

*На правах рукописи*

**Ходорович Ольга Сергеевна**

**НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
BRCA – АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.01.12.** – Онкология

**14.02.03.** - Общественное здоровье и здравоохранение

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Москва - 2018**

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор Солодкий В.А.).

Научный консультант:

- академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Зикирходжаев Азиз Дильшодович**, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, заведующий отделением

- доктор медицинских наук **Зеленова Ольга Владимировна**, ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение клинико-экономической оценки медицинских технологий, заведующая отделением

- доктор биологических наук, профессор **Карпухин Александр Васильевич**, ФГБНУ «Медико - генетический научный центр», лаборатория молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний, заведующий лабораторией

**Ведущая организация:** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» декабря 2018 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)

Автореферат разослан «\_\_» ноября 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

## АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний женщин [Злокачественные новообразования в России в 2016 г., под ред. Каприна А.Д., 2018].

Доля наследственного рака молочной железы составляет 5-10%, из них на BRCA-ассоциированный рак молочной железы приходится около 45% [Любченко Л.Н., 2014; Smith K.S., 2011]. У женщин – носителей мутации одного из аллелей генов *BRCA1/2* риск развития рака молочной железы составляет около 65 - 75%, повышаясь с возрастом до 85-90% [Имянитов Е.Н., 2016].

Подтвержденная методом молекулярно-генетического исследования генетически-обусловленная форма РМЖ (наличие мутации генов *BRCA1/2*) не находит отражения в статистической отчетности онкологических медицинских учреждений РФ, хотя данная форма РМЖ имеет свои особенности, как в клинико-морфологической картине, так и в особенностях течения заболевания.

В здравоохранении РФ на сегодняшний день нет утвержденных стандартов обследования, лечения и профилактики пациентов-носителей мутаций генов *BRCA*. Существующие отечественные клинические рекомендации не отражают вопросов хирургического и химиотерапевтического лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы, и, зачастую, в клинической практике врачам приходится использовать зарубежные протоколы [Ассоциация онкологов России. Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований, 2012. Часть 2. [Электронный ресурс] URL: [http://www.oncology.ru/service/organization/2012\\_protocol\\_chat\\_second.pdf](http://www.oncology.ru/service/organization/2012_protocol_chat_second.pdf); Рекомендации РООМ по диагностике и лечению наследственного РМЖ [Электронный ресурс] URL: <http://breastcancersociety.ru/download/599>;

American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] American Cancer Society.2013.URL:

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>;

ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010; National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016].

По-прежнему, открытой темой для обсуждения в отечественном здравоохранении, остается профилактика развития рака молочной железы у женщин-носителей *BRCA* мутации. Это касается и профилактики развития рака контрлатеральной молочной железы у больных с *BRCA* - ассоциированным РМЖ и профилактики развития РМЖ у женщин, не имеющих на момент выявления мутации генов *BRCA* патологии со стороны молочных желез. Основными, клинически доказанными методами профилактики у данных групп пациентов, являются динамическое наблюдение и хирургическая профилактика [McDonnell S.K., 2001; Klijn J.G., 2004; Rebbeck T.R., 2004; Evans D.G., 2009; Van Sprundel T.C., 2005].

В России, на сегодняшний день, работа по оценке эффективности применения контрлатеральной мастэктомии у пациентов с наследственной формой рака молочной железы выполнена в 2015 году в ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Автором проведен анализ лечения и выполнения профилактической мастэктомии 30 пациенток с диагнозом *BRCA*- и *p53*- ассоциированный рак молочной железы. В результате исследования выявлено, что в группе женщин, перенесших профилактическую мастэктомию с одномоментной реконструкцией, не отмечено ни одного случая развития рака контрлатеральной молочной железы при медиане наблюдения 36,5 месяцев. В группе без хирургической профилактики рак контрлатеральной молочной железы развился, в среднем, через  $6,6 \pm 5,8$  лет у 58 % женщин при медиане наблюдения 62 месяца [Будик Ю.М., 2015].

В отечественных исследованиях остаются мало изученными вопросы эмоционально-психологической и финансовой готовности пациентов с BRCA – ассоциированным РМЖ и здоровых носителей *BRCA* мутации к выполнению метода хирургической профилактики, а также влияние проведенной профилактической мастэктомии на качество жизни данных пациентов [Будик Ю.М., 2015].

Клиническая эффективность и безопасность применения хирургических методов профилактики BRCA - ассоциированного РМЖ (профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия) были изучены в большом количестве зарубежных клинических исследований, и данные технологии включены в международные клинические рекомендации [ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010; American Cancer Society. Breast cancer, 2013; American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy, 2008; National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version.1.2012].

Высокая клиническая эффективность применения хирургических методов профилактики, делает актуальным проведение оценки их экономической эффективности в сравнении с методом динамического наблюдения [Anderson K., 2006; Grann V.R., 2011; Zendejas B., 2011; Mattos D., 2015].

В РФ до настоящего времени не проводились клинико-экономические исследования (КЭИ) по оценке эффективности применения различных методов профилактики РМЖ, хотя они используются в клинической практике.

Таким образом, анализируя данные литературы, мы приходим к выводу, что клиническая эффективность и безопасность применения хирургических методов профилактики BRCA- ассоциированного РМЖ были хорошо изучены в большом количестве зарубежных клинических исследований и в ряде отечественных работ. Однако, результаты данных

исследований не были в достаточной степени систематизированы и обобщены, и в таком виде не могут быть использованы в клинической практике в условиях отечественного здравоохранения. Большая стоимость лечения РМЖ и относительно небольшая стоимость самих профилактических медицинских технологий (профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия), высокая клиническая эффективность их применения, вызывает необходимость оценки данных медицинских технологий с позиции экономического анализа. В России, до настоящего времени, не проводился клинико-экономический анализ применения методов профилактики у пациентов с BRCA – ассоциированным РМЖ и у пациентов носителей мутаций *BRCA1/2* без клинических проявлений, хотя методы используются в клинической практике. Также в малом количестве работ определено социально-экономическое бремя РМЖ, и ни в одной работе не определено социально-экономическое бремя наследственного рака молочной железы.

Исходя из вышесказанного, представилось целесообразным изучить результаты лечения и профилактики BRCA - ассоциированной формы рака молочной железы, а также провести клинико-экономический анализ «стоимости болезни» и эффективности применения основных методов профилактики данной формы рака. Для этого была сформулирована цель и определены задачи исследования.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Усовершенствовать алгоритм диагностики и лечения BRCA – ассоциированного рака молочной железы и организационно обосновать применение методов хирургической профилактики развития РМЖ у женщин-носительниц *BRCA* мутации.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики *BRCA* – ассоциированного РМЖ и его распространенность в городе Москве
2. Сравнить отдаленные результаты лечения больных *BRCA* – ассоциированным и спорадическим РМЖ
3. Изучить результаты химиотерапевтического лечения больных с *BRCA* – ассоциированным РМЖ
4. Проанализировать результаты применения профилактической мастэктомии у больных с *BRCA* – ассоциированным РМЖ
5. Оценить качество жизни после проведения профилактической мастэктомии у пациентов с *BRCA* мутацией и изучить готовность (психо-эмоциональную и финансовую) населения к выполнению данного вида профилактики
6. Определить стоимость лечения 1 случая *BRCA* – ассоциированного РМЖ
7. Провести клинико-экономическую оценку эффективности применения основных методов профилактики (ежегодный скрининг, профилактическая аднексэктомия (ПАЭ), профилактическая мастэктомия (ПМЭ)) у пациентов носителей мутации *BRCA*
8. Разработать рекомендации по оптимизации выбора методов профилактики у женщин-носительниц *BRCA* мутации с учетом клинико-экономической оценки применения основных методов профилактики: динамическое наблюдение, ПМЭ (в том числе, в сочетании с ПАЭ)

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

1. Уточнены клинико-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики *BRCA* - ассоциированного РМЖ
2. Дана оценка эффективности комбинированного/комплексного лечения *BRCA* - ассоциированного РМЖ

