

ФБГУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

ПРОФИЛАКТИКА И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Е.Н. Имянитов

PREVENTION AND EARLY DETECTION OF HEREDITARY TUMORS

Е.Н. Имянитов

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, Ленинградская, д. 68. Тел.: 8 (812) 439-95-55; E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov

Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68. Phone: 8 (812) 439-95-55; E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

В работе приведены сведения об известных к настоящему времени наследственных опухолевых синдромах, представляющих из себя наиболее частую разновидность медико-генетической патологии. Проанализирован вклад наследственных опухолевых синдромов в общую онкологическую заболеваемость и смертность. Обсуждено влияние программ ранней диагностики опухолей у носителей патогенных мутаций на снижение смертности от наследственных злокачественных опухолей. Рассмотрена роль профилактических операций на снижение заболеваемости различными наследственными опухолями. Сделан вывод о том, что в настоящее время наблюдается значительный прогресс в деле оказания медицинской помощи пациентам с наследственными опухолевыми синдромами. Хотя диагностика наследственных раков существует не более четверти века, можно полагать, что прогресс в данной области здравоохранения уже позволил спасти десятки тысяч жизней.

Ключевые слова: наследственные злокачественные опухоли, гены наследственного рака, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, NBS1, BLM, профилактические операции в онкологии.

The article provides information about the currently known hereditary tumor syndromes represent a variety of the most frequent medical and genetic pathology. The contribution of hereditary cancer syndromes in total cancer incidence and mortality was analyzed. The influence of the programs of early diagnosis of tumors in carriers of pathogenic mutations on decrease of mortality from hereditary malignant tumors was discussed. The role of prophylactic operations to reduce the incidence of various hereditary tumors was studied. The conclusion is that there is now a significant progress in the provision of care for patients with hereditary tumor syndromes. Although the diagnosis of hereditary cancers, there is no more than a quarter century, it can be assumed that progress in the field of health has allowed to save tens of thousands of lives.

Keywords: hereditary cancers, hereditary cancer genes, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, NBS1, BLM, preventive surgery in oncology.

Данная работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744.

Введение

Наследственные опухолевые синдромы представляют из себя наиболее частую разновидность медико-генетической патологии: даже современный, относительно ограниченный уровень знаний и лабораторных тестов позволяет выявить потенциально значимые мутации примерно у 1–2% людей, считающих себя здоровыми. Под термином «наследственный опухолевый синдром» подразумевают состояние, при котором врожденный генетический дефект приводит к практически фатальному увеличению риска возникновения новообразования в определенном органе [1, 2].

Механизмы развития семейных раков вытекают из основополагающих закономерностей процесса злокачественной трансформации. Считается, что превращение нормальной клетки в опухолевую требует накопления нескольких нарушений в онкогенах или супрессорных генах. Примечательно, что всего лишь одно из подобных повреждений практически полностью компенсируется. Получается, что если одна «раковая» мутация унаследована от родителей и, следовательно, присутствует во всех клетках организма, то подобные индивидуумы до определенного момента остаются совершенно здоровыми. Однако, в отличие от остальных людей, «путь к раку» для носителей мутации становится короче: если обычной клетке для приобретения опухолевого фенотипа необходимо накопить 5–6 значимых мутаций, то в случае присутствия наследственного генного дефекта количество этих событий уменьшается до 4–5 (рис. 1).

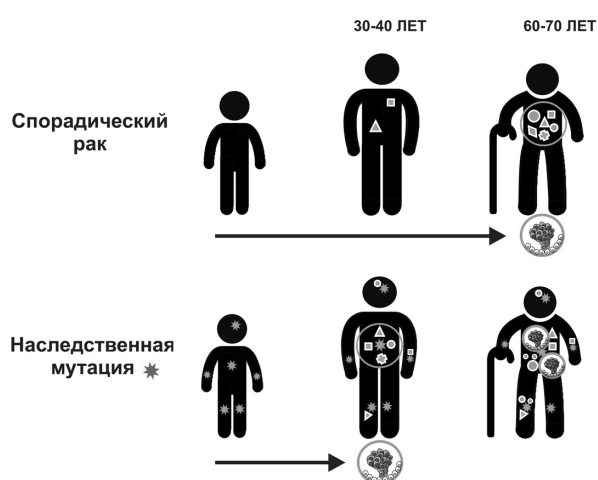


Рисунок 1. Механизм развития наследственных опухолевых синдромов

Именно с этим связана фатальность онкологического риска, сопряженная с носительством определенных генных дефектов [2].

Наследственные опухоли могут обладать определенными характеристиками, отличающими их от спорадических новообразований [2]. Как следует из

самой терминологии, многие пациенты с подобными заболеваниями сообщают о семейном онкологическом анамнезе. Тем не менее, именно с этим аспектом клинической манифестации наследственных опухолей связаны определенные трудности. Если мы остановим внимание на самом частом наследственном онкологическом заболевании – семейном синдроме рака молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) – то следует помнить, что упомянутые органы-мишени являются предметом полового диморфизма, т. е. они отсутствуют у мужчин. Соответственно, в странах с низкой рождаемостью и/или с историей недавних исторических потрясений около половины женщин с наследственным РМЖ/РЯ не имеют семейного онкологического анамнеза – это связано с тем, что патогенная мутация в 50% случаев передается по мужской линии, при этом не имеется никакой достоверной информации о здоровье взрослых родственниц отца [3, 4]. Таким образом, очень важно понимать, что отсутствие семейной истории злокачественных заболеваний ни в коем случае не исключает наличия у пациента или пациентки значимого генетического дефекта. Чрезвычайно необходимо помнить другие клинические признаки наследственных раков [2]. В частности, подобные больные часто страдают от первично-множественных опухолей – это является отражением фатальности онкологической предрасположенности, о которой говорилось ранее. Помимо этого, укорочение «пути к раку» приводит к тому, что наследственные опухоли, как правило, проявляют себя в относительно молодом возрасте. В основе патогенеза наследственных новообразований лежат достаточно дискретные события – именно поэтому некоторые разновидности семейных опухолей обладают определенными гистологическими и иммуногистохимическими особенностями; в качестве примера можно привести отсутствие рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 в BRCA1-ассоциированных РМЖ или преобладание медуллярного рака щитовидной железы у носительниц мутаций в гене RET.

Вклад наследственных опухолевых синдромов в онкологическую заболеваемость и смертность

Почти исчерпывающее решение проблемы основных наследственных опухолевых синдромов представляется наиболее очевидным практическим достижением молекулярной онкологии. Действительно, в развитых странах диагностика большинства разновидностей семейных раков является рутинным компонентом медицинской помощи. Соответственно, появилась возможность выявлять носителей «раковых» мутаций задолго до первой манифестации наследственной патологии и, по возможности, использовать значительный арсенал диагностических и превентивных мер. Представим, что мы выявили

всех носителей «раковых» генов и добились того, что никто из них не заболел и/или не скончался от злокачественного заболевания. Как это повлияет на популяционные показатели онкологической заболеваемости и смертности?

