

*І.М. Мотузюк
О.І. Сидорчук
Є.В. Костюченко*

*Національний медичний
університет імені
О.О. Богомольця, Київ, Україна*

Ключові слова: *спадковий
рак молочної залози,
BRCA1/2, мутації, скринінг,
профілактика, хірургічні
втручання.*

СПАДКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Робота присвячена актуальній проблемі онкології — спадковому раку молочної залози (PMЗ). Проведено аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо спадкових форм PMЗ, їх поширеності, генетичних особливостей, зокрема частоти мутацій у генах BRCA1/2 при цій формі патології (в Україні та світі). Наведено відомості щодо сучасної тактики спостереження за здоровими жінками — носіями мутацій у генах BRCA1/2 (асоційованих зі спадковими формами раку), принципів профілактичних заходів для запобігання виникненню спадкового PMЗ, які мають сприяти підвищенню ефективності профілактики PMЗ у здорових носіїв мутацій генів, покращенню віддалених результатів лікування хворих та загалом ліпшому розумінню правильного ведення таких пацієнтів на всіх етапах.

За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність населення на злоякісні новоутворення та смертність від них в Україні мають негативні тенденції. З 2000 до 2010 р. в абсолютних числах приріст захворюваності становив 3,4%, але, враховуючи негативну демографічну ситуацію в Україні та зменшення населення за цей час майже на 3,5 млн осіб, зростання сягнуло 11,3%. Смертність хворих від онкологічних захворювань в Україні з 2000 до 2010 р. хоча і знизилася (за загальною кількістю померлих — на 11,8%, за показником на 100 000 населення — на 4,5%), проте темпи її зменшення з року в рік сповільнюються, що в майбутньому може призвести до зростання показників смертності [1].

Захворюваність на рак молочної залози (PMЗ) серед жіночого населення України протягом останніх років займає перше рангове місце. У 2016 р. захворюваність становила 68,6 на 100 000 жіночого населення, смертність — 28,9 на 100 000 жіночого населення (грубі показники); аналогічні значення у 2010 р. — 69,8 та 32,0 відповідно [2, 3]. Для порівняння наводимо дані про захворюваність жінок на PMЗ у країнах Західної Європи та інших розвинутих країнах, які виявилися досить варіабельними: США — 76,0, Канада — 83,2, Франція — 99,7, Італія — 86,3, Бельгія — 109,2, Данія — 101,1, Ізраїль — 96,8 на 100 000 населення [4–6].

Наведене переконливо свідчить, що PMЗ являє собою найбільш актуальну проблему клінічної онкології, що диктує необхідність розробки нових методів не тільки профілактики і ранньої діагностики, але і вивчення патогенезу цієї тяжкої недуги. В останні роки значна увага дослідників і клінічних онкологів усього світу прикута до такої маловивченої, але надзвичайно важливої проблеми онкології, як роль факторів спадковості при розвитку PMЗ [7–9].

В Україні проблемі спадкового PMЗ присвячено небагато робіт, в яких розглядаються питання щодо

визначення та формування груп генетичного ризику розвитку PMЗ, особливостей сімейних форм раку, клінічної характеристики спадкових варіантів PMЗ та ролі низки генів у схильності до розвитку цієї форми онкологічної патології [10, 11].

Генетичні дослідження PMЗ набувають все більшого розмаху. Проведення таких досліджень надзвичайно важливо для онкологічної клінічної практики, оскільки у стандартах та протоколах лікування чіткі рекомендації щодо методів обстеження та лікування хворих на спадковий PMЗ, а також принципи їх скринінгу та диспансеризації відсутні.

Наведений нижче аналіз та узагальнення даних наукової літератури стосовно спадкових форм PMЗ, його генетичних особливостей, поширення, тактики спостереження за здоровими жінками — носіями мутацій у генах BRCA1/2 (асоційованих зі спадковими формами раку), принципів профілактичних заходів щодо виникнення спадкового PMЗ мають сприяти підвищенню ефективності профілактики PMЗ у здорових носіїв мутацій генів, покращенню віддалених результатів лікування хворих та загалом ліпшому розумінню правильного ведення таких пацієнтів на всіх етапах.

СПАДКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПОШИРЕНІСТЬ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Спадковий PMЗ займає порівняно невелику частку в загальній структурі захворюваності на PMЗ, однак актуальність цієї проблеми в останні 25 років зросла, особливо у зв'язку з відкриттям генів BRCA1 та BRCA2 у 90-х роках минулого століття [12]. Встановлено, що спорадичний PMЗ становить близько 80%, сімейний — 10–15%, спадковий — близько 5–10% [13]. Історично склалося, що дослідження BRCA1/2 мутацій почалося з методу полімеразної ланцюгової реакції. Цей метод є недостатньо достовірним, має значний відсоток хибних результатів, проте, на жаль, в Україні залишається найбільш по-

ширеним та доступним. З появою відповідних моноклональних антитіл їх все ширше використовують у генетичних дослідженнях.

Мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* відмічають майже у 60% усіх спадкових форм РМЗ. Генетичними дослідженнями в США встановлено, що частота мутацій у генах *BRCA1/2* коливається від 1 на 300 до 1 на 800 осіб, а у євреїв-ашкеназі (нащадків вихідців із середньовічної Німеччини і східно-європейських країн) становить 1 на 50 осіб [12]. За чисельністю цієї когорти населення Україна входить у першу десятку країн, попри значне зменшення населення євреїв (за даними перепису 2001 р. за період 1989–2001 рр. кількість євреїв в Україні зменшилася в 4,7 раза — з 486,3 до 103,6 тис. осіб). Тому така характеристика, як **національність** пацієнтки, є важливим фактором ризику виникнення РМЗ, що необхідно враховувати при проведенні первинного клінічного обстеження жінок на наявність онкологічної патології у молочній залозі.

Дані літератури свідчать, що у носіїв мутацій у гені *BRCA1* ризик виникнення РМЗ впродовж життя коливається від 40 до 85%, в основному у жінок віком до 70 років (57–65%), ризик розвитку раку яєчника (РЯ) — у 39–44% жінок до 70 років. Носії *BRCA2*-мутацій також мають значний ризик розвитку РМЗ впродовж життя (40–85%), він найвищий (45–55%) у жінок віком до 70 років, тоді як ризик виникнення РЯ значно нижчий — 15–25% (у 11–18% жінок до 70 років). Для порівняння: у загальній популяції ризик виникнення спорадичного РМЗ становить 13%, а РЯ — 1,5% [12, 13].

За гістологічними та імуногістохімічними особливостями спадкові форми РМЗ мають різні характеристики. Найчастіше морфологія спадкового *BRCA1/2*-позитивного РМЗ відповідає протоковому раку (до 75%), а за молекулярним підтипом — тричі рецептор-негативному; за мутації у гені *BRCA2* — молекулярному підтипу люмінального В [13]. Слід відзначити, що поширеність *BRCA1/2*-мутацій серед хворих на тричі рецептор-негативний РМЗ за даними різних авторів коливається від 14,6 до 22,2% (зокрема за мутаціями у гені *BRCA1* у межах 8,5–17,2%, у гені *BRCA2* — 2,7%) [14–16]. Таким чином, зважаючи, що мутації у хворих на тричі рецептор-негативний РМЗ у гені *BRCA1* виявляються частіше, ніж мутації у гені *BRCA2*, хворі з таким рецепторним фенотипом РМЗ потребують медико-генетичного консультування і генетичного аналізу пухлинних клітин або лімфоцитів периферичної крові (особливо хворі віком до 60 років) [17].

Іншими факторами та показаннями до проведення генетичного аналізу є молодий вік пацієнток (до 45 років) та сімейний анамнез щодо наявності онкологічних захворювань у батьків, РМЗ або РЯ у близьких родичів та представників субетносу за національністю євреїв-ашкеназі. Загалом, вік пацієнток при зверненні до онколога має досить важливе значення. Так, якщо у всіх вікових групах за-

гальної популяції жінок поширеність мутацій у генах *BRCA1/2* становить 6,2% (3,7% — у гені *BRCA1* та 2,5% — у гені *BRCA2*), то у віці до 45 років поширеність мутацій зростає в основному у два рази — до 12,2% (8,3% — у гені *BRCA1* та до 3,9% — у гені *BRCA2*). Наведені дані свідчать про збільшення кількості мутацій у вказаних генах з віком, що потребує особливої уваги при призначенні лікування. Поясненням цього є факт, що при збільшенні мутацій у пухлинних клітинах останні набувають більш агресивних властивостей, у тому числі більшу злоякісність та автономність [17], наслідком чого може бути більш агресивний перебіг пухлинного процесу.