3. Проведен клинико-экономический анализ применения основных методов профилактики BRCA – ассоциированного РМЖ и разработаны предложения по тактике хирургической профилактики у женщин-носительниц *BRCA* мутации с учетом данного анализа

4. Исследована готовность населения к хирургической профилактике развития РМЖ и проведена оценка качества жизни пациентов-носителей *BRCA* мутации после проведения профилактической мастэктомии

5. Изучены затраты и определена средняя стоимость профилактики, диагностики и лечения 1 случая BRCA - ассоциированного РМЖ

6. Проведен анализ распространенности BRCA – ассоциированного РМЖ в городе Москве

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

1. Разработаны организационные предложения для практического здравоохранения по проведению молекулярно-генетического исследования определения мутации генов *BRCA* в целях выявления генетически-обусловленного РМЖ

2. Доказанная исследованием высокая эффективность применения химиотерапии при BRCA - ассоциированном РМЖ позволяет улучшить результаты лечения за счет оптимизации подходов к проведению химиотерапевтического лечения у данной группы больных

3. Научно доказана клинико-экономическая эффективность и организационно обоснована необходимость проведения хирургической профилактики риска развития генетически-обусловленного РМЖ пациентам – носителям *BRCA* мутации

4. Сформулированы предложения, которые могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций (клинических протоколов) по диагностике, лечению и профилактике больных с BRCA - ассоциированным РМЖ



## **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Наличие мутации гена *BRCA* является самостоятельным фактором, влияющим на показатели безрецидивной и общей выживаемости вне зависимости от биологического подтипа опухоли РМЖ.

2. У больных *BRCA* – ассоциированным РМЖ наличие мутации является маркером высокой чувствительности к химиотерапии, повышая показатели общей выживаемости.

3. Проведение профилактической контрлатеральной мастэктомии повышает показатели общей выживаемости у больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ. В случае невыполнения профилактической мастэктомии возрастает риск развития рака контрлатеральной молочной железы у больных с *BRCA*-ассоциированным РМЖ.

4. Все тактики ведения пациентов-носителей мутации гена *BRCA*, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств («кПМЭ при РМЖ», «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ», «ПМЭ+ПАЭ 50», «ПМЭ+ПАЭ 40») являются эффективнее и дешевле, чем тактика «наблюдение» с точки зрения клиничко-экономического анализа

5. Предложения по уточнению алгоритма диагностики и лечения больных РМЖ, имеющих КПНЗ, включают:

- обязательное выполнение молекулярно-генетического исследования определения мутации генов *BRCA*;
- применение химиотерапевтического лечения вне зависимости от биологического подтипа опухоли;
- радикальные объемы хирургического вмешательства;
- целесообразность выполнения хирургических методов профилактики.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ**

Результаты внедрены в практику работы научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей и

научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

### **АПРОБАЦИЯ РЕУЛЬТАТОВ РАБОТЫ**

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих мероприятиях: Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии» (22-23.05.2015 г. Обнинск); Ежегодная конференция по фундаментальной онкологии «Петровские чтения» в рамках 1-го Российского онкологического научно-практического форума с международным участием Белые ночи (8-10.2015, г. Санкт–Петербург); II Ежегодный Конгресс Российского общества онкомаммологов (РООМ) (03-05.09.2015 г. Сочи); IV – VI Международный форум «Медицина молочной железы» (2016, 2018, г. Москва); научно-практическая конференция с международным участием «Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии» (28-29 ноября 2016г, г. Москва); ISPOR 19<sup>th</sup> Annual European Congress (2 октября -2 ноября, 2016, г. Вена, Австрия); III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (23-25 июня 2017 г. Санкт-Петербург).

Апробация работы состоялась 18.06.2018 на совместном заседании Ученого совета и научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По результатам исследования опубликованы 29 научных работ, в том числе 10 публикаций, включенных в «Перечень периодических изданий», утвержденных ВАК РФ.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Содержание работы изложено на 227 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, 4 приложений, списка литературы, включающего 213 источников, из них – 27 отечественные, 186 - зарубежные. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 72 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

**Предмет исследования:** новообразования молочной железы и методы их лечения и профилактики

**Объекты исследования:** статистическая совокупность (5039 человек) пациентов ФГБУ «РНЦРР Минздрава России» с новообразованиями молочной железы; пациенты, которым выполнена профилактическая мастэктомия; анкеты (93) по оценке готовности к проведению профилактического хирургического вмешательства и оценки порога готовности пациента платить.

**Методы исследования:** клинико-anamnestический, антропометрический; лабораторные; методы функциональной диагностики; рентгенологические; молекулярно-генетические; методы интервенционной радиологии в маммологии; ультразвуковые; патоморфологические и иммуногистохимические; социологические методы (анкетирование, опрос); эпидемиологическое исследование; методы клинико-экономического и статистического анализа.

Настоящая работа основана на анализе результатов обследования 5039 женщин, находившихся на стационарном лечении и проходивших амбулаторное обследование в ФГБУ «РНЦРР Минздрава России» с 2010 по 2017гг. с диагнозами: рак молочной железы, доброкачественные заболевания молочной железы, и без патологии со стороны молочных желез. Всем им проведено молекулярно-генетическое исследование определение мутаций генов *BRCA1/2*.

Из них выявлено 130 пациентов с диагнозом *BRCA* - ассоциированный рак молочной железы. Также была сформирована группа 193 пациентов с диагнозом рак молочной железы, имеющие клинические признаки наследственного заболевания (КПНЗ): ранний возраст манифестации, отягощенный семейный анамнез, трижды негативный рак

молочной железы, и т.д.). Группа контроля составила 272 пациента с диагнозом спорадический рак молочной железы (СРМЖ). Таким образом, в группу анализа было включено 595 пациентов.

### **Результаты собственных исследований**

Первым этапом работы стала оценка эпидемиологической ситуации по раку молочной железы в России и в городе Москве. Для оценки эпидемиологической ситуации по РМЖ была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболевание раком молочной железы в РФ за последние одиннадцать лет (2006-2016 годы) по данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, отчетов региональных специализированных учреждений и федерального государственного статистического наблюдения. Изучалась распространенность рака молочной железы в России в 2006-2016 годах, динамика заболеваемости, а также показатели смертности населения от данного заболевания.

С целью оценки эпидемиологической ситуации по BRCA – ассоциированному раку молочной железы в городе Москве производился запрос в федеральные онкологические центры, городские онкологические больницы и онкодиспансеры города Москвы, где выполняется лечение рака молочной железы.

При анализе выявлено, что РМЖ является распространенной онкологической патологией среди женского населения России (21,0%). Смертность в 2016 году от РМЖ составила 16,3% среди женского населения. «Грубый» показатель смертности от РМЖ на 100 тысяч женского населения России составил 28,27 (2006 год – 29,3). При оценке динамики смертности от РМЖ в России за 2006 - 2016гг. (грубый показатель на 100000 населения) отмечено снижение показателя за десятилетие на 4%, при среднегодовом снижении на 0,4%, (значения статистически незначимы).

При оценке специализированной онкологической помощи выявлено, что РМЖ относится к активно выявляемым онкологическим заболеваниям. Удельный вес больных РМЖ, выявленных активно от общего числа больных с впервые выявленными заболеваниями, составляет 38,7%. В Москве взято на учет в 2016 году 6568 больных, морфологическая верификация диагноза РМЖ в г. Москве составила 99,6%, что выше, чем в среднем по Российской Федерации на 1,6% (97,7%).