Следует сразу оговориться, что вклад наследственных мутаций в структуру онкологической летальности напрямую никогда не изучался – для этого необходимо выполнять систематическое генетическое тестирование пациентов, которые умерли от рака, и анализировать относительную долю носителей патогенных мутаций. Более-менее достоверные данные получены лишь в отношении заболеваемости, при этом экстраполировать на смертность этот показатель ни в коем случае нельзя. Действительно, многие наследственные раки характеризуются относительно специфическим клиническим течением и, следовательно, несколько необычным прогнозом заболевания. Например, наследственные карциномы толстой кишки обладают т.н. микросателлитной нестабильностью – это приводит к высокой антигенности опухолевых клеток и, соответственно, снижению риска метастазирования опухолевого процесса. BRCA1-ассоциированные опухоли молочной железы и яичника отличаются увеличенным числом хромосомных поломок и агрессивным течением, но при этом достаточно хорошо отвечают на химиотерапию [5]. Таким образом, вклад того или иного синдрома в структуру смертности от онкологических заболеваний зависит не только от частоты той или иной мутации, но и от биологических особенностей вызываемых ими опухолей, а также от региональных стандартов лечения злокачественных новообразований [1].

Как носительство «раковых» мутаций влияет на ожидаемую продолжительность жизни? Для некоторых относительно редких заболеваний, например,

синдрома Ли-Фраумени, характеризующимся появлением сарком, карцином молочной железы, опухолей мозга и т.д., шансы достижения даже среднего возраста оказываются заметно пониженными [1, 6]. В тоже время, наиболее известные раковые синдромы, в частности, BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы и яичника или наследственный неполипозный рак толстой кишки, ассоциированы с меньшими показателями летальности. Например, в США примерно 16% населения не доживают до возраста 70 лет. Математическое моделирование показывает, что соответствующий показатель достигает примерно 47% и 29% для носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, соответственно [7]. Расчетная продолжительность жизни подобных женщин составляет ориентировочно 62 года (BRCA1) и 68 лет (BRCA2) [8]. Считается, что выполнение эффективных мероприятий по профилактике и ранней диагностике новообразований должно подразумевать «восстановление» ожидаемых показателей продолжительности жизни до средних в популяции.

В то время как влияние носительства «раковых» мутаций на смертность населения основывается, преимущественно, на различного рода косвенных расчетах, вклад наследственных генных дефектов в онкологическую заболеваемость изучен лучше. Считается в достаточной мере доказанным фактом, что около 5% случаев РМЖ вызвано присутствием мутаций в хорошо известных генах – BRCA1 или BRCA2. Еще примерно такое же число случаев РМЖ может быть объяснено мутациями в относительно новых генах – CHEK2, PALB2, NBS1, BLM и т. д. [9]. В научной литературе принято указывать, что на известные гены наследственного рака приходится до 15% заболеваемости раком яичника, до 3% случаев рака толстой кишки, до 30% диагнозов медуллярного рака щитовидной железы и т. д. (табл. 1).

Таблица 1.

Доля наследственных опухолей в структуре онкологической заболеваемости

Тип опухолей	Известные гены	Неизвестные гены
Рак молочной железы	5–10% (BRCA1, BRCA2, CHEK2 и др.)	~10% (?)
Рак яичника	15% (BRCA1, BRCA2)	?
Рак толстой кишки	1–3% (гены репарации неспаренных оснований ДНК: <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>)	до 5% (?)
Рак эндометрия	1–3% (гены репарации неспаренных оснований ДНК)	?
Рак желудка	3% (BRCA1, BRCA2, CDH1)	?
Рак поджелудочной железы	до 7% (BRCA2, PALB2)	?
Рак предстательной железы	до 5% (BRCA2)	?
Медуллярный рак щитовидной железы	до 30% (RET)	?
Рак легкого	0%	0%
Рак пищевода	0%	0%
Рак шейки матки	0%	0%
Рак мочевого пузыря	0%	0%

Тем не менее, даже эти, относительно простые показатели следует воспринимать с осторожностью. Существует целый ряд существенных ограничений, которые оказывают критическое влияние на оценку популяционной значимости наследственных раков.

Во-первых, практически все генетические исследования имеют заметные препятствия, связанные с дороговизной и трудоемкостью лабораторных методик. Полный анализ гена (нескольких генов) требует не только секвенирования большого числа фрагментов ДНК, но и, например, поиска генных перестроек посредством MLPA-теста (MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification). Подавляющее большинство популяционных исследований, которые действительно нацелены на обследование всех больных подряд, а не на изучение обогащенных по каким-либо критериям групп пациентов, выполнено в регионах с выраженным «эффектом» основателя и основано на применении лишь нескольких ПЦР-тестов, а не полного спектра соответствующих лабораторных методов [10, 4].

Способ отбора пациентов играет самую критическую роль. Многие специалисты, осознанно или неосознанно, изучали группы больных, которые не являются репрезентативной выборкой. Действительно, большинство исследовательских коллективов уделяло первостепенное внимание тем индивидуумам, которые имеют определенные клинические признаки наследственного рака, такие как молодой возраст, наследственный анамнез, билатеральное поражение органов и т. д. Соответственно, получаемые показатели частоты мутаций зачастую оказываются завышенными и не в полной мере отражают вклад данных генных дефектов в заболеваемость на популяционном уровне. Столь же важно учитывать, на каком этапе диагностики и лечения пациента выполняется генетическое обследование. Например, как упоминалось выше, наследственный рак толстой кишки (РТК) характеризуется относительно благоприятным прогнозом, поэтому больные с локализованным и метастатическим РТК демонстрируют совершенно разные показатели частоты наследственных дефектов [11].

Этнические факторы играют колоссальную роль в данной области здравоохранения. Что лежит в основе подразделения людей на разные нации? Одним из важных компонентов происхождения национальностей является тот факт, что каждая этническая группа имеет собственный пул «прародителей». Разумеется, «прародители» многих наций могли обладать уникальным набором патогенных мутаций, что, несомненно, сказалось на популяционном распределении медико-генетических патологий. Например, практически все случаи наследственного рака молочной железы в Исландии объясняются повторяющейся мутацией в гене BRCA2, в то время как у нас в стране доминируют мутации в гене BRCA1 [12]. Следует помнить, что большинство основополагающих медико-генетических

исследований выполнено в странах Северной Америки и Западной Европы – соответственно, вклад наследственных мутаций в онкологическую заболеваемость в других регионах мира остается практически неизученным.

