

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМЕНИ С.С. ЮДИНА ДЗМ»  
РОО «МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ»  
ООО «ЭВОГЕН»  
ГБУЗ «МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА ДЗМ»  
ФГБНУ «МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА»

М.М. Бяхова, М.В. Макарова, М.В. Немцова, А.М. Данишевич,  
А.К. Канатбек, В.К. Романова, А.Б. Семенова, Ч.В. Бабаджанова,  
Т.И. Коробкова, М.Ю. Шаталова, Н.А. Бодунова, О.В. Сагайдак,  
М.С. Беленикин, А.А. Криницына, Е.В. Косова, О.С. Мишина,  
М.А. Патрушев, И.А. Демидова, Д.С. Михайленко, И.Е. Хатьков,  
С.М. Гаджиева, В.Н. Галкин

**Социально-психологические аспекты  
медико-генетического консультирования  
пациентов с наследственными опухолевыми  
синдромами и их родственников**

Учебно-методическое пособие

Москва  
2024

#### Авторы:

М.М. Бяхова – д.м.н., заведующая лабораторией генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»;  
М.В. Макарова – руководитель направления по онкогенетике, врач-генетик ООО «Эвоген»; врач-генетик ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России;  
М.В. Немцова – д.б.н., проф., эксперт по онкогенетике, врач-лабораторный генетик ООО «Эвоген»; г.н.с. лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ»;  
А.М. Данишевич – врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»;  
А.К. Канатбек – медицинский психолог Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»;  
В.К. Романова – к.м.н., врач-репродуктолог клиники «Мать и дитя Ходынское поле»;  
А.Б. Семенова – д.м.н., заведующая Центром патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»;  
Ч.В. Бабаджанова – врач-лабораторный генетик лаборатории генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»;  
Т.И. Коробкова – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»;  
М.Ю. Шаталова – биолог лаборатории генетики Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»;  
Н.А. Бодунова – к.м.н., заведующая Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», врач-гастроэнтеролог;  
О.В. Сагайдак – к.м.н., заместитель генерального директора ООО «Эвоген», н.с. ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России;  
М.С. Беленикин – к.х.н., директор по лабораторно-исследовательской работе, заведующий лабораторией ООО «Эвоген»;  
А.А. Криницына – к.б.н., заместитель заведующего лабораторией ООО «Эвоген»;  
Е.В. Косова – заместитель руководителя научно-медицинского отдела ООО «Эвоген»;  
О.С. Мишина – врач-генетик научно-медицинского отдела ООО «Эвоген»;  
М.А. Патрушев – ведущий специалист ООО «Эвоген»;  
И.А. Демидова – к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», врач-лабораторный генетик;  
Д.С. Михайленко – к.м.н., доц., заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»;  
И.Е. Хатьков – д.м.н., проф., академик РАН, директор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»;  
С.М. Гаджиева – к.м.н., заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы;  
В.Н. Галкин – д.м.н., проф., главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

#### Рецензенты:

Л.В. Акуленко – заведующая кафедрой медицинской генетики НОИ клинической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ;  
А.Р. Зарецкий – старший научный сотрудник Отдела молекулярных технологий НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

**Социально-психологические аспекты медико-генетического консультирования пациентов с наследственными опухолевыми синдромами и их родственников:** учебно-методическое пособие / М.М. Бяхова, М.В. Макарова, М.В. Немцова [и др.] – М. : – Изд-во Триумф, 2024. – 70 с. – ISBN 978-5-94472-214-0

Настоящее учебно-методическое пособие (УМП) содержит описание основных подходов к консультированию пациентов при подозрении на наследственные опухолевые синдромы (НОС), включая особенности психологической помощи, показания к проведению молекулярно-генетических исследований онкологическим пациентам и их родственникам, продемонстрирована модель маршрутизации пациентов с НОС и их родственников на примере мегаполиса, освещена проблема сохранения репродуктивной функции у пациентов с НОС. УМП составлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по специальностям 31.08.30 «Генетика» и 31.08.06 «Лабораторная генетика», а также с учетом профессиональных стандартов врачей указанных выше специальностей.

Пособие предназначено для ординаторов по указанным специальностям, аспирантов, врачей-генетиков, проводящих медико-генетическое консультирование онкологических пациентов и их родственников, а также врачей-онкологов и врачей других специальностей, участвующих в консультировании по результатам генетических исследований.

Печатается по решению учебно-методической комиссии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» от 16.07.2024, протокол № 9.

© Коллектив авторов, 2024

© ФГБНУ «МГНЦ», 2024

# Содержание

Введение .....	5
Список сокращений .....	7
Консультирование пациентов с подозрением на наследственные злокачественные новообразования. Опыт медико-генетического консультирования пациентов и их родственников в рамках научного проекта на примере мегаполиса .....	9
Особенности психологической помощи пациентам с наследственными опухолевыми синдромами и их родственникам .....	14
Возможности сохранения репродуктивной функции у пациентов с наследственными злокачественными новообразованиями и лиц с генетическим риском их развития .....	28
Тестовые задания для контроля усвоенного материала .....	37
Ответы к тестовым заданиям.....	41
Словарь терминов .....	42
Справочные материалы .....	43
Признаки наследственных злокачественных новообразований (наследственных опухолевых синдромов).....	43
Молекулярно-генетические тесты для обследования пациентов с подозрением на наследственные формы злокачественных новообразований .....	46
Шкала оценки влияния травматического события, Impact of Event Scale, IES-R .....	5
Оценка психосоциального риска, ассоциированного с генетическим тестированием, анкета (Genetic Psychosocial Risk Instrument (GPRI)) .....	56
Список использованной литературы.....	61

## Введение

В научной литературе описано более 50 наследственных опухолевых синдромов (НОС), из них наиболее известны наследственный рак молочной железы и яичников (НРМЖиЯ), синдром Линча, семейный аденоматозный полипозный синдром (АПС) и др. [1]. Развитие НОС обусловлено носительством герминальных мутаций. Носители мутации имеют более высокий риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) в сравнении с общепопуляционным. Носителям наследственных патогенных вариантов в онкоассоциированных генах рекомендуется начать обследование в более раннем возрасте и повысить его частоту и регулярность для выявления ЗНО на ранней стадии. Лица из группы предполагаемого высокого риска могут пройти генетическое консультирование по поводу НОС с генетическим тестированием при наличии показаний.

Медико-генетическое консультирование – специализированный вид медицинской помощи, который направлен на профилактику наследственных заболеваний и облегчает пациентам понимание и адаптацию к медицинским, психологическим и семейным последствиям генетического вклада в заболевание [2]. В рекомендациях Национального общества генетических консультантов (NSGC, National Society of Genetic Counselors, США) отмечено, что при генетическом консультировании по поводу НОС необходимо оценивать личную медицинскую историю, создавать родословную с учетом семейного анамнеза, оценивать риск развития рака у консультируемого, а также исследовать психосоциальные особенности консультируемого [3].

Консультирование по поводу НОС – это процесс информирования пациента и его семьи о риске развития ЗНО, вариантах генетического тестирования, наблюдении и лечении с конечной целью минимизировать заболеваемость и смертность. Обычно это достигается за счет того, что пациентам и членам их семей рекомендуется проходить частые обследования и (или) начинать их в более раннем возрасте, а также придерживаться стратегии снижения риска ЗНО (например, отказ от вредных привычек). Помимо повышения эффективности медицинского наблюдения, генетическое тестирование

и консультирование могут способствовать формированию здоровьесберегающего поведения пациента с помощью:

- снижения неопределенности в отношении риска развития ЗНО;
- повышения приверженности профилактическим мерам, скринингу ЗНО (готовности соблюдать рекомендации врача-генетика и врача-онколога);
- повышения принятия ответственности пациентом за свое здоровье и здоровье потомства [4].

## Список сокращений

<i>BRCA1</i>	Ген 1 BReastCAncer – «ген рака молочной железы»
<i>BRCA2</i>	Ген 2 BReastCAncer – «ген рака молочной железы»
BRIP1	BRCA1– interacting protein 1, взаимодействующий с BRCA1 белок 1
GRACE	Genetic Risk Assessment Coping Evaluation (анкета «Оценка преодоления генетических рисков»)
GPRI	Genetic Psychosocial Risk Instrument (анкета «Оценка генетического психосоциального риска»)
HRR	Homologous recombination repair, репарация ДНК путем гомологичной рекомбинации
MLPA	multiplex ligation probe amplification; мультилокусная амплификация лигированных зондов (проб)
MMR	Mismatch Repair, репарация ошибочно спаренных нуклеотидов
MSI	Microsatellite instability, микросателлитная нестабильность
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Национальная онкологическая сеть США)
NGS	Next generation sequencing, высокопроизводительное секвенирование (ВПС)
ПАHC	Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer (анкета «Психосоциальные аспекты наследственного рака»)
TMB	Tumor mutational burden, мутационная нагрузка опухоли
VUS	Variant of uncertain significance, вариант с неопределенной значимостью
WES	Whole exome sequencing, секвенирование всего экзона (полноэкзомное секвенирование)

WGS	Whole genome sequencing, секвенирование всего генома (полногеномное секвенирование)
АМГ	Антимюллеров гормон
АПС	Аденоматозный полипозный синдром
АФ	Анемия Фанкони
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРЖ	Диффузный рак желудка
ЗНО	Злокачественное новообразование
КРР	Колоректальный рак
МГК	Медико-генетическое консультирование
МЭН2В	Множественная эндокринная неоплазия, тип 2В
МЭН2А	Множественная эндокринная неоплазия, тип 2А
НОС	Наследственный опухолевый (онкологический) синдром
НПРТК	Наследственный полипозный рак толстой кишки
НРМЖиЯ	Наследственный рак молочной железы и яичников
РМЖ	Рак молочной железы
РПЖ	Рак предстательной железы
РЯ	Рак яичников

# **Консультирование пациентов с подозрением на наследственные злокачественные новообразования.**

## **Опыт медико-генетического консультирования пациентов и их родственников в рамках научного проекта на примере мегаполиса**

Медико-генетическое консультирование (МГК) пациентов с наследственными формами рака имеет большое значение в структуре оказания медицинской помощи онкологическим пациентам. Итогом проведения МГК должны быть индивидуальные рекомендации по профилактике, ранней диагностике и лечению различных типов наследственного рака для пациента и членов его семьи [5].

В целом МГК при НОС проводится у двух групп лиц. В первую группу входят непосредственно пациенты с онкологическими заболеваниями, для которых, при установлении наследственного характера опухоли, может измениться тактика лечения (например, объем оперативного вмешательства и/или вид назначаемого лекарственного лечения). Вторую группу формируют здоровые родственники, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию опухоли. При выявлении герминального патогенного варианта для обеих групп консультируемых необходимо организовать проведение комплекса мероприятий, направленных на профилактику и раннее выявление новообразований [10, 16, 17]. Традиционная модель МГК и генетического тестирования при НОС, представленная на модели для пациентов с НРМЖиЯ, состоит из нескольких этапов:

- 1) идентификация пациента с подозрением на НОС;
- 2) предтестовое консультирование;
- 3) генетическое тестирование;
- 4) консультирование по результатам генетического тестирования;
- 5) разработка рекомендаций по лечению и профилактике ЗНО.

На первых этапах МГК производится сбор индивидуального и семейного онкологического анамнеза, составляется и анализируется родословная пробанда, определяются соответствие критериям

наследственного рака и показания для проведения молекулярно-генетической диагностики. В случае наличия очевидных клинических признаков наследственного рака направление на генетическое тестирование может осуществлять непосредственно лечащий врач, при этом направление на первичную консультацию к медицинскому генетику не является необходимым. Последующее молекулярно-генетическое лабораторное тестирование необходимо для выявления наследственного патогенного варианта с целью верификации диагноза. В ходе МГК врач-генетик обязан обеспечить пациента и его родственников адекватной и правдивой информацией относительно необходимости проведения тестирования, методов тестирования и возможных результатов молекулярно-генетической диагностики. После получения и обсуждения результатов ДНК-диагностики составляется и обсуждается программа динамического наблюдения для пациента с целью профилактики и ранней диагностики опухолевых заболеваний, а также обсуждается необходимость информирования и обследования родственников пациента [2]. Сложность и специфичность взаимоотношений «врач–пациент» в процессе МГК подчеркивается многими исследователями, поскольку результаты генетического тестирования имеют отношение не только к пробанду, но и ко всей его семье, здоровым носителям и будущим поколениям [5].

Показаниями для проведения медико-генетического консультирования могут быть:

- 1) отягощенный семейный онкологический анамнез: наличие онкозаболеваний у родственников I/II степени родства;
- 2) возраст пациента на момент развития заболевания до 50 лет;
- 3) первично-множественные новообразования, поражение парных органов;
- 4) короткий период ремиссии после проводимой терапии или полное отсутствие ответа на стандартное лечение;
- 5) развитие онкологического заболевания в детском возрасте;
- 6) наличие выявленного патогенного варианта в семье;
- 7) врожденные пороки развития, наличие неопухолевых фенотипических особенностей, характерных для определенного НОС (ангиомы, невусы, гемангиомы, фибромы, нейрофибромы, пигментная

ксеродерма, телеангиоэктазия, наличие гипер- и гипопигментации кожи, ангиофибромы и др.);

8) желание пациента уточнить индивидуальный риск развития онкологического заболевания.

Для проведения медико-генетического консультирования необходимы следующие документы:

1) все медицинские выписки, результаты ранее проводимых исследований, касающихся заболевания;

2) желательно знание состояния здоровья родственников пациента (чем болели, с какого возраста, если умерли, то в каком возрасте и от чего).

3) наличие выписок из истории болезни родственников, если имеются [6].

Врачи-специалисты часто сталкиваются с социально-психологическими проблемами консультирования пациентов и их родственников. Некоторые из них приведены ниже.