В ходе работы установлено, что в статистический отчет (форма №7) не включены исследования генетической предрасположенности (определения наличия мутации генов *BRCA*) пациентов с диагнозом рак молочной железы. При анализе ответов на запросы по выполнению молекулярно-генетических исследований на определение генетической предрасположенности к развитию РМЖ, оценке эпидемиологической ситуации по генетически обусловленному (*BRCA* – ассоциированному) раку молочной железы, полученных из онкологических учреждений города Москвы, которые занимаются диагностикой и лечением рака молочной железы, выявлено, что в медицинских организациях, подведомственных ДЗМ, молекулярно-генетическое исследование определения мутаций генов *BRCA* проводится в ГБУЗ «КДЦ№6», ГБУЗ «ГП№218», ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». Однако, на настоящий момент, широкого применения в практической деятельности онкологических учреждений города Москвы данное исследование не получило, в том числе, в связи с отсутствием соответствующего раздела в тарифном соглашении МГФОМС. Запросов на выполнение данной лабораторной медицинской услуги из медицинских организаций в ДЗМ не поступало, технологические карты для этого вида исследований, с целью выполнения их на бюджетной основе, после включения данного теста в тарифное соглашение МГФОМС, не утверждались. Также установлено, что ряд негосударственных лабораторий выполняют данное молекулярно-

генетическое исследование на коммерческой основе. Отчет об их деятельности в систему статистической отчетности не поступает.

Также установлено, что молекулярно-генетическое исследование определения наличия мутации генов *BRCA* проводятся в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина» Минздрава России, Московской городской онкологической больнице №62. В других онкологических учреждениях города Москвы молекулярно-генетического исследование определения генетической предрасположенности к РМЖ не выполняется.

Исследованием установлено, что, в среднем, по городу Москве распространенность *BRCA* – ассоциированного рака молочной железы составила 3,4 - 6% в общей популяции, а среди пациентов с клиническими признаками злокачественных новообразований этот показатель достигает 17%.

Таким образом, РМЖ относится к той категории заболеваний, которые имеют постоянно увеличивающиеся показатели прироста заболеваемости и распространенности. Достаточно высокий процент выявления *BRCA* – ассоциированного РМЖ у женщин, имеющих клинические признаки наследственного заболевания (до 17%) среди всего РМЖ; особенности клинического течения, высокая эффективность химиотерапевтического лечения, персонализированный подход к выбору объема хирургического лечения, и, что наиболее актуально, возможность применения хирургических методов профилактики у больных данной формой РМЖ, требуют разработки клинического протокола диагностики, лечения и профилактики *BRCA* – ассоциированного РМЖ у женщин. Настоятельного решения требует вопрос определения генетической предрасположенности к РМЖ на основе систематизированного проведения молекулярно-генетического исследования на наличие мутации генов *BRCA* и соответствующего включения данных в статистический отчет (форма №7).

Следующим этапом работы стал анализ результатов проведения молекулярно-генетического исследования определения мутаций в генах *BRCA1/2*. Молекулярно-генетическое исследование включало следующие методы: метод ПЦР в режиме реального времени, метод высокопроизводительного секвенирования (метод NGS), секвенирования по Сэнгеру.

За период 2010-2017 гг. молекулярно-генетическое исследование определения мутаций генов *BRCA* с применением метода ПЦР в режиме реального времени проведено 5039 женщинам, проходившим лечение и обследование в ФГБУ РНЦРР. В результате выделена группа больных (n=130) с герминальными мутациями в генах репарации ДНК (*BRCA*). Данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Результаты молекулярно-генетического исследования определения мутаций генов *BRCA1/2* (n=5039)

Патология	Число обследованных	BRCA1 n (%)	BRCA2 n (%)
Доброкачественная патология молочной железы	1213	27 (2,2 %)	3 (0,3%)
Рак молочной железы	3826	130 (3,4%)	1 (0,04%)
<b>ВСЕГО</b>	5039	157 (3,1%)	4 (0,09%)

В ходе исследования выявлено, что наибольшее число случаев *BRCA* - ассоциированного РМЖ связано с мутацией в гене *BRCA1*, при этом доля мутации *5382 insC* составила 73% (рисунок 1).

Для анализа всей кодирующей части генов *BRCA1/2* было проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В данное исследование были включены 193 больных РМЖ с наличием хотя бы одного клинического признака наследственного заболевания, у которых отсутствовали распространенные в популяции мутации в генах

*BRCA1/2* по данным молекулярно-генетического исследования ПЦР в режиме реального времени.

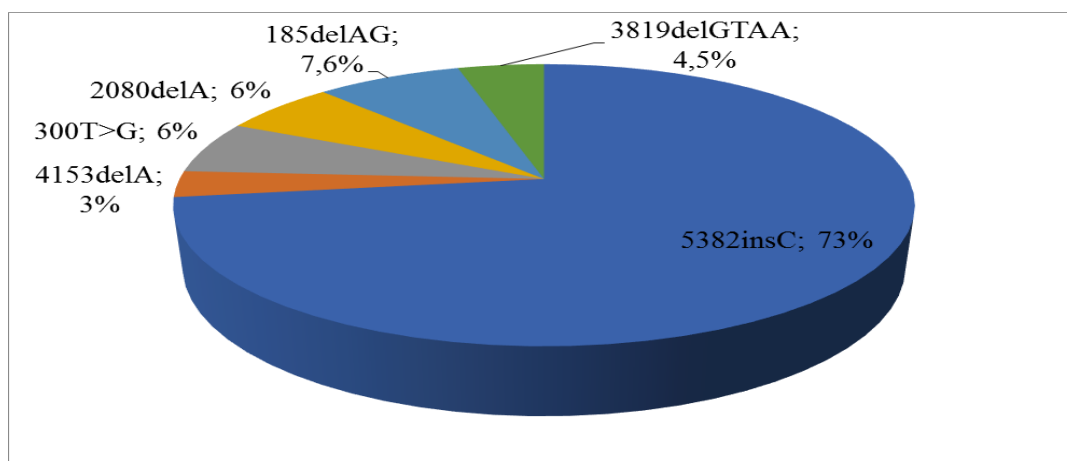


Рисунок 1. Частота каждого варианта в спектре мутаций в гене *BRCA1* в группе больных BRCA-ассоциированным РМЖ (метод ПЦР в реальном времени)

В результате данного этапа работы установлено, что у 27 (14%) больных РМЖ были выявлены 22 гетерозиготных патогенных мутации в генах *BRCA1/2*. Информация о выявленных патогенных мутациях имеется в доступных генетических базах данных и в зарубежных исследованиях, однако не была ранее представлена в российских исследованиях. Таким образом, при наличии у пациента с диагнозом РМЖ хотя бы одного признака наследственного заболевания, процент выявления мутации гена *BRCA* повышается на 11,6%, увеличиваясь с 3,4% до 14%.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить, что частота распространенных в российской популяции мутаций *5382insC*, *4153delA*, *300T>G*, *2080delA*, *185delAG* и *3819delGTAAA* в гене *BRCA1* в обследованной группе больных РМЖ составила 3,4%, а в группе, отобранной по наличию у больных КПНЗ, - 14%. При этом в спектре выявленных мутаций преобладал один генетический вариант - *5382insC*. Доля данного варианта среди выявленных мутаций составила 73%.

Далее в работе проведен анализ клинических особенностей, ближайших и отдаленных результатов лечения *BRCA1* - ассоциированного



РМЖ, результатов профилактического хирургического вмешательства, а также проведен сравнительный анализ по тем же характеристикам у пациентов группы спорадического РМЖ.

Среди больных BRCA1 - ассоциированным РМЖ у 59% пациентов манифестация РМЖ произошла в молодом возрасте (до 50 лет), 65% пациентов имели онкологически отягощенный семейный анамнез, у 27% - наблюдались первично-множественные злокачественные новообразования (РМЖ/РМЖ, РМЖ/РЯ), 38,5% - характеризовались трижды негативным молекулярным подтипом опухоли, у 86% - был диагностирован инфильтративно-протоковый РМЖ.

При анализе клинических данных, данных анкетирования выявлено, что 126 (95,5%) больных BRCA1 - ассоциированным РМЖ имели клинические признаки наследственного заболевания (ранний возраст манифестации, отягощенный семейный анамнез, трижды негативный рак молочной железы, и т.д.).