К настоящему моменту известны далеко не все генетические дефекты, ассоциированные с онкологической предрасположенностью. Повсеместное внедрение секвенирования нового поколения, ставшее отличительной характеристикой этого десятилетия, позволит выявить новые гены наследственного рака [13]. Каков их ожидаемый вклад в онкологическую заболеваемость? Примерный ответ на данный вопрос позволяет получить анализ родословных онкологических пациентов, а также результаты тестирования уже известных генов. Например, более половины пациенток с РМЖ или РЯ, сообщающих о семейной кластеризации заболевания, не имеют мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 – ожидается, что у многих из них будут обнаружены новые гены наследственного рака [3, 4].

Следует также упомянуть, что целый ряд крайне частых и опасных онкологических патологий, например, рак легкого или рак пищевода, вообще не связаны с неблагоприятной наследственностью. Разумеется, для каждой разновидности опухолей можно подыскать уникальные случаи семейной агрегации того или иного заболевания, однако, популяционная частота подобных ситуаций сводится к крайне незначительным показателям.

Таким образом, совокупный вклад наследственных опухолевых синдромов в онкологическую заболеваемость вряд ли превышает 5%. Необходимо прокомментировать, что все расчеты в данной области науки основываются на представлении о доминантном характере наследования онкологической предрасположенности; этот механизм подразумевает, что присутствия одной мутированной копии гена (отцовской или материнской) достаточно для проявления фенотипического эффекта, т. е. количество носителей мутации примерно равно количеству заболевших. Если окажется, что некоторые опухолевые синдромы наследуются по рецессивному механизму, при котором реализация заболевания требует передачи мутированных копий гена от каждого из здоровых родителей, то возникнет необходимость в пересмотре целого ряда представлений о популяционном вкладе наследственных мутаций [13].

Ранняя диагностика опухолей у носителей патогенных мутаций

Наука о наследственных раках изначально зарождалась как направление исследований, предназначенных для выявления групп онкологического риска. Подразумевалось, что идентификация носителей мутаций позволит организовывать персонализированные мероприятия по ранней диагностике,

направленные на раннее выявление онкологической патологии.

Вопрос о клинической эффективности мониторинга носителей мутаций следует подразделить на 3 аспекта:

1. Какой процент опухолей у носителей мутаций выявляется на ранней (предпочтительно, первой) стадии заболевания или, еще лучше, на стадии предрака;

2. Каков процент т.н. «интервальных» раков, т. е. опухолей, которые детектируются в промежутках между плановыми диагностическими мероприятиями;

3. Насколько подобный мониторинг снижает риск гибели или инвалидизации вследствие онкологического заболевания.

Ни один из этих вопросов не является тривиальным. Далеко не всегда мероприятия по ранней диагностике действительно гарантируют своевременное выявление опухолевого процесса – в качестве примера можно привести опухоли яичника, которые практически всегда идентифицируются на стадии распространения заболевания. Более того, целый ряд новообразований, например, рак легкого, «трижды-негативный» рак молочной железы, некоторые разновидности карцином желудочно-кишечного тракта, отличаются склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию уже на первых этапах формирования опухолевого очага – именно поэтому даже выявление новообразований даже на первой стадии заболевания не всегда спасает от летального исхода.

Ни на один из поставленных вопросов нельзя ответить посредством рандомизированного исследования – действительно, осознанный отказ от каких-либо диагностических или профилактических мероприятий в «контрольной» группе носителей мутации представляется абсолютно неэтичным. Таким образом, большинство показателей, описывающих эффективность того или иного медицинского мероприятия, основывается преимущественно на различного рода ретроспективных данных – несомненно, подобный подход имеет ограничения, особенно с учетом постоянного совершенствования методов выявления и лечения рака.

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы и яичника

Представляются весьма демонстративными несколько исследований, опубликованных по данной тематике. Heijnsdijketal [14] анализировали эффективность ранней диагностики РМЖ у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Авторы суммировали данные наблюдения за 1275 носительницами мутаций, при этом средняя продолжительность наблюдения составляла всего около 3 лет, а среднее количество скрининговых обследований на человека – около 4. Даже это позволило выявить 124 случая рака, из

них 108 (87%) были обнаружены именно благодаря скринингу, а оставшиеся 16 (13%) – в интервалах между плановыми осмотрами. Тем не менее, более половины случаев РМЖ у носительниц мутаций в гене BRCA1 были детектированы на стадиях, которые для скрининговых обследований молочных желез не считаются ранними – T1c и выше.

Еще более тревожные впечатления производят сведения о продолжительности жизни носительниц мутаций, участвующих в подобных скрининговых программах. Molleretal [15] представили результаты наблюдения за 802 носительницами мутаций в гене BRCA1, подвергавшимися полной совокупности мероприятий по ранней диагностике РМЖ, в частности, регулярным обследованиям посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ). В ходе наблюдения (средняя продолжительность – 4 года) было выявлено 68 опухолей, причем формальные показатели их статуса выглядели достаточно «благополучно»: средний размер составлял 1,4 см, а 85% пациенток не имели вовлечения лимфатических узлов на момент диагноза РМЖ. Тем не менее, 10 из 68 пациенток с РМЖ скончались за период исследования. К сожалению, если на уровне популяции как минимум 98% женщин, диагностированных с РМЖ на первой стадии заболевания, имеют шанс прожить как минимум 5 лет, для носительниц мутаций в гене BRCA1 этот показатель исчисляется несопоставимо меньшими величинами и составляет всего 82%. Сходные по своему духу данные были получены в исследовании Chéreauetal [16]: добавление МРТ к скрининговым мероприятиям увеличивало частоту обнаружения опухолей небольшого размера, но не уменьшало показатели смертности в группе носительниц BRCA1/2-мутаций. В отношении BRCA1-ассоциированного рака подобная низкая эффективность скрининга, вероятно, объясняется не столько его специфическими биологическими особенностями, сколько преобладанием трижды-негативных («базальных») опухолей в данной группе пациенток с РМЖ [17, 18].

Примечательно, что рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) для носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 не содержат никаких предложений по ранней диагностике рака яичников. Это связано с тем, что даже регулярное выполнение ультразвукового обследования, мониторинг уровня маркера СА-125, а также применение других диагностических мероприятий не способствуют своевременному выявлению данного заболевания [19–24].

В целом, среди специалистов по BRCA1/2-ассоциированному раку доминирует точка зрения о недостаточной эффективности мероприятий по ранней диагностике злокачественных новообразований. Следует обобщить, что это в особенной степени характерно для гена BRCA1 – у носителей подобных мутаций чаще возникают агрессивные разновидности рака молочной железы, а рак яичника может

возникать в более молодом возрасте. Считается, что наблюдательная тактика допустима только для очень молодых женщин (до 30–35 лет), а по достижении этого возраста вопрос о целесообразности профилактического удаления органов-мишеней становится чрезвычайно актуальным.