1. Недостаточная информированность пациентов о существовании наследственных форм ЗНО или владение некорректной информацией. Некоторые пациенты и их родственники могут не понимать важность генетического тестирования и значения информации о повышенном риске ЗНО, связанном с НОС.

2. Нежелание знать результаты генетического тестирования, что может быть связано с рядом причин: 1) избегание информированности о наличии мутации (риска развития заболевания, рецидива); 2) избегание переживаний за близких; 3) низкая ценность собственного здоровья, низкая мотивация к профилактическим наблюдениям; 4) отсутствие понимания цели и смысла генетического исследования.

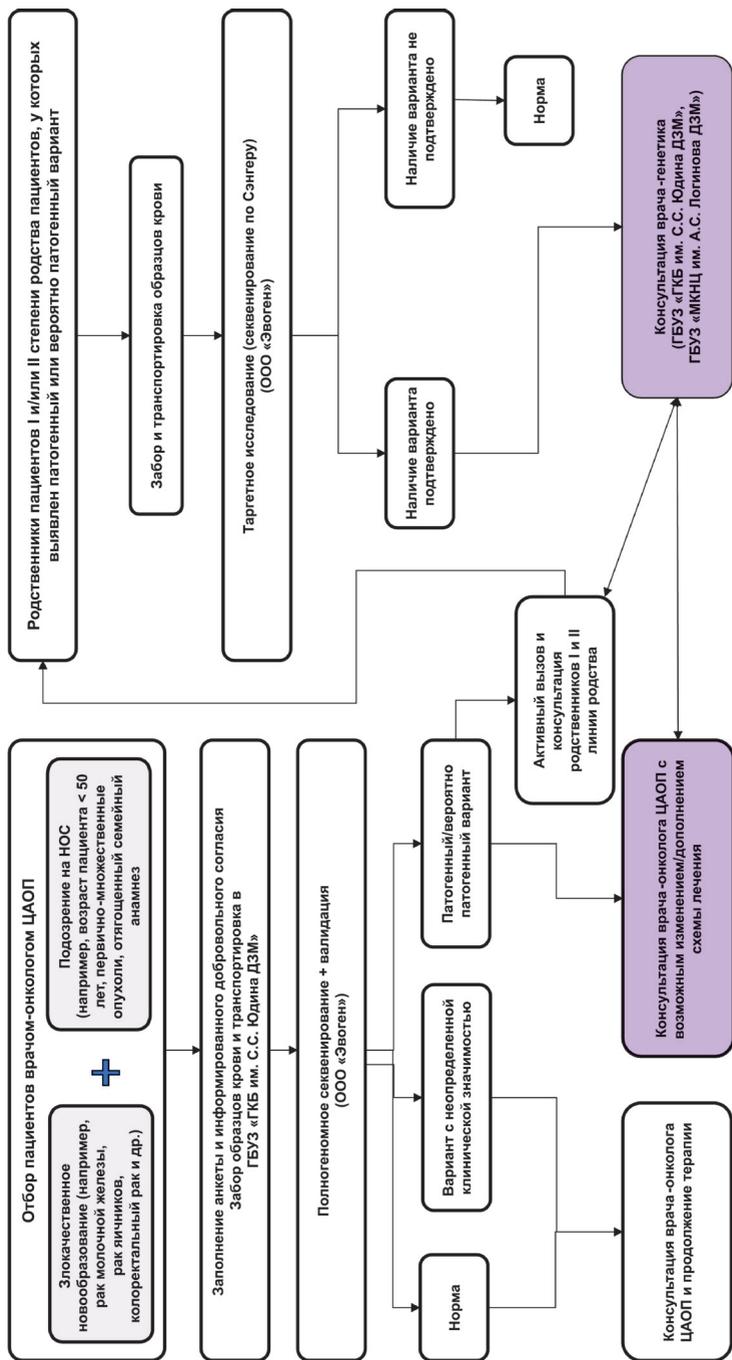
3. Страх перед последствиями выявления мутации. Многие пациенты и их родственники опасаются влияния результатов генетического тестирования на их жизнь (страх тяжелого лечения ЗНО, передачи мутации потомству, развития ЗНО у близких родственников).

4. Сомнения в достоверности результатов генетического тестирования. Некоторые пациенты и их родственники могут не верить в эффективность генетического тестирования и подвергаться иллюзиям относительно своего здоровья.

5. Этические соображения. Некоторые пациенты могут не хотеть разглашать результаты личного генетического тестирования родственникам, приглашать их на консультацию и исследование из-за особенностей взаимоотношений в семье.

Поэтому на консультации важно предоставлять пациентам и их родственникам достоверную и максимально подробную информацию о НОС, ассоциированных с ними риске ЗНО и необходимости прохождения генетического тестирования, а также предлагать консультацию клинического психолога, который может оказать эмоциональную поддержку и помочь в принятии трудных жизненных решений.

На рисунке 1 представлена схема маршрутизации пациентов и их родственников, применяемая в научном исследовании «Внедрение в практику инновационных методов лечения злокачественных новообразований, обусловленных наследственными опухолевыми синдромами» (приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 01.02.2021 № 69 «Об организации онкогенетических исследований в городе Москве») [7].



*Рисунок 1. Маршрутизация пациентов и их родственников на примере научного исследования г. Москвы. Департамента здравоохранения г. Москвы.*

# **Особенности психологической помощи пациентам с наследственными опухолевыми синдромами и их родственникам**

## **Психологический дистресс у пациентов с различными НОС**

В научной литературе представлены исследования по изучению дистресса и других негативных реакций, которые возникают у пациентов в ожидании результатов генетического тестирования или после их получения сразу, или через различные промежутки времени, обычно до одного года [8].

Дистресс – это опасная для личности форма стресса, возникающая при неспособности организма адаптироваться к новым условиям. В структуре психологического дистресса присутствуют выраженные тревога и депрессия, которые могут сопровождаться также соматическими симптомами.

Проведение генетического тестирования для выявления НОС необходимо для индивидуального подбора эффективного наблюдения и лечения, при этом в научной литературе обсуждается возможная отрицательная сторона информирования пациента о носительстве патогенной мутации в случаях, когда столкновение с информацией о наличии патогенного варианта приобретает психотравмирующий характер, при котором негативная реакция на психотравмирующее событие сохраняется в течение многих лет [9]. При таком варианте психоэмоционального реагирования возможно развитие хронической стрессовой реакции с фиксацией на теме болезни и патологической тревоги, которая отрицательно сказывается на качестве жизни. При наличии предрасполагающих личностных характеристик и/или неблагоприятных анамнестических данных возможна трансформация адаптационных нарушений в тревожно-депрессивное расстройство. Данное предположение подтверждается результатами многоцентрового международного исследования с участием 576 пациентов, согласно которому даже спустя 5 лет после проведения генетического тестирования 16,3% «здоровых носителей» патогенной мутации испытывали умеренный или тяжелый уровень дистресса,

связанного с повышенной/высокой вероятностью развития онкологического заболевания [10]. Для измерения уровня хронического стрессового напряжения в исследовании использовалась методика ШОВТС (**Шкала оценки влияния травматического события**, Impact of Event Scale, IES-R) [11], предназначенная для определения эмоционально-личностных особенностей, развившихся вследствие перенесенного тяжелого стресса [12].

В целом имеется лишь небольшое число доказательств устойчивого увеличения дистресса после положительного результата генетического теста (выявлена мутация) на предрасположенность к наследственному раку молочной железы и яичников (НРМЖиЯ) или к синдрому Линча в течение 3–7 лет после генетического тестирования [13]. В одном исследовании показано, что у носителей мутации, ассоциированной с предрасположенностью к развитию меланомы, уровень тревожности снизился в течение двух лет после проведения генетического тестирования [14]. Хотя психосоциальные проблемы в семьях с аденоматозным полипозным синдромом (АПС) еще недостаточно изучены, но отмечается повышенное количество сообщений о тревоге и депрессии после тестирования у пациентов с АПС [15]. Однако АПС относится к тем немногочисленным НОС, которые характеризуются 100%-ой пенетрантностью, и при положительном результате теста рекомендуется профилактическая колэктомия/колпроктэктомия для снижения риска рака толстой кишки, поэтому уверенность в проявлении заболевания и необходимости хирургического вмешательства могут способствовать устойчивому эмоциональному отклику на тестирование.

### **Краткосрочное усиление психологического стресса после положительного результата тестирования за период 0–12 месяцев**

Некоторые исследователи обнаружили незначительное или умеренное краткосрочное усиление дистресса среди людей с положительным результатом теста по определению герминальных мутаций, особенно у лиц без клинических проявлений и тех, у кого были высокие исходные уровни тревожности [16]. Исследование Берана и его коллег [17] иллюстрирует некоторые психологические и методологические сложности понимания и адаптации к результатам

при тестировании генов *BRCA1/2*. Исследователи изучили проспективные проявления депрессии, тревоги, позитивного и негативного настроения, а также стресса, связанного с канцерофобией, в разные временные периоды 1, 6 и 12 месяцев после получения результатов тестирования у 155 женщин (38 носителей мутации), из которых более половины имели в личном анамнезе РМЖ и РЯ. Почти по всем психологическим показателям (кроме тревоги) – депрессии, настроению и стрессу, специфичным для рака, авторы показали, что дистресс значительно увеличивался через 1 и 6 месяцев, прежде чем вернуться к исходному уровню или приблизиться к нему. Это обусловлено тем, что для носителей мутаций первые месяцы после прохождения теста часто связаны с принятием решения о вариантах профилактики и необходимостью сообщения результатов тестирования семье и друзьям. Пациенты сталкиваются с ответственностью, сопровождающейся трудными, часто негативными чувствами тревоги, страха, одиночества, вины и мыслями о негативных исходах событий. Полученные данные предполагают, что следует оценивать психоэмоциональное состояние пациентов в различные моменты времени в течение года после информирования о результатах тестирования. Своевременная диагностика психологического стресса позволит выявить мишени для оказания психологической помощи и психосоциальной поддержки пациентов.

### **Вариабельность реакций на положительные результаты генетического теста в различных группах пациентов**

Хотя в большинстве исследований групповые показатели депрессии и тревоги среди носителей мутаций могут находиться в пределах нормы, важно учитывать вариабельность таких реакций для понимания психологической адаптации к генетическому консультированию и применять программы для удовлетворения психологических потребностей различных групп пациентов. Одиноким женщины и пациентки, у которых есть сестры или матери с РМЖ, могут подвергаться более высокому риску устойчивого дистресса после консультирования НРМЖиЯ и получения результатов тестирования. Некоторые исследования выявили исходную высокую тревожность, как значимый предиктор тревоги через год после тестирова-

ния *BRCA1/2* независимо от получения положительного результата теста [18]. По этим причинам важно изначально выяснить индивидуальные характеристики (пример: невротизм, уровень самоконтроля), социально-экономические факторы (пример: доход, образование), факторы преодоления трудностей, а также факторы взаимоотношений и семейной поддержки, которые могут помочь оценить адаптационные возможности и связанные с ними психогенные реакции пациентов на разных этапах генетического исследования.

Интересный подход к пониманию того, какие пациенты с большей вероятностью будут испытывать стресс, связанный с генетическим тестированием, основан на исследовании:

- восприятия пациентом риска развития онкологического заболевания,
- навыков регуляции эмоций при размышлениях о раке или прохождении необходимых исследований для его выявления (исключения),
- веры в прогностическую ценность положительных или отрицательных результатов генетических тестов.

Эти и другие показатели позволяют выделить 4 отдельные группы пациентов в зависимости от их восприятия генетического тестирования [19].

Первая группа характеризовалась высоким восприятием риска и низкой способностью регулировать эмоции, включала примерно треть обследованных и связана со значительно более высокими показателями беспокойства о развитии/ прогрессировании заболевания, навязчивых мыслей и депрессии. Остальные три группы различались оценкой полезности скрининга и уверенности в эффективности профилактических мер, но не отличались по степени дистресса. Группы пациентов различались по возрасту, образованию и количеству родственников первой степени родства, страдающих НРМЖиЯ. Такое разделение необходимо для оценки различных представлений о здоровье в сочетании с убеждениями пациентов об их способности контролировать уровень стресса.

Другой подход к пониманию различий в психологической адаптации к результатам генетических тестов основан на исследовании

Samuel MY Ho (Hong Kong) и его коллег [20]. Опираясь на различные уровни психологической адаптации к тяжелой утрате, выявленные в литературе, Но и его коллеги исследовали уровни депрессии и тревоги через 2 недели, 4 месяца и 1 год после тестирования у пациентов, прошедших генетическое тестирование для выявления синдрома Линча. Поведение небольшого числа участников исследования (4,3%) можно отнести к «модели восстановления», которая характеризуется кратковременным усилением тревоги, который снижается в течение года после проведения генетического тестирования.

Наиболее частой моделью была «устойчивая модель» (67%), при которой участники не испытывали особой тревоги или депрессии до проведения тестирования, оставались такими же в течение года после его проведения. Однако небольшая группа участников, которые находились в депрессии или тревоге перед тестированием (7–9%), сообщили о высоком уровне дистресса при всех последующих временных оценках, что позволяет предположить, что само тестирование не вызывало и не усугубляло тревогу или депрессию [21]. У четвертой подгруппы пациентов (13–16%) наблюдались уровни отсроченной реакции, при которых депрессия и тревога были низкими сразу после тестирования, но увеличивались через 1 год.

Кроме эмоционально-личностных особенностей, на восприятие результатов консультирования и генетического тестирования могут влиять проблемы и опыт, связанные со случаями онкозаболеваний в семье и у самих пациентов, о которых они могут сообщить при консультировании.