Анализируя клинические характеристики больных, выявлено, что в группе BRCA1 – ассоциированного рака молочной железы отмечено преобладание I стадии заболевания (57,7%), Данный факт может свидетельствовать о том, что большая часть пациентов данной группы имела отягощенный семейный анамнез (65%), что явилось предпосылкой к прохождению регулярных обследований молочных желез. Пациенты данной группы имели более молодой возраст, в сравнении с группой спорадического рака, хорошую информированность о важности проведения скрининговых обследований и высокую мотивацию к ведению здорового образа жизни.

Средний возраст на момент обнаружения опухоли при BRCA1-ассоциированном РМЖ составил  $46 \pm 11,3$  года, при спорадическом РМЖ –  $53,2 \pm 11,4$  года. Медиана возраста манифестации заболевания - 38,4 года, что сопоставимо с данными о возрастных пиках выявления опухоли у пациентов

с данной формой РМЖ в российской популяции [Любченко Л.Н., 2009; Имянитов Е.Н., 2010].

При патоморфологическом исследовании опухолей в группах отмечено преобладание инфильтративного протокового рака (86%).

Анализ биологических особенностей опухолей, показал, что в большинстве случаев во всех группах опухоль характеризовалась 2 степенью злокачественности  $n = 309$  (76,9%), из них 85 (18,8%) пациенток были с BRCA1 – ассоциированным РМЖ. В 89 (22,1%) случаях выявлена 3 степень злокачественности, при этом 45 (50,6%) пациенток были из группы BRCA1 – ассоциированного РМЖ.

При оценке биологических подтипов опухоли, выявлено, что в группе BRCA1 – ассоциированного рака преобладают больные с трижды негативной формой опухоли (38,5%), однако отмечено большое число опухолей с люминальным В подтипом (36,9%). Наши данные несколько отличаются от данных предыдущих исследований, где отмечалось большее преобладание трижды негативной формы рака молочной железы [Бит-Сава Е.М., 2015; Любченко Л.Н., 2010; Goodwin P.J., 2012]

При оценке выживаемости в группах пациентов с генетически обусловленным и спорадическим РМЖ не отмечено статистически значимых отличий в показателях безрецидивной выживаемости ( $p=0,6$ ), однако показатели 5-летней общей выживаемости составили 95% и 86%, а 10-летней общей выживаемости 66% и 85% соответственно ( $p=0,017$ ). Наши данные согласуются с данными работ Maksimenko J. С., Любченко Л.Н. Мутация в гене *BRCA1* является независимым благоприятным прогностическим фактором у больных НРМЖ по сравнению с больными СРМЖ, влияющим на показатели выживаемости, повышая последние [Maksimenko J., 2014; Любченко Л.Н., 2009].

Анализ влияния биологического подтипа опухоли на показатели выживаемости в группах пациентов с генетически-обусловленным РМЖ

показал, что при BRCA1 – ассоциированном РМЖ биологический подтип не влияет на показатели безрецидивной и общей заболеваемости, статистические значимых различий не выявлено ( $p=0,705$ ,  $p=0,401$  соответственно), в отличие от тех же показателей у больных спорадическим РМЖ, где отмечено статистически достоверное увеличение показателей безрецидивной и отдаленной выживаемости больных с люминальным А подтипом опухоли ( $p=0,03$ ).

В настоящее время нет стандартов применения схем химиотерапии при генетически-обусловленном РМЖ, как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме. Выбор схем химиотерапии обусловлен стадией заболевания, биологическим подтипом опухоли и факторами прогноза.

В работе проведена оценка результатов неoadьювантной химиотерапии стандартными схемами у больных BRCA1 – ассоциированным и спорадическим раком молочной железы.

Среди больных РМЖ, ассоциированным с герминальными мутациями гена *BRCA1*, неoadьювантную химиотерапию получили 47 пациентов (36,1%). В группе спорадического рака неoadьювантную химиотерапию получили 108 пациентов, что составило 39,7%. Данные представлены в таблице 2.

При сравнительном анализе непосредственных результатов применения неoadьювантной химиотерапии, выявлено, что частота общего клинического ответа (OR) была выше в группе BRCA1 – ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 70,2% против 58,3% соответственно ( $p = 0,017$ ). Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при BRCA1 – ассоциированном РМЖ была выше по сравнению с контрольной группой – 10,6% и 2,8% соответственно ( $p = 0,0027$ ). Наши данные согласуются с результатами работ Hubert A., 2009; Delaloge S., 2002; Бит-Сава Е. М., 2014.

**Таблица 2.** Характеристики больных РМЖ, прошедших неоадьювантную химиотерапию (n=155)

Схема ПХТ	Тип опухоли			
	<b>BRCA1 – ассоциированный РМЖ (n=47)</b>			
	Люминальный А	Люминальный В	Трижды негативный	Her+
	n%	n%	n%	n%
Антрациклин- содержащие схемы	4 (8,5)	13 (27,7)	17 (36,2)	3 (6,4)
Таксаны + Препараты Платины	-	1 (2,1)	5 (10,6)	1 (2,1)
Таксаны+ Антрациклинсодержащие препараты	-	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,1)
	<b>Спорадический рак молочной железы (n=108)</b>			
	Люминальный А	Люминальный В	Трижды негативный	Her+
	n%	n%	n%	n%
Антрациклин- содержащие схемы	6 (5,6)	42 (38,9)	24 (22,2)	30 (27,8)
Таксаны+ Препараты платины	-	-	2 (1,9)	2 (1,9)
Таксаны+ Антрациклинсодержащие препараты	-	1 (0,9)	-	1(0,9)

В ходе исследования проведено сравнение непосредственных результатов применяя различных схем неоадьювантной химиотерапии у больных BRCA1- ассоциированным и спорадическим РМЖ. У больных BRCA1 - ассоциированным РМЖ общий клинический ответ (OR) при использовании антрациклинсодержащих схем составил 64,9% (24 из 37 больных), из них у 2 больных отмечен полный патоморфологический регресс; при использовании таксанов в сочетании с препаратами платины (ТС) – 100% (7 из 7 больных), из них у 3 больных отмечен полный патоморфологический регресс; при использовании таксанов в сочетании с

препаратами антрациклинового ряда – 33,3% (1 из 3 больных) соответственно.

При сравнении общего клинического ответа у пациентов BRCA1-ассоциированным РМЖ, получавших в неоадьювантном режиме антрациклинсодержащие препараты и схемы, содержащие таксаны в сочетании с препаратами платины, различия в результатах клинического ответа оказались значимыми в сторону последних ( $p=0,043$ ).

Полный патоморфологический регресс (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ был достигнут в 10,6% случаев против 2,8% у больных СРМЖ ( $p=0,0027$ ). Наибольшая эффективность отмечена после неоадьювантной химиотерапии содержащей схемы ТС и антрациклинсодержащие препараты. Рядом авторов отмечались высокие показатели полных патоморфологических регрессов (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ при использовании в неоадьювантном режиме антрациклинсодержащих схем [Byrski T., 2012; Chappuis P.O., 2002]. Таким образом, полученные в ходе нашего исследования показатели согласуются с данными зарубежных авторов и свидетельствуют о высокой чувствительности опухолей с мутацией *BRCA1* к антрациклинсодержащим схемам. Однако нами выявлены высокие показатели общего клинического ответа и полного патоморфологического ответа на схемы, содержащие таксаны в сочетании с препаратами платины.

При проведении неоадьювантной ПХТ показатель безрецидивной выживаемости оказался выше у больных с РМЖ, ассоциированным с мутацией в гене *BRCA1*, в отличие от больных со спорадической формой, хотя данные статистически недостоверны ( $p=0,3$ ). Проведение неоадьювантной терапии повлияло на показатель общей выживаемости. Нами было отмечено, что данный показатель был статистически значимо выше у больных с BRCA1 – ассоциированным РМЖ, в отличие от больных со спорадической формой РМЖ. Показатели общей 7-летней выживаемости

у пациентов группы BRCA – ассоциированного РМЖ составили 78,4%, а у пациентов группы спорадического РМЖ - 58,4%, данные статистически достоверны ( $p = 0,034$ ).

