

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
*Отдел учебно-методической работы*

**Имянитов Е. Н., Криворотько П. В., Еналдиева Д. А.,  
Бессонов А. А., Донских Р. В., Соколенко А. П.,  
Жильцова Е. К., Шайхелисламова Л. Ф.,  
Аполлонова В. С., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В.**

**Рак молочной железы:  
критерии включения в программу панельного  
генетического тестирования мутаций BRCA1/2**

*Учебное пособие*

Санкт-Петербург  
2023

УДК618.19-006.6-089(07)  
ББК55.6я7

Имянитов Е. Н., Криворотько П. В., Еналдиева Д. А., Бессонов А. А., Донских Р. В., Соколенко А. П., Жильцова Е. К., Шайхелисламова Л. Ф., Аполлонова В. С., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В. Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций *BRCA1/2*: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 48 с.

ISBN 978-5-6048249-4-8

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Урманчеева, врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения, ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

В учебном пособии представлены эпидемиологические данные распространения патогенной мутации *BRCA1/2*, структурные и функциональные особенности генов *BRCA1/2*, критерии включения в программу генетического тестирования согласно современным рекомендациям по лечению рака молочной железы, противопоказания к проведению программы генетического тестирования, а также современные методы исследования патогенной мутации *BRCA1/2*.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, врачей-специалистов, сталкивающихся в своей практике с диагностикой и лечением рака молочной железы, а также для обучающихся по программам высшего и дополнительного профессионального образования.

Утверждено в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 3 от 28 марта 2023 г.

ISBN 978-5-6048249-4-8

© Имянитов Е. Н. Коллектив авторов, 2023

## Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Общая характеристика рака молочной железы, ассоциированного с герминальной мутацией гена <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	8
1.1. Эпидемиология мутаций <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	8
1.2. Молекулярно-биологические подтипы <i>BRCA</i> -ассоциированного рака молочной железы	9
1.3. Профилактические мероприятия у здоровых носительниц мутации <i>BRCA1/2</i>	11
1.3.1. Скрининг	11
1.3.2. Профилактика: снижение рисков развития рака молочной железы	12
1.3.3. Лекарственное системное лечение пациентов – носительниц мутаций <i>BRCA1/2</i>	14
1.4. Диспансерное наблюдение за пациентами с пролеченным <i>BRCA</i> -ассоциированным ранним и местнораспространенным раком молочной железы	17
Глава 2. Гены <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> : структура, функции кодируемых белков, клиническое значение мутаций	18
Глава 3. Критерии включения в программу генетического тестирования	24
Глава 4. Способы определения мутации генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	27
4.1. Полимеразная цепная реакция	27
4.2. Секвенирование нового поколения	30
Заключение	32
Приложение. Тактика медико-генетического консультирования с проведением молекулярно-генетической диагностики	33
Контрольные вопросы	34
Тестовые задания	36
Список литературы	41

## Список сокращений

ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-1	– интерлейкин-1
МРТ	– магнитно-резонансная томография
мРМЖ	– метастатическая форма рака молочной железы
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РМЖ	– рак молочной железы
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РПЖ	– рак поджелудочной железы
РФ	– Российская Федерация
РЯ	– рак яичников
ТНРМЖ	– трижды негативный фенотип рака молочной железы (triplenegative breast cancer, TNBC)
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО	– фактор некроза опухоли
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
BRCA	– BRCA Cancer Associated (связанный с раком молочной железы)
EMA	– European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)
FDA	– Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
HER2	– human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2)
NGS	– next-generation sequencing (секвенирование нового поколения)
PARP inhibitor	– ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы
pCR	– pathological complete response (полный патоморфологический ответ)

## Введение

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований среди женской популяции [18].

В Российской Федерации (РФ) на 2021 год было зарегистрировано около 70000 больных с РМЖ и примерно 20000 смертей от данной патологии [37].

В 5-10% случаев развитие РМЖ обусловлено патогенной генетической аномалией – мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [31, 32, 33]. До 1980 г. изучение генетической предрасположенности к раку молочной железы было ограничено описанием семей, в которых, по меньшей мере, одна женщина в каждом поколении страдала раком молочной железы.

Женщины – носительницы высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1/2* имеют фатальный риск развития РМЖ и рака яичников (РЯ) [1, 11].

При продолжительности жизни более 70 лет индивидуальный риск развития РМЖ составляет 60-70%, а риск развития РЯ – до 40% [13].

На сегодняшний день остается спорным вопрос: влияют ли мутации генов *BRCA1/2* при раке молочной железы на прогноз заболевания. Мета-анализ по влиянию мутации генов *BRCA1/2* на выживаемость при РМЖ показал, что мутация *BRCA1* при РМЖ снижает как общую выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования, однако наличие мутации *BRCA2* при РМЖ никакого влияния на выживаемость не оказывала [6, 28, 51, 52].

Мета-анализ исследователей Z. Varetta et al. (2016), включающий 60 исследований, также указывает на взаимосвязь *BRCA1*-ассоциированного РМЖ с худшей общей выживаемостью и рак-специфической выживаемостью в сравнении с пациентами со спорадическим РМЖ. Пациенты с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ имеют худшую рак-специфическую выживаемость, чем пациенты со спорадическим раком

молочной железы, хотя они имеют сходные показатели общей выживаемости.

Данные мета-анализа также подтверждают, что больные с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным фенотипом рака молочной железы (ТНРМЖ) имеют лучшую общую выживаемость, чем пациенты с ТНРМЖ, но отрицательные по *BRCA1/2* статусу [5].

Противоречивые данные публикуются в проспективном когортном исследовании E. R. Copson et al. (2018), где показано отсутствие достоверной разницы в общей выживаемости между *BRCA*-положительными и *BRCA*-отрицательными пациентами с РМЖ. Тем не менее, в данном исследовании подтверждают, что пациенты с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным фенотипом рака молочной железы имеют не только лучшую общую выживаемость, но и продолжительный безрецидивный период, чем пациенты со sporadическим раком молочной железы [9].

*BRCA*-ассоциированный рак молочной железы характеризуется ранним началом манифестации заболевания (возраст на момент постановки диагноза РМЖ составляет 30-45лет), билатеральностью злокачественного процесса и частое сочетание трижды негативного фенотипа рака молочной железы с мутацией гена *BRCA1* вследствие нарушения экспрессии эстрогеновых рецепторов.

Учитывая высокие риски и агрессивное течение данной онкопатологии, на сегодняшний день медико-генетическое консультирование совместно с молекулярно-генетическим анализом являются обязательной составляющей онкологической помощи.

Важность определения патогенных мутаций генов *BRCA1/2* у больных с раком молочной железы имеет клиническое значение для подбора таких химиотерапевтических агентов, как препараты платины и ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), показавших отличия в результатах по достижению высокой частоты объективных ответов и безрецидивной выживаемости у пациентов – носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с пациентами без наличия мутаций.

Выявление генетических мутаций позволяет не только влиять на тактику лечения у больных с наследственными формами РМЖ, но и выявлять носителей патогенных мутаций среди здоровых родственников пациентов с целью раннего выявления возможной онкологической патологии.

Для здоровых женщин-носительниц патогенных мутаций *BRCA1/2* разработаны рекомендации по профилактике и ранней диагностике карцином.

# Глава 1.

## Общая характеристика рака молочной железы, ассоциированного с герминальной мутацией гена *BRCA1* и *BRCA2*

Представляем общую характеристику рака молочной железы, ассоциированного с герминальной мутацией гена *BRCA1* и *BRCA2*

### 1.1. Эпидемиология мутаций *BRCA1* и *BRCA2*

Распространение патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* характеризуется выраженной географической и этнической вариабельностью. Например, у евреев-ашкенази, составляющих более половины населения современного Израиля, превалируют две мутации в гене *BRCA1* (185delAG, 5382insC) и одна мутация в гене *BRCA2* (6174delT), у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*.

У славянского населения Польши и других стран Восточной Европы широкое распространение получили мутации *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA [8, 9]. В российской популяции превалируют мутации 5382insC в гене *BRCA1* (около 80% от общей популяции мутаций), а также часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG (около 20% от общей популяции мутаций) [2, 3].

Спектр мутаций в гене *BRCA1/2* в группе больных с РМЖ – носительниц патогенных мутаций представлены в таблице 1.