Гамильтон и его коллеги [22] оценивали эмоциональное состояние до и после *BRCAl/2*-тестирования у женщин-носителей мутаций в возрасте от 18 до 39 лет, половина из которых имела в анамнезе РМЖ. Исследователи обнаружили, что женщины обычно демонстрируют одну из четырех основных линий поведения после генетического тестирования. Первая линия поведения – «Четкая осведомленность». Женщины четко осознавали свой риск развития РМЖ, как правило, были настроены на проведение генетического тестирования и часто настойчивы в стремлении к нему. Тщательная осведомленность о своем семейном анамнезе была важным побуждающим фактором для проведения генетического тестирования

*BRCA 1/2* для участников исследования. Они видели в этом способ выяснить, являются ли они членами этой конкретной семейной группы или избежали риска РМЖ. По большей части при такой линии поведения не возникало никаких проблем при прохождении генетического тестирования.

Вторая линия «Потеря матери из-за диагностированного у нее РМЖ»: немногие события имеют большее влияние на всю жизнь, чем потеря матери в детстве или молодости. Эти молодые женщины прошли стадию взросления без матери и с осознанием того, что они тоже могут подвергаться такому же риску. Генетическое тестирование для них было одновременно и желанным, и тревожным. Участники исследования в возрасте от 20 до 30 лет воспринимали прохождение генетического тестирования как способ взять свое здоровье под контроль и не повторить негативный опыт матерей.

Женщины третьей линии «Организация консультирования медицинским учреждением» впервые получили информацию о своем риске в результате семейного консультирования и принимали решение пройти генетическое тестирование менее эмоционально, чем женщины в первых двух линиях поведения. Они поняли, что можно предпринять действия, чтобы взять под контроль свое здоровье.

Четвертая линия – «Диагностированный рак молочной железы». Когда у молодой женщины диагностировали РМЖ, медицинские рекомендации заключались в том, чтобы как можно скорее начать лечение. Для женщин этой линии поведения генетическое тестирование было скорее дополнительным, чем плановым мероприятием. Они были поглощены необходимостью лечения РМЖ и считали генетическое тестирование второстепенной задачей. Поэтому некоторые женщины часто выбирали агрессивные стратегии лечения, такие как двусторонняя мастэктомия, еще перед генетическим тестированием.

Таким образом, разнообразный личный опыт, который молодые женщины с семейным риском развития РМЖ раскрывают на консультации, может помочь спрогнозировать эмоциональные реакции и поведенческие стратегии пациентов, прошедших генетическое тестирование.

## **Диагностика психологического стресса и психологическая помощь участникам генетического исследования**

Учитывая, что небольшие подгруппы пациентов могут испытывать дистресс, были разработаны психосоциальные опросники для (а) проспективного выявления пациентов с риском дистресса и (б) для выявления конкретных проблем, которые необходимо решить на первоначальных или последующих сеансах генетического консультирования [23].

**Первый инструмент** – оценка психосоциального риска, ассоциированного с генетическим тестированием, анкета (Genetic Psychosocial Risk Instrument (GPRI)) [24, раздел 9.4.] анализирует ожидаемое или имеющееся воздействие риска развития заболевания или герминальной мутации (включая опасения по поводу передачи риска заболевания детям), личный анамнез проблем психического здоровья, а также личный и семейный опыт (включая уход и тяжелую утрату близкого), связанный с заболеванием, по поводу которого они проходят консультирование и тестирование. С помощью GPRI успешно выявили 84% участников, которые проявили дистресс через месяц после получения результатов генетического тестирования [25].

**Второй инструмент** – Психосоциальные аспекты наследственного рака, анкета (Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer – PAHC) [23] оценивает обеспокоенность пациентов в шести проблемных областях: генетика (беспокойство по поводу носительства мутации, выбора объема скрининга или хирургического вмешательства), вопросы, возникающие в повседневной жизни (получение страховки или ипотеки), коммуникация с близкими/родственниками, преодоление трудностей и переживаний в ходе генетического обследования, принятие онкологического диагноза, а также опасения о риске передачи мутации детям и вопросы информирования детей о генетическом тесте.

Проведено исследование, в котором оценивалась эффективность специфичного опросника для облегчения общения пациента с врачом, осознания и решения психосоциальных проблем, а также снижения уровня дистресса. Лица, направленные на генетическое консультирование по поводу онкологического заболевания, случайным образом распределены в экспериментальную или контрольную группу. Все участники заполнили психосоциальную анкету перед

консультированием. В экспериментальной группе врачи получили результаты этого опросника перед консультацией. Показано, что регулярная оценка психосоциальных проблем с помощью анкеты облегчает клиническим психологам, врачам-генетикам и (или) онкологам распознавание и обсуждение психосоциальных проблем своих пациентов и снижает уровень дистресса пациентов [26]. Важно отметить, что эти преимущества были достигнуты без увеличения продолжительности консультации по сравнению с контрольными встречами. Кроме того, экспериментальная группа сообщила о значительно более низком уровне беспокойства и стресса, связанных со злокачественными новообразованиями, через месяц после консультации.

**Третий инструмент** – Оценка преодоления генетических рисков, анкета (The Genetic Risk Assessment Coping Evaluation, GRACE [27]) оценивает аналогичные стрессовые факторы, специфичные для тестирования, с акцентом на то, как пациенты могут справиться с опытом направления на генетическое консультирование и ожидания результатов тестирования. GRACE разработана для обеспечения большей специфичности измерений. Основываясь на результатах предыдущих исследований, GRACE измеряет степень стресса, связанного с 11 признанными источниками стресса у пациентов на начальных этапах МГК и оценки наследственного риска ЗНО, и предлагает до восьми стратегий преодоления этого стресса.

Анкеты, описанные в данном разделе, а также подобные им инструменты можно применять в рамках психологического сопровождения участников медико-генетического исследования для оценки уровня и содержания стресса, связанного с самим тестированием и его результатами. Внимание к психосоциальным потребностям участников тестирования необходимо для повышения их комплаентности и оказания психологической помощи пациентам, находящимся в группе риска психической дезадаптации [28].

### **Проблемы, связанные с генетическим консультированием и тестированием**

При исследовании типов беспокойства или тревожности, которые характерны при проведении генетического тестирования, показано,

что первостепенное значение среди них имеют опасения по поводу передачи повышенного риска развития ЗНО детям и дискриминация в сфере страхования здоровья и жизни. Например, при молекулярном тестировании гена *CDKN2A* и выявлении мутации, как причины меланомы, у пациентов выявляли опасения по поводу риска развития рака у детей, которые особенно повышались через 1 месяц после консультирования по результатам тестирования [29]. Такие негативные реакции свидетельствуют о стрессогенности ситуации, но, как правило, кратковременны и могут возникать вследствие повышения ситуативной тревоги и планирования решения проблемы. Несмотря на эти потенциальные краткосрочные отрицательные результаты, нет доказательств, что носители мутаций сожалеют о том, что прошли тестирование генов *BRCA1/2* или *CDKN2A*.

### **Реакция на неопределенные результаты теста**

Многие пациенты, проходящие генетическое тестирование, не получают однозначных результатов теста. Вместо этого пациенты могут получить результаты, которые являются неопределенными (неинформативными), когда нельзя однозначно определить ассоциацию генетического варианта с риском развития конкретного ЗНО, или выявляется вариант неопределенной клинической значимости (VUS).

Около 25% результатов генетического тестирования имеют неопределенное значение. Учитывая, что с этими результатами тесно связана дальнейшая неопределенность в принятии клинических решений, существуют опасения, что пациенты могут испытывать повышенный стресс или трудности преодоления такой неопределенности. В то же время для одних пациентов неопределенность может служить негативным фактором, в других случаях она может оставлять место для повышенного оптимизма и надежды.

Исследователи стремятся понять переживания пациентов, получивших неопределенные результаты анализов. При анализе сообщений о неопределенных результатах генетических тестов показано, что почти все исследования были сосредоточены на генетическом тестировании на НРМЖиЯ и включали только участников-женщин. Согласно исследованиям, дистресс и беспокойство уменьшались

после тестирования и консультирования, хотя пациенты, имеющие результат – VUS, демонстрировали повышенное беспокойство и тревожность по сравнению с информативными результатами. Niki M. Medendorp и соавторы обзора 2020 года пришли к выводу, что поведенческие результаты пациентов, затрагивающие коммуникацию и принятие решений о лечении внутри семьи, противоречивые в разных исследованиях и, следовательно, неубедительные [30].

Беспокойство у пациентов, получивших результаты с выявленными VUS, вызывает неоднозначная интерпретация этих результатов. Ретроспективное исследование 24 женщин показало, что большинство из них неверно истолковали VUS как генетическую предрасположенность к раку, а половина участников интерпретировали VUS как патогенный вариант и подверглись профилактическому хирургическому вмешательству [31]. В других исследованиях люди, получившие неинформативные результаты и не имевшие личного онкологического анамнеза, сообщили о снижении стресса по сравнению с теми, у кого был онкологический анамнез, что позволяет предположить, что они интерпретировали неинформативные результаты теста как отрицательные [30]. Значительное число исследований, в которых изучалось запоминание и понимание тестов, обнаружили, что участники испытывали трудности с интерпретацией или пониманием своих результатов. Обеспечение развернутого и доступного информирования врачами-генетиками неопределенных результатов теста может быть одним из решений по улучшению консультирования и снижению дистресса и неопределенности. Чтобы избежать подобных последствий, рекомендуется обсуждать с пациентом возможность получения результатов с неопределенным значением на предтестовом консультировании.

Вместо того чтобы представлять собой новый стрессовый фактор, на который люди должны реагировать и адаптироваться, консультирование по вопросам риска развития НОС и генетическое тестирование должны стать мощными инструментами, которые пациенты и их семьи будут использовать для управления риском развития заболевания. Консультирование по вопросам риска развития НОС и генетического тестирования должны способствовать устойчивому соблюдению рекомендаций по наблюдению и обследованию, разви-

тию риск-редуцирующих навыков поведения (таких как снижение воздействия ультрафиолетового излучения (УФИ), отказ от табакокурения и др.), а также, при необходимости, включать ознакомление пациента с возможностями проведения профилактического хирургического вмешательства. Сегодня полученные данные свидетельствуют о том, что результаты медико-генетического консультирования и генетического тестирования не приводят к длительному увеличению депрессии или тревоги, но позволяют получить уникальные информационные и мотивационные преимущества по сравнению с исследованиями, опирающимися только на семейный анамнез [32, табл. 1].

МГК и генетическая диагностика при онкологических заболеваниях быстро развивается, становятся доступны новые типы тестирования. Все чаще становятся доступными варианты тестирования непосредственно потребителю, которые используются пациентами, чтобы взять под контроль свое генетическое здоровье. В настоящее время генетическая информация необходима для выбора плана лечения онкологического заболевания – от принятия хирургических решений до выбора лекарственного лечения. В последние годы практика генетического консультирования претерпевает значительные изменения, поскольку большему числу пациентов требуется доступ к генетическому тестированию для принятия решения о лечении, а также более широкие категории людей теперь считаются подходящими кандидатами на получение генетических услуг [33].

Таблица 1. Этапы консультирования по вопросам риска наследственного рака [32]

<p>Этапы консультирования</p>	<p>Предназначение (цель) каждого этапа</p>
<p>Тщательный сбор анамнеза</p>	<p>Задачи детального анализа личного и семейного анамнеза пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– различить наследственную, семейную и спорадическую форму ЗНО;</li> <li>– оценить влияние факторов окружающей среды и образа жизни в семье, а также возможное влияние генов с низкой пенетрантностью на развитие ЗНО;</li> <li>– получить подтверждение о формах ЗНО в семье; для этого необходимо изучение медицинских протоколов (если имеются), в частности отчеты о патологоанатомических исследованиях</li> </ul> <p>Следует также учесть, что генетическое тестирование показано при некоторых формах ЗНО (например, эпителиальном раке яичников, аденокарциноме поджелудочной железы) независимо от возраста или семейного анамнеза</p>
<p>Психологическая оценка состояния пациента</p>	<p>Оценка психосоциальных факторов позволит врачу понять мотивацию пациента для определения возможного риска развития ЗНО, уровень понимания медицинской информации, а также предположить, может ли оценка риска привести к негативным психологическим последствиям. Психологическая оценка включает в себя определение следующих данных:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мотивы обращения за консультацией: планирование медицинского лечения, определение риска для членов семьи и/или избавление от неопределенности;</li> <li>– понятие о наследственных причинах ЗНО и их предполагаемом риске;</li> <li>– культурные и семейные убеждения и страхи по поводу риска развития ЗНО и его наследования;</li> <li>– медицинская грамотность;</li> <li>– социально-экономические факторы, такие как статус медицинского страхования и опасения по поводу потенциальной дискриминации;</li> <li>– потенциальные психологические реакции на информацию о наличии риска развития ЗНО;</li> <li>– отношение к эффективности скрининга и методам снижения риска;</li> <li>– ресурсы преодоления трудностей, которые может использовать пациент</li> </ul>

<p>Оценка риска развития ЗНО</p>	<p>Оценки риска развития ЗНО могут быть сделаны на основе информации о личном и семейном анамнезе и результатов генетического тестирования</p> <p>Во время консультирования по вопросам НОС может быть представлено несколько различных типов информации о риске:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– повышение риска развития определенных типов ЗНО;</li> <li>– вероятность наличия герминальной мутации, которая повышает риск развития ЗНО;</li> <li>– риск передачи герминальной мутации кровным родственникам;</li> <li>– возможность влияния на степень риска развития ЗНО с помощью определенных поведенческих, скрининговых или хирургических подходов</li> </ul>
<p>Предтестовое консультирование</p>	<p>При необходимости на основании личного и семейного анамнеза пациенту может быть предложено генетическое тестирование. Перед проведением генетического тестирования необходимо обсудить:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– цель генетического тестирования;</li> <li>– возможные методы генетического тестирования, их точность и ограничения;</li> <li>– последствия выявления патогенного варианта или неинформативного результата;</li> <li>– влияние результата на мероприятия по профилактике и раннему выявлению ЗНО у пациента;</li> <li>– потенциальный риск развития ЗНО у родственников пациентов с выявленными мутациями;</li> <li>– потенциальные психологические реакции на результаты генетического тестирования (усиление дистресса, беспокойство по поводу выявленного риска или чувство вины выжившего);</li> <li>– потенциальные преимущества (избавление от неопределенности, более осознанное принятие решений, формирование индивидуальных мероприятий по профилактике и раннему выявлению ЗНО для пациента и его родственников);</li> <li>– стоимость тестирования</li> </ul>

<p>Послетестовое консультирование</p>	<p>После проведения генетического тестирования разъяснение его результатов должно включать:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– влияние результата на риск развития ЗНО;</li> <li>– последствия для скрининга и варианты лечения;</li> <li>– необходимость информирования родственников о результатах генетического тестирования и о потенциальном наличии у них риска развития ЗНО</li> </ul>
<p>Передача пациента врачу-специалисту для наблюдения и лечения</p>	<p>Пациенты и их родственники с НОС должны получать от врача-генетика результаты тестирования, персонализированные программы профилактики и лечения с учетом результатов тестирования, данных личного и семейного онкологического анамнеза и клинических данных. Им необходимо предоставить доступ к соответствующим информационным ресурсам (школы для пациентов и их родственников, онлайн-ресурсы, специализированные онлайн-форумы). НОС повышают риск развития ЗНО на протяжении всей жизни, поэтому необходимы регулярные наблюдение и обследования у врачей-специалистов.</p>

## **Возможности сохранения репродуктивной функции у пациентов с наследственными злокачественными новообразованиями и лиц с генетическим риском их развития**

Вопросы сохранения репродуктивной функции и планирования потомства являются важными социальными составляющими консультирования пациентов с НОС.