Адьювантная химиотерапия проведена 111 пациентам группы BRCA1 - ассоциированного рака и 215 пациентам группы спорадического рака молочной железы. Лечение проводилось по следующим схемам: FAC, FEC, CAF, EC, AC, AT, TAC, CMF. Данные представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Распределение пациентов в зависимости от применения схем адьювантной химиотерапии (327)

<b>Схемы аПХТ</b>	<b>BRCA1 РМЖ n (%)</b>	<b>Спорад. РМЖ n (%)</b>
Антрациклины	53 (47,7%)	92 (42,8%)
Таксаны	2 (1,8%)	14 (6,5%)
Антрациклины+ Таксаны	29 (26,1%)	52 (24,2%)
Таксаны +Препараты Платины	26 (23,4%)	48 (22,3%)
CMF	1 (0,9%)	9 (4,2%)
Всего:	111 (100%)	215 (100%)

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от применения адьювантной полихимиотерапии нами не получено статистически значимых различий ( $p=0,1$ ) у больных группы BRCA1 – ассоциированного рака и больных группы спорадического рака. Однако, показатель общей выживаемости в группе BRCA1– ассоциированного рака был достоверно выше в сравнении с группой спорадического рака ( $p=0,005$ ), так показатель общей 7-летней выживаемости составил 90% по сравнению с группой больных спорадического рака молочной железы (76%).

При анализе безрецидивной и отдаленной выживаемости больных BRCA1-ассоциированным РМЖ в зависимости от проведенной схемы адьювантной химиотерапии, нами выявлено, что показатель безрецидивной заболеваемости выше у больных, которым проводилась химиотерапия, содержащая препараты антрациклинового ряда, в отличие от пациентов, которым проводилась химиотерапия таксанами в сочетании с препаратами

платины ( $p=0,038$ ). Однако, статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости в зависимости от проведенных схем адьювантной полихимиотерапии не получено ( $p=0,2$ ).

Таким образом, в соответствии с полученными в ходе исследования результатами установлено, что наличие мутаций в гене *BRCA1* повышает чувствительность клеток опухоли к неадьювантной и адьювантной химиотерапии, повышая показатели общей выживаемости в данной группе пациентов, вне зависимости от биологического подтипа опухоли. Наличие мутации – является самостоятельным фактором, определяющим течение заболевания.

В ходе работы проведен анализ видов хирургического лечения *BRCA1* – ассоциированного РМЖ. Хирургическое лечение выполнено 402 больным со sporadическим и *BRCA1* – ассоциированным раком молочной железы.

В связи с тем, что большая часть женщин с *BRCA1* – ассоциированным РМЖ находилась в более молодой возрастной группе, у них преобладали радикальные операции с одномоментной реконструкцией, на их долю пришлось 43,8% против 8,4% в группе sporadического рака. Осложнения, возникшие в ходе хирургического лечения на стороне развившегося РМЖ, не превысили средние значения в популяции. Так, осложнения при выполнении радикальных мастэктомий составили 2,9%, а осложнения после кожесохранных мастэктомий - 9,8%.

Органосохранные операции были выполнены 9 пациентам с *BRCA1* – ассоциированным РМЖ. Развитие местного рецидива в оставшейся молочной железе (развитие второй ипсилатеральной опухоли) при органосохранном лечении выявлено у 1 пациента (11,1%) при медиане наблюдения 10 месяцев. В виду небольшой выборки, данные статистически недостоверны  $p=0,2$ , поэтому невозможно делать выводы о целесообразности выполнения органосохранного лечения у пациентов с данной формой РМЖ. По данным международных исследований выполнение органосохранных операций

сопряжено с высоким риском развития второй ипсилатеральной опухоли. Радикальным, на наш взгляд, является полное удаление ткани молочной железы.

На сегодняшний день наиболее эффективной мерой по снижению риска развития рака молочной железы является хирургическая профилактика. В России с 2011 года разрешено выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у женщин с верифицированным диагнозом BRCA – ассоциированный РМЖ.

Профилактическая контрлатеральная мастэктомия с/без одномоментной реконструкцией была выполнена 43 женщинам с диагнозом BRCA1 – ассоциированный РМЖ.

Обоснованием для выполнения профилактической контрлатеральной мастэктомии, у женщин, уже имеющих BRCA1 – ассоциированный РМЖ, послужил результат проведенного анализа числа случаев развития рака в контрлатеральной молочной железе у пациентов, которым профилактическая контрлатеральная мастэктомия не выполнялась. По данным литературы известно, что среднее время от манифестации одностороннего рака молочной железы до развития рака в контрлатеральной молочной железе составляет от 5-6 лет у пациентов с BRCA – ассоциированным РМЖ. В нашей работе рак в контрлатеральной молочной железе, в группе BRCA1 – ассоциированного РМЖ развился у 22 пациентов (47,8%, 22 из 46) в группе без хирургической профилактики при медиане наблюдения  $152 \pm 20,2$  месяцев. Рак в противоположной молочной железе, в среднем, развился через  $77,5 \pm 5,4$  месяцев от манифестации первого заболевания. При этом у женщин, перенесших профилактическую мастэктомию, не отмечено ни одного случая развития рака контрлатеральной молочной железы при медиане наблюдения  $39,4 \pm 8,9$  месяцев. В группе спорадического рака только у 2 из 83 (2,4%) больных, получавших специальное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, развился рак контрлатеральной молочной железы.



При анализе показателя общей выживаемости нами установлено, что проведение профилактической мастэктомии достоверно повышает показатель общей выживаемости ( $p = 0,005$ ).

По результатам патоморфологического исследования профилактически удаленных молочных желез в 27,9% (12 из 43) случаях выявлена фиброзно-кистозная болезнь, пролиферативная форма; в 9,3% (4 из 43) случаях атипичная протоковая гиперплазия; радиальный рубец Семба – 2,3% (1 из 43). Атипичная протоковая гиперплазия и радиальный рубец, которые считаются предраковым состоянием молочной железы, обнаружены в 13,9% случаев. В работах N. Hoogerbrugge и соавт., 2003, проводивших патоморфологическое исследование удаленных тканей при выполнении профилактических мастэктомий, также отмечалась высокая частота предраковых изменений (до 15%). Однако, указанная ими частота обнаружения доклинических форм РМЖ (до 18%) нами не получена. Ни одного случая рака в молочных железах, удаленных профилактически, нами выявлено не было.

Профилактические хирургические операции выполнены пациенткам в возрасте  $38,5 \pm 6,4$  года, то есть достаточно молодым и социально активным женщинам. Актуальным для этой группы пациентов является социальная адаптация после перенесенных операций и лечения основного заболевания. В связи с этим реконструкция молочных желез проводилась в 72,1% случаев (31 из 43 женщин).

Показатели послеоперационных осложнений в группе женщин, которым выполнены профилактические мастэктомии с реконструкцией сопоставимы с данными международных публикаций по этой теме. По литературным данным, основным и частым осложнением при данных хирургических вмешательствах является частичный или полный некроз сосково-ареолярного комплекса. Частота подобных осложнений колеблется от 2-3% до 20%, при этом в большинстве работ не превышает 10% [Crow

J.P., 2004; Frost M.N., 2005; Reynolds C., 2011]. В нашей работе ишемические изменения сосково-ареолярного комплекса выявлены в 3,2% случаев (у 1 из 31 женщины). По результатам нашего исследования профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией сопряжена с небольшим числом осложнений.

Для анализа удовлетворенности и оценки качества жизни женщин после проведенной профилактической мастэктомией с одномоментной реконструкцией нами использован опросник BREAST-Q, применяемый в странах Европы и США.

Выявлено, что результаты одномоментной реконструкции после профилактической контралатеральной мастэктомии пациентами оценены высоко (по шкале удовлетворённости результатом в целом опросника BREAST-Q -  $86,4 \pm 15,3$  (баллов)). Отмечено, что выполнение профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией не оказало выраженного влияния на снижение уровня качества их жизни. Это согласуется с результатами других авторов [Geiger A. M., 2006; Будик Ю.М., 2015].