Окрім мутацій у генах *BRCA1/2*, існують мутації і в інших генах, які асоційовані з підвищеним ризиком РМЗ та РЯ, прикладом чого може слугувати синдром HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) — синдром спадкового РМЗ та РЯ. Перелік генів, з мутаціями яких асоційований різний ризик виникнення РМЗ, представлений в таблиці.

Таблиця
Ризик виникнення РМЗ, асоційований з мутаціями генів [5]

Гени	Ризик РМЗ (%) та вік хворих (роки)
<i>ATM</i>	60 (до 80)
<i>BRCA1</i>	57–65 (до 70)
<i>BRCA2</i>	45–55 (до 70)
<i>CDH1</i>	42 (до 80)
<i>CHEK2</i>	37 (до 70)
<i>MLH1</i>	19 (до 70)
<i>MSH2</i>	11 (до 70)
<i>PALB2</i>	35 (до 70)
<i>PTEN</i>	85 (до 70)
<i>STK11</i>	32 (до 60)
<i>TP53</i>	25 (до 70)

Серед них, зокрема, ген *PTEN*, мутації якого визначаються при синдромі Коудена (Cowden) (макроенцефалія, множинні гамартоми на шкірі та у різних органах, найчастіше в органах шлунково-кишкового тракту, гастроінтестинальні поліпи; високий ризик розвитку РМЗ, раку щитоподібної залози, ендометрія та нирки).

При іншому синдромі — Пейтца — Єгерса (Peutz — Jeghers) з мутацією у гені *STK11* — спостерігається підвищений ризик виникнення РМЗ, гінекологічної патології (рак шийки матки та матки, РЯ), поліпів шлунково-кишкового тракту, пігментації шкіри і слизових оболонок.

Ген *NF1* асоційований із нейрофіброматозом 1-го типу, він характеризується нейрофібромами та пігментними змінами шкіри (веснянки на шкірних складках, вогнищеві зміни райдужки ока).

При мутації гена *CDH1* виникає синдром HDGC (hereditary diffuse gastric cancer — спадковий дифузний рак шлунка), при якому часточковий РМЗ є другою за частотою пухлиною [12].

Перелічені синдроми, а також мутації інших генів, як свідчать дані таблиці, є відносно нечастими [13], порівняно з генами *BRCA1* та *BRCA2* мають значно меншу поширеність та пенетрантність, щоб стати кандидатами на роль ще одного гена, асоційованого з РМЗ. Наразі онкологи нечасто призна-

чають обстеження хворих на носійство мутацій у багатьох генах, частіше використовують дослідження на мутації у генах *BRCA1/2* [18]. Однак у пацієнтів з великою кількістю хворих на рак у родині, тобто вираженим сімейним анамнезом з онкопатології, в осіб молодого віку з первинно-множинним раком і за умови негативних результатів *BRCA*-тестів є необхідність проведення більш розширеного дослідження з використанням методу секвенування ДНК і панелі до 30 генів, асоційованих зі спадковим раком.

ОСОБЛИВОСТІ ТАКТИКИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ЗДОРОВИМИ НОСІЯМИ МУТАЦІЙ У ГЕНАХ *BRCA1/2* ТА ХВОРИМИ З *BRCA1/2*-АСОЦІЙОВАНИМ СПАДКОВИМ РМЗ

Для здорових осіб — носіїв мутацій у гені *BRCA1/2* вже визначено такі тактичні підходи: 1) спостереження та скринінг; 2) хіміопрофілактика; 3) профілактична хірургія. Натомість, для хворих на *BRCA1/2*-асоційований спадковий РМЗ існують певні особливості у хірургічному, медикаментозному та хіміопроменевому лікуванні.

Спостереження та скринінг. У жінок із сімейним РМЗ, незалежно від наявності або відсутності мутацій у гені *BRCA1/2*, щорічний скринінг шляхом магнітно-резонансної томографії (МРТ) молочних залоз та мамографії дозволяє виявити рак на більш ранніх стадіях порівняно тільки з мамографією. Хоча ці пацієнтки мають на 70% нижчий ризик діагностування РМЗ II стадії і вище, дана тактика обстеження не впливає на їх виживаність і тривалість життя. Однак МРТ рекомендовано для пацієнтів із родин з сімейним РМЗ (у тому числі *BRCA1/2*-асоційованим), із грудними імплантами, часточковим раком, з підозрою на мультифокальність росту, при значних розбіжностях між даними клінічного обстеження та візуалізації, а також перед неoad'ювантною хіміотерапією для подальшої оцінки лікувального патогенезу [19, 20].