Таблица 1

Спектр мутаций в гене *BRCA1/2*  
при наследственном РМЖ [оригинальная таблица]

Этническая принадлежность	Число обследованных	Мутации генов <i>BRCA1/2</i>
Башкиры	128	<i>BRCA1</i> с.5266dupC
Украинцы	68	<i>BRCA1</i> : с.5266dupC, с.4034delA
Мордвины	5	<i>BRCA1</i> с.5266dupC
Марийцы	9	<i>BRCA1</i> с.5266dupC



Киргизы	50	<i>BRCA1</i> : 5382insC, 185delAG, 4154delA185, C61G и 2080delA
Ханты	130	<i>BRCA1</i> 5382insC
Кабардинцы, Балкарцы	700 400	<i>BRCA1</i> 5382insC, 4154delA, 6174delT; <i>BRCA2</i> : 6174delT
Татары	257 24	<i>BRCA1</i> с.181T>G, с.5266dupC <i>BRCA1</i> : с.5161C>T, с. 5382insC, 300T>G <i>BRCA2</i> : с7544C>T с.468dup
Армяне	67	<i>BRCA1</i> 300T>G (C61G)
Адыги	83	<i>BRCA1</i> 5382insC

## **1.2. Молекулярно-биологические подтипы BRCA-ассоциированного рака молочной железы**

РМЖ, ассоциированный с мутацией *BRCA1/2*, обладает характерными клинико-морфологическими характеристиками. В настоящее время выделяют 5 основных молекулярно-биологических подтипов РМЖ, которые предоставляют прогностическую и предиктивную информацию [30]:

- люминальный А (LumA);
- люминальный В, HER2-отрицательный (LumB-);
- люминальный В, HER2-положительный (LumB+);
- HER2-положительный, не люминальный (HER2+);
- трижды негативный фенотип (triple negative breast cancer, TNBC, ТНРМЖ).

Учитывая данные подтипы РМЖ, обнаруживают, что мутация *BRCA1/2* имеет более частое сочетание с LumB- и TNBC. Причем, *BRCA1*-ассоциированный РМЖ при гормон-позитивном статусе имеет лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ. С другой стороны, пациенты с *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ имеют лучшую общую выживаемость, чем пациенты с ТНРМЖ, но с *BRCA1/2* отрицательным статусом [27, 31, 41, 43].

Распространенность *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ значительно превышает распространенность среди населения в целом и составляет 11-20%. [4, 15, 22]. ТНРМЖ на момент 2016 г. по данным J. Tsai et al. составил 24% вновь диагностированных случаев РМЖ, но S. Singh et al. продемонстрировали данные, что на момент 2018 года было зарегистрировано около 2088849 случаев ТНРМЖ, что сделало его самым распространенным раком среди женского населения во всем мире [41, 43].

Средняя выживаемость при ТНРМЖ составляет  $\approx 10,2$  месяца с точки зрения доступной в настоящее время терапии [19].

ТНРМЖ считается одним из агрессивных подтипов РМЖ при высокой химиочувствительности с высоким риском метастазирования в головной мозг и легкие [14, 24].

Данная форма РМЖ является продуктом нарушения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена, а также рецептора человеческого фактора роста 2 [25].

Исследование G. Palomba et al. (2014) по определению частоты выявления сочетания *BRCA*-мутаций с трижды негативным подтипом РМЖ показало, что данный подтип встречается значительно чаще при *BRCA*-ассоциированном РМЖ по сравнению со спорадическим РМЖ (14,3% и 2,1% соответственно;  $p=0,012$ ). Наличие ТНРМЖ было тесно связано с мутацией гена *BRCA1* на значимом уровне ( $p < 0,001$ ), тогда как с мутацией гена *BRCA2* не было обнаружено никакой связи ( $p = 0,837$ ) [35].

Крупнейшее исследование (Couch F. J. et al., 2015) по оценке распространенности мутаций *BRCA1/2* показывает, что пациенты с ТНРМЖ, независимо от возраста на момент постановки диагноза или семейного анамнеза по РМЖ, должны быть рассмотрены для молекулярно-генетического тестирования на наличие/отсутствие мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, т.к. при участии 1824 пациентов с ТНРМЖ от 14,6% до 20% пациентов с ТНРМЖ имели мутации в генах *BRCA1* (8,5%) и *BRCA2* (2,7%). Пациенты с *BRCA*-ассоциируемым ТНРМЖ были диагностированы в более раннем возрасте ( $p < 0,001$ ) и имели опухоли с более высокой степенью злокачественности ( $p = 0,01$ ) [31].

В других исследованиях частота мутаций *BRCA1/2* среди пациентов с ТНРМЖ колеблется от 9,4 до 18,2% [16, 17, 19, 40, 45, 49].

Мутации *BRCA2* чаще наблюдается при раке яичников (РЯ), однако при РМЖ достаточно часто встречается при LumB/HER2neu – отрицательном биологическом подтипе ( $p < 0,001$ ) [47].

### **1.3. Профилактические мероприятия у здоровых носительниц мутации *BRCA1/2***

#### **1.3.1. Скрининг**

В настоящее время наблюдается тенденция к оптимизации скрининга пациентов, имеющих носительство мутации *BRCA1/2*. Согласно текущим клиническим рекомендациям, для здоровых носителей мутации *BRCA1/2* скрининг включает следующее:

- магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез начиная с 25 лет, ежегодно;
- маммография, начиная с 30 лет, ежегодно;
- рекомендуются ежегодные интервалы скрининга, за исключением *BRCA1*, где следует рассматривать 6-месячный скрининг;
- если предполагается проведение полугодового скрининга, лучше всего этого можно достичь с помощью ежегодной МРТ, и, между ежегодными МРТ-исследованиями рассмотреть следующие визуализации:
  - у носителей 30-39 лет ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез с маммографией или без нее;
  - у носителей  $\geq 40$  лет маммография с УЗИ или без него.

МРТ молочных желез имеет более высокую чувствительность для более раннего выявления РМЖ у носителей мутации *BRCA1/2* с чувствительность до 97%, чем маммография.

Изучение визуализации и частоты обнаружения РМЖ у здоровых носителей *BRCA1/2* показало, что у носителей мутации *BRCA1* чаще развивались инвазивные карциномы с высокой степенью гистологической злокачественности, что предполагает развитие более агрессивных форм РМЖ.

При маммографическом исследовании подобные агрессивные опухоли труднее обнаружить из-за доброкачественного внешнего вида. У носителей мутации *BRCA2* чаще обнаруживались положительные по гормональным рецепторам опухоли с более низким уровнем гистологической злокачественности. Носители *BRCA2* с большей вероятностью также могут иметь либо только DCIS, либо развитие DCIS рядом с инвазивным компонентом и чаще имеют кальцификации при маммографическом исследовании.

Не следует недооценивать возможности маммографического скрининга у пациентов – носителей мутаций *BRCA1/2*, т.к. при мутации *BRCA2* при маммографии визуализируются микрокальцинаты в 89% случаев при гормон-позитивном РМЖ, однако при *BRCA1* из-за отсутствия кальцификации и более высокой частоты агрессивных опухолей, имеющих доброкачественные маммографические признаки, визуализация карцином остается затруднительной [28].

### **1.3.2. Профилактика: снижение рисков развития рака молочной железы**

На основании многочисленных исследований о подтверждено, что профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ у женщин – носителей *BRCA1/2* на 90% ( $p < 0,001$ ) [20, 38].

В голландском многоцентровом когортном исследовании сообщается, что более низкие показатели общей выживаемости и рак-специфической выживаемости от РМЖ наблюдаются среди носителей мутации *BRCA1*, которые отдали предпочтение билатеральной профилактической мастэктомии (1/6647, 0,2%), по сравнению с теми, кто выбрал динамическое наблюдение (20/11782, 1,7%).

Билатеральная профилактическая мастэктомия для носителей мутации *BRCA1* ассоциировалась с более высокой общей выживаемостью по сравнению с динамическим наблюдением: в данной группе ни один носитель мутации *BRCA2* не умер от рака молочной железы после проведенной профилактической билатеральной мастэктомии, в то время как в группе наблюдения отмечалось 7 смертей от РМЖ (7/7808, 0,9%) (рис. 1) [21].