Полученные нами результаты по клинической эффективности и доказанная обоснованность применения профилактического хирургического вмешательства при BRCA – ассоциированном РМЖ, позволили приступить к следующему этапу исследования – клинико-экономическому анализу применения возможных методов профилактики данной формы РМЖ и выявления из их числа наиболее экономически эффективных.

Клинико-экономическое исследование включало следующие этапы: определение альтернативных способов профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц BRCA мутации; обоснование различий в эффективности рассматриваемых альтернатив, выбор критерия оценки эффективности; определение позиции исследования, выбор

учитываемых затрат; создание гипотезы клинико-экономического анализа; определение размера популяции; определение временного горизонта; прогнозирование эффективности в анализируемой популяции для сравниваемых альтернатив; идентификация и оценка затрат в анализируемой популяции для сравниваемых альтернатив; выбор методики и проведение клинико-экономического анализа.

На первом этапе исследования выполнено сравнение различных хирургических методов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, применяющихся у женщин-носительниц мутации генов *BRCA* с тактикой динамического наблюдения. Построено пять моделей (древо решений). В качестве базовой (исходной) тактики ведения когорты женщин-носительниц мутации в настоящей модели принят подход «**наблюдение**», при котором пациентки ежегодно проходят амбулаторное обследование согласно требованиям соответствующих медицинских стандартов медицинской помощи. С базовой тактикой ведения сравнивались альтернативные подходы, включающие выполнение профилактических хирургических вмешательств:

- тактика **«кПМЭ при РМЖ» (контрлатеральная профилактическая мастэктэктомия)** – в случае развития РМЖ выполняется кПМЭ; лечение РМЖ на стороне поражения и РЯ (в случае возникновения) выполняется по соответствующему стандарту;
- тактика **«кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» (контрлатеральная профилактическая мастэктэктомия + профилактическая аднексэктomia)**: – в случае развития РМЖ выполняется кПМЭ в сочетании с ПАЭ; лечение РМЖ на стороне поражения и РЯ (без сопутствующего РМЖ) выполняется по соответствующему стандарту;
- тактика **«ПМЭ+ПАЭ 40»** или **«ПМЭ+ПАЭ 50»** – у всех женщин-носительниц BRCA1/2-мутации (независимо от наличия РЯ или

РМЖ) в возрасте 40 (или 50) лет выполняется двусторонняя ПМЭ и ПАЭ, до этого момента применяется тактика «наблюдение».

В модели рассматриваются следующие состояния здоровья: отсутствие болезни, первичное заболевание (РМЖ, РЯ, сочетание РМЖ+РЯ<sup>1</sup>), рецидив заболевания, ремиссия, смерть.

Начальной точкой модели является гипотетическая когорта из 100 женщин в возрасте 25 лет. Рассматриваемая когорта в начальный момент – это женщины без клинических проявлений РМЖ и РЯ, но с подтвержденным наличием *BRCA1/2* мутации. Выбывание из когорты связано со смертью от РМЖ, РЯ или от иных причин. Общий период наблюдения когорты – 46 лет. Временной горизонт моделирования – достижение пациентками возраста 70 лет. В модели прогнозируется накопление числа различных событий в когорте в рамках шести временных отрезков: первый равен 1 году (возраст 25 лет), второй – 5 годам (с 26 до 30 лет), длительность всех следующих периодов – по 10 лет.

В результате поиска не было найдено российских данных о сравнительной эффективности альтернативных методов профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ. В связи с этим для прогнозирования числа событий был использован зарубежный источник информации – компьютерная имитационная модель, представленная в открытом доступе в виде онлайн-приложения [Decision Tool for Women with *BRCA* Mutations. [Электронный ресурс] URL:<http://brcatool.stanford.edu/index.html>], являющаяся инструментом для принятия решений по выбору метода профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Модель опирается на опубликованные данные клинических исследований, описывающие у носителей мутации *BRCA* заболеваемость РМЖ и РЯ, а также эффективности скрининга, профилактических хирургических вмешательств и лечения этих заболеваний; часть исходов в модели основана на допущениях [Online tool to

---

<sup>1</sup> В модели учитываются случаи не только одновременного развития РЯ и РМЖ, но и двух отдельных событий в рамках одного временного периода

guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers, 2012]. Данный инструмент позволил сделать прогноз следующих исходов: смерть от любых причин (кроме РМЖ и РЯ), смерть от РЯ, смерть от РМЖ, РЯ, РЯ + РМЖ, РМЖ, отсутствие РМЖ и РЯ. Полученные вероятностные исходы представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Вероятности исходов при использовании альтернативных способов профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц *BRCA* мутации (возраст начала профилактических мероприятий – 25-30 лет, возраст оценки исходов – 70 лет)

Исход	Тактика ведения				
	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ + ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
Смерть от РМЖ	0,11	0,10	0,10	0,08	0,04
Смерть от РЯ	0,18	0,18	0,11	0,09	0,05
Смерть от других причин	0,11	0,11	0,11	0,12	0,14
РМЖ	0,32	0,33	0,35	0,29	0,16
РЯ	0,05	0,05	0,04	0,04	0,03
РЯ + РМЖ	0,08	0,08	0,06	0,02	0,01
Отсутствие событий: РМЖ, РЯ или смерть	0,15	0,15	0,23	0,36	0,57
ВСЕГО	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Источник данных	[Decision Tool for Women with BRCA Mutations.]	Собственные расчеты*	Собственные расчеты*	[Decision Tool for Women with BRCA Mutations.]	[Decision Tool for Women with BRCA Mutations.]

\*Допущения:

- 1) при тактиках «кПМЭ при РМЖ» и «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» вероятность смерти от РМЖ будет ниже, чем при тактике «наблюдение»;
- 2) при тактике «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» вероятность исходов, связанных с развитием РЯ (включая сочетание РЯ+РМЖ и смерть от РЯ) будет ниже, чем при тактике «наблюдение»

Построенная на основании этих данных модель исходов в популяции женщин-носительниц мутации *BRCA* была использована для оценки затрат при проведении клинико-экономического анализа, а также для оценки эффективности сравниваемых методов профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Критерием эффективности для расчета клинико-экономических показателей стало число сохраненных лет жизни.

В соответствии с требованиями ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» позиция исследования отражала экономический интерес системы здравоохранения Российской Федерации. В ходе исследования были учтены прямые медицинские затраты, включая медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях (круглосуточный и дневной стационар), финансирование которых осуществляется за счет средств ОМС, в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год (ПГГ) [Постановление Правительства РФ №1492 от 08.12.2017 ].

Следующим этапом было создание гипотезы клинико-экономического анализа. Молодой возраст манифестации *BRCA*-ассоциированного РМЖ приводит к большому числу лет жизни, потерянных из-за преждевременной смертности от злокачественных новообразований. На основании этого мы предположили, что использование профилактических хирургических вмешательств позволит сохранить дополнительные годы жизни в популяции женщин-носительниц мутации *BRCA*. Повышенные первоначальные затраты на профилактические хирургические вмешательства позволят в отдаленной перспективе достичь экономии средств за счет снижения потребности в дополнительном скрининге и лечении за счет снижения вероятности развития РМЖ и РЯ.

Затем выполнена оценка затрат и исходов в расчете на популяцию здоровых женщин-носительниц *BRCA* мутации в возрасте 25-30 лет в г. Москва в 2017 г.

Численность целевой популяции определена по следующей формуле:

$$P = M \times (W - C \times A), \quad (1)$$

где:

*P* – число здоровых женщин-носительниц *BRCA* мутации в возрасте 25-30 лет;

*M* – частота *BRCA* мутации в общей популяции;

*W* – численность женского населения возрастной группы 25-30 лет в отчетном году;

*C* – число больных РМЖ в отчетном году;

*A* – % больных РМЖ возрастной группы 25-30 лет.