Рекомендації відділу молочної залози Фонду Champalimaud (Португалія) щодо діагностики раннього РМЗ свідчать про необхідність проводити МРТ у пацієнток віком 30–35 років групи високого ризику виникнення онкопатології (носіям мутацій у генах *BRCA1/2* або *TP53* та родичам I ступеня споріднення носіїв цих генів). При низькому та помірному ризику розвитку спадкового РМЗ (до 20% впродовж життя) МРТ застосовується в окремих клінічних випадках, достатньою вважають мамографію. При низькому ризику після 40 років рекомендують щорічно ультразвукове дослідження (УЗД) і обстеження у мамолога та 1 раз на 2 роки — мамографію. Натомість, при помірному ризику виникнення онкопатології у членів родини (якщо родина не обстежена на носійство мутацій у генах *BRCA1/2* або такі результати дослідження непереконливі) після 35 років необхідно щорічно проводити УЗД та обстежен-

ня у мамолога, а після 40 років — щорічно мамографію, УЗД та обстеження у мамолога [4].

За даними публікації [5] щодо цінності МРТ-скринінгу, не виявлено достовірного покращення ранньої діагностики, ефективності лікування та зниження смертності хворих у групах, що проходили цю процедуру. Поряд з цим встановлено певний відсоток гіпердіагностики, що призводить до невідповідних оперативних втручань, у тому числі мастектомії.

Профілактичні та терапевтичні медикаментозні схеми. Єдина доведена опція медикаментозної профілактики РМЗ для жінок пременопаузального віку на сьогодні — тамоксифен (ендокринопрофілактика). Його характерною особливістю є здатність знижувати загальну захворюваність на РМЗ до 38%, а на ER-позитивний РМЗ — до 50%. Застосування інгібіторів ароматази у жінок менопаузального віку дискутується: попри те, що вони здаються більш ефективними, побічна дія на кісткову систему дає значне обмеження в їх застосуванні для здорових жінок [13].

Препарати платини мають низький рівень доказовості для терапевтичного застосування у носіїв *BRCA1/2* мутацій. За результатами рандомізованих клінічних випробувань Gepar Sixto карбоплатин не підвищує частоту повної об'єктивної відповіді (pathological complete response — pCR) та виживаність без проявів захворювання (disease-free survival — DFS). Інгібітори сімейства ферментів полі(аденозинфосфат-рибоза)полімерази (PARP) мають свою перспективу у використанні. Результати дослідження OlupriAD показали, що олапариб підвищує показник виживаності без прогресування захворювання (progression-free survival — PFS) до 7 міс порівняно з 4,2 міс при застосуванні стандартної хіміотерапії. Однак залишається відкритим питання, чи усі носії *BRCA* мутацій (зокрема *BRCA1*) мають отримувати хіміотерапію, наразі рівень доказовості для цього залишається низьким [6, 21, 22].

Хірургічні профілактичні втручання. У жінок — носіїв мутацій у генах *BRCA1/2* хірургічна тактика дає найбільшу ефективність у зниженні ризику виникнення РМЗ та РЯ. Так, білатеральна профілактична мастектомія (за Мадденом або підшкірна) знижує ризик виникнення РМЗ до 95%. Рекомендований вік жінки для її проведення — 25 років. Близько 5% ризику залишається на можливість виникнення раку соска та додаткових часточок молочних залоз. Білатеральна профілактична сальпінго-оофоректомія знижує ризик виникнення РЯ на 80–90%, РМЗ — на 40–50%. Рекомендований вік для її проведення — 40 років [13].

У хворих на спадковий *BRCA1/2*-позитивний РМЗ профілактична мастектомія контралатеральної молочної залози з найвищим рівнем доказовості знижує на 93% ризик виникнення нового утворення та на 49% — ризик смертності (від усіх причин). Також із найвищим рівнем доказовості білатеральна профілактична сальпінго-оофоректомія знижує

на 57% ризик смертності (від усіх причин) у хворих на спадковий *BRCA1/2*-асоційований РМЗ [23].