Рак толстой кишки

В отличие от наследственного рака молочной железы и яичников, наблюдение за носителями мутаций в генах синдрома Линча (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) представляется достаточно эффективным мероприятием. В данном контексте часто цитируются результаты 15-летнего проспективного исследования Järvinenetal [25], в котором 133 индивидуума подверглись колоноскопии 1 раз в 3 года, а 119 контрольных пациентов находились вне программы скрининга. В группе колоноскопии частота РТК составила 6%, а у контролей – 16%; столь явное снижение заболеваемости РТК было связано с выявлением опухолевого процесса на стадии аденомы. Более того, ни один случай РТК, выявленный в процессе скрининга, не закончился летальным исходом. Последующее наблюдение за этой же когортой пациентов убедительно показало, что все случаи неблагоприятного течения наследственного неполипозного рака толстой кишки связаны либо отказом от скрининга, либо с другими предотвратимыми ошибками [26]. Снижение интервала между колоноскопиями до 1–2 лет сопровождается достоверным уменьшением риска РТК [27]. Положительная роль скрининга была убедительно подтверждена в целом ряде независимых исследований [28–30]. Таким образом, регулярное выполнение диагностической колоноскопии является необходимым и достаточным мероприятием для значительного снижения смертности от рака толстой кишки у пациентов с синдромом Линча. Профилактические операции на здоровой толстой кишке обычно не проводятся, однако, в случае появления первой карциномы рассматривается вопрос о полном удалении данного органа [31, 32].

Профилактические операции

Если эффективность мероприятий по ранней диагностике опухолей у носителей «раковых» мутаций является предметом для дискуссий и в значительной мере зависит от типа изучаемых новообразований, то вклад профилактических операций в уменьшение заболеваемости и смертности от наследственного рака, в целом, не подлежит сомнению [33–35]. Проблема заключается не столько в оценке размеров данного эффекта – в данном случае показатели снижения риска достигают очень внушительных значений, сколько в совокупной целесообразности и выполнении подобных мероприятий.

Разумеется, профилактические операции допустимы только в отношении тех органов, утрата которых

совместима с приемлемым качеством жизни. С определенными оговорками, данный вопрос может подлежать конструктивному обсуждению в отношении молочной железы, яичников, щитовидной железы, но, по вполне понятным причинам, мало приемлем или абсолютно неприемлем в отношении органов желудочно-кишечного тракта, конечностей, головного мозга и т. д. Таким образом, профилактические операции никак нельзя считать универсальным методом профилактики наследственного рака – например, подобный подход не выглядит уместным в отношении пациентов с синдромом Ли-Фраумени [36].

Более комплексным является вопрос о соотношении приобретений и утрат. Например, профилактические операции на молочной железе представляют из себя достаточно непростую хирургическую процедуру, при этом сопровождаются заметным ущербом для качества жизни. Напротив, удаление яичников в пострепродуктивном возрасте практически не приводит к каким-либо побочным эффектам – в совокупности с низкой эффективностью ранней диагностики РЯ, данное вмешательство считается абсолютно необходимым компонентом медицинских мероприятий в отношении носительниц мутаций BRCA1/2 и применяется значительно чаще по сравнению с мастэктомией [37].

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы и яичника

Безусловная эффективность профилактических операций для пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников считается твердо установленным фактом [34, 35]. Например, Heemskerk-Gerritsenetal [38] сопоставляли показатели заболеваемости РМЖ у женщин, которые подверглись билатеральной профилактической мастэктомии, по сравнению с носительницами мутаций, которые ограничились интенсивными мероприятиями по ранней диагностике. В первой группе встречаемость РМЖ составила 28 случаев на 1000 человеко-лет наблюдения, в то время как во второй группе этот показатель равнялся нулю. В проспективном исследовании Domcheketal [37] 7% женщин, выбравших активное наблюдение, заболели РМЖ, в то время как мастэктомия привела к полному снижению риска данной патологии.

Сопоставление заболеваемости РЯ у пациенток, подвергшихся профилактической овариэктомии по сравнению с женщинами из «группы наблюдения», также дает убедительные аргументы в пользу целесообразности оперативного вмешательства. Например, Domcheketal [37] наблюдали РЯ у 1% BRCA1/2-носительниц после овариэктомии, в то время как этот показатель в контрольной группе достигал 6%. Риск гибели от РМЖ или РЯ составлял 3% в случае профилактической овариэктомии и 10% группе мониторинга. Примечательно, что столь значительные

различия были зафиксированы за весьма небольшой период наблюдения (в среднем, около 4 лет). Сходные данные были получены целым рядом других исследователей [39–41]. Таким образом, хотя овариэктомия (аднексэктомия) не снижает риска РЯ или сопряженных опухолей, в частности, перитонеального рака, до нулевых значений, значительная клиническая эффективность этой операции не вызывает никаких сомнений [22].

Профилактическая овариэктомия у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 используется не только с целью удаления органа-мишени, но и для снижения экспозиции ткани молочных желез к эстрогенам. Недавно опубликованное проспективное исследование продемонстрировало, что протективный эффект от овариэктомии в репродуктивном возрасте реализуется только у носительниц мутаций в гене BRCA2, в то время как подобная операция у женщин с мутацией BRCA1 не влияет на риск РМЖ [42]. Это наблюдение полностью согласуется с тем, что BRCA1-ассоциированные РМЖ редко экспрессируют рецепторы эстрогенов, в то время как опухоли у носительниц мутаций в гене BRCA2 могут отличаться позитивным статусом ER и PR.

Существует целый ряд исследований, демонстрирующий определенный протективный эффект тамоксифена в отношении BRCA-ассоциированных РМЖ [43]. Однако, как и в случае большинства сообщений о положительном эффекте овариэктомии, данные работы основываются преимущественно на анализе рисков контралатерального РМЖ у уже заболевших и прооперированных женщин, а не на наблюдении над здоровыми индивидуумами.

Медулярный рак щитовидной железы

Наследственный медулярный рак щитовидной железы относится к категории орфанных (редких) заболеваний и вызывается патогенными мутациями в онкогене RET. Необходимость профилактического удаления щитовидной железы у носителей мутаций в данном онкогене является общепризнанной – варьирует лишь возраст выполнения данного хирургического вмешательства. Установлено, что подобная операция практически полностью снижает риск заболевания – при условии, что она выполнена своевременно, до развития распространенного опухолевого процесса. Считается, что утрата щитовидной железы эффективно компенсируется заместительной гормонотерапией [44–48].