При проведении клинико-экономического анализа был выбран метод «затраты-эффективность», потому что в основе исследования лежит сравнение альтернативных медицинских технологий (методов профилактики), эффективность которых различается и может быть представлена в одинаковой единице измерения (число лет сохраненной жизни).

Результатом анализа «затраты-эффективность» является инкрементальный показатель приращения затрат на единицу эффективности:

$$ICER = (C_0 - C_x) / (Ef_0 - Ef_x), \quad (3)$$

где:

ICER - (incremental cost-effectiveness ratio) показатель приращения затрат, приходящихся на один год сохраненной жизни;

*C*<sub>0</sub> - затраты на популяцию при тактике «наблюдение»;

*C*<sub>х</sub> — затраты на популяцию при одной из хирургических профилактических тактик;

$Ef_0$  – число сохраненных лет жизни в популяции при тактике «наблюдение»;

$Ef_x$  — число сохраненных лет жизни в популяции при одной из хирургических профилактических тактик;

В ходе выполненного клинико-экономического исследования нами определено, что прогнозируемая численность популяции здоровых (по диагнозу РМЖ) женщин-носительниц *BRCA* мутации в возрасте от 25 до 30 лет в г. Москва в 2017 г. составляет 376 человек. Эти данные согласуются с другими зарубежными исследованиями по данной проблеме, в которых данный показатель варьирует от 0,06% до 0,24% [Ford D., 1998; Antoniou A. A., 2002; Malone K. E. 2010; Whittemore A.S. 2004].

В результате оценки данных об эффективности сравниваемых методов профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ выявлено, что вероятность развития неблагоприятных исходов (ЗНО, смерть от ЗНО) убывает в ряду «наблюдение» → «кПМЭ при РМЖ» → «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» → «ПМЭ+ПАЭ 50» → «ПМЭ+ПАЭ 40». Сравнение хирургических методов профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ с динамическим наблюдением (тактика «наблюдение») показало, что использование тактики «кПМЭ при РМЖ» вместо «наблюдения» позволит к моменту достижения женщинами возраста 70 лет дополнительно сохранить 68 лет жизни в целевой популяции, при использовании альтернативы «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» дополнительно будет сохранено 546 лет жизни, при тактике «ПМЭ+ПАЭ 50» – 657 лет жизни и при тактике «ПМЭ+ПАЭ 40» – 1 123 года жизни. Таким образом, по сравнению с тактикой «наблюдение», все методы хирургической профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ обладают большей эффективностью по критерию «годы жизни».

В результате оценки прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи определено, что средние затраты на 1 пациента в рамках выполнения специального противоопухолевого лечения (СПЛ)



первичного BRCA – ассоциированного РМЖ (с учетом диагностики, хирургического лечения, химиотерапии, и лучевой терапии) составляют 367 918,87 руб., первичного BRCA – ассоциированного РЯ - 538 807,12 руб. Стоимость последующего наблюдения после завершения СПЛ составляет 5 631,88 - 5 179,38 руб. в год на 1 пациента. При этом стоимость профилактических хирургических вмешательств ПМЭ+ПАЭ, которые выполняются здоровым носителям мутации, составляет 117 543,72 руб., что значительно ниже затрат на профилактику при уже имеющемся диагнозе РМЖ или РЯ. Затраты на наблюдение здорового носителя мутации составляют 1 131,25 - 1 357,50 руб. в год. Полученные данные согласуются с результатами российского исследования по оценке социально-экономического бремени РМЖ в РФ [Игнатъева В.И., 2016], согласно которым стоимость одного случая СПЛ РМЖ в 2018 году составляла бы 352 165,07 руб. (данный показатель определен с учетом индексов инфляции за период с 2014 по 2018 гг.; показатель, представленный в данной публикации, соответствует 2014 году и равен 257 761,19 руб.).

В ходе клинико-экономического исследования выявлено, что за период оценки затрат (от момента начала наблюдения пациенток в возрасте 25 лет до момента достижения ими возраста 70 лет) все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, являются экономически эффективнее, чем тактика «наблюдение»: «кПМЭ при РМЖ» - на 16 735 597 руб., «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» - на 31 737 833 руб., «ПМЭ+ПАЭ 50» - на 19 687 056 руб., «ПМЭ+ПАЭ 40» - на 66 746 572 руб. Данные представлены в таблице 5.

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных клинико-экономических исследований по проблеме, согласно которым тактика «наблюдения является самой дорогостоящей среди альтернативных видов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ [Anderson K., 2006; Grann V.R., 2011; Mattos D., 2015; Zendejas B., 2011].

**Таблица 5** Результаты клинико-экономического анализа

Тактика ведения	Дополнительные затраты по сравнению с тактикой «наблюдение»	Дополнительные годы жизни по сравнению с тактикой «наблюдение»	Заключение
кПМЭ при РМЖ	-16 735 597	68	Доминирует
кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	-31 737 833	546	Доминирует
ПМЭ+ПАЭ 50	-19 687 056	657	Доминирует
ПМЭ+ПАЭ 40	-66 746 572	1 123	Доминирует

Таким образом, все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, представляются эффективнее и дешевле, чем тактика «наблюдение», то есть, с точки зрения клинико-экономического анализа, они являются доминирующими альтернативами динамическому наблюдению. Самой предпочтительной тактикой ведения, по данным клинико-экономического анализа, является выполнение двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии в возрасте 40 лет, так как позволяет к 70 годам достичь лучших результатов при меньших затратах.

При анкетировании с целью определения готовности выполнения хирургического метода профилактики и готовности софинансирования применения данной медицинской технологии, нами было опрошено 93 респондента, имеющих мутацию гена *BRCA*, проходивших лечение и/или обследование в ФГБУ «РНЦРР Минздрава России». Из опрошенных 25 пациенток не имели онкологического заболевания молочных желез, 68 пациенток имели *BRCA1* - ассоциированный РМЖ. Всем 68 женщинам с *BRCA1* - ассоциированным РМЖ проводилось радикальное лечение заболевания, хирургическая профилактика данным пациенткам не выполнялась. В результате, сталкиваясь с вопросом выбора метода профилактики, большая часть респондентов предпочла бы метод динамического наблюдения. Метод хирургической профилактики выбрали 23

(24,7%) опрошенных. Основным фактором, который останавливает при выборе хирургического метода профилактики, является боязнь непосредственно хирургического вмешательства (операции), такой ответ дали 50 (53,8%) опрошенных. В 31 (33,3%) случае пациентов останавливает боязнь (риск) общей анестезии. Мнение общества не оказывает существенного влияния на принятие решения (2,3%). Во всех случаях респонденты оказались готовы к софинансированию медицинской технологии и себя и родственников (100%). Величина ПППлич (порог готовности платить за себя лично) и ПППсем (порог готовности платить за члена своей семьи) имели практически одинаковое значение. Для большего процента опрошенных 53 (57%) ПППлич и для 51 (54,8%) ПППсем составил сумму в размере 75000 рублей.

В исследовании выявлено, что общая тенденция пика величины пороговых значений зависима от возраста и рабочего статуса респондента. Рабочий статус респондента в значительной степени влияет на все средние величины пороговых значений готовности граждан платить. Наиболее высокие пороговые значения готовности к софинансированию выявлены в возрастной группе 36-45 лет, где 53,1% опрошенных готовы софинансировать применение медицинской технологии в сумме 75 000 рублей и в сумме 150 000 рублей - 37,5% респондентов, при наличии мутации у себя лично. В случае, наличия мутации у родственника, процентное отношение меняется: сумму 75000 рублей готовы отдать 68,8%, а сумму в размере 150000 готовы доплатить лишь 6,3% опрошенных пациентов. В данной возрастной группе при опросе выявлен наибольший процент (69,3%) категории «Сотрудник компании или собственное дело», а наиболее низкий 2,4% – категория «На пенсии», что является достаточно закономерным и прогнозируемым. Категория «Сотрудник компании или собственное дело» – единственная, имеющая среднюю величину ППП выше общей средней величины ППП, что, видимо, имеет под собой экономическую

основу и определенную степень уверенности в завтрашнем дне. Таким образом, наиболее значимыми факторами, влияющими на ППП, являются: рабочий статус и возраст респондента. Также, полученные результаты говорят о том, что ценность собственной жизни респондентов данной возрастной группы очень высока и превалирует над ценностью жизни родственника, это наглядно видно из величин ПППлич и ПППсем.