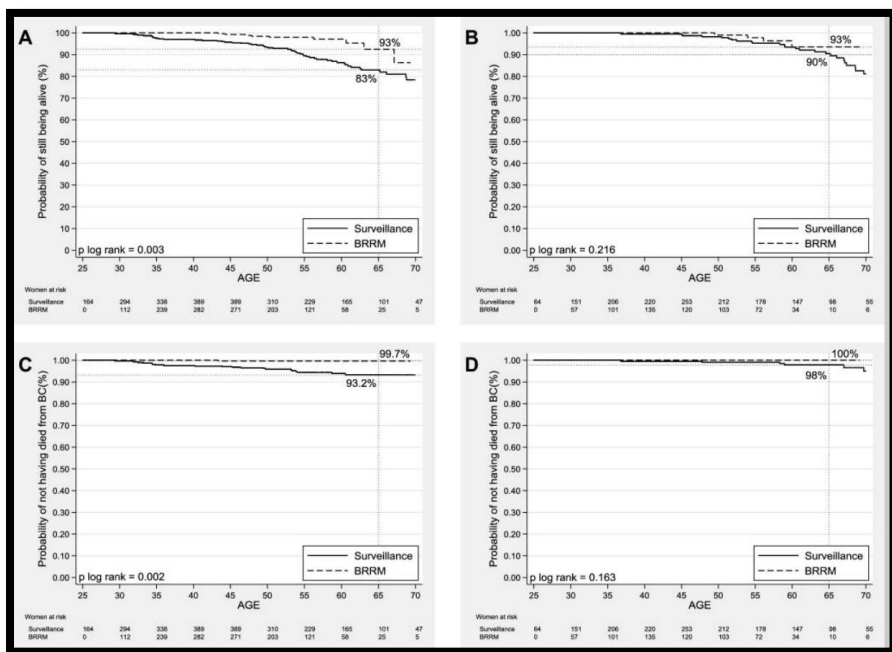


Рис. 1. Кривые общей выживаемости для носителей мутаций *BRCA1* (a) и *BRCA2* (b) и кривые выживаемости, специфичные для РМЖ, для носителей мутаций *BRCA1* (c) и *BRCA2* (d), выбравших билатеральную профилактическую мастэктомию, снижающую риск развития РМЖ, по сравнению с тем, кто выбрал динамическое наблюдение [Heemskerck-Gerritsen B. A. M., 2019].

На данном этапе развития профилактических мероприятий по снижению рисков развития РМЖ, ассоциированного с мутацией *BRCA1/2*, ученые пытаются доказать эффективность тамоксифена.

В исследовании NBAP-P1 применение тамоксифена приводило к снижению заболеваемости среди здоровых носителей *BRCA2* на 62%, т.к. данный вид мутации характерен для гормон-позитивного РМЖ.

Напротив, применение тамоксифена, начиная с возраста 35 лет и старше, не снижает заболеваемость РМЖ среди здоровых женщин с наследственными мутациями *BRCA1*, т.к. для этого вида мутации характерен трижды негативный фенотип РМЖ.

Тем не менее, некоторые аспекты действия тамоксифена, как препарата, снижающего риск развития РМЖ при нарушении функции генов *BRCA1/2*, до сих пор остаются неясными, что делает целесообразным дальнейшее изучение этого вопроса [26].

### **1.3.3. Лекарственное системное лечение пациентов – носительниц мутаций *BRCA1/2***

В настоящее время отмечается тенденция минимизации оперативного вмешательства и улучшение выживаемости у пациентов с *BRCA*-ассоциированным РМЖ. С этой целью пациентам с местно-распространенными формами РМЖ рекомендовано проведение неoadъювантного системного лечения (гормонотерапии, таргетной терапии или химиотерапии).

Отмечается, что дефицит функции *BRCA1/2* делает данный вид опухоли особо уязвимым к химиотерапевтическим средствам, повреждающим ДНК [42].

Предполагается, что пациенты – носители мутаций *BRCA1/2* с ТНРМЖ, в отличие от пациентов с люминальными подтипами, с большей вероятностью достигают полного патоморфологического регресса (pCR) после прохождения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), основанной на антрациклинах и препаратах таксанового ряда [7].

Антрациклины считаются одними из самых эффективных противоопухолевых препаратов. Механизм их цитотоксического действия заключается в интеркаляции между парами нуклеотидов ДНК, что вызывает нарушение ее матричных функций, и ингибировании топоизомеразы II, участвующей в процессах репликации и транскрипции [36].

Антрациклиновые агенты во всех внутриклеточных компартментах циклически подвергаются восстановлению и окислению до химически активных соединений, которые в присутствии кислорода начинают индуцировать образование свободных радикалов.

Возникающий при этом окислительный стресс оказывает повреждающее действие на липиды мембран, основания ДНК и транспортные белки. Известен факт, что антрациклины могут приводить опухолевые клетки к гибели не только путем апоптоза, но и посредством активации других типов запрограммированной гибели, включая иммуноопосредованную [9].

Паклитаксел – препарат таксанового ряда – имеет иной молекулярный эффект. Его действие заключается в усилении полимеризации тубулина и избыточном образовании микротрубочек.

Последующее их неправильное расположение приводит к остановке клеточного цикла (в фазах митоза G2 и M) и ингибированию опухолевого роста. Также важным моментом является способность таксанов увеличивать продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1), что обуславливает прямой цитотоксический эффект данной группы препаратов [46].

Наличие мутации генов *BRCA1/2* может оказывать негативное влияние на таксан-опосредованный апоптоз. По некоторым литературным данным у пациентов с мутацией гена *BRCA1* таксаны демонстрируют ограниченную эффективность химиотерапии [15].

В то же время в исследовании M. L. Burness et al. [7] сообщается о 2/25 (8%) случаях достижения pCR на фоне НАХТ паклитакселом у больших с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ.

Тем не менее, некоторые аспекты цитотоксического действия таксанов при нарушении функции генов *BRCA1/2* до сих пор остаются

неясными, что делает целесообразным дальнейшее изучение этого вопроса.

Активное применение препаратов платины при дефиците функции *BRCA1/2* вызывает особый интерес. Механизм действия данных препаратов заключается в способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение. Это, в свою очередь, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушенной ДНК-репарацией.

Показано, что добавление платинового агента к таксанам после проведенного курса антрациклинами у пациентов с мутациями *BRCA1/2* ассоциировано с более высокой частотой рCR, по сравнению со стандартным режимом НАХТ (58% (92/160) против 31% (49/158)). Кроме того, было установлено, что включение карбоплатина в стандартную схему НАХТ у пациенток с мутациями приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования [50].

Препараты платины могут быть применены как для пациентов с местнораспространенными формами РМЖ, так и для пациентов с метастатической формой РМЖ (мРМЖ) – носителей мутаций *BRCA1/2*. Однако, для мРМЖ возможно применение PARP-ингибиторов, которые посредством нарушения репарации одноцепочечных разрывов ДНК приводят к гибели опухолевые *BRCA1/2*-дефицитные клетки [10].

Ингибиторы PARP, а именно, олапариб и талазопариб были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для применения у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным/HER2неу-отрицательным статусом.

В частности, олапариб одобрен FDA для мРМЖ, а EMA одобрило применение данного препарата для лечения местнораспространенного/мРМЖ.

Талазопариб был одобрен FDA и EMA для местнораспространенного/мРМЖ [10, 12].



#### **1.4. Диспансерное наблюдение за пациентами с пролеченным *BRCA*-ассоциированным ранним и местнораспространенным раком молочной железы**

Рекомендуется с целью максимально раннего выявления местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы и их радикального лечения осуществлять диспансерное наблюдение пациентов с соблюдением следующего регламента:

- осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно;
- ежегодное выполнение двухсторонней (в случае органосохраняющей операции) или контралатеральной маммографии (врачами-радиологами) в сочетании с УЗИ регионарных зон и области послеоперационного рубца (врачами ультразвуковой диагностики);
- ежегодное выполнение МРТ молочных желез;
- ежегодное выполнение МРТ органов малого таза;
- ежегодно проводить осмотр врачом-гинекологом женщин с неудаленной маткой, получающих адъювантно тамоксифен, с целью выявления рака эндометрия.

## Глава 2. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: структура, функции кодируемых белков, клиническое значение мутаций

Классические опухолевые супрессоры – гены *BRCA1* и *BRCA2* – были идентифицированы в 1994-95 годах, но их роль на тот момент еще не была столь значимой.

Ген *BRCA1* локализуется на хромосоме 17q21, включает 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона и состоит из 1863 аминокислотных остатков.

Ген *BRCA2* локализуется на хромосоме 13q12-13, состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона, и содержит 3418 аминокислотных остатков.

Кодируемые обоими генами белки играют ключевую роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (перераспределения нуклеотидов, во время которого происходит обмен последовательностями между двумя гомологичными хромосомами) [33].

Процесс нарушения нормальной репарации двунитевых разрывов ДНК при потере их функциональной активности представлен на рисунке 2.

Вследствие ошибок репарации повреждений ДНК активизируются гены контроля клеточного цикла, которые отвечают за ингибирование дальнейшего роста клеток с возникшими генетическими аномалиями и индуцируют апоптоз.

При опухолевой трансформации избыточное накопление ошибок репарации приводит к генетической нестабильности и, как следствие, нарушениям регуляции клеточного цикла, дифференцировки клеток и апоптоза.



