

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
МАРАТА ОСПАНОВА»

Айтмагамбетова М.А., Смагулова Г.А., Бекмухамбетов Е.Ж., Жексенова А.Н.,
Тухватшин Р.Р., Нургалиева Р.Е., Калдыбаева А.Т., Аманжолқызы А.

**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(Методическая рекомендация)



Актобе, 2020

УДК 618.19-006.6:575.1(076)

ББК 55.6я73

Г 34

Рецензенты:

1. Койшыбаев А.К. - к.м.н., доцент, руководитель кафедры онкологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова».

2. Кузденбаев М.С.- к.м.н., врач онколог ГККП на ПХВ «Клинико-диагностическая поликлиника № 4», г. Актобе

Методическая рекомендация «Генетическое консультирование у больных с раком молочной железы» М.А. Айтмагамбетова, Г.А. Смагулова, Е.Ж. Бекмухамбетов, А.Н. Жексенова, Р.Р. Тухватшин, Р.Е. Нургалиева, А.Т. Калдыбаева, А. Аманжолқызы. – Актобе. - 2020. – 26 стр.

ISBN 978-601-7311-90-2

Настоящая методическая рекомендация описывают современные данные по раку молочной железы у больных с мутациями в генах BRCA 1 и 2, диагностика, генетическое консультирование с учетом международных клинических рекомендации, адаптированное к системе здравоохранения Республики Казахстан. Методическая рекомендация предназначена для врачей онкологов, врачей резидентов и интернов.

УДК 618.19-006.6:575.1(076)

ISBN 978-601-7311-90-2

ББК 55.6я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Академическим советом НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» МЗ РК; Протокол заседания № 2 от 28 августа 2020 г.

© Айтмагамбетова М.А., Смагулова Г.А.,
Бекмухамбетов Е.Ж., Жексенова А.Н.,
Тухватшин Р.Р., Нургалиева Р.Е.,
Калдыбаева А.Т., Аманжолқызы А.,
2020

Содержание

Реферат	4
Сокращения.....	6
Введение	7
1. Герминальные мутации BRCA1 и BRCA2	8
2. Методы выделения мутации	10
3. Наследственный синдром рака молочной железы и яичников	11
4. Мутации основатели BRCA1 и BRCA2	12
5. Рекомендации по генетическому консультированию	15
Заключение	20
Литература	21

Реферат

В методической рекомендации рассматриваются современные вопросы генетического консультирования и тестирования у больных с раком молочной железы. Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных и самых летальных видов рака среди женщин. Заболеваемость раком молочной железы быстро растет во всем мире.

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного рака молочной железы, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, только 15% - 20% семейного рака молочной железы в значительной степени предрасполагают к мутациям BRCA1 и BRCA2, тогда как остальные 80% - 85% семейного риска связаны с другими известными и неизвестными генами предрасположенности к семье.

Молекулярная основа семейного рака начала выявляться с начала 1990-х годов благодаря передовым молекулярно-биологическим технологиям и подходу генетической связи. Некоторое количество затронутых семей унаследуют один аллель мутированного гена предрасположенности, называемого «мутация зародышевой линии», который скрыт в каждой клетке организма. В результате наследственные раковые заболевания характеризуются 1) ранним началом рака, часто моложе 50 лет на момент постановки диагноза по сравнению со средним возрастом 60 лет в общей популяции, 2) частыми синхронными и метакронными раками спектра, которые отражают множественные или последовательные соматические события, 3) семейная история рака через поколения, в которых типы рака соответствуют спектру опухоли синдрома, что подтверждается по данному клиническому случаю.

Генетическое консультирование и тестирование предлагает ряд преимуществ, как для пациентов, так и для их семей. Генетическое консультирование помогает женщинам принимать осознанные решения об их здоровье и лечении, улучшает знания о генетике рака, изменяет восприятие риска рака и уменьшает тревогу, связанную с раком. Рекомендации по генетическому консультированию были даны для трех основных популяций: лиц с семейным риском рака молочной железы, носители мутации в генах BRCA, а также те, у кого есть рак молочной железы и или личный анамнез данного заболевания.

Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) «Оценка генетического и семейного риска: молочная железа и яичники», (версия 1) были сосредоточены на содержании и структуре сессий генетического консультирования для тех, кто уже был идентифицирован как носители BRCA мутации и включали предоставление пациентам информации о профилактических вмешательствах, таких как мастэктомия, овариэктомия и лекарственная терапия, а также рекомендации по репродуктивному здоровью. Аналогичные рекомендации по содержанию сессий генетического консультирования были также изложены в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по профилактике и скринингу 2016г.

В данной методической рекомендации описаны собственные результаты исследования у больных с раком молочной железы в Актюбинской области. Выявлены часто встречаемые мутации BRCA1.

Методическая рекомендация разработаны сотрудниками кафедры онкологии, клинической фармакологии, патологической физиологии и нормальной физиологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова».

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

В настоящем рекомендации применены следующие сокращения:

IARC	- International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака)
PMЖ	- рак молочной железы
HPMЖ	- наследственный рак молочной железы
КЧКЭ	-конформационно-чувствительный капиллярный электрофорез
РЭ	- рецептор эстроген
РП	- рецептор прогестерон
ESMO	- Европейское общество медицинской онкологии
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network® (Национальная комплексная сеть по борьбе с раком)
ТНPMЖ	- Тройной негативный рак молочной железы
MPT	- магнитно-резонансная терапия

Введение

Рак молочной железы является самой распространенной формой рака у женщин и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. По оценкам International Agency for Research on Cancer (IARC) Breast Source: Globocan 2018, September в мире зарегистрировано 2088849 (11,6%) случаев рака молочной железы, смертность от которой составляет 626679 тыс. (6,6%). На лидирующем месте из стран по заболеванию рака молочной железы находится Австралия – 94,2%, на втором месте страны Западной Европы-92,6%, на третьем Северная Америка 84,8%. Заболеваемость населения Северной и Центральной Азии составляет-25,9% [2].