Некоторые НОС ассоциированы с высоким риском развития злокачественных новообразований яичников и эндометрия. В то же время существуют исследования, показывающие, что у женщин-носителей патогенных вариантов генов *BRCA1/2* может наблюдаться снижение репродуктивного потенциала.

Тема сохранения репродуктивной функции у носителей генетических вариантов высокого риска развития ЗНО женской репродуктивной системы является актуальной с учетом возможной манифестации онкологического заболевания в молодом возрасте и нынешнюю тенденцию откладывать беременность на более поздний возраст. Таким образом, существует вероятность выявления опухоли до реализации детородной функции, а противоопухолевое лечение может существенно повлиять на репродуктивный потенциал.

Синдромы наследственного РМЖ и РЯ, а также синдром Линча характеризуются наиболее высоким риском развития злокачественных новообразований репродуктивной системы.

Мутации генов *BRCA1/2* наиболее часто ассоциируются с наследственным раком молочной железы и яичников (ОМIM 604370, 612555). Синдром Линча (ОМIM 609310, 120435, 614350, 614337), в свою очередь, связан с патогенными вариантами в семействе генов репарации ошибок спаривания нуклеотидов и повышенным риском колоректального рака, а также рака эндометрия, яичников и др.

Хирургическое вмешательство – риск-редуцирующая двусторонняя тубовариоэктомия и/или гистерэктомия – достоверно снижают риск злокачественных новообразований яичников и эндометрия [8], однако в России проведение таких операций здоровым носителям патогенных вариантов не имеет четкой законодательной базы. Про-

ведение профилактической тубовариоэктомии согласно клиническим рекомендациям, одобренным Минздравом России, возможно только при реализации *BRCA*-ассоциированного РМЖ [1]. Проведение тубовариоэктомии в возрасте до 35–40 лет приводит к преждевременной менопаузе и бесплодию.

### **Носительство мутаций *BRCA1/2***

На сегодняшний день известно, что носительство мутации в генах *BRCA1/2* приводят к повышению риска развития ЗНО органов женской репродуктивной системы. Для носителей мутации в гене *BRCA1* в возрасте наиболее активной репродукции, от 20 до 40 лет, риск развития РМЖ и РЯ составляет 12% и 3,2% соответственно. Для женщин с мутацией *BRCA2* эти риски составляют 7,5% и 0,7% соответственно [35].

Несмотря на это, в значительном количестве случаев РМЖ манифестирует у пациентки в возрасте до 40 лет, требуя проведения высокотоксичного лекарственного лечения, что может нанести значительный урон овариальному резерву и привести к ранней менопаузе. Также в значительном большинстве случаев развития РЯ в рамках комбинированного лечения необходимо проведение тубовариоэктомии, что также приводит к невозможности наступления беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, не исключена вероятность влияния данных нарушений на потенциал фертильности у носителей мутации, объясняя это ключевой ролью данных генов в пути восстановления двуцепочечных разрывов ДНК. На животных моделях продемонстрировано влияние нарушений восстановления двуцепочечных разрывов ДНК, вызванных мутациями *BRCA1/2*, на ускоренную потерю примордиальных фолликулов в яичниках и старение яичников [36]. По данным некоторых авторов, носители мутаций *BRCA1/2* имеют сниженный овариальный резерв и чаще страдают бесплодием [37].

Недавние исследования свидетельствуют о том, что уменьшение количества примордиальных фолликулов с возрастом связано с увеличением количества двуцепочечных разрывов ДНК. Этот процесс ускоряется у носителей мутации *BRCA1/2* из-за дефицита механизма восстановления двуцепочечных разрывов ДНК, в особенности у пациентов с мутациями в гене *ATM* (болезнь Луи-Бар или атаксия-

телеангиэктазия), приводящими к возникновению дополнительных двуцепочечных разрывов [38, 39].

Стоит отметить, что влияние мутаций *BRCA2* на репродуктивную функцию может быть менее значимым по сравнению с мутацией в гене *BRCA1* из-за отсроченного снижения функции нормального аллеля *BRCA2*. Функция *BRCA1* и репарация разрывов ДНК, опосредованных мутацией в гене *ATM*, также могут иметь значение при возрастном увеличении количества анеуплоидий в эмбрионах. Кроме того, ген *BRCA1* участвует в сборке мейотического веретена деления, а функция сцепления между сестринскими хроматидами также регулируется белками-членами семейства *ATM* [38].

### **Влияние носительства мутаций *BRCA1/2* на антимюллеров гормон**

Антимюллеров гормон (АМГ) является членом семейства трансформирующих факторов роста  $\beta$ , которые вырабатываются в гранулезных клетках фолликулов яичников и могут быть обнаружены в сыворотке крови. АМГ является биомаркером старения яичников и снижения репродуктивного потенциала.

Согласно некоторым исследованиям, носители мутаций *BRCA1/2* имеют более низкие уровни АМГ по сравнению с пациентами без мутаций [40, 41, 42, 43]. В это же время другие исследования показывают обратную связь или ее отсутствие [44, 45, 46, 47].

Обнаружено, что женщины в возрасте  $>35$  лет, с мутацией *BRCA1* имеют более низкий уровень АМГ и, следовательно, низкий овариальный резерв по сравнению с женщинами без мутации. Кроме того, у женщин-носителей мутации в гене *BRCA1* отмечено 10-кратное повышение вероятности низкого уровня АМГ ( $<0,5$  нг/мл) в возрасте старше 35 лет, чем у женщин до этого возраста.

Стоит отметить, что независимо от индекса массы тела, курения, беременности в анамнезе и возраста старше 35 лет, мутации в гене *BRCA1* достоверно ассоциировались со снижением уровня АМГ ( $p = 0,037$ ) [48].

Молодых женщин из данной категории следует информировать относительно этого потенциального снижения овариального резерва и негативных последствий отсроченного материнства, а также консультировать по поводу вариантов сохранения репродуктивного

потенциала с учетом различных социальных факторов у каждой конкретной пациентки.

Влияние носительства мутаций *BRCA1/2* на количество антральных фолликулов до конца не изучено. Антральные фолликулы – это фолликулы сравнительно небольшого размера, которые определяются в обоих яичниках в начале пролиферативной фазы менструального цикла с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, и служат маркером овариального резерва. В настоящий момент доказательств о наличии взаимосвязи мутации в генах и количестве фолликулов недостаточно, имеющиеся данные противоречивы [49].

### **Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), криоконсервация ооцитов и/или эмбрионов у носителей мутаций генов *BRCA1/2***

Данные литературы свидетельствуют о том, что лечение бесплодия не связано с повышенным риском развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы или РМЖ даже у носителей мутации *BRCA1/2*. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют противопоказания к использованию препаратов для лечения бесплодия или экстракорпорального оплодотворения у пациентов с мутацией *BRCA1/2* [50, 51, 52, 53, 54].

Криоконсервация ооцитов является основным рекомендуемым методом сохранения фертильности для онкологических больных, который показан только здоровым пациенткам или женщинам с диагностированным ЗНО при возможности отложить противоопухольевую терапию на 2–3 недели и/или не имеющим противопоказаний для стимуляции яичников. Криоконсервация ооцитов – метод выбора для женщин, не имеющих постоянного полового партнера (супруга) и не поддерживающих донорства спермы (для возможности криоконсервации эмбрионов) или имеющих моральные возражения против криоконсервации эмбрионов. Криоконсервация ооцитов не применяется в пубертатном возрасте, поскольку требует стимуляции яичников.

По данным исследований последних лет, мутации *BRCA1/2* могут быть связаны со снижением овариального резерва и преждевременной менопаузой, особенно при носительстве мутации в гене *BRCA1*. В некоторых исследованиях сообщается о более низком от-

вете на стимуляцию яичников при нарушении этих генов [55]. В недавнем проспективном исследовании, в котором приняли участие 67 женщин с диагностированным РМЖ, прошедших лечение для сохранения фертильности, и 181 здоровых женщин в качестве группы контроля, было показано, что пациенты с мутациями *BRCA*, особенно *BRCA1*, нуждались в более высоких дозах гонадотропинов, более длительной стимуляции суперовуляции, а также получали статистически значимо меньшее количество зрелых ооцитов для криоконсервации [40].

Таким образом, поскольку мутации *BRCA1/2* могут быть связаны со снижением овариального резерва и преждевременной менопаузой, целесообразно применение ВРТ для сохранения фертильности у носителей патогенных вариантов, откладывающих реализацию репродуктивной функции на поздний репродуктивный период (в перспективе в ранние сроки репродуктивного периода – до 35 лет).

Результаты опубликованных в настоящее время исследований не позволяют полностью исключить возможное повышение риска развития РМЖ и РЯ среди носителей мутаций *BRCA*, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО. Носители мутаций в генах *BRCA* должны быть проинформированы о возможном повышении риска развития РМЖ и РЯ в связи с различными методами лечения бесплодия. С целью поиска возможной взаимосвязи необходим более длительный период наблюдения за группой женщин, проходящих лечение в программе ЭКО [56].

Считается, что высокое содержание эстрогенов опасно для больных РМЖ, а также для носителей мутаций *BRCA1/2*; в прошлом эти пациенты проходили лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в естественных циклах, что позволяло получать на выходе максимально 1–2 ооцита. Чтобы увеличить выход эмбрионов и частоту наступления беременности, проведено исследование, в котором сравнили стимуляцию яичников с использованием тамоксифена, летрозола или комбинации этих препаратов с легкой стимуляцией гонадотропинами [57]. Авторы пришли к выводу, что протокол с летрозолом и умеренной стимуляцией препаратами фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также использованием агонистов гонадотропин релизинг-гормона в качестве триггера

дозревания ооцитов представляется предпочтительным подходом лечения в данной группе пациенток и широко применяется в настоящее время по всему миру, так как было показано, что в данном типе протоколов пик эстрадиола значимо не превышает таковой при росте фолликула в естественном цикле.

### **Криоконсервация ткани яичника**

Криоконсервация ткани яичников поддерживает как фертильность, так и эндокринную функцию яичников, но все еще считается экспериментальным методом. Этот метод не требует стимуляции яичников и дает возможность наступления спонтанной беременности. Криоконсервация ткани яичников может быть предложена отдельным пациенткам, в том числе некоторым онкологическим больным, которым назначено высокодозное лечение, но в особенности, если начало лечения невозможно отложить (неoadъювантная химиотерапия), когда стимуляция яичников является противопоказанием.

Методически метод криоконсервации ткани яичника заключается в извлечении ткани яичника хирургическим путем с последующей криоконсервацией. После размораживания ткань яичника пересаживают обратно пациентке либо на ортотопическом (в полость таза), либо на гетеротопическом участке (подкожные области, такие как предплечье или брюшная стенка).

Некоторые исследования показывают, что криоконсервация ткани яичника может быть безопасным и эффективным вариантом сохранения фертильности после лечения онкологического заболевания [58].

### **Сохранение фертильности у пациенток с синдромом Линча**

Данные о нарушениях фертильности при синдроме Линча ограничены. Синдром Линча представляет собой аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, характеризующийся высоким риском развития колоректального рака, рака эндометрия и яичников, а также различных других неоплазий, часто диагностируемых в молодом возрасте. Синдром Линча вызван патогенными вариантами в генах системы репарации ДНК *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, которые предотвращают исправление приобретенных ошибок в виде неспаренных оснований при синтезе ДНК. Опухоли жен-

ской репродуктивной системы часто являются проявлением синдрома Линча. Риск рака эндометрия у женщин при синдроме Линча может превышать риск колоректального рака [59]. Кумулятивный риск рака эндометрия при патогенных вариантах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* составляет 42,7%, 56,7%, 46,2% и 26,4% в возрасте 75 лет соответственно [60]. Рак яичников считается третьим наиболее распространенным раком среди женщин с синдромом Линча [61]. Средний возраст женщин с синдромом Линча при манифестации РЯ составляет от 40 до 47 лет, что ниже общепопуляционного, но выше, чем у носителей мутации *BRCA1*.