Рис. 2. Схема функционирования генов *BRCA1* и *BRCA2* и нарушений при потере их функциональной активности [Venkitaraman A. R., 2001].

Белок *BRCA1* участвует в сборке митотического веретена, дупликации центросом, контроле клеточного цикла и ремоделировании хроматина в местах двухцепочечных разрывов ДНК [32].

Регуляция активации остановки клеточного цикла как в S-, так и в G2/M-фазах клеточного цикла после повреждения ДНК является одной из доминирующих функций гена *BRCA1*.

Функция белка *BRCA2* заключается преимущественно в обеспечении ядерной локализации RAD51, который связывается с поврежденным участком ДНК и обеспечивает «обмен» (рекомбинацию)

между гомологичными хромосомами, поврежденным и неповрежденным участками ДНК [3].

При этом *BRCA2*, в отличие от *BRCA1*, связывается с RAD51 напрямую и регулирует положение этого белка в клетке (рис. 3) [44].

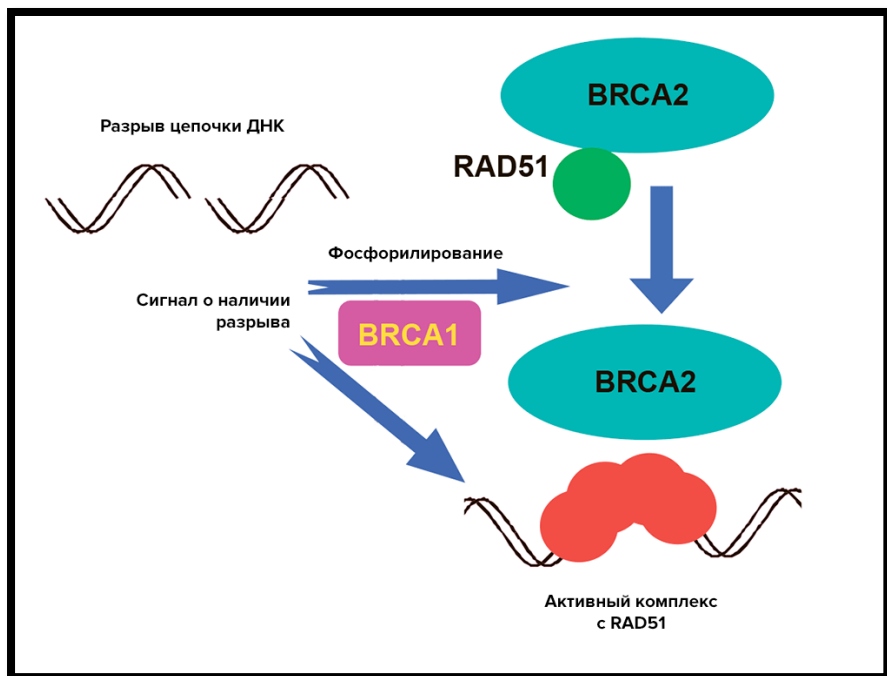


Рис. 3. Комплекс белков *BRCA1* и *BRCA2* с RAD51. Схема образования комплекса белков для репарации разрывов нити ДНК [Venkitaraman A. R., 2001].

При повреждении одной из копий *BRCA1/2* из-за наследственной мутации в клетках остается только одна интактная копия. Если и эта копия становится инактивированной вследствие соматической мутации – возникает неконтролируемый рост клеток и могут развиваться такие новообразования, как рак молочной железы (РМЖ), рак яичника (РЯ), рак поджелудочной железы (РПЖ) и т. д.

Онкопатология молочных желез, ассоциированная с мутацией гена *BRCA*, встречается намного чаще, нежели карциномы других локализаций, ассоциированные с аналогичной мутацией.

Отсюда возникает вопрос: почему?

Прежде чем ответить на него, необходимо вкратце напомнить нормальную анатомию молочных желез.

Проток молочной железы выстлан двумя слоями клеток: внутренний состоит из секреторного люминального эпителия и его клеток-предшественниц, а внешний – из стволовых и миоэпителиальных клеток.

Недавние исследования ткани молочной железы показали, что люминальные клетки имеют в два раза больше гипометилированных энхансеров транскрипции и примерно в четыре раза больше суммарной РНК [23], что обуславливает более активный, по сравнению с другими тканями, процесс транскрипции.

Процесс этот сопровождается раскручиванием цепей ДНК и синтезом РНК, в результате чего образуются R-петли, накопление которых за счет РНК-полимеразы II значительно выше в люминальных клетках в сравнении с другими тканями [48].

В тех случаях, когда РНК-полимераза II делает паузу на том или ином локусе, *BRCA1* связывается с различными факторами транскрипции и старается ограничить накопление R-петель на концах промоторов, тем самым сгоняя «засидевшуюся» на месте полимеразу.

Таким образом, при пониженной экспрессии *BRCA1* или нефункциональной форме белка происходит чрезмерное накопление R-петель, что в конечном итоге приводит к геномной нестабильности и способствует канцерогенезу (рис. 4).

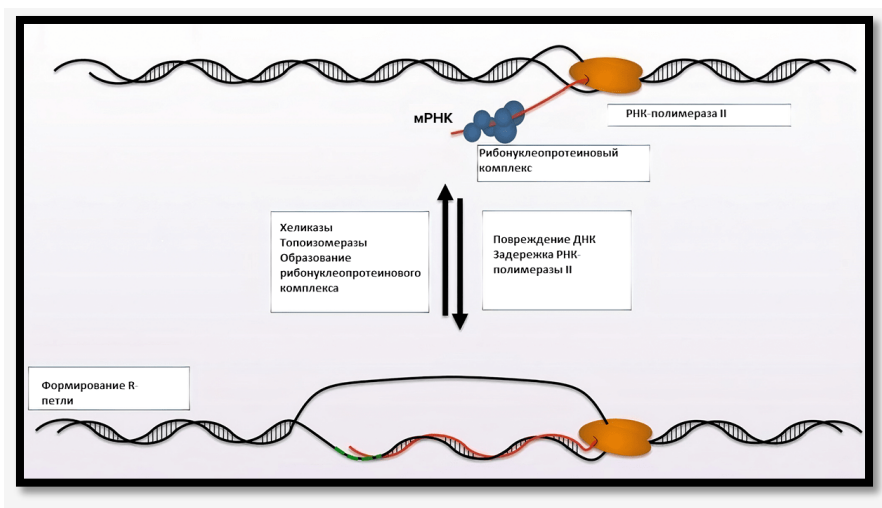


Рис. 4. Механизм образования R-петель [Venkitaraman A. R., 2001].

Очевидно, что гены *BRCA1* и *BRCA2* играют существенную роль в поддержании адекватной жизнедеятельности организма, и именно их несостоятельность выражается в формировании злокачественных новообразований. Рациональный подход, основанный на результатах *BRCA*-тестирования, может повысить эффективность не только ранней диагностики, но и лечения уже возникших *BRCA*-опосредованных злокачественных новообразований.

*А именно, информация о статусе мутаций BRCA1/2 полезна:*

- ✓ для определения категории пациентов, которым может быть показана терапия PARP-ингибиторами или платиносодержащими агентами, терапевтические эффекты которых основаны на индуцировании апоптоза в опухолевых клетках с нарушенной ДНК-репарацией [8, 30];
- ✓ при принятии решений об оптимизации оперативного лече-

- ния, в частности, выполнении профилактической мастэктомии, т.к. сохраняется высокий риск развития контралатерального РМЖ [39];
- ✓ при принятии решений о профилактических мероприятиях, в частности, диагностических, т.к. *BRCA*-индуцированные карциномы обладают особым гистологическим строением, которое мало отличается по уровню рентгенологической контрастности от нормальных тканей (напр., женщинам-носительницам мутации рекомендовано проведение МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием помимо маммографического контроля);
  - ✓ для выяснения вопроса о носительстве мутаций ближайшими родственниками пациента и создания индивидуального скрининга.

### Глава 3.

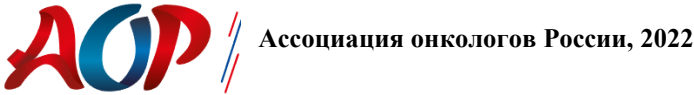
## Критерии включения в программу генетического тестирования

Критерии включения в группы риска, подлежащие генетическому тестированию с целью подтверждения/исключения наследственной формы РМЖ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах.

Анализ текущих рекомендаций представлен в таблице 2.