Рак молочной железы представляет собой сложную черту, определяемую как генетическими, так и негенетическими факторами и, в большинстве случаев, без четкого наследования [3]. Гены рака молочной железы BRCA1 и BRCA2 являются генами-супрессорами опухолей, мутации которых значительно увеличивают вероятность развития определенных типов эпителиальных злокачественных новообразований, а именно рака молочной железы и яичников [4]. Генетические или наследственные факторы, включая мутации BRCA 1 и 2, как было установлено, являются причиной от 5% до 10% случаев рака молочной железы в целом [5]. Нормальный риск развития рака в общей популяции составляет 12,5% для рака молочной железы у женщин, 0,1% для рака молочной железы у мужчин и от 1% до 2% для рака яичников [6].

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного РМЖ, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. В данной методической рекомендации показаны герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2*, основатели мутации, генетическое консультирование и рекомендации NCCN и ESMO с целью определения стратегии и тактики медико-генетического консультирования для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Данная методическая рекомендация предназначено для практикующих врачей онкологов, врачей-резидентов, интернов.

1. Герминальные мутации BRCA1 и BRCA2

Согласно эпидемиологическим исследованиям, только 15% - 20% семейного рака молочной железы в значительной степени предрасполагают к мутациям BRCA1 и BRCA2, тогда как остальные 80% - 85% семейного риска связаны с другими известными и неизвестными генами предрасположенности к семье [7]. В современном аспекте проблемы наследственный рак молочной железы (НРМЖ) наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Выделяют мутации в высокопенетрантных генах (*BRCA 1*, *BRCA 2*, *TP 53*) и в генах средней и низкой пенетрантности: *CHEK 2*, *PTEN*, *NBS 1*, *ATM*, *CDH 1*, *BRIP 1*, *STK 11*, *MLH 1*, *MSH 2*. Многие ученые отмечают, что мутации в генах низкой пенетрантности (*ATM*, *PTEN*) увеличивают индивидуальный риск развития НРМЖ в 2 раза, в генах средней пенетрантности (*CHEK 2*) от 2 до 5 раз, а мутации в генах высокой пенетрантности (*BRCA 1*, *TP 53*) *BRCA 2* повышают риск развития НРМЖ в 10 раз.

На сегодняшний день в научной литературе наиболее описаны высокопенетрантные гены *BRCA 1* и *BRCA 2*, играющие определенную роль при возникновении наследственного РМЖ [8,9,10].

BRCA 1 - ген был идентифицирован с помощью позиционного клонирования в 1994 г. исследователями Y. Miki, находится на длинном плече 17-й хромосомы. *BRCA 2* - ген был картирован на 13 q – хромосоме и выделен в 1995 г. исследователем S. Tavtigian. *BRCA 1* и *BRCA 2* гены являются супрессорными генами с аутосомно – доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. По данным научной литературы, в гене *BRCA 1* идентифицировано более 1536 различных мутаций и полиморфизмов, в гене *BRCA 2* около 1885, также зарегистрировано более 600 различных миссенс вариантов обоих генов [8]. Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы. Так, основную долю мутаций в гене *BRCA 1* во всем мире составляют: 185 delAG, 5382 insC, C61G, а в гене *BRCA 2*: 6174 delT, K3326X, 3036del4, 6503delTT [11].

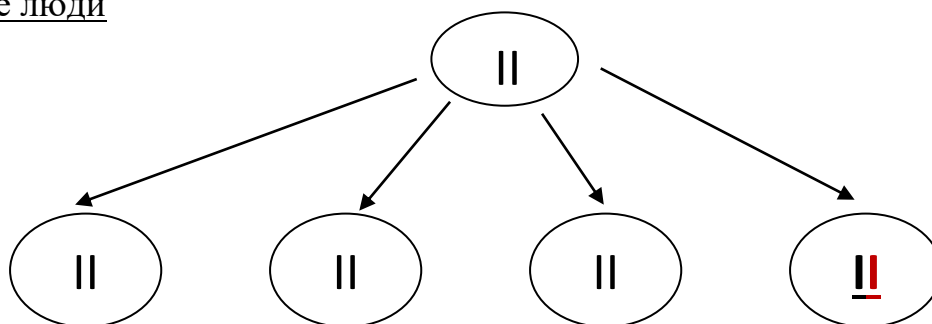
Тем не менее, люди, несущие мутации в любом *BRCA 1* или *BRCA 2* генов риск развития рака молочной железы составляет 47% - 87% и риск развития рака яичников 17% - 44%. Заболеваемость и связанный с ней риск развития рака к 70 годам для мутаций *BRCA1* и *BRCA2* перечислены ниже: **BRCA 1 мутация:** Ответственный за приблизительно 35% наследственного рака молочной железы;

Повышенный риск развития рака молочной железы в возрасте от 70 лет составляет 44% - 78%; Повышенный риск развития рака яичников в возрасте от 70 лет составляет 18% - 54%; Увеличение риска развития рака молочной железы у мужчин в возрасте от 70 лет 0,22 - 2,8%; **BRCA 2 мутация:** Ответственный за приблизительно 25% наследственного рака молочной железы; Повышенный риск развития рака молочной железы в возрасте от 70 лет составляет 31% - 56%; Повышенный риск развития рака яичников в возрасте от 70 лет составляет 2,4% - 19%; Увеличение риска развития рака молочной железы у мужчин в возрасте от 70 лет составляет 3,2% - 12% [12], [13].

Носители BRCA 1 имеют пожизненный риск развития 65 - 80%, а также 37 - 62% случаев развития рака молочной железы и рака яичников, соответственно, тогда как BRCA 2 носители мутаций имеют пожизненный риск 45 - 85% при раке молочной железы и 11 - 23% при раке яичников [14]. Женщины с раком молочной железы, диагностированным до 40 лет, имеют более высокую распространенность мутаций зародышевой линии BRCA 1 или BRCA 2, чем женщины с раком молочной железы, диагностированным в более старшем возрасте. Несколько узнаваемых гистологических характеристик были выявлены при раке молочной железы из исследований носителей мутации BRCA 1 и 2, которые принадлежат к множеству семей [15].