Мутації у генах *BRCA1/2* визначають у клітинах пухлин або лімфоцитах периферичної крові пацієнток методами полімеразної ланцюгової реакції та секвенування ДНК. Проте визначення *BRCA1/2* мутацій останнім методом є досить дороговартісним (500–1000 дол. США), що унеможливило його використання на етапі первинного скринінгу спадкового РМЗ. Необхідно також проводити генетичне обстеження кровних родичів пацієнтів, у яких виявлено мутації *BRCA1/2* та підтверджено спадковий РМЗ, оскільки вони входять до групи високого ризику розвитку спадкового РМЗ або РЯ.

Аналізуючи підходи до медичного ведення здорових носіїв мутацій у генах *BRCA1/2*, зазначимо, що на початковому етапі доцільно формувати групи підвищеного ризику з подальшим їх обстеженням, спостереженням та постійним скринінгом патологічних змін в організмі в спеціалізованих мамологічних центрах (Breast Unit). Хіміопрофілактика, окрім низького рівня доказовості для застосування у носіїв *BRCA1/2* мутацій, спричиняє значні побічні явища та фінансове навантаження для пацієнтів. Хірургічний метод профілактики також пов'язаний з високим ризиком післяопераційних ускладнень та значною вартістю лікування. Проте у пацієнтів з канцерофобією, вираженим спадковим анамнезом та підозрою на РМЗ за даними мамографії та МРТ доцільно проводити хірургічне лікування в обсязі підшкірної мастектомії, бажано з одномоментною реконструкцією молочної залози, що підтверджують рекомендації ЕСМО 2017 р. [19]. До цієї категорії хворих можна віднести пацієнток із множинними вузловими формами фіброаденоматозу та сімейним анамнезом за РМЗ. Незважаючи на загальну світову тенденцію до проведення органозберігаючих операцій з приводу РМЗ, пацієнти з мутаціями генів спадкового раку все частіше обирають мастектомію, у тому числі білатеральну профілактичну мастектомію для зниження ризику виникнення раку до 90–95% [19].

Зважаючи на меншу тривалість життя населення України, значна частина носіїв *BRCA1/2* мутації генів просто не доживає до виникнення РМЗ. Тому реальна кількість *BRCA1/2*-асоційованих випадків РМЗ в Україні вірогідно мала б бути істотно вищою.

І наостанок, висвітлена проблема є новою для України, не відображена достатньою мірою у вітчизняній літературі та потребує додаткового вивчення. Вважаємо, що важливо проводити генетичне обстеження для усіх пацієнтів, які мають для цього показання, індивідуально (за необхідності з психологічною консультацією) підбирати тактику ведення пацієнтів, у яких виявлено мутації генів спадкового раку [24–26]. Обов'язково проводити генетичне обстеження у пацієнтів із синхронним або метакронним РМЗ, оскільки первинно-множинний рак часто пов'язаний саме зі спадковим фактором [27–

29]. Хворі на РМЗ молодого віку, хворі з вираженим сімейним анамнезом, хворі чоловічої статі, а також хворі з іншими факторами ризику (національність євреї-ашкеназі, наявність тричі негативного РМЗ за молекулярною класифікацією та ін.) мають також обов'язково отримувати генетичне обстеження. При виявленні мутацій генів спадкового раку генетичне обстеження також мають проходити родичі пацієнта. На сьогодні в Україні доступні лише генетичні дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції, що найчастіше дають змогу виявити лише 7 варіантів мутацій гена *BRCA1* та 1 варіант гена *BRCA2*. Однак, оскільки генетика спадкового раку в Україні широко не досліджувалася і достовірно невідомі найбільш поширені варіанти генних мутацій, даний метод дослідження, за думкою авторів, є неприйнятним. Тому необхідно розпочати дослідження поширеності та варіабельності мутацій генів спадкового раку методом секвенування ДНК (30 генів спадкового раку) та розробити рекомендації ведення таких пацієнтів в Україні, що ми і плануємо зробити в рамках наших подальших досліджень [24–26].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. National Cancer Registry of Ukraine. Bulletins of 2000–2010 years (<http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>) (in Ukrainian).
2. Cancer in Ukraine, 2010–2011. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. Bull Natl Cancer Register Ukr. Kyiv, 2012; (13): 46–7 (in Ukrainian).
3. Cancer in Ukraine, 2015–2016. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. Bull Natl Cancer Register Ukr. Kyiv, 2017; (18): 48–9 (in Ukrainian).
4. The Champalimaud Breast Unit (<http://centroclinico.fchampalimaud.org/en/oncology/breast-unit/>).
5. Narod SA. Bilateral breast cancers. Nat Rev Clin Oncol 2014; **11** (3): 157–66.
6. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; **3** (10): 1378–85.
7. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. Mod Pathol 2010; **23** (2): 46–51.
8. Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond *BRCA1* and *BRCA2*. Front Biosci 2013; **18**: 1358–72.
9. Forsberg LA, Rasi C, Pekar G, et al. Signatures of post-zygotic structural genetic aberrations in the cells of histologically normal breast tissue that can predispose to sporadic breast cancer. Genome Res 2015; **25** (10): 1521–35.
10. Boroday NV, Datsyuk IO, Lukianova NY, et al. Hereditary breast cancer: clinical, morphological and immunohistochemical features. Onkologiya 2007; **9** (2): 105–9.
11. Paliychuk OV, Polyshchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Investigation of ESR1 gene polymorphisms in patients with cancer of the female reproductive system with a burdened family history. Onkologiya 2016; **21**: 316–24 (in Ukrainian).
12. Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. Nat Rev Cancer 2016; **16** (9): 599–612.
13. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. Mayo Clin Proc 2010; **85** (12): 1111–20.

14. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, *et al.* Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33** (4): 304–11.

15. Tung N, Lin NU, Kidd J, *et al.* Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; **34** (13): 1460–8.

16. Domagala P, Jakubowska A, Jaworska-Bieniek K, *et al.* Prevalence of Germline Mutations in Genes Engaged in DNA Damage Repair by Homologous Recombination in Patients with Triple-Negative and Hereditary Non-Triple-Negative Breast Cancers. *PLoS ONE* 2015; **10** (6): e0130393 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130393>).

17. Breast Cancer NCCN Guidelines Vers. 2.2017.

18. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (9): 665–76.

19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, *et al.* Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; **26** (5): 8–30.

20. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 1296–316.

21. Robson M, Im SA, Senkus E, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; **377** (6): 523–33.

22. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, *et al.* Clinical Outcomes of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *N Engl J Med* 2007; **357** (2): 115–23.

23. Li X, You R, Wang X, *et al.* Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res* 2016; **22** (15): 3971–81.

24. Kostiuhenko Y, Motuzyuk I, Sydorчук O. BRCA-associated breast cancer patients management. *Przegląd Lekarski* 2017; **74** (1): 77.

25. Motuzyuk I, Sydorчук O, Kostiuhenko Y. Surgery treatment tactics in breast cancer patients with BRCA 1 and BRCA 2 mutations. *Klin Onkol* 2016; **4** (24): 87 (in Ukrainian).

26. Kostiuhenko Y, Zakharchuk S. Hereditary breast and ovarian cancer management. *Orvos-Kepzes* 2017; **XCI**: 38.

27. Motuzyuk I, Sydorчук O, Kovtun N, Kostiuhenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. *Ann Oncol* 2017; **28** (5) (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx364.007>).

28. Motuzyuk I, Sydorчук O, Kovtun N, Kostiuhenko Y. Synchronous and metachronous breast cancer in Ukraine. *Breast Dis* 2017; **37** (2): 83–93.

29. Motuzyuk I, Sydorчук O, Kovtun N, *et al.* Analysis of Trends and Factors in Breast Multiple Primary Malignant Neoplasms. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2018, **12**: 1–9. doi: 10.1177/1178223418759959.

HEREDITARY BREAST CANCER: CURRENT STATE OF PROBLEM

I.M. Motuzyuk, O.I. Sydorчук, Y.V. Kostiuhenko

*O.O. Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. *The work is devoted to the actual problem of oncology — hereditary breast cancer (BC). The analysis and generalization of data of scientific literature on hereditary forms of BC, their prevalence, genetic features, in particular, the frequency of mutations in the genes of BRCA1/2 in this form of pathology (in Ukraine and in the world) has been carried out. Information on the current state of surveillance of healthy women — carriers of BRCA1/2 gene mutations (associated with hereditary forms of cancer), principles of preventive measures for the occurrence of hereditary BC that should increase the efficacy of prevention of BC in healthy carriers of gene mutations, improvement of long-term treatment results patients and, in general, a better understanding of the proper management of such patients at all stages.*

Key Words: hereditary breast cancer, BRCA1/2, mutations, screening, prevention, surgical intervention.

Адреса для листування:

Мотузюк І.М.

01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця

E-mail: yekostiuchenko@gmail.com

Одержано: 08.12.2017