Таблица 2

Критерии включения в программу генетического тестирования  
согласно различным рекомендациям  
[оригинальная таблица]

	
Критерии включения	Примечания
<ul style="list-style-type: none"> <li>– женщины с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте <math>\leq 50</math> лет, РЯ или маточных труб, РПЖ, РМЖ у мужчин, метастатического рака предстательной железы);</li> <li>– женщины с подтвержденным РМЖ в возрасте <math>&lt; 60</math> лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;</li> <li>– первично-множественной РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контралатеральной молочной железы, РЯ или маточных труб, РПЖ);</li> <li>– РМЖ у мужчин.</li> </ul>	<p><i>Пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не выявлены частые наследственные мутации, следует направлять на расширенное исследование герминальных и/или соматических мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS).</i></p>





Критерии включения	Примечания
<ul style="list-style-type: none"><li>– РМЖ в возрасте <math>\leq 45</math> лет;</li><li>– РМЖ с тройным негативным фенотипом;</li><li>– второй (синхронный или метасинхронный) РМЖ в любом возрасте;</li><li>– первично множественный рак: РМЖ + эпителиальный РЯ (включая рак маточных труб и первичный рак брюшины) или экзокринный РПЖ в любом возрасте;</li><li>– РМЖ у мужчин в любом возрасте;</li><li>– отягощенный семейный анамнез:<ul style="list-style-type: none"><li>• наличие у кровных родственников 1-2 степени родства РМЖ в возрасте <math>\leq 50</math> лет, РЯ, РПЖ, рака предстательной железы, РМЖ у мужчин;</li><li>• наличие у кровных родственников герминальных мутаций <i>BRCA1/2</i>;</li><li>• неизвестный семейный анамнез у больных РМЖ в возрасте 46-50 лет</li></ul></li></ul>	<p><i>Достаточно наличие одного фактора</i></p> <p><i>Больным с данными факторами при отсутствии мутаций <i>BRCA1/2</i> по данным ПЦР показано выполнение высокопроизводительного секвенирования (NGS) при наличии такой возможности.</i></p> <p><i>Для лиц неславянской этнической группы предпочтительным методом определения мутаций <i>BRCA</i> является высокопроизводительное секвенирование (NGS) при наличии такой возможности.</i></p>



National Comprehensive Cancer Network®

### NCCN Guidelines Version 3.2023 Hereditary Cancer Testing Criteria

критерии тестирования генов предрасположенности к раку молочной железы высокой пенетрантности (в частности, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* и *TP53*)

#### Критерии включения

- Индивидуальный анамнез:
  - Возраст  $\leq 50$  лет

- В любом возрасте:
  - Помощь в назначении препаратов
    - для оказания помощи в принятии решений о системном лечении с использованием ингибиторов PARP при метастатическом РМЖ (см. Рекомендации NCCN по лечению рака молочной железы)
    - для оказания помощи в принятии решения об адъювантном лечении олапарибом пациентов высокого риска с HER2-негативным РМЖ
  - Патология/Гистологический подтип
    - ТНРМЖ
    - множественные первичные формы РМЖ (синхронные или метасинхронные)
    - дольковый РМЖ с личным или семейным анамнезом диффузного рака желудка
  - РМЖ у мужчин
  - Родословная: принадлежность к евреям-ашкенази
  - Онкологически отягощенный семейный анамнез:
    - $\geq 1$  близкий кровный родственник с ЛЮБЫМ:
      - РМЖ в возрасте  $\leq 50$  лет
      - РМЖ у мужчин
      - РЯ
      - РПЖ
      - рак предстательной железы с метастазами, группа высокого или очень высокого риска
    - $\geq 3$  близких кровных родственников с диагнозом РМЖ
    - $\geq 2$  близких кровных родственников с РМЖ или РПЖ (любой степени)

*Противопоказания к проведению генетического тестирования*

Единственным противопоказанием к проведению медико-генетического консультирования является отказ пациента.

## Глава 4. Способы определения мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*

Для качественного оказания помощи пациентам с вероятным наследственным заболеванием рекомендовано определение статуса мутации *BRCA1* и *BRCA2* с обязательной консультацией клинического генетика (см. приложение).

Молекулярно-генетическое исследование проводится из образцов цельной периферической крови в объеме 5 мл, взятой в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (пробирка с фиолетовой крышкой).

Исследование включает 8 показателей и позволяет определить аллельные варианты: *BRCA1* (мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA) и *BRCA2* (мутация 6174delT).

К наиболее распространенным методам детекции генетических нарушений можно отнести полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени и секвенирование ДНК.

### 4.1. Полимеразная цепная реакция

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – это метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК) в биологическом материале (пробе).

Существует два варианта проведения ПЦР: классический и в режиме реального времени (real-time) (табл. 4).

Для проведения исследования в режиме real-time необходимы ПЦР-амплификаторы с детекцией результатов в режиме реального времени (приборы серии «ДТ» производства ООО «НПО ДНК-Технология»): «ДТлайт», «ДТпрайм» и «ДТ-96» (для «ДТ-322» функция контроля количества ДНК в каждой пробирке не поддерживается) (рис. 5).

Сравнительный анализ классической версии проведения ПЦР  
и ПЦР в режиме реального времени

[оригинальная таблица]

ПЦР, классическая версия	ПЦР в режиме реального времени
<ul style="list-style-type: none"> <li>– основана на детекции продукта путем гель-электрофореза;</li> <li>– возможен только качественный анализ;</li> <li>– долгий временной промежуток проведения теста;</li> <li>– для проведения гель-электрофореза необходимо взять часть ПЦР-продукта, открыв пробирку с амплификатом, что повышает опасность получения ложноположительных результатов вследствие контаминации (загрязнения) продуктами предыдущих реакций.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– основана на применении флуоресцентных красителей или флуоресцентно-меченых проб;</li> <li>– возможен качественный и количественный анализ (напр., детекция амплификаций или измерение экспрессии генов);</li> <li>– автоматическая выдача результата [оценка результатов основана на повышении уровня флуоресценции и проводится на компьютере (2-2,5 часа – равно времени осуществления самой реакции)];</li> <li>– анализ проводится в один этап без дополнительных манипуляций с амплификатом, что позволяет минимизировать опасность получения ложноположительных результатов вследствие контаминации (загрязнения) продуктами предыдущих реакций.</li> </ul>



«ДТпрайм»

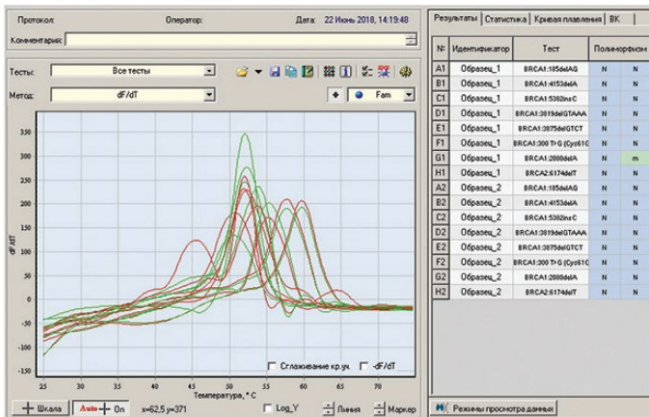


«ДТлайт»

Рис. 5. Приборы серии «ДТ» производства компании «ДНК-Технология» [оригинальный рисунок].

Программа выдает в удобной и наглядной форме результаты для анализа данных врачами-лабораторными генетиками (рис. 6).

А



Б

### Определение генетической предрасположенности к BRCA-ассоциированному раку молочной железы и яичников

Дата  
Номер пробирки  
Ф.И.О. пациента  
Пол  
Возраст  
Организация  
Врач  
Примечание

22 Июнь 2018, 14:19:48

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца: Образец\_1

№	Название исследования	Генотип	Характеристика
1	BRCA1:185delAG (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
2	BRCA1:4153delA (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
3	BRCA1:5382insC (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
4	BRCA1:3819delGTAAA (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
5	BRCA1:3875delGTCT (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
6	BRCA1:300 T>G (Cys1Gly) (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/N	Норма
7	BRCA1:2080delA (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 1)	N/m	требует внимания
8	BRCA2:6174delT (ген, ассоциированный с раком молочной железы и яичников 2)	N/N	Норма

#### Заключение:

Обнаружена делеция 2080delA в гене BRCA1 в гетерозиготном состоянии.

Мутаций в гене BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300 T>G (Cys1Gly)), BRCA2 (6174delT) не обнаружено.

Необходимо обратиться к врачу маммологу-онкологу или в специализированные онкологические центры для выбора индивидуальной схемы наблюдения и лечения.

Исследование выполнил

Дата  
Подпись

Рис. 6. Результаты анализа в формате Rt (приборы серии «ДТ») [оригинальный рисунок]: А – анализ оптических измерений (канал Fam); Б – бланки выдачи результатов.