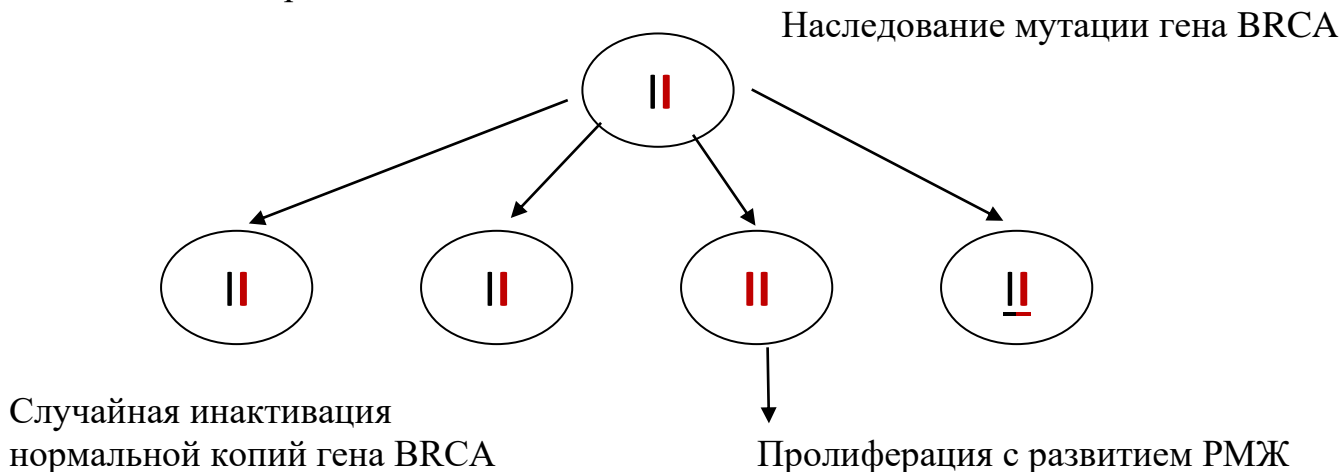
Механизм развития наследственного рака молочной железы

Здоровые люди



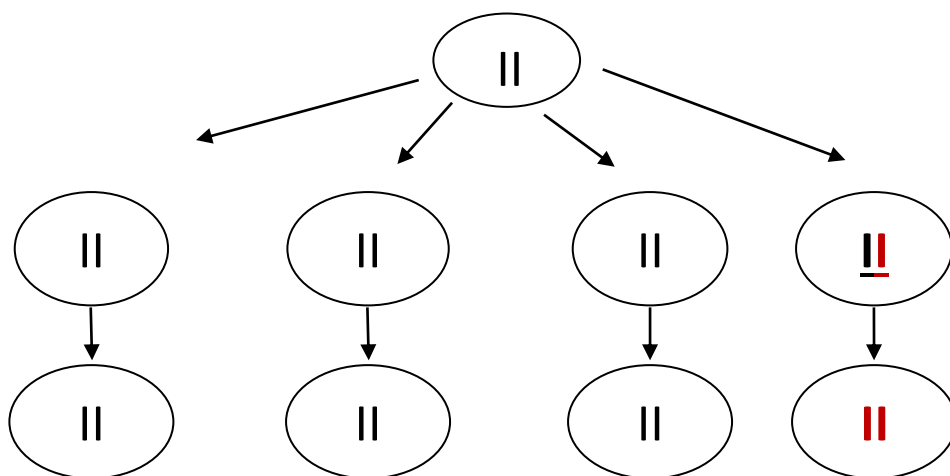
Случайная инактивация одной копий гена BRCA
Опухоль не развивается

Наследственный рак молочной железы



Чаще развивается опухоли в более молодом возрасте

Ненаследственный рак молочной железы



2. Методы выделения мутации

Следовательно, ранняя идентификация носителей важна для того, чтобы предложить пациентам и их семьям наиболее подходящий скрининг для наблюдения и профилактические, терапевтические или хирургические варианты [16]. Большинство известных мутаций BRCA1 и 2 представляют собой одиночные нуклеотидные замены или небольшие вставки и делеции (<https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>), легко обнаруживаемый методами

секвенирования ДНК. Однако, как правило, эти методы не способны идентифицировать большие геномные перестройки [17].

В последние годы исследование наследственного рака молочной железы представляет существенную проблему для генетически-диагностических лабораторий. В настоящее время полный экран состоит из сканирования мутаций кодирующих областей и фланкирующих интронных последовательностей 2 наследственных генов рака молочной железы: BRCA 1, который расположен в 17q21 и состоит из 5589 кодирующая последовательность распределенная по 22 экзонам [18] и BRCA 2 который находится в 13q12.3 и состоит из 10 257 кодирующей последовательности, распределенной по 26 экзонам [19].

Много различных методик предварительного скрининга было применено к генам рака молочной железы, включая денатурирующий градиентный гель-электрофорез [20], гетеродуплексный анализ [21], конформационно-чувствительный гель-электрофорез [22].

Последние достижения в области обнаружения мутаций и скрининга с высокой пропускной способностью, такие как анализ конформационно-чувствительный капиллярный электрофорез (КЧКЭ) [23], являются особенно многообещающими для быстрого, чувствительного, экономически эффективного и легко поддающегося анализу, для автоматизированного скрининга подходов для крупных генов, тогда как сниженная стоимость методов генотипирования предлагает доступный вариант целевого тестирования для предварительно определенного набора мутаций. Совсем недавно внедрение секвенирования следующего поколения снизило стоимость и повысило эффективность генетического тестирования, в то же время позволяя проводить оценку генных панелей [24].