Заключение

В целом, следует отметить значительный прогресс в деле оказания медицинской помощи пациентам с наследственными опухолевыми синдромами. Для некоторых заболеваний, например, для наследственного неполипозного рака толстой кишки, дисциплинированное выполнение мероприятий по ранней диагностике РТК приводит к практически полному предотвращению смертности от данной патологии. В других ситуациях, в частности, при носительстве мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, риски летального исхода заметно снижаются при условии выполнения профилактических операций. Хотя диагностика наследственных раков существует не более четверти века, можно полагать, что прогресс в данной области здравоохранения уже позволил спасти десятки тысяч жизней.

Список литературы

1. Evans D.G., Ingham S.L. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors // *Appl Clin Genet.* – 2013. – Vol. 6. – P. 53–61.
2. Garber J.E., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 2. – P. 276–92.
3. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 369, № 2. – P. 363–7.
4. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.Sh., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Suspitsin E.N., Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Y., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients // *Eur J Cancer.* – 2006. – Vol. 42, № 10. – P. 1380–4.
5. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 17.
6. Mai P.L., Malkin D., Garber J.E., Schiffman J.D., Weitzel J.N., Strong L.C., Wyss O., Locke L., Means V., Achatz M.I., Haimaut P., Frebourg T., Evans D.G., Bleiker E., Patenaude A., Schneider K., Wilfond B., Peters J.A., Hwang P.M., Ford J., Tabori U., Ognjanovic S., Dennis P.A., Wentzensen I.M., Greene M.H., Fraumeni J.F. Jr., Savage S.A. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium // *Cancer Genet.* – 2012. – Vol. 205, № 10. – P. 479–87.
7. Kurian A.W., Sigal B.M., Plevritis S.K. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 222–31.

8. Byrd L.M., Shenton A., Maher E.R., Woodward E., Belk R., Lim C., Lalloo F., Howell A., Jayson G.C., Evans G.D. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 1535–42.

9. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubiński J., Cybulski C., Jakubowska A., Dörk T., Imyanitov E.N. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations // *Breast Cancer Res Treat.* – 2014. – Vol. 145, № 2. – P. 553–62.

10. Satagopan J.M., Offit K., Foulkes W., Robson M.E., Wacholder S., Eng C.M., Karp S.E., Begg C.B. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10, № 5. – P. 467–73.

11. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.S., Suspitsin E.N., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Paneyah M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Imyanitov E.N. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol.* – 2013 – Vol. 30, № 3 – P. 686.

12. Kurian A.W. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 72–8.

13. Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Kuligina E.S., Bizin I.V., Frishman D., Imyanitov E.N. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 369, №2. – P. 274–88.

14. Heijnsdijk E.A., Warner E., Gilbert F.J., Tilanus-Lintborst M.M., Evans G., Causer P.A., Eeles R.A., Kaas R., Draisma G., Ramsay E.A., Warren R.M., Hill K.A., Hoogerbrugge N., Wasser M.N., Bergers E., Oosterwijk J.C., Hoening M.J., Rutgers E.J., Klijn J.G., Plewes D.B., Leach M.O., de Koning H.J. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 1458–68.

15. Møller P., Stormorken A., Jonsrud C., Holmen M.M., Hagen A.I., Clark N., Vabø A., Sun P., Narod S.A., Mæhle L. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 139, № 1. – P. 155–61.

16. Chéreau E., Uzan C., Balleyguier C., Chevalier J., de Paillet B.B., Caron O., Rimareix F., Mathieu M.C., Koskas M., Bourgier C., André F., Dromain C., Delaloge S. Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging // *Clin Breast Cancer.* – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 113–8.

17. Evans A.J., Rakha E.A., Pinder S.E., Green A.R., Paish C., Ellis I.O. Basal phenotype: a powerful prognostic factor in small screen-detected invasive breast cancer with long-term follow-up // *J Med Screen.* – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 210–4.

18. Foulkes W.D., Grainge M.J., Rakha E.A., Green A.R., Ellis I.O. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status // *Breast Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 117, № 1. – P. 199–204.

19. Buys S.S., Partridge E., Black A., Johnson C.C., Lamerato L., Isaacs C., Reding D.J., Greenlee R.T., Yokochi L.A., Kessel B., Crawford E.D., Church T.R., Andriole G.L., Weissfeld J.L., Fouad M.N., Chia D., O'Brien B., Ragard L.R., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hartge P., Pinsky P.F., Zhu C.S., Izmirlian G., Kramer B.S., Miller A.B., Xu J.L., Prorok P.C., Gohagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 22. – P. 2295–303.

20. Evans D.G., Gaarenstroom K.N., Stirling D., Shenton A., Mæhle L., Dørum A., Steel M., Lalloo F., Apold J., Porteous M.E., Vasen H.F., van Asperen C.J., Moller P. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers // *J Med Genet.* – 2009. – Vol. 46, № 9. – P. 593–7.

21. Gaarenstroom K.N., van der Hiel B., Tollenaar R.A., Vink G.R., Jansen F.W., van Asperen C.J., Kenter G.G. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. – Vol. 16, Suppl 1. – P. 54–9.

22. Gadducci A., Sergiampietri C., Tana R. Alternatives to risk-reducing surgery for ovarian cancer // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24, Suppl 8. – P. viii47-viii53.

23. Hermsen B.B., Olivier R.I., Verbeijen R.H., van Beurden M., de Hullu J.A., Massuger L.F., Burger C.W., Brekelmans C.T., Mourits M.J., de Bock G.H., Gaarenstroom K.N., van Boven H.H., Mooij T.M., Rookus M.A. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study // *Br J Cancer.* – 2007. – Vol. 96, № 9. – P. 1335–42.

24. Van der Velde N.M., Mourits M.J., Arts H.J., de Vries J., Leegte B.K., Dijkhuis G., Oosterwijk J.C., de Bock G.H. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? // *Int J Cancer.* – 2009. – Vol. 124, № 4. – P. 919–23.

25. Järvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H., Aktan-Collan K., Aaltonen L.A., Peltomäki P., De La Chapelle A., Mecklin J.P. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, № 5. – P. 829–34.

26. Järvinen H.J., Renkonen-Sinialo L., Aktan-Collan K., Peltomäki P., Aaltonen L.A., Mecklin J.P. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4793–7.

27. Vasen H.F., Abdrahman M., Brobet R., Langers A.M., Kleibeuker J.H., van Kouwen M., Koornstra J.J., Boot H., Cats A., Dekker E., Sanduleanu S., Poley J.W., Hardwick J.C., de Vos Tot Nederveen Cappell W.H., van der Meulen-de Jong A.E.,

Tan T.G., Jacobs M.A., Mobamed F.L., de Boer S.Y., van de Meeberg P.C., Verbulst M.L., Salemans J.M., van Bentem N., Westerveld B.D., Vecht J., Nagengast F.M. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, № 7. – P. 2300–6.