Согласно рекомендациям Национальной Онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) [8], гистерэктомия и тубовариоэктомия являются вариантами лечения женщин с синдромом Линча, реализовавших репродуктивную функцию, с целью снижения риска развития рака эндометрия и яичников. Время проведения профилактической операции может быть индивидуализировано с учетом семейного анамнеза и сопутствующих заболеваний. В России профилактические операции пока не имеют четкой нормативной базы, но с учетом риска развития злокачественных новообразований в молодом возрасте пациенткам с выявленной патогенной мутацией может быть рекомендована криоконсервация ооцитов или эмбрионов до выявления рака или до начала лечения при наличии такой возможности в случае постановки диагноза.

Несмотря на противоречивые данные о прямом влиянии патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, на снижении фертильности, с учетом риска развития злокачественных новообразований в молодом возрасте, а также влияния на репродуктивную функцию противоопухолевого лечения, здоровым носителям мутаций и пациенткам с уже диагностированным раком необходима консультация врача-репродуктолога для обсуждения возможности получения и криоконсервации ооцитов (или эмбрионов при наличии постоянного партнера). Следует также учитывать, что шансы на успешную ВРТ-программу уменьшаются с возрастом. Следовательно, оптимально проводить мероприятия по сохранению фертильности в возрасте до 30 лет и в идеале до постановки диагноза злокачественного новообразования. Полученная

пациентами информация позволит им и их семьям принимать наиболее верные решения при желании сохранения своего репродуктивного потенциала.

### **Сохранение фертильности у мужчин – носителей мутаций генов *BRCA1/2***

В контексте рассмотрения проблем наследственных форм ЗНО нельзя не упомянуть рак предстательной железы (РПЖ). РПЖ является вторым по распространенности типом рака во всем мире и наиболее распространенной причиной смерти от рака у мужчин. Наследственный РПЖ обладает наибольшим риском передачи из поколения в поколение среди всех основных видов рака у мужчин. Доля РПЖ, обусловленная наследственными факторами, оценивается в диапазоне 5–15%.

На сегодняшний день гены, которые наиболее часто ассоциируются с предрасположенностью к наследственному РПЖ, включают гены репарации неправильно спаренных нуклеотидов (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*), а также гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR) *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* [62].

В настоящее время нет единых клинических рекомендаций по поводу стадии заболевания, на которых пациенты должны пройти генетическое тестирование [63].

Так, Американское Общество Урологов (AUA 2017) и Европейская Ассоциация Урологов (EUA 2019) рекомендуют проводить генетическое тестирование герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* и *FANCA* всем пациентам из группы высокого риска. К таким пациентам относят лиц:

- которые имеют тяжелый семейный анамнез (у брата или отца или нескольких членов семьи диагностирован РПЖ в возрасте до 60 лет);
- у которых выявлены наследственные патогенные варианты и/или более чем у одного члена семьи имеется РМЖ, РЯ или рак поджелудочной железы (что указывает на высокую вероятность наличия мутации *BRCA1/2*);
- у которых более одного члена семьи имеют диагноз синдрома Линча.

Очевидно, что вопрос сохранения репродуктивной функции для мужчин является не менее актуальным, чем для женщин. Пациентов с подозрением на наследственный РПЖ или другой тип ЗНО онкологи должны заранее информировать о возможности криоконсервации биологического материала при посещении медицинского учреждения, где выполняются программы ЭКО. Процедура криоконсервации гамет у мужчин значительно проще, чем у женщин, и не требует гормональной стимуляции или оперативного вмешательства, однако она должна быть выполнена до начала приема пациентом гонадотоксичных препаратов.

## Тестовые задания для контроля усвоенного материала

<p>1. Причиной развития наследственных онкологических синдромов являются:</p> <p>А. инфекционные заболевания</p> <p>Б. воздействия факторов внешней среды</p> <p>В. влияния возрастных изменений</p> <p>Г. герминальные мутации</p>	
<p>2. Наследственные онкологические синдромы характеризуются:</p> <p>А. ранней манифестацией опухоли</p> <p>Б. появлением синхронных или метахронных опухолей</p> <p>В. наличием онкологического семейного анамнеза</p> <p>Г. долговременными хроническими заболеваниями</p>	
<p>3. К генам, мутации которых приводят к развитию наследственного рака молочной железы, относятся:</p> <p>А. <i>BRC A1</i></p> <p>Б. <i>BRC A2</i></p> <p>В. <i>LIS1</i></p> <p>Г. <i>HTT</i></p>	
<p>4. К рекомендациям по профилактике и снижению риска развития НОС у носителей патогенных вариантов относятся:</p> <p>А. повышение частоты обследований</p> <p>Б. проведение медико-генетического консультирования</p> <p>В. проведение генетического тестирования</p> <p>Г. осуществление превентивных хирургических операций</p>	
<p>5. При анализе личного и/или семейного анамнеза у пациента с предполагаемым НОС необходимо оценить:</p> <p>А. проявление опухолей определенного типа в различных поколениях в семье</p> <p>Б. влияние образа жизни и факторов внешней среды</p> <p>В. возраст появления опухолей в семье</p> <p>Г. медицинские и патологоанатомические протоколы проведенных исследований</p>	

<p>6. Психологическая оценка при генетическом консультировании позволяет врачу:</p> <p>А. выяснить мотивацию пациента для оценки риска</p> <p>Б. понять уровень медицинской грамотности пациента</p> <p>В. оценить психическое здоровье пациента</p> <p>Г. правильно поставить диагноз</p>	
<p>7. В процессе предтестовой консультации обсуждается:</p> <p>А. цель теста</p> <p>Б. точность и ограничения теста</p> <p>В. потенциальные психологические реакции, такие как усиление дистресса, беспокойство по поводу выявленного риска или чувство вины</p> <p>Г. возможные методы проведения теста</p>	
<p>8. Этапы генетического консультирования включают:</p> <p>А. предтестовое и послетестовое консультирование</p> <p>Б. оценку риска развития опухоли</p> <p>В. проведение общего анализа крови</p> <p>Г. оценку психического состояния пациентов</p>	
<p>9. Для молекулярно-генетического тестирования мутаций генов <i>BRCA1/2</i> можно использовать:</p> <p>А. иммуногистохимический анализ экспрессии генов MMR</p> <p>Б. высокопроизводительное секвенирование (таргетные панели)</p> <p>В. ПЦР-исследование «частых» мутаций в генах <i>BRCA1/2</i></p> <p>Г. ПЦР-ПДРФ полиморфизмов <i>MTHFR</i></p>	
<p>10. К проблемам молекулярно-генетического тестирования следует отнести выявление:</p> <p>А. патогенного варианта</p> <p>Б. варианта неопределенной клинической значимости</p> <p>В. доброкачественного варианта</p> <p>Г. полиморфного варианта с высокой частотой</p>	

<p>11. Наибольший уровень дистресса при положительном результате тестирования (выявлена мутация) отмечают при:</p> <p>А. наследственном раке молочной железы и яичников</p> <p>Б. наследственном колоректальном раке</p> <p>В. наследственной меланоме</p> <p>Г. аденоматозном полипозном синдроме</p>	
<p>12. Какие из известных НОС характеризуются высоким риском развития ЗНО репродуктивной системы:</p> <p>А. наследственный РМЖ и РЯ</p> <p>Б. наследственная меланома (FAMMM)</p> <p>В. синдром Линча</p> <p>Г. наследственный рак предстательной железы</p>	
<p>13. Гены <i>BRCA1/2</i> участвуют в:</p> <p>А. репарации неспаренных оснований ДНК</p> <p>Б. репарации двухцепочных разрывов ДНК</p> <p>В. задержке клеточного цикла</p> <p>Г. репарации тиминовых димеров ДНК</p>	
<p>14. Наследственные мутации в генах <i>BRCA1/2</i> ассоциированы с:</p> <p>А. более низкими уровнями антимюллера гормона у носителей мутации</p> <p>Б. с ускорением апоптоза ооцитов и истощением яичников у носителей мутации</p> <p>В. повышением репродуктивной функции у носителей мутации</p> <p>Г. не влияют на репродуктивную функцию у носителей мутации</p>	
<p>15. Для сохранения репродуктивной функции у носителей наследственных мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> предлагается:</p> <p>А. криоконсервация ооцитов</p> <p>Б. криоконсервация эмбрионов</p> <p>В. криоконсервация гамет у мужчин</p> <p>Г. консультация врача-репродуктолога</p>	

<p>16. Риск развития ЗНО репродуктивной системы повышен при (выберите несколько вариантов ответа):</p> <p>А. синдроме Линча  Б. <i>BRCA1/2</i>-ассоциированном онкологическом синдроме  В. синдроме Ретта  Г. множественной эндокринной неоплазии</p>	
<p>17. Наиболее эффективным методом тестирования герминальных точковых мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> у пациентов является:</p> <p>А. тест-система из 8-ми наиболее частых мутаций  Б. таргетная NGS-панель  В. секвенирование по Сэнгеру  Г. пиросеквенирование частых мутаций</p>	
<p>18. Герминальные мутации:</p> <p>А. наследуются от родителей  Б. определяются только в соматических тканях  В. накапливаются с возрастом  Г. присутствуют во всех клетках организма</p>	
<p>19. Соматические мутации:</p> <p>А. наследуются от родителей  Б. определяются только в соматических тканях  В. накапливаются с возрастом  Г. располагаются во всех клетках организма</p>	
<p>20. Гены, отвечающие за развитие синдрома Линча:</p> <p>А. <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>  Б. <i>MSH2</i>, <i>MLH1</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>  В. участвуют в репарации двухцепочных разрывов ДНК  Г. отвечают за репарацию неправильно спаренных оснований</p>	

## Ответы к тестовым заданиям

1 – Г; 2 – А, Б, В; 3 – А, Б; 4 – А, Б, В, Г; 5 – А, Б, В, Г; 6 – А, Б; 7 – А, Б, В, Г; 8 – А, Б; 9 – Б, В; 10 – Б; 11 – Г; 12 – А, В, Г; 13 – Б; 14 – А, Б; 15 – А, Б, В, Г; 16 – А, Б; 17 – Б; 18 – А, Г; 19 – Б, В; 20 – Б, Г.

## Словарь терминов

*Генетическое консультирование* при подозрении на наследственный опухолевый синдром – процесс консультирования индивидуумов, которые могут быть носителями генетических вариантов (мутаций), повышающих вероятность развития опухолей.

*Генетическое тестирование* при подозрении на наследственный опухолевый синдром – молекулярно-генетические исследования, проводимые для определения у индивидуума определенных генетических изменений (мутаций), повышающих риск развития опухолей.

*Герминальные мутации* – повреждения ДНК, которые передаются через репродуктивные клетки родителей или возникают на ранних стадиях дробления зиготы (мутации *de novo*), наследуются и присутствуют во всех типах клеток человеческого организма.

*Наследственный опухолевый (онкологический) синдром* – состояние, связанное повышенным риском развития злокачественных новообразований, возникающее у нескольких членов семьи из-за унаследованной мутации в онкогене или гене-супрессоре.

*Фактор риска* – фактор, повышающий вероятность развития заболевания.

*Полногеномное секвенирование* (секвенирование всего генома человека) – процесс определения всей последовательности ДНК генома человека (всей ядерной и митохондриальной ДНК).

## Справочные материалы

### Признаки наследственных злокачественных новообразований (наследственных опухолевых синдромов)

Наследственные опухолевые синдромы (НОС) характеризуются наличием у человека герминальной мутации, которая повышает риск развития злокачественных новообразований в относительно молодом возрасте. При большинстве известных НОС повышенный риск развития ЗНО обусловлен мутацией одного гена (моногенные наследственные заболевания). Гены, в которых возникают мутации, обычно выполняют функцию, контролирующую клеточный цикл, стимулирующую апоптоз или восстанавливающую повреждения ДНК [64].

Основные признаки НОС:

- ЗНО у пациента или членов семьи, диагностированные в раннем возрасте (например, до 50 лет для рака молочной железы, яичников или эндометрия, предстательной железы, поджелудочной железы или колоректального рака);
- два и более случаев онкологического заболевания среди родственников одной линии (материнской или отцовской);
- у родственников обнаружен определенный тип опухоли или разные типы, которые характерны для одного наследственного синдрома;
- несколько форм рака у одного из родных;
- у близкого родственника выявлена патогенная наследственная мутация, ассоциированная с онкологическим заболеванием.

При наличии хотя бы одного из перечисленных факторов риска пациенту рекомендуются генетическое консультирование и тестирование, основная цель которых – выявление герминальной мутации и разработка профилактической программы, позволяющей по возможности снизить риск развития заболевания. Показания к проведению генетического тестирования необходимо обсудить с врачом-онкологом или врачом-генетиком [65, 66, 67].

Большинство НОС обусловлены патогенной герминальной мутацией (наследуемая мутация, присутствует в каждой клетке человеческого организма, рисунок 2). Опухолевые клетки возникают, когда в геноме соматических клеток, формирующих различные ткани организма, возникают дополнительные мутации, повреждающие гены, задействованные в регуляции пролиферации и канцерогенезе [64].