3. Наследственный синдром рака молочной железы и яичников

Молекулярная основа семейного рака начала выявляться с начала 1990-х годов благодаря передовым молекулярно-биологическим технологиям и подходу генетической связи. Некоторое количество затронутых семей унаследуют один аллель мутированного гена предрасположенности, называемого «мутация зародышевой линии», который скрыт в каждой клетке организма.

Наследственные раковые заболевания характеризуются 1) ранним началом рака, часто моложе 50 лет на момент постановки диагноза по сравнению со средним возрастом 60 лет в общей популяции, 2) частыми синхронными и

метахронными раками спектра, которые отражают множественные или последовательные соматические события, 3) семейная история рака через поколения, в которых типы рака соответствуют спектру опухоли синдрома, что подтверждается по данному клиническому случаю [16].

Синдром наследственного рака молочной железы и яичников (СНРМЖ) возникает из-за патогенных мутаций зародышевой линии в BRCA 1 или BRCA 2, что связано с повышенным риском раннего рака молочной железы, а также рака яичников, предстательной железы и поджелудочной железы во всех этнических и расовых популяциях и наследственных в аутосомно-доминантном типе [25]. Присутствие синдрома наследственного рака в семье может быть идентифицировано по наличию близких родственников, у которых диагностирован рак молочной железы, яичников или других связанных раковых заболеваний, диагнозы пред менопаузального рака молочной железы (диагностированы в возрасте до 50 лет), множественные родственные раковые заболевания у индивидуума (такие как как рак молочной железы и яичников у одного человека), наличие рака молочной железы у мужчин и еврейское происхождение «ашкенази» [26].

Известный риск развития рака молочной железы у женщин включает мутацию BRCA 1 или BRCA 2, облучение грудной клетки до 30 лет, плотность молочной железы, биопсию молочной железы, семейный анамнез рака яичников или молочной железы, поздний паритет (возраст после 30 лет) или первичное бесплодие, раннюю менструацию (возраст до 12 лет) или поздняя менопауза (возраст после 55 лет), гормонозаместительная терапия, постменопаузальное ожирение, белая раса, употребление алкоголя и курение [27].

4. Мутации основателя BRCA 1 и BRCA 2

Частота мутаций BRCA 1 или BRCA 2 в общей популяции нечаста и встречается только у 1 из каждых 300-800 человек. В некоторых популяциях вероятность генетической мутации выше, чем в общей популяции. К ним относятся ашкеназские еврейские пациенты, пациенты мужского пола, у которых развивается рак молочной железы, и пациенты моложе 30 лет, у которых развивается рак молочной железы. Мутации основателя - это особые мутации, передаваемые между членами семьи, происходящими из одной и той же генетической линии. Специфические мутации, обнаруженные у членов еврейской

линии ашкенази, включают 185delAG и 5385insC в генах BRCA 1 и 6174delT в гене BRCA 2 со скоростью 1 к 40 [28].

Основатель BRCA 1 и BRCA 2 мутации также были обнаружены в нескольких европейских популяциях в Австрии, Словении, Италии, Франции, Испании, Португалии, Бельгии, Нидерландах (Голландии), Германии, Чехии, Словакии, Венгрии, Греции, Кипре, Дании, Швеции, Норвегии, Финляндии, Исландия, Великобритания, Ирландия, Польша, Латвия, Литва, Эстония, Беларусь и Россия [29].

Эффект основателя BRCA 1 и 2 у ашкеназских евреев очень хорошо описан. Около 10 миллионов ашкенази, живущих по всему миру, являются потомками предков из Восточной и Центральной Европы, таких как Польша, Литва, Беларусь, Германия, Венгрия, Украина и Россия. Наиболее хорошо охарактеризованы три основополагающие мутации: два в гене BRCA 1 с.68_69delAG (BIC: 185delAG) и с.5266dupC (BIC: 5382insC) и одна в BRCA 2 с.5946delT (BIC: 6174delT) [30]. Скрининг только для этих трех мутаций-основателей теперь является частью обычной клинической практики для евреев-ашкенази.

В Австрии соотношение мутаций BRCA 1 к мутациям BRCA 2 составляет 2:1. Существовали первоначальные сообщения о нескольких очевидно основополагающих мутациях BRCA 1 в Австрии [31], хотя они (с.181T> G (BIC: 300T> G / C61G), с.5266dupC, с.1687C> T (BIC: 1806C> T)) представляют часто встречаемые мутации, распространенные в других европейских странах.

В Словении было выявлено пять высоко рекуррентных специфических мутаций: четыре в гене BRCA 1 (с.1687C> T, с.181T> G, с.5266dupC, с.181T> (BIC: 300T> A)) и одна в гене BRCA 2 (с.7806-2A> G (BIC: IVS16-2A> G) [32]. Четыре мутации - основатели BRCA 1 (с.3228_3229delAG (BIC: 3347delAG), с.3285delA (BIC: 3404delA), с.1380dupA (BIC: 1499insA), с.5062_5064del3 (BIC: 5181delGTT) составили большую долю (73%) наследственного рака молочной железы и яичников в семьях, происходящих из Тосканы (Центральная Италия) области [33]. Во Франции географическая кластеризация в северо-восточной части очевидна для двух повторяющихся мутаций BRCA 1, что указывает на эффект основателя. На с.3481_3491del11 (BIC: 3600del11) в экзоне 11 приходится 37%, а нонсенс-мутация с.5128G> T (BIC: 5247G> T / Gly1710X) в экзоне 18 для 15% всех мутаций BRCA 1 и 2 в этой области (в целом 52%) [34].

В Испании пять мутаций в BRCA 1 и другие пять в генах BRCA 2 составляют приблизительно половину мутаций, обнаруженных в испанских

семьях. Конкретные мутации значительно различаются по частоте и географическому распределению.