## 4.2. Секвенирование нового поколения

Появление метода секвенирования нового поколения (NGS, Next Generation Sequencing; massive parallel sequencing) позволило значительно ускорить и удешевить процесс определения последовательности миллионов коротких фрагментов ДНК с последующей «сборкой» генома.

В настоящее время компания Illumina производит несколько систем для генетического анализа различной производительности [MiSeq (рис. 7), NextSeq, HiSeq].

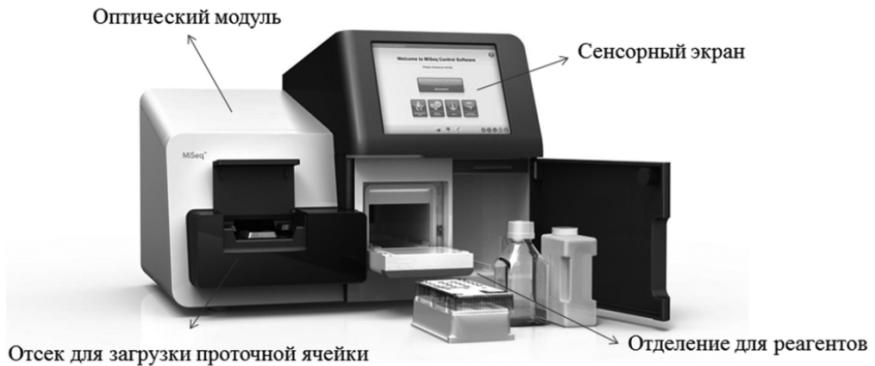


Рис. 7. Система секвенирования нового поколения MiSeq (Illumina) [оригинальный рисунок].

Методика секвенирования, предложенная Illumina, основана на принципе мостиковой ПЦР (bridge PCR) на твердой фазе и использовании флуоресцентно-меченых терминирующих нуклеотидов. В каждом цикле секвенирования встраивается меченый флюорофором нуклеотид с блокатором (химической группой, которая препятствует присоединению следующего нуклеотида).

Флуорофор под действием лазера приходит в возбужденное со-

стояние, и флуоресценция регистрируется специальной камерой. После детекции флюорофор и блокатор ферментативно отщепляются, и цикл начинается заново. Полученные данные флюоресценции анализируются внешним контролирующим компьютером и управляющим программным обеспечением и переводятся в последовательность ДНК.

Данный процесс характеризуется исключительной простотой и реализуется в одном инструменте все этапы секвенирования: клональную амплификацию, секвенирование и биоинформатический анализ данных.

## Заключение

Прогностическая ценность определения мутации *BRCA1* и *BRCA2* достаточно велика. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития *BRCA*-ассоциированного РМЖ помогает подобрать оптимальную диагностику и терапию для пациентов с данной онкопатологией, а также применить профилактические мероприятия по снижению риска развития РМЖ.

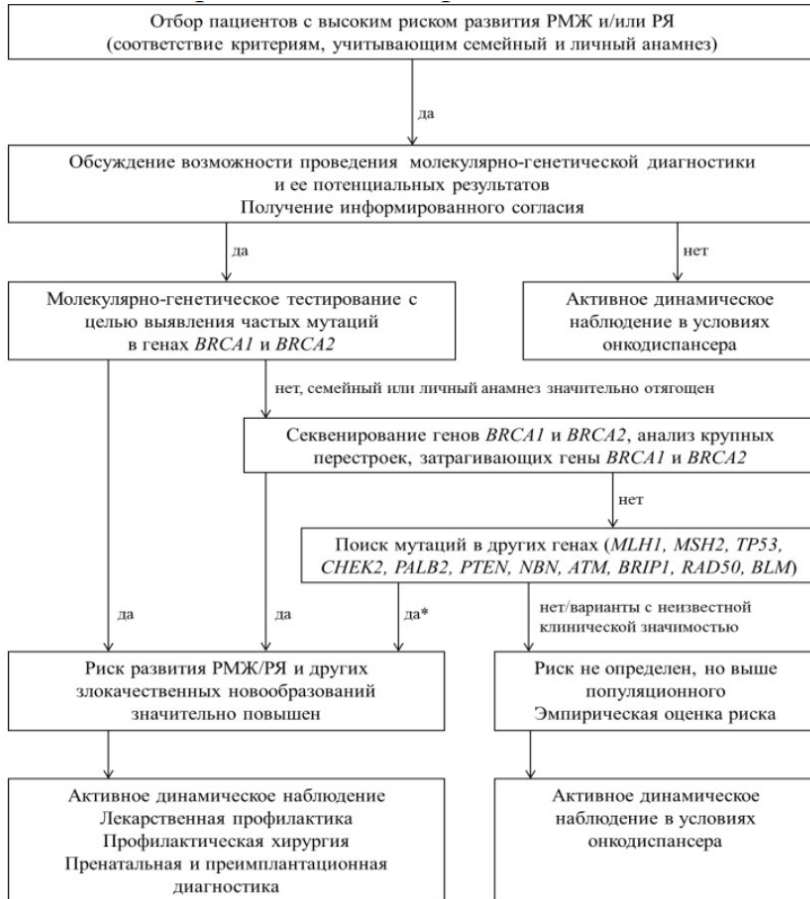
К сожалению, при выявлении *BRCA*-мутаций до сих пор велика вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов вследствие того, что в клинических лабораториях чаще всего определяют наиболее частые мутации и не учитывают этническую предрасположенность.

Однако при правильном сборе анамнеза врач-клиницист обязан направить пациента на медико-генетическое консультирование для возможного проведения секвенирования нового поколения (*next generation sequencing*, NGS), метода, который в последнее время набирает все большую популярность в клиническом тестировании. Благодаря данному анализу стало возможным проанализировать полную последовательность генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также других генов, участвующих в репарации ДНК.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению мутации *BRCA1* и *BRCA2* как предиктора ответа на системное лечение у пациентов с РМЖ и РЯ.



## Тактика медико-генетического консультирования с проведением молекулярно-генетической диагностики



\*Риск развития злокачественных новообразований и программы профилактики и лечения определяются индивидуально совместно со специалистом-генетиком в зависимости от конкретного генетического дефекта и особенностей клинической и семейной ситуации

## Контрольные вопросы

1. Распространение патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.
2. Общая характеристика генов *BRCA1* и *BRCA2*.
3. Характерные отличия генов *BRCA1* и *BRCA2*.
4. Влияние мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* на развитие РМЖ.
5. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ.
6. *BRCA1*-ассоциированный ТНПМЖ: общая характеристика.
7. *BRCA1*-ассоциированный ТНПМЖ: механизм развития.
8. *BRCA2*-ассоциированный РМЖ: общая характеристика.
9. Скрининг здоровых носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.
10. МРТ молочных желез как компонент комплексного обследования молочных желез у здоровых носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.
11. Маммография как компонент комплексного обследования молочных желез у здоровых носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.
12. УЗИ молочных желез как компонент комплексного обследования молочных желез у здоровых носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2*.
13. Профилактические мероприятия по снижению риска развития РМЖ.
14. Профилактическая мастэктомия как предиктор снижения риска развития РМЖ.
15. Профилактическая гормонотерапия как предиктор снижения риска развития РМЖ.
16. Системная терапия *BRCA*-ассоциированного РМЖ: роль антрациклинов.
17. Системная терапия *BRCA*-ассоциированного РМЖ: роль препаратов таксанового ряда.
18. Системная терапия *BRCA*-ассоциированного РМЖ: роль препаратов платины.
19. Системная терапия *BRCA*-ассоциированного РМЖ: роль ингибиторов PARP.
20. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: структура.

21. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: функции.
22. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: клиническое значение.
23. Механизм образования R-петель.
24. Критерии включения в панельно-генетическое тестирование: кому и когда показано?
25. Способы определения мутации *BRCA1* и *BRCA2*.
26. ПЦР как способ определения мутации *BRCA1* и *BRCA2*: классический вариант.
27. ПЦР как способ определения мутации *BRCA1* и *BRCA2*: в режиме реального времени.
28. NGS как способ определения мутации *BRCA1* и *BRCA2*.
29. Различия в способах определения мутации *BRCA1* и *BRCA2* между ПЦР- и NGS-диагностикой.
30. Противопоказание к проведению медико-генетического тестирования.

## Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Что активируется вследствие ошибок репарации повреждений ДНК?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гены контроля клеточного цикла	+
б	деление нормальных клеток	
в	ничего не активируется	

2. Правильно ли поступает врач, если основывается только на семейном анамнезе при утверждении плана профилактических мероприятий у конкретного пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да, можно сделать исключение, раз имеется положительный семейный онкоанамнез	
б	нет, для достоверного результата необходимо провести тестирование на наличие/отсутствие мутации с последующей консультацией генетика	+

3. Для чего необходимо знание о статусе мутации *BRCA1/2* для пациента с РМЖ?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	информация о статусе мутаций <i>BRCA1/2</i> позволяет определить категорию пациентов, которым может быть показана терапия PARP-ингибиторами или платиносодержащими агентами	+
б	информация о статусе мутаций <i>BRCA1/2</i> может быть полезна при принятии решений об отмене гормонотерапии	
в	информация о статусе мутаций <i>BRCA1/2</i> никак не влияет на планирование лечения у пациентов данной группы	
г	информация о статусе мутаций <i>BRCA1/2</i> может быть полезна при принятии решений об оптимизации оперативного лечения	+

4. Где локализуется ген *BRCA1*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на хромосоме 17q21	+
б	на хромосоме 13q12	
в	на хромосоме 18q21	
г	на хромосоме 13q22	

5. Где локализуется ген *BRCA2*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на хромосоме 17q21	
б	на хромосоме 13q12	+
в	на хромосоме 18q21	
г	на хромосоме 13q22	

6. За счет какого фермента происходит накопление R-цепей, играющих важную роль в канцерогенезе?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	<i>РНК-полимеразы I</i>	
б	<i>РНК-полимеразы II</i>	+
в	<i>ДНК-полимеразы I</i>	
г	<i>ДНК-полимеразы II</i>	

7. Какой факт является противопоказанием к проведению панельного генетического тестирования на наличие/отсутствие мутации *BRCA1/2*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	люминальный А подтип РМЖ	
б	густая кровь	
в	мутация BRAF	
г	отказ пациента	+

8. Является ли наличие у кровного родственника герминальной мутации *BRCA1/2* при отсутствии болезни показанием для выполнения панельного генетического тестирования на наличие/отсутствие мутации *BRCA1/2*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	+
б	нет	

9. Имеет ли смысл тестировать больных с РМЖ мужского пола на наличие/отсутствие мутации *BRCA1/2*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	необязательно	
б	обязательно	+
в	только при наличии семейного анамнеза	
г	только при отсутствии трижды негативного под-типа РМЖ	

10. Определение какой мутации оказывает важную роль в принятии решения о назначении олапариба в адьювантном режиме у пациентов с метастатической формой РМЖ?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	RAD51	
б	<i>BRCA 2</i>	
в	<i>BRCA 1</i>	+
г	<i>BRCA 1/2</i>	

11. Какой тест необходимо выполнить при подтвержденном РМЖ, при отрицательном ПЦР-тесте, с учетом наличия семейного анамнеза?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ПЦР	
б	NGS	+

12. Какой тест в первую очередь необходимо выполнить при подозрении на наследственную форму РМЖ?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ПЦР	+
б	NGS	

13. Нужно ли здоровым носителям мутации *BRCA1/2* проходить ультразвуковое исследование молочных желез?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	+
б	нет	

14. Какой подтип РМЖ чаще остальных сочетается с патологией мутации *BRCA1*?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	люминальный А подтип РМЖ	
б	люминальный В/HER2неу-отрицательный подтип РМЖ	
в	люминальный В/HER2неу-положительный подтип РМЖ	
г	трижды-негативный подтип РМЖ	+

15. Пациентка – носительница патогенной мутации *BRCA1/2* с РМЖ, имеющая сына и дочь, хочет выполнить тест на наличие/отсутствие мутации у обоих своих детей. Целесообразно ли это делать?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нет, патогенная мутация <i>BRCA1/2</i> передается через 1-2 поколения	
б	да, но определение патогенной мутации <i>BRCA1/2</i> нецелесообразно у детей мужского пола	
в	да, но определение патогенной мутации <i>BRCA1/2</i> целесообразно только у детей женского пола	
г	да, определение патогенной мутации <i>BRCA1/2</i> целесообразно у детей обоих полов при желании пациентки	+

16. Какая из разновидностей мутации гена *BRCA1* встречается на территории Российской Федерации?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5382insC (с.5266dupC)	+
б	1135insA	
в	1499insA	
г	3975delAGTG	

17. При наличии мутации *BRCA1/2* рекомендовано выполнение:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	МРТ молочных желез 1 раз в 3 месяца	
б	МРТ молочных желез 1 раз в 6 месяцев	
в	МРТ молочных желез 1 раз в год	+
г	маммография 1 раз в год	+

18. Действие какого препарата основывается на усилении полимеризации тубулина и избыточном образовании микротрубочек?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	
б	циклофосфамид	
в	препараты таксанового ряда	+
г	препараты платины	

19. Профилактическим мероприятием для снижения риска развития РМЖ у здоровых носителей мутации *BRCA1/2* является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	профилактическая билатеральная мастэктомия	+
б	эндокринотерапия	+
в	профилактическая односторонняя мастэктомия	

20. При маммографическом скрининге при носительстве мутации *BRCA2* мы можем выявить:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	микрокальцинаты	+
б	патологические образования	+



## Список литературы

1. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11 № 4. – С. 258-266.
2. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2009. – 281 с.
3. Поспехова Н. И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: дис. ... д-ра биол. наук. – Москва, 2011. – 260 с.
4. Anders C. A., Winer E. P., Ford J. M. PARP Inhibition: Targeted Therapy for Triple Negative Breast Cancer // Clin. Cancer Res. – 2010. – Vol. 16, № 19. – P. 4702-4710.
5. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 40. – P. 4975. doi:10.1097/MD.0000000000004975.
6. Bianchini G., Balko J. M., Mayer I. A., Sanders M. E., Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 13. – P. 674-690.
7. Burness M. L., Obeid E. I., Olopade O. I. Triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers with a complete radiologic response to neoadjuvant paclitaxel: a case report // Clin. Breast Cancer. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 155-158. doi:10.1016/j.clbc.2014.08.006.
8. Chai Y., Chen Y., Zhang D., Wei Y., Li Z., Li Q., Xu B. Homologous Recombination Deficiency (HRD) and BRCA 1/2 Gene Mutation for Predicting the Effect of Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Pers. Med. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 323. doi:10.3390/jpm12020323.
9. Copson E. R., Maishman T. C., Tapper W. J., Cutress R. I., Greville-Heygate S., Altman D. G., Eccles B., Gerty S., Durcan L. T., Jones L.,

Evans G., Thompson A. M., Pharoah P., Easton D. F., Dunning A. M., Hanby A., Lakhani S., Eeles R., Gilbert F. J., Hamed H., Hodgson S., Simmonds P., Stanton L., Eccles D. M. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 169-180. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4.

10. Cortesi L., Rugo H. S., Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer // *Target Oncol.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 255-282. doi:10.1007/s11523-021-00796-4.

11. Couch F. J., Hart S. N., Sharma P., Toland A. E., Wang X., Miron P., Olson J. E., Godwin A. K., Pankratz V. S., Olswold C., Slettedahl S., Hallberg E., Guidugli L., Davila J., Beckmann M. W., Janni W., Rack B., Ekici A., Slamon D. J., Konstantopoulou I., Fostira F., Vratimos A., Fountzilas G., Pelttari L. M., Tapper W. J., Durcan L., Cross S. S., Pilarski R., Shapiro C. L., Klemp J., Yao S., Garber J., Cox A., Brauch H., Ambrosone C., Nevanlinna H., Yannoukakos D., Slager S. L., Vachon C. M., Eccles D. M., Fasching P. A. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 304-311. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414.

12. De Vos M., Schreiber V., Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, № 2. – P. 137-146. doi:10.1016/j.bcp.2012.03.018.

13. DeSantis C., Ma J., Bryan L. et al. Breast cancer statistics 2013 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2014. – Vol. 64(1). – P. 52-62.

14. Geyer F., Pareja F., Weigelt B., Rakha E. et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and LowGrade Lesions // *Am. J. Pathol.* – 2017. – Vol.187, № 10. – P. 2139-2151.

15. Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N., Pusztai L., Nitz U., Harbeck N. Troinoi negativnyi rak molochnoi zhelezy - tekushchee sostoianie i budushchie napravleniia // *Enn. Onkol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1913-1927.

16. Gonzalez-Angulo A. M., Timms K. M., Liu S., Chen H., Litton J. K., Potter J., Lanchbury J. S., Stemke-Hale K., Hennessy B. T., Arun B. K., Hortobagyi G. N., Do K. A., Mills G. B., Meric-Bernstam F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1082-1089.