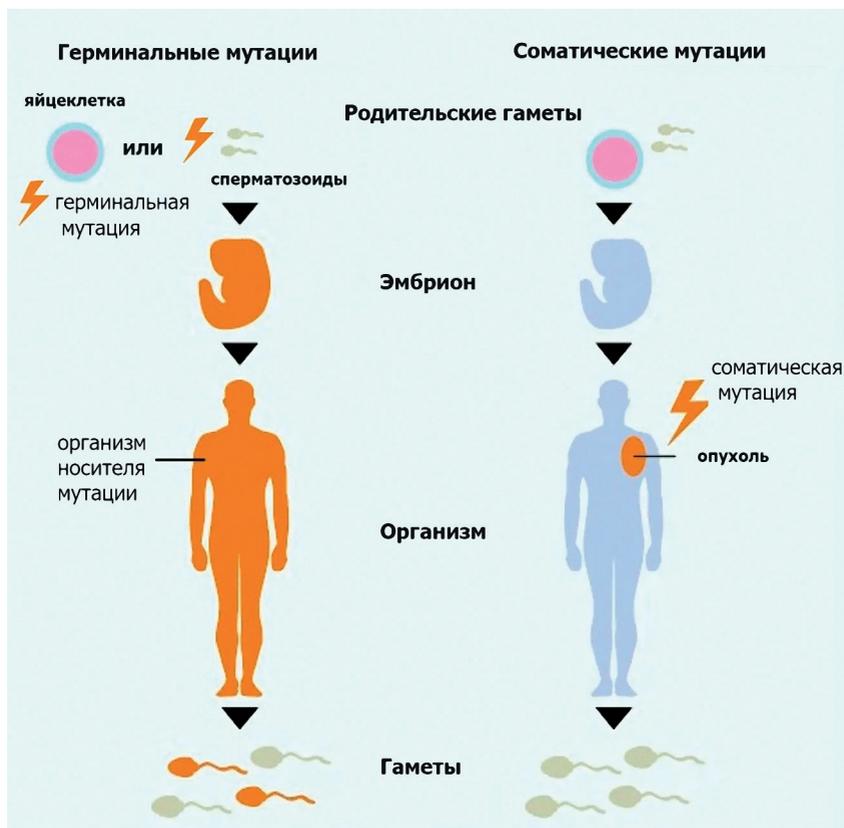


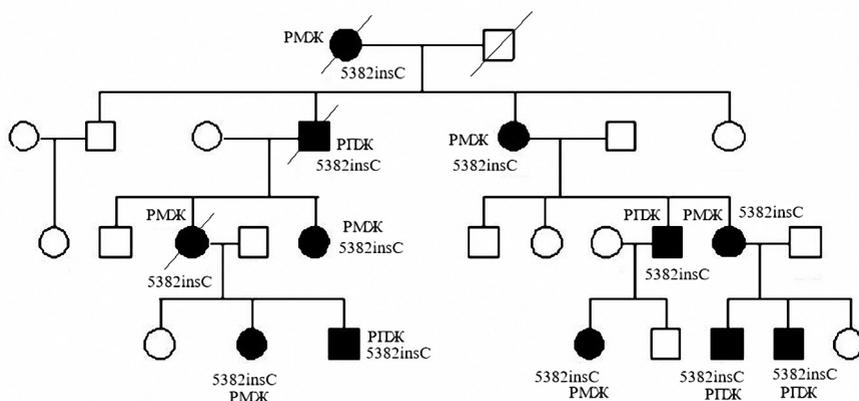
Рисунок 2. Герминальные и соматические мутации [68].

Герминальные мутации передаются от родителей или возникают de novo на ранней стадии дробления зиготы. Их можно определить в любой клетке, как в клетке эмбриона, так и в клетке взрослого организма, являющегося носителем мутации. Вероятность передачи потомству герминальной мутации составляет 50%.

Соматические мутации не наследуются от родителей, они накапливаются под действием факторов внешней среды, определяются только в соматических тканях и не определяются в гаметах.

Следует отметить, что большинство злокачественных новообразований являются спорадическими, т.е. не имеют наследственной природы. В данном случае при генетическом тестировании будут определяться только соматические мутации в опухолевой ткани, например, для назначения таргетной терапии.

Большинство НОС наследуются по аутосомно-доминантному типу, при котором родственники первой степени пациента (родители, дети, родные братья и сестры) имеют 50% риск наследования мутации [64] (рисунок 3).



*Рисунок 3. Схема аутосомно-доминантного типа наследования наследственного РМЖ, обусловленного герминальной мутацией гена BRCA1. РМЖ – рак молочной железы, PТЖ – рак предстательной железы, 5266dupC (5382insC) – наиболее частая мутация в России, ассоциированная с синдромом НРМЖиЯ.*

## **Молекулярно-генетические тесты для обследования пациентов с подозрением на наследственные формы злокачественных новообразований**

### **Необходимость исследования мутационного статуса генов *BRCA1/2* при подозрении на наследственный РМЖ и РЯ**

Молекулярно-генетическое тестирование для определения наследственных форм онкологических заболеваний в настоящее время осуществляется несколькими способами. Наибольшее разнообразие тестов существует для определения патогенных вариантов, связанных с развитием РМЖ и РЯ.

Наиболее известными генами, мутации которых ассоциированы с высоким риском развития РМЖ и РЯ, являются гены *BRCA1* и *BRCA2*. Исследование статуса генов *BRCA1/2* является необходимым в клинической практике по нескольким причинам: коррекция лечения, оценка прогноза течения заболевания, обследование кровных родственников. Наличие клинически значимых мутаций в генах *BRCA1/2* позволяет определить пациентов, которым может быть показана терапия PARP-ингибиторами. Кроме того, наличие мутаций *BRCA1/2* дает возможность прогнозировать эффективность платиносодержащей химиотерапии при лечении пациента. Знание статуса *BRCA* может помочь при определении прогноза заболевания, предсказания возможных рецидивов и появления опухолей другой локализации или опухолей в симметричных органах. С другой стороны, информация о статусе мутаций *BRCA1/2* может быть важна для принятия решений об объемах операции при планировании хирургического лечения, или осуществлении превентивной хирургической операции для профилактики опухолевого развития. Также информация о статусе мутаций *BRCA1/2* может помочь выяснению вопроса о носительстве мутаций родственниками больного.

### **Тестирование наиболее распространенных мутаций *BRCA1/2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)**

По данным научной литературы, распространенность мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции составляет 1:300 и 1:800 соответственно [69]. Патогенные варианты в этих генах приводят

к значительному увеличению риска развития РМЖ и РЯ у носителей, существенно превышая общепопуляционный риск. Мутации этих генов являются высокопенетрантными, хотя вероятность манифестации ЗНО у носителей может варьировать даже в семьях, имеющих одинаковую мутацию. При наличии герминальной мутации в генах *BRCA1/2* пенетрантность для РМЖ находится в диапазоне от 41% до 90%, а пенетрантность мутаций для РЯ составляет от 8% до 62%.

Хотя мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы в первую очередь с предрасположенностью к РМЖ и РЯ, они также связаны с повышенным риском развития рака предстательной и поджелудочной железы и рака грудной (молочной) железы у мужчин. Имеются отдельные сведения о повышенной вероятности развития рака желудка у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, однако эти сведения нуждаются в дополнительной валидации [70]. Помимо перечисленных разновидностей ЗНО, у носителей мутаций *BRCA1/2* наблюдается увеличение риска некоторых других типов опухолей.

Проявление опухолей у носителей мутаций имеют некоторые клинические особенности. Так, манифестация первой опухоли при наличии патогенных вариантов *BRCA1/2* отмечается примерно на 10–20-лет раньше, чем у пациентов без мутаций. Большая доля *BRCA*-ассоциированных опухолей приходится на пациентов моложе 60–65 лет, а появление первого новообразования в более пожилом возрасте встречается редко. Высокая вероятность опухолевого развития приводит к появлению у гетерозиготных носителей мутаций других новообразований, поэтому наличие синхронных или метахронных первично-множественных опухолей является характерной чертой *BRCA1/2*-ассоциированных карцином. Наличие патогенного варианта в генах *BRCA1* или *BRCA2*, как правило, не ограничивает репродуктивную функцию, поэтому мутации могут беспрепятственно передаваться по наследству [71]. В больших семьях носительство мутаций *BRCA1/2* связано с большим числом онкологических заболеваний у родственников. При анализе родословных следует учитывать как количество и спектр злокачественных новообразований у родственников больного, так и возраст, в котором они возникли. Кроме раннего возраста манифестации, наличия

множественных опухолей и семейного онкологического анамнеза, *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли характеризуются определенными морфологическими особенностями. Мутации гена *BRCA1* часто связаны с развитием тройного негативного типа РМЖ, а патогенные варианты в гене *BRCA2* связаны с развитием люминального В подтипа опухоли. Для *BRCA*-ассоциированных карцином яичника характерна высокая степень злокачественности, выявляемая при гистологическом исследовании [72].

В отдельных странах, где распространены повторяющиеся мутации в генах *BRCA1/2*, часто проводится предварительный скрининг, позволяющий оценить представленность частых мутаций с использованием быстрого и недорогого метода ПЦР. Следует отметить, что ПЦР-скрининг распространенных мутаций можно проводить только для тех этнических групп, у которых изучено распространение определенных частых мутаций, при этом использование этно-специфического ПЦР-тестирования у представителей другой народности является врачебной ошибкой. Для России характерен выраженный «эффект основателя», т.е. преобладание мутации 5266dupC в гене *BRCA1*, которая встречается с высокой частотой у населения преимущественно славянского происхождения. Также к распространенным мутациям, которые включены в клинические рекомендации и практические руководства по диагностике и лечению РЯ и РМЖ, можно отнести и другие часто встречающиеся у славянского населения мутации (табл. 2).

Таблица 2. Распространенные мутации в генах *BRCA1/2*, которые тестируются методом ПЦР в России и включены в рекомендации и практические руководства по диагностике и лечению РМЖ и РЯ [73].

Ген	Хромосома/ позиция	Обозначение в ПЦР- панели	Генетический вариант (hg38)	Reference SNP (rs)
<i>BRCA1</i>	chr17:43057063	<b>5382insC (5266dupC)</b>	(NM_007300.4):c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
<i>BRCA1</i>	chr17:43106487	<b>300T&gt;G</b>	(NM_007300.4):c.181T>G (p.Cys61Gly)	rs28897672
<i>BRCA1</i>	chr17:43124028	<b>185delAG</b>	(NM_007300.4):c.68_69del (p.Glu23ValfsTer17)	rs386833395 (rs80357914)
<i>BRCA1</i>	chr17:43091772	<b>3875del4 (AGAC)</b>	(ENST00000357654.9): c.3756_3759del (p.Ser1253ArgfsTer10)	rs80357868
<i>BRCA1</i>	chr17:43093570	<b>2080delA</b>	(NM_007300.4):c.1961del (p.Lys654SerfsTer47)	rs80357522
<i>BRCA1</i>	chr17:43091827	<b>3819del5 (TTTAC)</b>	(NM_007300.4):c.3700_3704del (p.Val1234GlnfsTer8)	rs80357609
<i>BRCA1</i>	chr17:43091496	<b>4153delA</b>	(NM_007300.4):c.4035del (p.Glu1346LysfsTer20)	rs80357711
<i>BRCA2</i>	chr13:32340301	<b>6174delT</b>	(NM_000059.4):c.5946del (p.Ser1982ArgfsTer22)	rs80359550

Комплексное генетическое исследование наиболее распространенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* направлено на обнаружение восьми наиболее часто выявляемых мутаций. Наиболее распространенными в России мутациями считаются: 5266dupC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*. Суммарная частота этих мутаций среди пациентов с РМЖ/РЯ составляет пример-

но 5,9%. Однако при использовании ПЦР-тестирования наиболее частых мутаций врач и пациент должны четко понимать, что отрицательный результат ПЦР-теста не несет никакой полезной информации, поскольку тестирует только обозначенные мутации и не позволяет обнаружить другие, которые могут встречаться у пациента.

Полноценное генетическое тестирование у пациентов с РМЖ и РЯ должно включать определение нуклеотидной последовательности всех кодирующих областей генов *BRCA1* и *BRCA2* и сайтов сплайсинга, а также анализ на наличие делеций/инсерций как для внутригенных областей, так и для протяженных локусов локализации тестируемых генов. Относительно небольшие изменения нуклеотидной последовательности, микроделеции, микроинсерции, миссенс и нонсенс мутации выявляются при помощи высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК. Однако следует помнить об ограничениях метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) в отношении делеций протяженностью более 30–40 пар нуклеотидов. Для анализа так называемых «крупных» генных перестроек (large gene rearrangements, LGRs) требуется использование метода MLPA, специальных разновидностей NGS, цифровой капельной ПЦР или микроматричного анализа [72].

### **Исследование мутаций у пациентов с РМЖ и РЯ с использованием таргетных NGS-панелей**

Долгое время молекулярная диагностика для пациентов с наследственным РМЖ и РЯ была направлена на поиск мутаций в высокопенетрантных генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако в последние годы, в связи с открытием ряда новых онкоассоциированных генов и снижением стоимости высокопроизводительных методик секвенирования ДНК, подходы к генетическому тестированию предрасположенности к наследственным ЗНО изменились. До недавнего времени для определения мутаций использовали секвенирование по Сэнгеру, при котором последовательно анализировали экзоны тестируемых генов, но сегодня оптимальным решением является высокопроизводительное секвенирование (NGS).

Суть NGS заключается в многократном прочтении коротких фрагментов ДНК-матрицы. Последующая компьютерная сборка

проанализированных фрагментов помогает воссоздать исходную последовательность ДНК, которая подвергалась анализу. Особенностью секвенирования нового поколения является большая производительность, стандартное оборудование для NGS позволяет в течение нескольких дней «прочитать» полный геном человека [74].

Многочисленные прочтения и последующий биоинформатический анализ обеспечивают высокую чувствительность NGS, позволяя выявлять единичные мутации среди избытка нормальных аллелей, что приводит к определению мутаций в минимальном количестве опухолевых клеток в смеси нормальных клеток при соматическом тестировании [75].

В настоящее время в клинической диагностике наследственных форм опухолей используют так называемые «таргетные» мультигенные NGS панели.