Компиляция результатов теста BRCA из разных лабораторий показывает, что пять мутаций в гене BRCA 1 (с.68_69delAG, с.211A> G (BIC: 330A> G), с.5117G> A (BIC: 5236G> A), с. 5123C> A (BIC: 5242C> A), с.470_471delCT (BIC: 589_590delCT) составляют 46,6% и четырех мутаций в BRCA 2 (с.2808_2811del4 (BIC: 3036_3039del4), с.6629_6630delAA (BIC: с.68), с.9026_9030del5 (BIC: 9254-9258del5), с.9310_9311delAA (BIC: 9538delAA)) составляют 56,6% [35].

В Германии семь различных мутаций составили 28% BRCA 2 мутации и наиболее частые с.1813dupA (BIC: 2041insA), с.4478del4 (BIC: 4706del4) и с.9098dupA (BIC: 9326insA) были связаны с общими аллелями, что указывает на возможный эффект основателя [36].

В Польше на 3 наиболее распространенных мутации (с.5266dupC, с.181T> G и с.4035delA (BIC: 4154delA) приходится 91% (111/122) обнаруженных мутаций BRCA 1 и 86% всех обнаруженных мутаций в генах BRCA1 и 2. [37].

Вставки последовательности в BRCA 2 экзона 3 (с.156_157insAlu (BIC: 384insAlu) является основателем мутации португальского происхождения и составляет более одной четверти пагубных мутаций молочной железы и яичников семей рака в Северной и Центральной Португалии. Эта мутация вызывает пропуск экзона 3 BRCA 2 и является наиболее частой крупной перестройкой данной мутаций, описанной на сегодняшний день [38].

Несколько основополагающих мутаций в BRCA 1 и 2 были идентифицированы в Голландии [39], где существуют значительные региональные и культурные различия. BRCA 1 с.2685_2686delAA (BIC: 2804delAA) мутации основателя, вероятно, возникла около 32 поколений (~ 200 лет) назад.

В Чехии пять мутаций (BRCA 1: с.181T> G, с.5266dupC, с.3700_3704del5 (BIC: 3819del5) и BRCA2: с.7913_7917del5 (BIC: 8141del5) и с.8537_8538del2 (BIC: 8765delAG)) представляли 52% от всех мутации обнаружены в одной исследуемой популяции [40].

В греческой популяции четыре мутации BRCA 1 (с.5526dupC, с.5212G> A (BIC: 5331G> A / G1738R), с.5251C> T (BIC: 5370C> T / R1751X), с.5467G> A (BIC: 5586G> A), составляют 54% всех мутаций, обнаруженных в генах BRCA 1 и 2, и 73% мутаций в положительных семействах BRCA 1, тогда как остальные являются уникальными или низкочастотными мутациями, отражающими генетическую гетерогенность популяции.

Наиболее частая мутация BRCA 1 с.5526dupC составляет 31% выявленных у греческих семейных пациентов с раком молочной железы и яичников [41]. В финской популяции было идентифицировано по меньшей мере 13 повторяющихся мутаций BRCA1 и 2 с эффектом основателя (6 в BRCA1 и 7 в гене BRCA2), и они представляют большинство (около 84%) всех обнаруженных мутаций BRCA1 и 2 [42]. Наиболее распространенными мутациями BRCA 1 являются с.4097-2A> G (BIC: 4216-2A> G), с.3485delA (BIC: 3604delA), с.3626delT (BIC: 3745delT), с.4327C> T (BIC: 4446C). > T), с.2684del2 (BIC: 2803delAA) и с.5251C> T (BIC: 5370C> T). С.5266dupC также встречается относительно часто. В Латвии две мутации BRCA 1 (с.5266dupC и с.4035delA) составили более 80% всех мутаций, идентифицированных BRCA 1 [43]. В Литве на генные мутации BRCA 1 влияет значительный эффект основателя, который аналогичен тому, который сообщается в латвийской (балтийской) популяции [44]. Только в одном небольшом исследовании в Западной Беларуси, нацеленном на мутации BRCA 1, был выявлен тот же спектр 3 распространенных мутаций, что и в Польше 73% всех мутаций BRCA 1 [45]. В России является наиболее распространенная мутация гена BRCA 1 в с.5266dupC, включающая около 90% всех мутаций в данном гене [46].

5. Рекомендации по генетическому консультированию

За последние два десятилетия, с завершением проекта по геному человека, способность предлагать пациентам генетическое тестирование для выявления предрасположенности к раку стало доступным и ценным инструментом в оценке риска рака. В настоящее время идентифицировано более 100 генов, которые повышают риск развития рака [24], и описано более 50 наследственных раковых синдромов [47].

Генетическое консультирование и тестирование предлагает ряд преимуществ, как для пациентов, так и для их семей. Генетическое консультирование помогает женщинам принимать осознанные решения об их здоровье и лечении, улучшает знания о генетике рака, изменяет восприятие риска рака и уменьшает тревогу, связанную с раком [48,49].

Рекомендации по генетическому консультированию были даны для трех основных популяций: лиц с семейным риском РМЖ [50], носители мутации в генах BRCA [51,52], а также те, у кого есть РМЖ и или личный анамнез РМЖ. Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) Оценка генетического и семейного риска: молочная железа и яичники, (версия 1)

были сосредоточены на содержании и структуре сессий генетического консультирования для тех, кто уже был идентифицирован как носители *BRCA* мутации и включали предоставление пациентам информации о профилактических вмешательствах, таких как мастэктомия, овариэктомия и лекарственная терапия, а также рекомендации по репродуктивному здоровью [53].

Аналогичные рекомендации по содержанию сессий генетического консультирования были также изложены в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по профилактике и скринингу 2016 г. [54].

Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендует генетическое тестирование на *BRCA* пациентам, которые соответствуют одному из 7-и критериев (Таб.1), основанных на возрасте, типе рака молочной железы и семейном анамнезе рака. Решение о том, рекомендовать ли тестирование людям с онкологическим анамнезом, требует индивидуальной оценки риска и генетического консультирования. Если критерии NCCN соблюдены и пациент прошел соответствующее генетическое консультирование, можно рассмотреть возможность целевого тестирования на *BRCA* или мультигенного тестирования.

Таблица 1 - Критерии тестирования *BRCA1* и 2 у пациентов с РМЖ (Рекомендация NCCN).

1	Семейный анамнез известной мутации гена <i>BRCA1</i> и 2		История семьи
2	Диагноз рака молочной железы ≤ 45 лет		Юный возраст
3	Установлен диагноз: рак молочной железы ≤ 50 лет и дополнительный первичный рак молочной железы.		Рак с высоким риском
4	Диагноз: рак молочной железы ≤ 50 лет и...	Семейный анамнез одного из следующих: - близкий родственник с раком поджелудочной железы - близкий родственник с раком простаты Неизвестный или ограниченный семейный анамнез	История семьи
5	Диагноз рака молочной железы ≤ 60 лет с ТНРМЖ		Рак с высоким риском
6	В любом возрасте диагностирован рак молочной железы и...	Семейный анамнез одного из следующих: - близкий родственник с раком молочной железы, диагностированный в возрасте до 50 - близкий родственник с карциномой яичников	История семьи

		- близкий родственник с мужским раком груди - этническая принадлежность с более высокой частотой мутаций (например, еврей ашкенази)	
7	Личный анамнез рака груди у мужчин		Рак с высоким риском
National Comprehensive Cancer Network Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018, October 3, 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2017. [Accessed December 15, 2017]. Available from: https://www.nccn.org/			

Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (NCCN), объединяющая ведущие онкологические центры, разработала всеобъемлющий набор руководств по клинической практике, чтобы помочь практикующим врачам в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. В 2019 году Национальная комплексная сеть по борьбе с раком выпустила NCCN Руководства по клинической практике: генетическая и семейная оценка высокого риска: молочные железы и яичники, которые имеют мутацию в генах BRCA1 и 2 [55].

Таблица 2 - Руководства по клинической практике: генетическая и семейная оценка высокого риска: молочные железы и яичники, которые имеют мутацию в генах BRCA1 и 2

	Периодичность	Интервал	Возраст
Клиническое обследование молочных желез	Каждые 6–12 месяцев	В течение 2 года	Начиная с 25 лет
Ежегодный скрининг МРТ молочной железы (или маммография с учетом томосинтеза, только если МРТ недоступна)	Каждый год		Возраст 25–29 лет
Годовая маммография с учетом томосинтеза и МРТ-исследования груди с контрастом.	Каждый год		Возраст 30–75 лет
Профилактическая овариэктомия			В возрасте от 35 до 40 лет или после завершения родов.
УЗИ малого таза	Каждые 6 мес	Ежегодно	С 35 лет или на 5-10 лет раньше
Онкомаркер СА125	Каждые 6 мес	Ежегодно	С 35 лет или на 5-10 лет раньше
<i>NCCN Clinical practice guidelines: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. Version 2.2019</i>			

ESMO - ведущая профессиональная организация по медицинской онкологии созданная в Европе в 1975 году. В 2016 году выпустила обновленную версию руководства ESMO по профилактике и скрининге носителей мутации BRCA и других синдромов наследственного рака молочной железы и яичников (Таб. 3) [56].

Таблица 3 - Рекомендации ESMO по профилактике и скрининге носителей мутации BRCA

№		Уровень доказательств и оценка рекомендаций
1	Ежегодный скрининг МРТ с 25 лет с добавлением ежегодной маммографии с 30 лет	(II, A)
2	Если МРТ-скрининг недоступен, ежегодная маммография с 30 лет	(III, B)
3	Двусторонняя мастэктомия является наиболее эффективным методом снижения риска рака молочной железы среди носителей мутации BRCA 1 и 2	(III, B)
4	Для здоровых носителей мутации BRCA 1 и 2 после сальпингоофорэктомии безопасно использовать гормонозаместительную терапию для облегчения симптомов менопаузы	(III, B)
5	В результате преждевременной менопаузы необходимо регулярно контролировать здоровье костей, принимать профилактические меры и лечить любое снижение плотности костей в соответствии с клиническими показаниями	(1, A)
<i>Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening, Annals of Oncology, Volume 27, Issue suppl_5, September 2016, Pages v103–v110, https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327</i>		

Уровень доказательств и оценка рекомендаций [57].

При разработке методической рекомендации проведено исследование на генотипирование 278 пациентов с установленным диагнозом раком молочной железы в Медицинском центре НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» города Актобе. Период исследования составил 2 года (2018-2019гг.). Генетическое исследование – определение аллельных вариантов генов человека BRCA 1 (мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA), BRCA 2 (мутация 6174delT) с помощью набор реагентов «Онкогенетика» предназначенных для определения в препаратах ДНК человека, полученных из периферической

крови, аллельных вариантов генов, ассоциированных с риском развития онкопатологии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика) в режиме реального времени (Проба ГС-Генетика. ОнкоГенетика BRCA). Исследование проводился в научной молекулярно-генетической лаборатории на базе Научно- практическом центре НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова». Проект был одобрен местным медицинским этическим комитетом (номер одобрения: № 20 от 11.09.2017). Письменное информированное согласие было получено от всех субъектов исследования. Всего из исследованных 278 больных было выявлено 3 случая (Таб.4). Пациент №1, 31 год, раса азиатка (казашка), выявлено мутация в гене BRCA 1 5382insC, наследственный анамнез отягощен (отец умер от рака легкого, родная старшая сестра умерла от рака яичников).

Пациент №2, 68 лет, раса кавказка, выявлено мутация в гене BRCA 1 300T>G (Cys61Gly), наследственный анамнез не отягощен.

Пациент №3, 59 лет, раса кавказка, выявлено мутация в гене BRCA 1 5382insC, наследственность отягощена (мать и бабушка умерли от рака молочной железы).