28. Arrigoni A., Sprujevnik T., Alvisi V., Rossi A., Ricci G., Pennazio M., Spandre M., Cavallero M., Bertone A., Foco A., Rossini F.P. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – Vol. 17, № 2. – P. 213–9.

29. Møller P., Seppälä T., Bernstein I., Holinski-Feder E., Sala P., Evans D.G., Lindblom A., Macrae F., Blanco I., Sijmons R., Jeffries J., Vasen H., Burn J., Nakken S., Hovig E., Rødland E.A., Tharumaratnam K., de Vos Tot Nederveen Cappell W.H., Hill J., Wijnen J., Jenkins M., Green K., Lalloo F., Sunde L., Mints M., Bertario L., Pineda M., Navarro M., Morak M., Renkonen-Sinisalo L., Frayling I.M., Plazzer J.P., Pylvainainen K., Genuardi M., Mecklin J.P., Möslein G., Sampson J.R., Capella G.; Mallorca Group (<http://mallorca-group.org>). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database // *Gut*. – 2016. pii: gutjnl-2016-311403.

30. Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U., Ramesar R. Surveillance colonoscopy improves survival in a cohort of subjects with a single mismatch repair gene mutation // *Colorectal Dis*. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 126–30.

31. Stoffel E.M., Mangu P.B., Gruber S.B., Hamilton S.R., Kalady M.F., Lau M.W., Lu K.H., Roach N., Limburg P.J.; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 209–17.

32. Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 110, № 2. – P. 223–62

33. Bermejo-Pérez M.J., Márquez-Calderón S., Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review // *Int J Cancer*. – 2007. – Vol. 121, № 2. – P. 225–31.

34. Ingham S.L., Sperrin M., Baidam A., Ross G.L., Clayton R., Lalloo F., Buchan I., Howell A., Evans D.G. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral // *Breast Cancer Res Treat*. – 2013. – Vol. 142, № 3. – P. 611–8.

35. Nelson H.D., Pappas M., Zakher B., Mitchell J.P., Okinaka-Hu L., Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation // *Ann Intern Med*. – 2014. – Vol. 160, № 4. – P. 255–66.

36. Villani A., Shore A., Wasserman J.D., Stephens D., Kim R.H., Druker H., Gallinger B., Naumer A., Koblmann W., Novokmet A., Tabori U., Tijerín M., Greer M.L., Finlay J.L., Schifman J.D., Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1295–305.

37. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F., Evans D.G., Lynch H.T., Isaacs C., Garber J.E., Neubausen S.L., Matloff E., Eeles R., Pichert G., Vant'veer L., Tung N., Weitzel J.N., Couch F.J., Rubinstein W.S., Ganz P.A., Daly M.B., Olopade O.I., Tomlinson G., Schildkraut J., Blum J.L., Rebbeck T.R. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, № 9. – P. 967–75.

38. Heemskerk-Gerritsen B.A., Menke-Pluijmers M.B., Jager A., Tilanus-Lintorst M.M., Koppert L.B., Obdeijn I.M., van Deurzen C.H., Collée J.M., Seynaeve C., Hooning M.J. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 2029–35.

39. Finch A., Beiner M., Lubinski J., Lynch H.T., Moller P., Rosen B., Murphy J., Gbadirian P., Friedman E., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Wagner T., Tung N., Couch F., Stoppa-Lyonnet D., Ainsworth P., Daly M., Pasini B., Gersboni-Baruch R., Eng C., Olopade O.I., McLennan J., Karlan B., Weitzel J., Sun P., Narod S.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, № 2. – P. 185–92.

40. Finch A.P., Lubinski J., Møller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maehle L., Gbadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H.T., Neubausen S., Metcalfe K.A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S.A. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32, № 15. – P. 1547–53.

41. Marchetti C., De Felice F., Palaia I., Perniola G., Musella A., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P.B. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers // *BMC Womens Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 150.

42. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J., Singer C.F., Moller P., Lynch H.T., Armel S., Karlan B., Foulkes W.D., Neubausen S.L., Senter L., Tung N., Weitzel J.N., Eisen A., Metcalfe K., Eng C., Pal T., Evans G., Sun P., Lubinski J., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Natl Cancer Inst*. – 2016. – Vol. 109, № 1. pii: djw177.

43. Gronwald J., Robidoux A., Kim-Sing C., Tung N., Lynch H.T., Foulkes W.D., Manoukian S., Ainsworth P., Neubausen S.L., Demsky R., Eisen A., Singer C.F., Saal H., Senter L., Eng C., Weitzel J., Moller P., Gilchrist D.M., Olopade O., Ginsburg O., Sun P., Huzarski T., Lubinski J., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res Treat*. – 2014. – Vol. 146, № 2. – P. 421–7.

44. Elisei R., Romei C., Renzini G., Bottici V., Cosci B., Molinaro E., Agate L., Cappagli V., Miccoli P., Berti P., Faviana P., Ugolini C., Basolo F., Vittori P., Pinchera A. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 2. – P. 426–35.

45. Krampitz G.W., Norton J.A. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 13. – P. 1920–31.

46. Niederle B., Sebag F., Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease – a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // *Langenbecks Arch Surg.* – 2014. – Vol. 399, № 2. – P. 185–97.

47. Pelizzo M.R., Torresan F., Boschin I.M., Nacamulli D., Pennelli G., Barollo S., Rubello D., Mian C. Early Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: A 26-year Monoinstitutional Experience // *Am J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 508–13.

48. Wang T.S., Opoku-Boateng A., Roman S.A., Sosa J.A. Prophylactic thyroidectomy: who needs it, when, and why // *J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 111, № 1. – P. 61–5.

References

1. Evans D.G., Ingham S.L. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. *Appl Clin Genet.* 2013 Jul 24; 6: 53–61. doi: 10.2147/TACG.S35605. PMID: 23935382.

2. Garber J.E., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 10; 23(2): 276–92. doi: 10.1200/JCO.2005.10.042. PMID: 15637391.

3. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Togo A.V., Maximov S.Y., Imyanitov E.N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett.* 2015 Dec 28; 369(2): 363–7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.028. PMID: 26342406.

4. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.S., Ulubina Y.M., Rozanov M.E., Suspitsin E.N., Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Y., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2006 Jul; 42(10): 1380–4.

5. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 Aug 23; 14(1): 17. doi: 10.1186/s13053-016-0057-2. PMID: 27555886.

