., 2004; 128. (in Russ.)].
14. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К., Портной С.М., Крохина О.В., Соболевский В.А., Жукова Л.Г., Хайленко В.А., Тюляндин С.А. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 2: 16-25. [Lyubchenko L.N., Bateneva Ye.I., Vorotnikov I.K., Portnoy S.M., Krokhhina O.V., Sobolevskiy V.A., Zhukova L.G., Khaylenko V.A., Tyulyandin S.A. Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery. Uspehi molekularnoj onkologii/Advances in molecular oncology. 2014; 2:16–25. (in Russ.)].eLIBRARY ID: 23383014
15. Rancoule C., Vallard A., Guy J.B., Espenel S., Sauvaigo S., Rodriguez-Lafrasse C., Magné N. Impairment of DNA damage response and cancer. Elsevier, Bulletin du Cancer. 2017; 104(11): 962-70. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.09.006
16. Aka P., Mateuca R., Buchet J.P., Thierens H., Kirsch-Volders M. Are genetic polymorphisms in OGG1, XRCC1 and XRCC3 genes predictive for the DNA strand break repair phenotype and genotoxicity in workers exposed to low dose ionising radiations? Mutat Res. 2004. 556(1-2): 169-81. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.08.002
17. Druzhinin V.G., Sinitzky M.Y., Larionov A.V., Volobaev V.P., Minina V.I., Golovina T.A. Assessing the level of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes in long-term resident children under conditions of high exposure to radon and its decay products. Mutagenesis. 2015. 30(5): 677-83.
18. Stanislav C., Xue Y., Wilcox W.R. Genetic evaluation and testing for hereditary forms of cancer in the era of next-generation sequencing. Cancer Biol Med. 2016. 13(1): 55–67. http://dx.doi.org/10.28092/j.issn.2095-3941.2016.0002
19. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. Практическая онкология. 2010; 11(2); 103-108. [Imyanitov E.N. Screening for people with a hereditary predisposition to cancer.Practical oncology. 2010;11(2);103-108.(in Russ.)]. eLIBRARY ID: 19100044
20. Kamps R., Brandão R.D., van den Bosch B.J., Paulussen A.D.C., Xanthoulea S., Blok M.J., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18(2): 308. DOI: 10.3390/ijms18020308
21. Okur V., Chung W.K. The impact of hereditary cancer gene panels on clinical care and lessons learned. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2017; 3(6): pii: a002154. doi: 10.1101/mcs.a002154
22. Price K.S., Svenson A. King E., Ready K.J., Lazarin G.A. Inherited Cancer in the Age of Next-Generation Sequencing. Biological Research for Nursing. 2018; 20(2): 192-204. DOI:10.1177/1099800417750746
23. Ring K.L., Garcia C., Thomas M.H., Modesitt S.C. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217(5): 512-21. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.011
24. Win A.K., Reece J.C., et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. Int J Cancer. 2016; 139(7): 1557-63. doi: 10.1002/ijc.30197
25. Elsayed F.A., Kets C.M., Ruano D., et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. Eur J Hum Genet. 2015; 23: 1080-4. doi:10.1038/ejhg.2014.242
26. Bellido F., Pineda M., et al.. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial 167 colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. Genet Med. 2016; 18(4): 325-32. doi: 10.1038/gim.2015.75
27. Smolarz B., Michalska M.M., et al. Studies of Correlations Between Single Nucleotide Polymorphisms of DNA Repair Genes and Endometrial Cancer in Polish Women. Anticancer Res. 2018; 38(9): 5223-9. doi: 10.21873/anticancer.12846

28. Zhao M., Mishra L., Deng Ch.-X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2018; 14(2): 111-123. doi: 10.7150/ijbs.23230.
29. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-16. doi: 10.1001/jama.2017.7112
30. Daly M., Pilarski R., Axilbund J.E., et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(1): 9-20. doi: 10.6004/jnccn.2017.0003
31. Skates S.J., Greene M.H., Buys S.S., Mai P.L. et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA-125 Testing in Women at Increased Familial Risk – Combined Results from Two Screening Trials. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(14): 3628–37. doi: 10.6004/jnccn.2017.0003
32. Marino M.A., Riedl C., et al. Imaging Phenotypes in Women at High Risk for Breast Cancer on Mammography, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging Using the Fifth Edition of the Breast Imaging Reporting and Data System. *Eur J Radiol*. 2018; 106: 150-159. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.026
33. Salani R., Khanna N., Frimer M., Bristow R.E., Chen L.M. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gyn Oncol*. 2017; 146(1): 3-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.022
34. Lancaster J.M., Powell C.B., Chen L.M., Richardson D.L. SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gyn Oncol*. 2015; 136(1): 3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009
35. Рекомендации POOM по диагностике и лечению наследственного РМЖ Электронный ресурс: <http://breastcancersociety.ru/download/599> (Дата обращения: 09.04.2019).[ROOM recommendations for the diagnosis and treatment of hereditary breast cancer Electronic resource: <http://breastcancersociety.ru/download/599> (Date of treatment: 09.04.2019). (in Russ.)].
36. Neff R.T. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv. Med Oncol*. 2017; 9(8): 519-531. <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>
37. Kotsopoulos J., et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gyn Oncol*. 2018; 150: 85-91. doi: 10.1001/jama.2014.5985
38. Oktay K., Kim J.Y., Barad D., Babayev S.N. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J. Clin. Oncol*. 2009; 28(2): 240-4. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2057
39. Lee V.C., Chow J.F., Lau E.Y., Kwong A., Leung S.Y., Yeung W.S., Ho P.C., Ng E.H. Preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancer syndrome: local experience. *Hong Kong Med J*. 2016; 22(3): 289-91. doi: 10.12809/hkmj144499.
40. Vitellaro M., Sala P., Signoroni S., et al. Risk of desmoid tumours after open and laparoscopic colectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2014; 101: 558-65. doi: 10.1007/s00464-010-1478-z
41. Ao A. Wells D., Handyside A.H., et al. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: Familial adenomatous polyposis coli. *J Assist Reprod Genet*. 1998; 15(3): 140-4. doi: 10.1023/a:1023008921386
42. Abou-Sleiman P.M., Apessos A., Harper J.C., et al. First application of preimplantation genetic diagnosis to neurofibromatosis type 2 (NF2). *Prenat. Diagn*. 2002; 22(6): 519-524. DOI: 10.1002/pd.393
43. Kotsopoulos J., Lubinski J., et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*. 2014; 137(5): 1136-46. doi: 10.1002/ijc.29386.
44. van Marcke, Collarde A., Vikkulab M., Duhouxa F.P. Prevalence of pathogenic variants and variants of unknown significance in patients at high risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of gene-panel data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 132: 138-144. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.009

Поступила 19.02.2019

Принята в печать 21.06.2019

Received 19.02.2019

Accepted 21.06.2019

Сведения об авторах:

Буяновская Ольга Анатольевна, к.м.н., врач-генетик отделения клинической генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: o_duyanovskaya@oparina4.ru.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сенча Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: a_sencha@oparina4.ru.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Olga A. Buyanovskaya, PhD, clinical genetics at offices of clinical genetics of Reproductive Genetics, «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Health of Russia. E-mail: o_duyanovskaya@oparina4.ru

Address: 4, Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation, 117997.

Svetlana V. Hohlova, MD, Sciences, Head of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy. «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Health of Russia. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru

Address: 4, Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation, 117997.

Alexander N. Sencha, MD, Head of the Visual Diagnostic Department, «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Health of Russia. E-mail: a_sencha@oparina4.ru

Address: 4, Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation, 117997.