Таблица 4 - Обнаруженные мутации BRCA ½ у больных с РМЖ

Вариант	N (278)	%, (95% ДИ)
BRCA 1		
5382insC	2	0,72 % (95% ДИ 0.27-1.71)
300T>G (Cys61Gly)	1	0,36% (95% ДИ 0.34-1.06)

Заключение

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных и самых летальных видов рака среди женщин. Женщины с патогенными мутациями в генах BRCA 1 и BRCA 2 имеют значительно повышенный риск развития рака молочной железы и яичников в течение своей жизни по сравнению с общей популяцией. Состояние характеризуется неполной пенетрантностью, то есть не у всех носителей мутаций развивается рак в течение их жизни. Кроме того, для тех носителей, у которых развивается рак, возраст начала демонстрирует большую, межиндивидуальную гетерогенность между семьями и даже внутри семей. Семьи с мутациями BRCA 1 и 2 характеризуются множественными пораженными родственниками и или случаями раннего появления рака. Поскольку рак молочной железы представляет собой генетически гетерогенное заболевание, то систематический поиск и выявление спектра мутаций в онкоассоциированных генах является основой разработки новых подходов к диагностике и лечению онкологических больных.

Генетическое консультирование и тестирование предлагает ряд преимуществ, как для пациентов, так и для их семей. Генетическое консультирование помогает женщинам принимать осознанные решения об их здоровье и лечении, улучшает знания о генетике рака, изменяет восприятие риска рака и уменьшает тревогу, связанную с раком.

Рекомендации по генетическому консультированию были даны для трех основных популяций: лиц с семейным риском РМЖ, носители мутации в генах BRCA, а также те, у кого есть РМЖ и или личный анамнез РМЖ. В данной методической рекомендации представлены рекомендации по генетическому консультированию Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) и в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).

Литература

1. Torre, L.A.; Islami, F.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global cancer in women: Burden and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017, 26, 444–457
2. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. International Agency for Research on Cancer (IARC). URL <http://gco.iarc.fr/today>. The Global Cancer Observatory- Aii Rights Reserved – September, 2018
3. Peto, J.; Mack, T.M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat. Genet.* 2000, 26, 411–414
4. Rosen EM, Pishvaian MJ. Targeting the BRCA1/2 tumor suppressors. *Curr Drug Targets.* 2014 Jan;15(1):17-31
5. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Jun 01;152(6):589-594
6. Palma M, Ristori E, Ricevuto E, Giannini G, Gulino A. BRCA1 and BRCA2: the genetic testing and the current management options for mutation carriers. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006 Jan;57(1):1-23
7. Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet.* 2003;33(Suppl):238–244
8. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA 1 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 467–71
9. Graeser M.K., Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutants. *J. Clin. Onco.* 2009; 27 (35): 25—30
10. Автомонов Д.е., Пароконная а.а., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; 1: 20—4.
11. Marchetty P., Di Ricco C.Z., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama . *Ann. Oncol.* 2004; 15(1): 127-34.
12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 May;72(5):1117-30

13. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007 Dec 05;99(23):1811-4
14. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):722–731
15. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer.* 1998;83(11):2335–2345
16. Wang, Q. Cancer predisposition genes: Molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: Examples of Lynch and HBOC syndromes. *Acta Pharmacol. Sin.* 2016, 37, 143–149
17. Kwong, A.; Chen, J.; Shin, V.Y.; Ho, J.C.; Law, F.B.; Au, C.H.; Chan, T.L.; Ma, E.S.; Ford, J.M. The importance of analysis of long-range rearrangement of BRCA1 and BRCA2 in genetic diagnosis of familial breast cancer. *Cancer Genet.* 2015, 208, 448–454
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71
19. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996;12:333-337
20. van der Hout AH, van den Ouweland AM, van der Luijt RB, Gille HJ, Bodmer D, Brüggewirth H, et al. A DGGE system for comprehensive mutation screening of BRCA1 and BRCA2: application in a Dutch cancer clinic setting. *Hum Mutat* 2006;27:654-666
21. Gayther SA, Harrington P, Russell P, Kharkevich G, Garkavtseva RF, Ponder BA. Rapid detection of regionally clustered germ-line BRCA1 mutations by multiplex heteroduplex analysis. UKCCCR Familial Ovarian Cancer Study Group. *Am J Hum Genet* 1996;58:451-456
22. Ganguly A. An update on conformation sensitive gel electrophoresis. *Hum Mutat* 2002;19:334-342
23. Interlaboratory diagnostic validation of conformation-sensitive capillary electrophoresis for mutation scanning. Mattocks CJ, Watkins G, Ward D,

- Janssens T, Bosgoed EA, van der Donk K, Ligtenberg MJ, Pot B, Theelen J, Cross NC, Scheffer H, Matthijs G *Clin Chem*. 2010 Apr; 56(4):593-602
24. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505:301–8
 25. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Sep 4, 1998
 26. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(3):141–169
 27. Review Clinical practice. Breast-cancer screening. Warner E *N Engl J Med*. 2011 Sep 15; 365(11):1025-32
 28. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E, Shohat M, Weber BL, Beller U, Lahad A, Halle D. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am. J. Hum. Genet*. 1997 May;60(5):1059-67
 29. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: Implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*. 2010;1:397–412
 30. Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, Tran T, McGuire P, Swensen J, Hampel H, Borgon P, Brown K, Skolnick M, Shattuck-Eidens D, Jhanwar S, Goldgar D, Offit K *Nat Genet*. 1996 May; 13(1):126-8
 31. BRCA1-related breast cancer in Austrian breast and ovarian cancer families: specific BRCA1 mutations and pathological characteristics. Wagner TM, Möslinger RA, Muhr D, Langbauer G, Hirtenlehner K, Concin H, Doeller W, Haid A, Lang AH, Mayer P, Ropp E, Kubista E, Amirimani B, Helbich T, Becherer A, Scheiner O, Breiteneder H, Borg A, Devilee P, Oefner P, Zielinski C *Int J Cancer*. 1998 Jul 29; 77(3):354-60
 32. Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families. Krajc M, Teugels E, Zgajnar J, Goelen G, Besic N, Novakovic S, Hocevar M, De Grève J *BMC Med Genet*. 2008 Sep 10; 9():83
 33. Founder mutations account for the majority of BRCA1-attributable hereditary breast/ovarian cancer cases in a population from Tuscany, Central Italy. Papi L,