Подобные панели могут включать от нескольких десятков до сотен генов, которые можно исследовать в одном эксперименте. Число генов, потенциально связанных с канцерогенезом, сегодня оценивается в примерно 500, включая гены-драйверы опухолей, поэтому небольшие таргетные панели для практического использования, как правило, включают от 100 до 200 онкоассоциированных генов в зависимости от решаемых задач [76]. Современные таргетные NGS-панели, позволяют определять не только мутации драйверных генов при НОС, но и повышенную частоту соматических мутаций, наличие высокой мутационной нагрузки, что является многообещающим биомаркером для применения некоторых лекарств, например, ингибиторов иммунных контрольных точек.

Сегодня не существует единого мнения относительно состава таргетных диагностических панелей и алгоритма интерпретации обнаруженных вариантов. Согласно рекомендациям NCCN, начиная с 2018 года пациентам с отягощенным анамнезом и соответствующими диагностическими критериями наследственного РМЖ рекомендовано мультигенное тестирование, включающее следующие гены: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIPI*, *CDHI*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*. В настоящее время существуют различные коммерческие панели для определения мутаций в генах, ассоциированных

с РМЖ. По сути, они представляют собой адекватный набор кандидатных генов, включая *BRCA1/2*, а также некоторые другие гены, и различаются по стоимости выполнения анализа. Для включения определенного гена в панель обычно требуется двукратное превышение риска развития РМЖ у носителей мутации, что соответствует характеристикам умеренной пенетрантности. Для сравнения патогенные мутации в генах *BRCA1/2* связаны, в среднем, с пятикратным повышением риска развития РМЖ по сравнению с общепопуляционным риском [77].

Эффективность панели выражается в количестве выявленных патогенных мутаций – причин НОС. Этот показатель может меняться в зависимости от количества проанализированных генов, критериев отбора пациенток, биоинформатической обработки и интерпретации клинической значимости выявленных вариантов. Так, показано, что применение панели, содержащей 10 генов (*BRCA1, BRCA2, ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53*), в неотобранной выборке пациенток с тройным негативным типом РМЖ позволяет определить каузативную мутацию в 25% случаев [78]. Расширение панели за счет включения дополнительного числа генов не всегда приводит к возрастанию ее эффективности, так как мутации в новых локусах могут встречаться редко или не иметь клинической ценности.

Технология NGS позволяет одновременно «прочитать» большое количество участков генома, что является ее главным отличием от более ранних методов секвенирования. В результате использования NGS получается большой массив данных, содержащий все выявленные варианты независимо от их клинического значения. Поэтому в настоящее время вместо широко распространенных терминов «мутация» и «полиморфизм» рекомендуется использовать термин «вариант нуклеотидной последовательности» с соответствующими характеристиками: 1) патогенный (pathogenic); 2) вероятно патогенный (likely pathogenic); 3) вариант неопределенного клинического значения (uncertain significance); 4) вероятно доброкачественный (likely benign); 5) доброкачественный (benign). Для клинической диагностики большое значение имеют патогенные и вероятно патогенные варианты в онкоассоциированных генах, которые могут рас-

смагиваться как причинные варианты для развития НОС. Однако особое значение могут иметь варианты с неопределенной клинической значимостью. Они не учитываются в качестве причинных изменений, связанных с повышенным риском развития НОС, но в некоторых случаях варианты с неопределенным клиническим значением могут быть реклассифицированы как в доброкачественные варианты, так и в вероятно патогенные варианты.

Технология NGS позволила существенно расширить геномное тестирование НОС. Значительно возросло число пациентов, обследованных при помощи мультигенных панелей. Показано, что применение NGS позволяет выявить мутации у тех пациентов, которым не удалось поставить диагноз с помощью ПЦР-тестирования. Особенность NGS заключается в способности выявлять небольшую долю патогенных мутаций в сочетании с другими генотипами, а также позволяет определять крупные перестройки, например, делеции или дупликации экзонов. При применении полногеномного секвенирования (Whole genome sequencing, WGS) возможно выявить и изучить крупные структурные перестройки генов и хромосом (протяженные делеции и дупликации). При неоспоримых преимуществах высокопроизводительного секвенирования метод все же имеет некоторые недостатки, затрудняющие его повсеместное применение. К ним можно отнести относительно высокую стоимость, сложность клинической интерпретации данных и отсутствие ее единых стандартов.

### **Шкала оценки влияния травматического события, Impact of Event Scale, IES-R**

Шкала оценки влияния травматического события IES-R – это возможность оценить степень влияния травмы с помощью теста, определить, сохраняется ли существенное влияние травмы, или выходят на первый план другие влияния.

Ниже приведены описания переживаний людей, которые перенесли тяжелые стрессовые ситуации. Оцените, как часто Вы испытываете подобное переживание сейчас (в течение последних 7 дней, включая

сегодняшний) по поводу травматической ситуации, когда-то пережитой Вами, выбрав цифру от 1 до 4, где:

1 – никогда; 2 – редко; 3 – иногда; 4 – часто.

№ П/п	Описание переживания	1	2	3	4
1	Любое напоминание об этом событии (ситуации) заставляло меня заново переживать все случившееся				
2	Я не мог(ла) спокойно спать по ночам				
3	Некоторые вещи заставляли меня все время думать о том, что со мной случилось				
4	Я чувствовал(а) постоянное раздражение и гнев				
5	Я не позволял(а) себе расстраиваться, когда думал об этом событии или что-то напоминало мне о нем				
6	Я думал(а) о случившемся против своей воли				
7	Мне казалось, что всего случившегося как будто бы не было на самом деле, или все, что тогда происходило, было нереальным				
8	Я старался(ась) избегать всего, что напоминало мне о случившемся				
9	Отдельные картины случившегося внезапно возникали в сознании				
10	Я был(а) все время напряжен(а) и сильно вздрагивал(а), если что-то внезапно пугало меня				
11	Я старался(ась) не думать о случившемся				

12	Я понимал(а), что меня до сих пор буквально переполняют тяжелые переживания по поводу того, что случилось, но ничего не делал(а), чтобы их избежать				
13	Я чувствовал(а) что-то вроде оцепенения, и все мои переживания по поводу случившегося были как будто парализованы				
14	Я вдруг замечал(а), что действую или чувствую себя так, как будто бы все еще нахожусь в этой ситуации				
15	Мне было трудно заснуть				
16	Меня буквально захлестывали непереносимо тяжелые переживания, связанные с той ситуацией				
17	Я старался(ась) вытеснить случившееся из памяти				
18	Мне было трудно сосредоточить свое внимание на чем-либо				
19	Когда что-то напоминало мне о случившемся, я испытывал(а) неприятные физические ощущения – потел(а), дыхание сбивалось, начинало тошнить, учащался пульс и т.д.				
20	Мне снились тяжелые сны о том, что со мной случилось				
21	Я был(а) постоянно насторожен(а) и все время ожидал(а), что случится что-то плохое				
22	Я старался(ась) ни с кем не говорить о случившемся				

## Оценка психосоциального риска, ассоциированного с генетическим тестированием, анкета (Genetic Psychosocial Risk Instrument (GPRI))

Цель этой анкеты – помочь определить, нужна ли Вам дополнительная психологическая помощь во время прохождения генетического тестирования. Вопросы касаются Вашего жизненного опыта и эмоций, связанных с заболеванием или риском его развития, по поводу которого Вы проходите генетическое тестирование и (или) консультирование.

Пожалуйста, внимательно прочтите каждое утверждение, а затем поставьте любую отметку, например, X, в наиболее подходящем месте.

Фамилия, Имя, Отчество	Дата рождения	Дата заполнения анкеты

Номер вопроса/ утверждения	Вопрос/утверждение	Варианты ответов (нужно выбрать «да» или «нет»)			
		Да (5)		Нет (1)	
1	У меня установлен диагноз онкологического заболевания, по поводу которого я прохожу генетическое консультирование и (или) тестирование	Да (5)		Нет (1)	
2	Я забочусь о тяжело больном родителе или другом близком родственнике (например, брате или сестре)	Да (0)		Нет (1)	
	Если Вы ответили «да» на утверждение выше, Ваше консультирование и (или) тестирование связано с заболеванием родственника?	Да (5)		Нет (3)	
3	Я потерял(а) близкого родственника (родственник умер) из-за заболевания, по поводу которого я прохожу консультирование	Да (5)		Нет (1)	

Номер вопроса/ утверждения	Вопрос/ утверждение	Варианты ответов (выберите наиболее подходящий)					
		Полностью согласен	Скорее, согласен	Не знаю	Частично не согласен	Скорее не согласен	Полностью не согласен
4	Если я узнаю, что у меня есть мутация, то:						
4.1.	у меня появится больше проблем в жизни	5	4	3	2	1	0
4.2.	у меня изменятся планы относительно карьеры (профессии)	5	4	3	2	1	3
4.3.	у меня возникнут сложности в семейных отношениях	5	4	3	2	1	3
5	Наличие генетического риска уже вызвало значительные проблемы в моей семейной жизни	5	4	3	2	1	3
6	Меня беспокоит, что результат генетического тестирования повлияет на мои отношения с партнером (супругом, супругой)	5	4	3	2	1	3

7	<p>Меня беспокоит будущий разговор со своими детьми (маленькими или взрослыми) о возможной генетической природе заболевания</p>	5	4	3	2	1	3
8	<p>Беспокойство по поводу заболевания (риска развития заболевания) влияет на мое ежедневное настроение</p>	5	4	3	2	1	3
9	<p>Меня часто беспокоит риск развития заболевания</p>	5	4	3	2	1	3
10	<p>Я иногда задумываюсь о риске развития заболевания</p>	5	4	3	2	1	3
11	<p>Я чувствую вину за то, что могу передать риск развития заболевания своим детям</p>	5	4	3	2	1	3

Номер вопроса/утверждения	Вопрос/утверждение	Варианты ответов (выберете наиболее подходящий)				
		Почти все время	Часто	Иногда	Очень редко	Никогда
12	В последний месяц мне вообще было грустно	5	4	3	2	1
13	Последний месяц я обычно чувствовал(а) нервозность и беспокойство	5	4	3	2	1

Номер вопроса/утверждения	Вопрос/утверждение	Варианты ответов (нужно выбрать «да» или «нет»)			
14	В прошлом я сталкивался(ась) с эмоциональными проблемами	Да (5)		Нет (1)	
15	В прошлом я консультировался(ась) с психологом	Да (5)		Нет (1)	
16	В прошлом мне диагностировали депрессивное или тревожное расстройство	Да (5)		Нет (1)	
17	У меня были эмоциональные проблемы, приводящие к мыслям о самоубийстве	Да (5)		Нет (1)	
18	Сейчас я общаюсь с психологом по поводу одной или нескольких из этих эмоциональных проблем	Да (5)		Нет (1)	
19	Я хотел(а) бы обсудить с психологом одну или несколько из этих проблем	Да (0)		Нет (0)	

Интерпретация. Утверждение № 19 предназначено только для справочных целей, баллы не присваиваются. При ответе на другие вопросы присваиваются баллы (указаны в скобках). Поскольку пункт № 4 вклю-

чает 3 вопроса, в общей сложности в оценку результатов анкетирования включается 20 вопросов/утверждений.

Пожалуйста, просуммируйте баллы по всем пунктам и введите общий балл здесь \_\_\_\_\_.

Если этот показатель составляет 50 или больше и если № 19 – «Да», то рекомендуется консультация клинического психолога.

## Список использованной литературы

1. Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes* (Basel). 2023;14(5):1025. doi: 10.3390/genes14051025. PMID: 37239385.
2. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3. PMID: 16761103.
3. Eijzena W, Hahn DE, Aaronson NK, et al. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer – a literature review. *J Genet Couns*. 2014;23(2):133-46. doi: 10.1007/s10897-013-9649-4. PMID: 23996531.
4. Taber JM, Aspinwall LG, Stump TK, et al. Genetic test reporting enhances understanding of risk information and acceptance of prevention recommendations compared to family history-based counseling alone. *J Behav Med*. 2015;38(5):740-53. doi: 10.1007/s10865-015-9648-z. PMID: 26178773.
5. Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Соколенко А.П. и др. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах РМЖ и рака яичников // Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. – 2018. – Т. 25. – №. 2. – С. 7–18. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.
6. Медико-генетическое консультирование. Перечень показаний для проведения медико-генетического консультирования [Электронный ресурс]. URL: <https://rnioi.ru/o-nas/innovatsionnye-tekhnologii/geneticheskaya-konsultatsiya/> (дата обращения: 03.02.2024).
7. Семенова А.Б., Бяхова М.М., Галкин В.Н. и др. Возможности молекулярно-генетических методов для эффективного выявления наследственных форм онкологических заболеваний среди лиц с повышенными рисками их развития. *Здоровье мегаполиса*. 2023;4(2):30-40.