17. Gonzalez-Rivera M., Lobo M., Lopez-Tarruella S., Jerez Y., del Monte-Millan M., Massarrah T., Ramos-Medina R., Ocana I., Picornell A., Garzon S. S., Perez-Carbornero L., Garcia-Saenz J. A., Gomez H., Moreno F., Marquez-Rodas I., Fuentes H., Martin M. Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 156. – P. 507-515.

18. Hall J. M., Lee M. K., Newman B., Morrow J. E., Anderson L. A., Huey B. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 // *Science (New York, NY)*. – 1990. – Vol. 250, № 4988. – P. 1684-1689. doi: 10.1126/science.2270482.

19. Hartman A. R., Kaldate R. R., Sailer L. M., Painter L., Grier C. E., Endsley R. R., Griffin M., Hamilton S. A., Frye C. A., Silberman M. A., Wenstrup R. J., Sandbach J. F. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – P. 2787-2795.

20. Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 2. – P. 77 – 84. doi:10.1056/NEJM199901143400201.

21. Heemskerk-Gerritsen B. A. M., Jager A., Koppert L. B. et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2019. – Vol. 177, № 3. – P. 723-733. doi:10.1007/s10549-019-05345-2.

22. Hoyer J., Vasileiou G., Uebe S. et al. Addition of triple negativity of breast cancer as an indicator for germline mutations in predisposing genes increases sensitivity of clinical selection criteria // *BMC Cancer*. –

2018. – Vol. 18, № 1. – P. 926. doi:10.1186/s12885-018-4821-8.

23. Chiang H., Zhang X., Li J., Zhao X., Chen J. et al. BRCA1-associated R-loop affects transcription and differentiation in breast luminal epithelial cells. // *Nucleic Acids Research*. – 2019. – Vol. 47. – P. 5086-5099.

24. Jiang Y., Ma D., Suo C., Shi J., Xue M., Hu X., Xiao Y., Yu K.-D., Liu Y.-R., Yu Y., Zheng Y., Li X., Zhang C., Hu P., Zhang J., Hua Q., Zhang J., Hou W., Ren L., Bao D., Li B., Yang J., Yao L., Zuo W.-J., Zhao S., Gong Y., Ren Y.-X., Zhao Y.-X., Yang Y.-S., Niu Z., Cao Z.-G., Stover D. G., Verschraegen C., Kaklamani V., Daemen A., Benson J. R., Takabe K., Bai F., Li D.-Q., Wang P., Shi L., Huang W., Shao Z.-M.. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies // *Cancer Cell*. – 2019. – Vol. 35, № 3. – P. 428-440.

25. Khosravi-Shahi P., Cabezón-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies // *Asia Pac. J. Clin. Oncol*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 32-39.

26. King M. C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B. K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, № 18. – P. 2251-2256. doi:10.1001/jama.286.18.2251.

27. Kohler B. A., Sherman R. L., Howlader N., Jemal A., Ryerson A. B., Henry K. A. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/ethnicity, Poverty, and State // *J. Natl. Cancer Inst*. – 2015. – Vol. 107, №7. – P. 1 – 25. doi:10.1093/jnci/djv048

28. Krammer J., Pinker-Domenig K., Robson M. et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res. Treat*. – 2017. – Vol. 163, № 3. – P. 565-571. doi:10.1007/s10549-017-4198-4.

29. Lee E. H., Park S. K., Park B., Kim S. W., Lee M. H., Ahn S. H., Son B. H., Yoo K. Y., Kang D., Group K. R. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis // *Breast cancer research and treatment*. – 2010. – Vol. 122. – P. 11-25.

30. Li H., Liu Z. Y., Wu N., Chen Y. C., Cheng Q., Wang J. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications // *Mol. Cancer*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 107. doi:10.1186/s12943-020-01227-0.

31. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 134-147.

32. Melchor L., Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer // *Human Genetics*. – 2013. – Vol. 132, № 8. – P. 845-863.

33. Narod S. A., Foulkes W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 9. – P. 665-676.

34. Njiaju U. O., Olopade O. I. Genetic determinants of breast cancer risk: a review of current literature and issues pertaining to clinical application // *The Breast Journal*. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 436-442.

35. Palomba G., Budroni M., Olmeo N., Atzori F., Ionta M. T., Pisano M., Tanda F., Cossu A., Palmieri G. Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia // *Oncology letters*. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 948-952.

36. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R., Papa M., Dadiani M., Friedman N., Shabtai M., Zippel D., Gutman M., Golan T., Yosepovich A., Catane R., Modiano T., Kaufman B. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 157, № 1. – P. 157-165.

37. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Zlo-kachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i

smertnost'). – Moskva: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii. – 2022. –252 p.

38. Scheepens J. C., Veer L. V., Esserman L., Belkora J., Mukhtar R. A. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability // *Breast*. – 2021. – Vol. 56. – P. 61-69. doi:10.1016/j.breast.2021.02.003.

39. Scheepens J. C., Veer L. V., Esserman L., Belkora J., Mukhtar R. A. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability // *Breast*. – 2021. – Vol. 56. – P. 61-69. doi:10.1016/j.breast.2021.02.003.

40. Sharma P., Klemp J. R., Kimler B. F., Mahnken J. D., Geier L. J., Khan Q. J., Elia M., Connor C. S., McGinness M. K., Mammen J. M., Wagner J. L., Ward C., Ranallo L., Knight C. J., Stecklein S. R., Jensen R. A., Fabian C. J., Godwin A. K. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 145. – P. 707-714.

41. Singh S., Numan A., Agrawal N., Tambuwala M. M., Singh V., Kesharwani P. Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Revolutionization of Advanced Melanoma Care. // *Int. Immunopharmacology*. – 2020. – Vol. 83. – P. 106417. 10.1016/j.intimp.2020.106417.

42. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M. L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C. R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells // *Br. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 88, № 8. – P. 1285-1291. doi:10.1038/sj.bjc.6600859.

43. Tsai J., Bertoni D., Hernandez-Boussard T., Telli M. L., Wapnir I. L. Lymph Node Ratio Analysis after Neoadjuvant Chemotherapy Is Prognostic in Hormone Receptor-Positive and Triple-Negative Breast Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 3310-3316.

44. Venkitaraman A. R. Functions of *BRCA1* and *BRCA2* in the biological response to DNA damage // *J. Cell Sci.* – 2001. – Vol. 114. – P. 3591-3598.

45. Von Minckwitz G., Hahnen E., Fasching P. A., Hauke J., Schneeweiss A., Salat C., Rezai M., Blohmer J. U., Zahm D. M., Jackisch C., Gerber B., Klare P., Kummel S., Eidtmann H., Paepke S., Nekljudova V., Loibl S., Untch M., Schmutzler R. K. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1005.
46. Weaver B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells // *Mol. Biol. Cell.* – 2014. – Vol. 25, № 18. – P. 2677-2681. doi:10.1091/mbc.E14-04-0916.
47. Wong-Brown M. W., Meldrum C. J., Carpenter J. E., Clarke C. L., Narod S. A., Jakubowska A., Rudnicka H., Lubinski J., Scott R. J. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 150. – P. 71-80.
48. Zhang X., Chiang H., Wang Y., Zhang C., Smith S., Zhao X., Nair S., Michalek J., Jatoi I., Lautner M., Oliver B., Wang H., Petit A., Soler T., Brunet J., Mateo F., Pujana M. A., Poggi E., Chaldekas K., Isaacs C., Peshkin B. N., Ochoa O., Chedin F., Theoharis C., Sun L.-Z., Curiel T. J., Elledge R., Jin V. X., Hu Y., Li R. Attenuation of RNA polymerase II pausing mitigates BRCA1-associated R-loop accumulation and tumorigenesis // – 2017. – Vol. – P. 1-11.
49. Zhang J., Sun J., Chen J., Yao L., Ouyang T., Li J., Wang T., Fan Z., Fan T., Lin B., Xie Y. Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5,931 Chinese women with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 158. – P. 455-462.
50. Zhang J., Yao L., Liu Y., Ouyang T., Li J., Wang T., Fan Z., Fan T., Lin B., Xie Y. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer // *Int. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 148, № 4. – P. 941-949. doi:10.1002/ijc.33234.
51. Zhong Q., Peng H. L., Zhao X., Zhang L., Hwang W. T. Effects

of BRCA1-and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival. a meta-analysis // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – P. 211-220.

52. Zhu Y., Wu J., Zhang C., Sun S., Zhang J., Liu W., Huang J., Zhang Z. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 43. – P. 70113-70127. doi:10.18632/oncotarget.12158.

ISBN 978-5-6048249-4-8



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,  
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10  
E-mail: [artek-1@mail.ru](mailto:artek-1@mail.ru), т. +7(911) 239-25-32  
Подписано в печать 26.05.23  
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.