- Putignano AL, Congregati C, Zanna I, Sera F, Morrone D, Falchetti M, Turco MR, Ottini L, Palli D, Genuardi M *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct; 117(3):497-504
34. BRCA1 testing in breast and/or ovarian cancer families from northeastern France identifies two common mutations with a founder effect. Muller D, Bonaiti-Pellié C, Abecassis J, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP *Fam Cancer.* 2004; 3(1):15-20
35. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, Vega A, Campos B, Rodríguez-López R, Velasco E, Chaves J, Díaz-Rubio E, Jesús Cruz J, Torres M, Esteban E, Cervantes A, Alonso C, San Román JM, González-Sarmiento R, Miner C, Carracedo A, Eugenia Armengod M, Caldés T, Benítez J, Baiget M *Hum Mutat.* 2003 Oct; 22(4):301-12
36. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. Meindl A, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Int J Cancer.* 2002 Feb 1; 97(4):472-80
37. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Grzybowska E, Mackiewicz A, Stawicka M, Bebenek M, Sorokin D, Fiszer-Maliszewska Ł, Haus O, Janiszewska H, Niepsuj S, Gózdź S, Zaremba L, Posmyk M, Płużańska M, Kilar E, Czudowska D, Waśko B, Miturski R, Kowalczyk JR, Urbański K, Szwiec M, Koc J, Debniak B, Rozmiarek A, Debniak T, Cybulski C, Kowalska E, Tołoczko-Grabarek A, Zajaczek S, Menkiszak J, Medrek K, Masojć B, Mierzejewski M, Narod SA, Lubiński J *Int J Cancer.* 2004 Jul 10; 110(5):683-6
38. Peixoto A, et al. The c.156_157insAlu BRCA2 rearrangement accounts for more than one-fourth of deleterious BRCA mutations in northern/central Portugal. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114:31–38. doi: 10.1007/s10549-008-9978-4
39. Zeegers MP, Poppel F, Vlietinck R, Spruijt L, Ostrer H. Founder mutations among the Dutch. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:591–600. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201151
40. Machackova E, et al. Spectrum and characterisation of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:140. doi: 10.1186/1471-2407-8-140
41. Greek BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum: two BRCA1 mutations account for half the carriers found among high-risk breast/ovarian cancer patients.

- Konstantopoulou I, Rampias T, Ladopoulou A, Koutsodontis G, Armaou S, Anagnostopoulos T, Nikolopoulos G, Kamakari S, Nounesis G, Stylianakis A, Karanikiotis C, Razis E, Gogas H, Keramopoulos A, Gaki V, Markopoulos C, Skarlos D, Pandis N, Bei T, Arzimanoglou I, Fountzilas G, Yannoukakos D *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Feb; 107(3):431-41
42. Sarantaus L, et al. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:757–763. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200529
43. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. Tikhomirova L, Sinicka O, Smite D, Eglitis J, Hodgson SV, Stengrevics A *Fam Cancer.* 2005; 4(2):77-84
44. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. Tikhomirova L, Sinicka O, Smite D, Eglitis J, Hodgson SV, Stengrevics A *Fam Cancer.* 2005; 4(2):77-84
45. Founder mutations in the BRCA1 gene in west Belarusian breast-ovarian cancer families. Oszurek O, Gorski B, Gronwald J, Prosolow Z, Uglanica K, Murinow A, Bobko I, Downar O, Zlobicz M, Norik D, Byrski T, Jakubowska A, Lubinski J *Clin Genet.* 2001 Dec; 60(6):470-1
46. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients. Sokolenko AP, Mitiushkina NV, Buslov KG, Bit-Sava EM, Iyevleva AG, Chekmariova EV, Kuligina ESh, Ulibina YM, Rozanov ME, Suspitsin EN, Matsko DE, Chagunava OL, Trofimov DY, Devilee P, Cornelisse C, Togo AV, Semiglazov VF, Imyanitov EN *Eur J Cancer.* 2006 Jul; 42(10):1380-4
47. Cancer.Gov. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/genetic-testing>
48. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkim BN, Halbert CH, DeMarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1823–9
49. Bowen DJ, Burke W, McTiernan A, Yasui Y, Anderson MR. Breast cancer risk counseling improves women's functioning. *Patient Educ Couns.* 2004;53:79–86
50. Cancer Australia [Internet] Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014. [Accessed January 5, 2018]. Available from: http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/gene_mutation/index.php.
51. Kreienberg R, Albert U-S, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A. Interdisciplinary GoR level III guidelines for the diagnosis, therapy and follow-up care of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(6):556–583

52. National Comprehensive Cancer Network Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018, October 3, 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2017. [Accessed December 15, 2017]. Available from: <https://www.nccn.org/>
53. National Comprehensive Cancer Network Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018, October 3, 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2017. [Accessed December 15, 2017]. Available from: <https://www.nccn.org/>
54. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v103-v110.
55. NCCN Clinical practice guidelines: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. Version 2.2019
56. S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, C. Sessa, J. Balmana, M. J. Cardoso, F. Gilbert, E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, September 2016, Pages v103–v110, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
57. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Бумага 60x84 1/16.

Усл.пл-18,31

Офсетная печать

Тираж: 200 экз.

Отпечатано в ТОО «Литера-А»

Г.Актобе, ул.Пацаева, 45

Тел.: 54-22-49