8. Willis AM, Smith SK, Meiser B, et al. Sociodemographic, psychosocial and clinical factors associated with uptake of genetic counselling for hereditary cancer: a systematic review. *Clin Genet.* 2017;92(2):121-133. doi: 10.1111/cge.12868. PMID: 27643459.
9. Dean M, Tezak AL, Johnson S, et al. Sharing genetic test results with family members of BRCA, PALB2, CHEK2, and ATM carriers. *Patient EducCouns.* 2021;104(4):720-725. doi: 10.1016/j.pec.2020.12.019. PMID: 33455826.
10. Metcalfe KA, Price MA, Mansfield C, et al. Predictors of long-term cancer-related distress among female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers without a cancer diagnosis: an international analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(2):268-274. doi: 10.1038/s41416-020-0861-3. PMID: 32393849.
11. Тарабрина Н.В. Шкала оценки влияния травматического события (ImpactofEventScale-R-IES-R) // Практикум по психологии посттравматического стресса. – 2001. – С. 125–139.
12. Фирсова Л.Д., Огарев В.В., Канатбек кызы А. и др. Психологическое сопровождение носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы // Качественная клиническая практика. – 2023. – №. 1. – С. 47-54. doi:10.37489/2588-0519-2023-1-47-55
13. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer.* 2015;121(3):341-60. doi: 10.1002/cncr.28879. PMID: 25234846.
14. Aspinwall LG, Taber JM, Leaf SL, et al. Genetic testing for hereditary melanoma and pancreatic cancer: a longitudinal study of psychological outcome. *Psychooncology.* 2013;22(2):276-89. doi: 10.1002/pon.2080. PMID: 23382133.
15. Wood E, Church J, O'Malley M, et al. Mental Health Symptoms in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: An Observational Study. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(10):1204-1211. doi: 10.1097/DCR.0000000000001459. PMID: 31490829.

16. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet.* 2001;98(1):15-24. PMID: 11426450.
17. Beran TM, Stanton AL, Kwan L, et al. The trajectory of psychological impact in BRCA1/2 genetic testing: does time heal? *Ann Behav Med.* 2008;36(2):107-16. doi: 10.1007/s12160-008-9060-9. PMID: 18787910.
18. Oliveira FFB, de Barros Silva PG, de Sant'Ana RO, et al. How does genetic testing influence anxiety, depression, and quality of life? A hereditary breast and ovarian cancer syndrome suspects trial. *Support Care Cancer.* 2021;29(7):3521-3530. doi: 10.1007/s00520-020-05867-2. PMID: 33155091.
19. Roussi P, Sherman KA, Miller SM, et al. Identification of cognitive profiles among women considering BRCA1/2 testing through the utilisation of cluster analytic techniques. *Psychol Health.* 2011;26(10):1327-43. doi: 10.1080/08870446.2010.521938. PMID: 21756124.
20. Ho SM, Ho JW, Bonanno GA, et al. Hopefulness predicts resilience after hereditary colorectal cancer genetic testing: a prospective outcome trajectories study. *BMC Cancer.* 2010;10:279. doi: 10.1186/1471-2407-10-279. PMID: 20537192.
21. Bosch N, Junyent N, Gadea N, et al. What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast.* 2012;21(6):755-60. doi: 10.1016/j.breast.2012.02.004. PMID: 22381151.
22. Hamilton R, Williams JK, Bowers BJ, Calzone K. Life trajectories, genetic testing, and risk reduction decisions in 18-39 year old women at risk for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns.* 2009;18(2):147-59. doi: 10.1007/s10897-008-9200-1. PMID: 18979190.
23. Eijzena W, Bleiker EM, Hahn DE, et al. Psychosocial aspects of hereditary cancer (PAHC) questionnaire: development and testing of a screening questionnaire for use in clinical cancer genetics. *Psychooncology.* 2014;23(8):862-9. doi: 10.1002/pon.3485. PMID: 24443031.

24. Инструмент оценки психосоциального риска, ассоциированного с генетическим тестированием – анкета (Genetic Psychosocial Risk Instrument (GPRI)); [Электронный ресурс]. URL: [https://bmjopen.bmj.com/content/suppl/2013/03/12/bmjopen-2012-002227.DC1/bmjopen-2012-002227supp\\_appendix.pdf](https://bmjopen.bmj.com/content/suppl/2013/03/12/bmjopen-2012-002227.DC1/bmjopen-2012-002227supp_appendix.pdf). Дата обращения: 22.03.2024.
25. Esplen MJ, Cappelli M, Wong J, et al. Development and validation of a brief screening instrument for psychosocial risk associated with genetic testing: a pan-Canadian cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(3):e002227. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002227. PMID: 23485718.
26. Eijzena W, Aaronson NK, Hahn DE, et al. Effect of routine assessment of specific psychosocial problems on personalized communication, counselors' awareness, and distress levels in cancer genetic counseling practice: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2998-3004. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4576. PMID: 25049325.
27. Phelps C, Bennett P, Jones H, et al. The development of a cancer genetic-specific measure of coping: the GRACE. *Psychooncology*. 2010;19(8):847-54. doi: 10.1002/pon.1629. PMID: 19823974.
28. Phelps C, Bennett P, Hood K, et al. A self-help coping intervention can reduce anxiety and avoidant health behaviours whilst waiting for cancer genetic risk information: results of a phase III randomised trial. *Psychooncology*. 2013;22(4):837-44. doi: 10.1002/pon.3072. PMID: 22473731.
29. Aspinwall LG, Taber JM, Leaf SL, et al. Genetic testing for hereditary melanoma and pancreatic cancer: a longitudinal study of psychological outcome. *Psychooncology*. 2013;22(2):276-89. doi: 10.1002/pon.2080. PMID: 23382133.
30. Medendorp NM, van Maarschalkerweerd PEA, Murugesu L, et al. The impact of communicating uncertain test results in cancer genetic counseling: A systematic mixed studies review. *Patient Educ Couns*. 2020;103(9):1692-1708. doi: 10.1016/j.pec.2020.03.015. PMID: 32278626.

31. Vos J, Otten W, van Asperen C, et al. The counselees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology*. 2008;17(8):822-30. doi: 10.1002/pon.1311. PMID: 18157792.
32. Aspinwall, L.G., Taber, J.M., Kohlmann, W., Bautista, L.B. (2022). Psychological aspects of hereditary cancer risk counseling and genetic testing: Toward an expanded and more equitable view. In J. L. Steel & B. I. Carr(Eds.), *Psychological aspects of cancer: A guide to emotional and psychological consequences of cancer, their causes, and their management* (2nd ed., pp. 359–398). Springer Nature Switzerland AG. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-8\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-8_22)
33. Schianda J, Stopfer J. Cancer Genetic Counseling-Current Practice and Future Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6):a036541. doi: 10.1101/cshperspect.a036541. PMID: 31548230.
34. Genetic / Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline, v.3.2023. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf). Дата обращения: 22.03.2024.
35. Grynberg M, Raad J, Comtet M, et al. Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? *Future Oncol*. 2018;14(5):483-490. doi: 10.2217/fon-2017-0415. PMID: 29327596.
36. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *SciTransl Med*. 2013;5(172):172ra21. doi: 10.1126/scitranslmed.3004925. PMID: 23408054.
37. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *FertilSteril*. 2013;99(6):1724-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.109. PMID: 23414920.

38. Kutluk Oktay, Volkan Turan, Shiny Titus, et al. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *BiolReprod.* 2015; 93(3): 67. doi: 10.1095/biolreprod.115.132290
39. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod Update.* 2020;26(1):43-57. doi: 10.1093/humupd/dmz043. PMID: 31822904.
40. Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:709–15. doi:10.1007/s10815-019-01658-9
41. Son K-A , Lee D-Y , Choi D. Association of BRCA Mutations and Anti-müllerian Hormone Level in Young Breast Cancer Patients. *Front Endocrinol* 2019;10:235. doi:10.3389/fendo.2019.00235
42. Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, et al . BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum Reprod* 2019;34:374–9.doi:10.1093/humrep/dey358
43. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al . Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29:237–43.doi:10.1093/annonc/mdx639
44. Ponce J , Fernandez-Gonzalez S , Calvo I , et al . Assessment of ovarian reserve and reproductive outcomes in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:83–8. doi:10.1136/ijgc-2019-000626
45. Oktay KH, Bedoschi G, Goldfarb SB, et al . Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. *FertilSteril* 2020;113:1251–60.doi:10.1016/j.fertnstert.2020.01.033
46. Lambertini M, Olympios N, Lequesne J, et al . Impact of Taxanes, Endocrine Therapy, and Deleterious Germline BRCA Mutations on Anti-müllerian Hormone Levels in Early Breast Cancer Patients Treated With Anthracycline- and Cyclophosphamide-

Based Chemotherapy. *Front Oncol* 2019;9:575. doi:10.3389/fonc.2019.00575

47. Johnson L, Sammel MD, Domchek S, et al . Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers. *FertilSteril* 2017;107:1256–65. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.03.018
48. Giordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, et al. Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5(4):337-343. doi: 10.1089/jayao.2016.0009. PMID: 27513691.
49. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *FertilSteril* 2019;111:363–71. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.014
50. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, et al . Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *FertilSteril* 2015;103:1305–12. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.011
51. Gronwald J, Glass K, Rosen B, et al . Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *FertilSteril* 2016;105:781–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.034
52. Derks-Smeets IAP, Schrijver LH, de Die-Smulders CEM, et al. Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2018;119(3):357-363. doi: 10.1038/s41416-018-0139-1. PMID: 29937543.
53. Nancy A. Melville. Breast and Gynecological Cancer Risk Is Minimal With IVF. *Medscape Medical News*, published July 12, 2018;
54. ESHRE 2018: Large Population Study Does Not Find Causal Link Between Assisted Reproduction and Ovarian Cancer Risk. *The ASCO Post*, published July 12, 2018
55. Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al . BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization

- cycles. *FertilSteril* 2015;104:1162–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1162
56. Klyukina L.A., Sosnova E.A., Ishchenko A.A. Carcinogenic potential of ovulation stimulation in BRCA1/2 gene mutation carriers in assisted reproductive technology programs. *Russian Open Medical Journal*. 2022;11(1)
  57. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4347-53. doi: 10.1200/JCO.2005.05.037. PMID: 15824416.
  58. Абакушина Е.В., Отой Т., Каприн А.Д. Возможности восстановления репродуктивной функции онкологических больных за счет трансплантации криоконсервированной ткани яичника // *Гены и клетки*. – 2015. – Т. 10. – №. 1. – С. 18–27.
  59. Quehenberger F, Vasen HFA, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491–6. doi:10.1136/jmg.2004.024299
  60. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al . Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16. doi:10.1136/gutjnl-2017-314057
  61. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (review). *MolClinOncol* 2014;2:909–16. doi:10.3892/mco.2014.397
  62. Vietri MT, D’Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3753. doi: 10.3390/ijms22073753. PMID: 33916521.
  63. Heidegger, I.; Tsaor, I.; Borgmann, H. et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Hereditary prostate cancer—Primetype for genetic testing? *Cancer Treat. Rev*. 2019, 81, 101927
  64. Rahner N, Steinke V. Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(41):706-714. doi:10.3238/arztebl.2008.0706.

65. Баранова Е.Е., Бодунова Н.А., Воронцова М.В. и др. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(4):24-34. doi:10.14341/probl12366
66. Азимова А.З., Дьяконова М.С. Наследственные формы онкологических заболеваний // *Научный электронный журнал» Профессиональное образование Арктических регионов»*. – 2023. – №. 3. – С. 27–31.
67. Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. *Онкоурология* 2023;19(3):133–45. doi: 10.17650/1726-9776-2023- 19-3-133-145
68. Cancer and my genes. Схема наследования мутации. [Электронный ресурс]. URL: <https://learn.colontown.org/topic/cancer-and-my-genes/> 2 (дата обращения: 04.03.2024).
69. Нелюбина Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания // *Вестник российских университетов. Математика*. – 2014. – Т. 19. – №. 6. – С. 1919-1927.
70. Avanesyan AA, Sokolenko AP, Ivantsov AO, et al. Gastric Cancer in BRCA1 Germline Mutation Carriers: Results of Endoscopic Screening and Molecular Analysis of Tumor Tissues // *Pathobiology*. 2020;87(6):367–374. doi:10.1159/000511323
71. Brown GR, Simon M, Wentling C, et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes // *JAAPA*. 2020;33(12):10–16. doi:10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c
72. Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А. Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // *Вопросы онкологии*. – 2022. – Т. 68. – №. 3. – С. 260–266.
73. Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И., Водолажский Д.И. Молекулярно-генетическое тестирование при раке

- ячников // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – №. 4 (90). – С. 11–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18
74. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, et al. Next Generation Sequencing (NGS): a revolutionary technology in pharmacogenomics and personalized medicine in cancer. *AdvExpMedBiol.* 2019;1168:9-30. doi:10.1007/978-3030-24100-1\_2
75. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии: новые тенденции // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 25–32. doi:10.17816/MAJ19281
76. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors // *Cancer Sci.* 2019;110(1):6-15. doi:10.1111/cas.13837
77. Загороднев К.А., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П. и др. Использование таргетной мультигенной панели для поиска генетических детерминант наследственного РМЖ у российских пациенток // *Вопросы онкологии.* – 2019. – Т. 65. – №. 3. – С. 349–356.
78. Hoyer J, Vasileiou G, Uebe S, et al. Addition of triple negativity of breast cancer as an indicator for germline mutations in predisposing genes increases sensitivity of clinical selection criteria. *BMC Cancer.* 2018;18(1):926. doi: 10.1186/s12885-018-4821-8. PMID: 30257646.



М.М. Бяхова, М.В. Макарова, М.В. Немцова, А.М. Данишевич,  
А.К. Канатбек, В.К. Романова, А.Б. Семенова, Ч.В. Бабаджанова,  
Т.И. Коробкова, М.Ю. Шаталова, Н.А. Бодунова, О.В. Сагайдак,  
М.С. Беленикин, А.А. Криницына, Е.В. Косова, О.С. Мишина,  
М.А. Патрушев, И.А. Демидова, Д.С. Михайленко, И.Е. Хатьков,  
С.М. Гаджиева, В.Н. Галкин

**Социально-психологические аспекты  
медико-генетического консультирования  
пациентов с наследственными опухолевыми  
синдромами и их родственников**

Учебно-методическое пособие

ООО «Издательство ТРИУМФ»  
<http://www.triumph.ru>  
e-mail: [books@triumph.ru](mailto:books@triumph.ru)

Подписано в печать 26.09.2024 г.  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Формат 60х90/16 Усл. печ. л. 4,4.  
Тираж 500 экз.