6. Mai P.L., Malkin D., Garber J.E., Schiffman J.D., Weitzel J.N., Strong L.C., Wyss O., Locke L., Means V., Achatz M.I., Hainaut P., Frebourg T., Evans D.G., Bleiker E., Patenaude A., Schneider K., Wilfond B., Peters J.A., Hwang P.M., Ford J., Tabori U., Ognjanovic S., Dennis P.A., Wentzensen I.M., Greene M.H., Fraumeni J.F. Jr., Savage S.A. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* 2012 Oct; 205(10): 479–87. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.06.008. PMID: 22939227.

7. Kurian A.W., Sigal B.M., Pleuritis S.K. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10; 28(2): 222–31. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7991. PMID: 19996031.

8. Byrd L.M., Shenton A., Maher E.R., Woodward E., Belk R., Lim C., Lalloo F., Howell A., Jayson G.C., Evans G.D. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jun; 17(6): 1535–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2792. PMID: 18559571.

9. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubiński J., Cybulski C., Jakubowska A., Dörk T., Imyanitov E.N. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun; 145(2): 553–62. doi: 10.1007/s10549-014-2971-1. PMID: 24800916.

10. Satagopan J.M., Offit K., Foulkes W., Robson M.E., Wacholder S., Eng C.M., Karp S.E., Begg C.B. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 May; 10(5): 467–73. PMID: 11352856.

11. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.S., Suspitsin E.N., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Pateyab M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Imyanitov E.N. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30(3): 686. doi: 10.1007/s12032-013-0686-5. PMID: 23943423.

12. Kurian A.W. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Feb; 22(1): 72–8. doi: 10.1097/GCO.0b013e328332dca3. PMID: 19841585.

13. Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Kuligina E.S., Bizin I.V., Frishman D., Imyanitov E.N. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing. *Cancer Lett.* 2015 Dec 28; 369(2): 274–88. doi: 10.1016/j.canlet.2015.09.014. PMID: 26427841.

14. Heijnsdijk E.A., Warner E., Gilbert F.J., Tilanus-Lintorst M.M., Evans G., Causer P.A., Eeles R.A., Kaas R., Draisma G., Ramsay E.A., Warren R.M., Hill K.A., Hoogerbrugge N., Wasser M.N., Bergers E., Oosterwijk J.C., Hooning M.J., Rutgers E.J., Klijn J.G., Plewes D.B., Leach M.O., de Koning H.J. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep; 21(9): 1458–68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1196. PMID: 22744338.

15. Møller P., Stormorken A., Jonsrud C., Holmen M.M., Hagen A.I., Clark N., Vabø A., Sun P., Narod S.A., Mæhle L. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 May; 139(1): 155-61.
16. Chéreau E., Uzan C., Balleyguier C., Chevalier J., de Paillerets B.B., Caron O., Rimareix F., Mathieu M.C., Koskas M., Bourcier C., André F., Dromain C., Delaloge S. Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging. *Clin Breast Cancer.* 2010 Apr; 10(2): 113-8. doi: 10.3816/CBC.2010.n.022. PMID: 20299317.
17. Evans A.J., Rakha E.A., Pinder S.E., Green A.R., Paish C., Ellis I.O. Basal phenotype: a powerful prognostic factor in small screen-detected invasive breast cancer with long-term follow-up. *J Med Screen.* 2007; 14(4): 210-4. doi: 10.1258/096914107782912004. PMID: 18078567.
18. Foulkes W.D., Grainge M.J., Rakha E.A., Green A.R., Ellis I.O. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Sep; 117(1): 199-204.
19. Buys S.S., Partridge E., Black A., Johnson C.C., Lamerato L., Isaacs C., Reding D.J., Greenlee R.T., Yokochi L.A., Kessel B., Crawford E.D., Church T.R., Andriole G.L., Weissfeld J.L., Fouad M.N., Chia D., O'Brien B., Ragard L.R., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hartge P., Pinsky P.F., Zhu C.S., Izmirlian G., Kramer B.S., Miller A.B., Xu J.L., Prorok P.C., Gohagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011 Jun 8; 305(22): 2295-303.
20. Evans D.G., Gaarenstroom K.N., Stirling D., Shenton A., Mæhle L., Dørum A., Steel M., Lalloo F., Apold J., Porteous M.E., Vasen H.F., van Asperen C.J., Moller P. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet.* 2009 Sep; 46(9): 593-7. doi: 10.1136/jmg.2008.058248. PMID: 18413372.
21. Gaarenstroom K.N., van der Hiel B., Tollenaar R.A., Vink G.R., Jansen F.W., van Asperen C.J., Kenter G.G. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb; 16 Suppl 1: 54-9. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00480.x. PMID: 16515568.
22. Gadducci A., Sergiampietri C., Tana R. Alternatives to risk-reducing surgery for ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2013 Nov; 24 Suppl 8: viii47-viii53. doi: 10.1093/annonc/mdt311. PMID: 24131970.
23. Hermsen B.B., Olivier R.I., Verbeijen R.H., van Beurden M., de Hullu J.A., Massuger L.F., Burger C.W., Brekelmans C.T., Mourits M.J., de Bock G.H., Gaarenstroom K.N., van Boven H.H., Mooij T.M., Rookus M.A. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer.* 2007 May 7; 96(9): 1335-42. doi: 10.1038/sj.bjc.6603725. PMID: 17426707.
24. Van der Velde N.M., Mourits M.J., Arts H.J., de Vries J., Leegte B.K., Dijkhuis G., Oosterwijk J.C., de Bock G.H. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer.* 2009 Feb 15; 124(4): 919-23. doi: 10.1002/ijc.24038. PMID: 19035463.
25. Järvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H., Aktan-Collan K., Aaltonen L.A., Peltomäki P., De La Chapelle A., Mecklin J.P. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000 May; 118(5): 829-34. PMID: 10784581.
26. Järvinen H.J., Renkonen-Sinisalo L., Aktán-Collán K., Peltomäki P., Aaltonen L.A., Mecklin J.P. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27(28): 4793-7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7784. PMID: 19720893.
27. Vasen H.F., Abdurahman M., Brobet R., Langers A.M., Kleibeuker J.H., van Kouwen M., Koornstra J.J., Boot H., Cats A., Dekker E., Sanduleanu S., Poley J.W., Hardwick J.C., de Vos Tot Nederveen Cappel W.H., van der Meulen-de Jong A.E., Tan T.G., Jacobs M.A., Mohamed F.L., de Boer S.Y., van de Meeberg P.C., Verbulst M.L., Salemans J.M., van Bentem N., Westerveld B.D., Vecht J., Nagengast F.M. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2010 Jun; 138(7): 2300-6. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.053. PMID: 20206180.
28. Arrigoni A., Sprujevnik T., Alvisi V., Rossi A., Ricci G., Pennazio M., Spandre M., Cavallero M., Bertone A., Foco A., Rossini F.P. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb; 17(2): 213-9. PMID: 15674100.
29. Møller P., Seppälä T., Bernstein I., Holinski-Feder E., Sala P., Evans D.G., Lindblom A., Macrae F., Blanco I., Sijmons R., Jeffries J., Vasen H., Burn J., Nakken S., Hovig E., Rødland E.A., Tharmaratnam K., de Vos Tot Nederveen Cappel W.H., Hill J., Wijnen J., Jenkins M., Green K., Lalloo F., Sunde L., Mints M., Bertario L., Pineda M., Navarro M., Morak M., Renkonen-Sinisalo L., Frayling I.M., Plazzer J.P., Pylvänäinen K., Genuardi M., Mecklin J.P., Möslein G., Sampson J.R., Capella G.; Mallorca Group (<http://mallorca-group.org>). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2016 Jun 3. pii: gutjnl-2016-311403. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311403. [Epub ahead of print]. PMID: 27261338.
30. Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U., Ramesar R. Surveillance colonoscopy improves survival in a cohort of subjects with a single mismatch repair gene mutation. *Colorectal Dis.* 2009 Feb; 11(2): 126-30.
31. Stoffel E.M., Mangu P.B., Gruber S.B., Hamilton S.R., Kalady M.F., Lau M.W., Lu K.H., Roach N., Limburg P.J.; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10; 33(2): 209-17.

32. Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015 Feb; 110(2): 223-62. doi: 10.1038/ajg.2014.435. PMID: 25645574.

33. Bermejo-Pérez M.J., Márquez-Calderón S., Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer.* 2007 Jul 15; 121(2): 225-31. doi: 10.1002/ijc.22817. PMID: 17471565.

34. Ingham S.L., Sperrin M., Baildam A., Ross G.L., Clayton R., Lalloo F., Buchan I., Howell A., Evans D.G. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Dec; 142(3): 611-8. doi: 10.1007/s10549-013-2765-x. PMID: 24249359.

35. Nelson H.D., Pappas M., Zakher B., Mitchell J.P., Okinaka-Hu L., Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18; 160(4): 255-66. doi: 10.7326/M13-1684. PMID: 24366442.

36. Villani A., Shore A., Wasserman J.D., Stephens D., Kim R.H., Druker H., Gallinger B., Naumer A., Kohlmann W., Novokmet A., Tabori U., Tijerin M., Greer M.L., Finlay J.L., Schiffman J.D., Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep; 17(9): 1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2. PMID: 27501770.

37. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F., Evans D.G., Lynch H.T., Isaacs C., Garber J.E., Neubausen S.L., Matloff E., Eeles R., Pichert G., Vant'veer L., Tung N., Weitzel J.N., Couch F.J., Rubinstein W.S., Ganz P.A., Daly M.B., Olopade O.I., Tomlinson G., Schildkraut J., Blum J.L., Rebbeck T.R. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 1; 304(9): 967-75.

38. Heemskerk-Gerritsen B.A., Menke-Pluijms M.B., Jager A., Tilanus-Linthorst M.M., Koppert L.B., Obdeijn I.M., van Deurzen C.H., Collée J.M., Seynaeve C., Hooning M.J. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol.* 2013 Aug; 24(8): 2029-35. doi: 10.1093/annonc/mdt134. PMID: 23576707.

39. Finch A., Beiner M., Lubinski J., Lynch H.T., Moller P., Rosen B., Murphy J., Ghadirian P., Friedman E., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Wagner T., Tung N., Couch F., Stoppa-Lyonnet D., Ainsworth P., Daly M., Pasini B., Gersboni-Baruch R., Eng C., Olopade O.I., McLennan J., Karlan B., Weitzel J., Sun P., Narod S.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA.* 2006 Jul 12; 296(2): 185-92.

40. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L., Rosen B., Maebler L., Ghadirian P., Cybulski C., Huzarski T., Eisen A., Foulkes W.D., Kim-Sing C., Ainsworth P., Tung N., Lynch H.T., Neubausen S., Metcalfe K.A., Thompson I., Murphy J., Sun P., Narod S.A. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014 May 20; 32(15): 1547-53.

41. Marchetti C., De Felice F., Palaia I., Perniola G., Musella A., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P.B. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014 Dec 12; 14: 150. doi: 10.1186/s12905-014-0150-5. PMID: 25494812.

42. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J., Singer C.F., Moller P., Lynch H.T., Armel S., Karlan B., Foulkes W.D., Neubausen S.L., Senter L., Tung N., Weitzel J.N., Eisen A., Metcalfe K., Eng C., Pal T., Evans G., Sun P., Lubinski J., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Sep 6; 109(1). pii: djw177. doi: 10.1093/jnci/djw177. PMID: 27601060.

43. Gronwald J., Robidoux A., Kim-Sing C., Tung N., Lynch H.T., Foulkes W.D., Manoukian S., Ainsworth P., Neubausen S.L., Demsky R., Eisen A., Singer C.F., Saal H., Senter L., Eng C., Weitzel J., Moller P., Gilchrist D.M., Olopade O., Ginsburg O., Sun P., Huzarski T., Lubinski J., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jul; 146(2): 421-7. doi: 10.1007/s10549-014-3026-3. PMID: 24951267.

44. Elisei R., Romei C., Renzini G., Bottici V., Cosci B., Molinaro E., Agate L., Cappagli V., Miccoli P., Berti P., Faviana P., Ugolini C., Basolo F., Vitti P., Pinchera A. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb; 97(2): 426-35. doi: 10.1210/jc.2011-2046. PMID: 22162466.

45. Krampitz G.W., Norton J.A. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014 Jul 1; 120(13): 1920-31. doi: 10.1002/cncr.28661. PMID: 24699901.

46. Niederle B., Sebag F., Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease – a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Feb; 399(2): 185-97. doi: 10.1007/s00423-013-1139-5. PMID: 24297502.

47. Pelizzo M.R., Torresan F., Boschin I.M., Nacamulli D., Pennelli G., Barollo S., Rubello D., Mian C. Early, Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: A 26-year Monoinstitutional Experience. *Am J Clin Oncol.* 2015 Oct; 38(5): 508-13. doi: 10.1097/COC.0b013e3182a78fec. PMID: 24064755.

48. Wang T.S., Opoku-Boateng A., Roman S.A., Sosa J.A. Prophylactic thyroidectomy: who needs it, when, and why. *J Surg Oncol.* 2015 Jan; 111(1): 61-5. doi: 10.1002/jso.23697. PMID: 24965542.