В исследовании доказано, что 100% опрошенных пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к развитию РМЖ (наличие мутации гена *BRCA*) готово софинансировать внедрение медицинской технологии, которая позволяет снизить риск развития рака молочной железы до 99%, если это касается пациента лично либо члена его семьи.

Подводя итог, следует отметить, что полученные нами результаты не должны рассматриваться как обоснование необходимости выполнения профилактических вмешательств всем пациенткам - носителям мутации *BRCA*, вопрос о выборе тактики всегда должен решаться индивидуально. Результаты нашего исследования позволяют продемонстрировать должностным лицам, принимающим решения, что профилактические вмешательства, несмотря на необходимость их дополнительного финансирования, в отдаленной перспективе могут стать сопоставимыми по суммарным расходам или даже менее затратными в сравнении с обычной тактикой «наблюдение» и потому вопрос финансирования государством расходов на хирургическую профилактику РМЖ у пациентов - носителей мутации *BRCA* заслуживает положительного решения.

## **ВЫВОДЫ**

1. При *BRCA* – ассоциированном РМЖ отмечено преобладание ранних стадий заболевания (I стадии заболевания составила 57,7%). Манифестация *BRCA*-ассоциированного РМЖ у 59% больных произошла в молодом возрасте (до 50 лет), средний возраст на момент установки диагноза составил  $46 \pm 11,3$  года. Медиана возраста манифестации заболевания составила 38,4

года. Онкологически отягощенный анамнез имели 65%, у 27% - наблюдались первично-множественные злокачественные новообразования (РМЖ/РМЖ, РМЖ/РЯ). При BRCA - ассоциированном раке отмечается преобладание инфильтративного протокового рака (86%). Выявлено преобладание трижды негативного и люминального В биологических подтипов опухолей (38,5% и 36,9% соответственно).

2. Частота распространенных в российской популяции мутаций 5382insC, 4153delA, 300T>G, 2080delA, 185delAG и 3819delGTAAA в гене *BRCA1*, выявленных методом ПЦР в группе больных с диагнозом РМЖ, составила 3,4%. При этом в спектре обнаруженных мутаций преобладал генетический вариант 5382insC, доля которого составила 73%. Применение метода секвенирования «нового поколения» позволило дополнительно обнаружить редкие патогенные мутации в генах *BRCA1/2* у 14% больных с клиническими признаками злокачественного образования.

3. Распространенность BRCA – ассоциированного РМЖ в городе Москве составляет 3,4-6% среди всего выявленного РМЖ. При наличии у больных РМЖ клинических признаков наследственного заболевания данная цифра достигает 17%.

4. Показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости больных BRCA - ассоциированным РМЖ статистически достоверно выше в отличие от таких же показателей у больных СРМЖ, 95% против 86% и 85% против 66% соответственно ( $p=0,017$ ). Биологический подтип опухоли при BRCA – ассоциированном РМЖ не влияет на показатели безрецидивной и общей выживаемости, достоверных различий не выявлено ( $p=0,705$ ,  $p=0,401$ ), в сравнении с теми же показателями при СРМЖ, где они достоверно выше при люминальным А подтипе опухоли ( $p=0,003$ ,  $p=0,03$ ).

5. При проведении неоадьювантной ПХТ, частота общего клинического ответа (OR) у больных с BRCA - ассоциированным РМЖ выше по сравнению с больными СРМЖ, 70,2% против 58,3% ( $p=0,017$ ); частота полного

патоморфологического регресса (pCR) составила 10,6 % против 2,8 % соответственно ( $p = 0,0027$ ). Мутация *BRCA1* 5382insC является маркером более высокой чувствительности к неoadьювантным схемам антрациклинсодержащей химиотерапии и химиотерапии, содержащей таксаны в сочетании с препаратами платины, ( $p = 0,043$ ). Проведение неoadьювантной химиотерапии при BRCA - ассоциированном РМЖ статистически значимо повышало показатель общей 7-летней выживаемости по сравнению с группой спорадического РМЖ, 78,4 % против 58,4 % ( $p = 0,034$ ). На показатель безрецидивной выживаемости проведение неoadьювантной терапии не оказало статистически значимого влияния ( $p=0,3$ ).

6. Наличие мутации *BRCA1* 5382insC имеет определяющее значение при проведении адьювантной химиотерапии. Показатель общей 7-летней выживаемости у больных BRCA – ассоциированным РМЖ при проведении адьювантной ПХТ достоверно выше (90%) по сравнению с данным показателем у больных СРМЖ (76%), ( $p=0,005$ ). Применение антрациклиновых схем в адьювантном режиме при BRCA – ассоциированном РМЖ, вне зависимости от биологического подтипа опухоли, статистически значимо повышает значение показателя общей выживаемости ( $p=0,038$ ), не оказывая влияния на показатель безрецидивной выживаемости ( $p=0,2$ ).

7. Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией является технически несложной операцией, сопряжённой с небольшим количеством осложнений – 9,7 %. Показатель общей выживаемости у женщин, перенесших профилактическую мастэктомию достоверно выше в сравнении с группой женщин, которым не выполнялся данный вид профилактики ( $p=0,005$ ). У женщин, перенесших профилактическую мастэктомию не отмечено ни одного случая развития рака контралатеральной молочной железы при медиане наблюдения  $39,4 \pm 8,9$

месяцев. В группе, где хирургическая профилактика не выполнялась, рак контралатеральной молочной железы развился в 47,8% случаев, при медиане наблюдения  $152 \pm 20,2$  месяцев. В среднем, рак в противоположной молочной железе развился через  $77,5 \pm 5,4$  месяцев от манифестации первого заболевания.

8. Результаты выполнения профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией удовлетворяют пациенток, и оказывают положительное влияние на качество жизни и психоэмоциональное состояние женщин (высокая оценка по шкале удовлетворённости результатом в целом опросника BREAST-Q -  $86,4 \pm 15,3$  баллов.)

9. Метод хирургической профилактики выбрали 24,7% пациентов. Основными факторами, которые останавливают пациентов при выборе хирургического метода профилактики является боязнь (риск) непосредственно хирургического вмешательства (53,8%) и боязнь (риск) общей анестезии (33,3%). 100% опрошенных пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к развитию РМЖ (наличие мутации гена *BRCA*) готовы к софинансированию медицинской технологии и за себя, и за родственников, если применение последней позволяет снизить риск развития рака молочной железы до 99%. Величина пороговых значений готовности софинансировать применение медицинской технологии зависима от возраста и рабочего статуса респондента, имеет практически одинаковое значение, и для большинства опрошенных составляет сумму в размере 75000 рублей.

10. Стоимость специального противоопухолевого лечения одного случая наследственной формы РМЖ (включая диагностику, хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию) составляет 367 918,87 рублей.

11. Все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств («кПМЭ при РМЖ», «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ», «ПМЭ+ПАЭ 50», «ПМЭ+ПАЭ 40»), являются эффективнее и дешевле, чем

тактика «наблюдение», то есть они являются доминирующими альтернативами динамическому наблюдению.

12. Самыми предпочтительными тактиками ведения с точки зрения клинико-экономического анализа является выполнение профилактической двусторонней мастэктомии и профилактической аднексэктомией в возрасте 40 лет, а также - выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии в сочетании с профилактической аднексэктомией

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предложить Министерству здравоохранения РФ издать нормативный акт, обязывающий в ходе проведения ежегодных профилактических обследований граждан РФ, во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 07 мая 2018 года №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» проводить анкетирование женщин на предмет наличия онкологически-отягощенного семейного анамнеза по следующим нозологическим формам заболевания: РМЖ, РЯ, рак желудка, с целью формирования группы пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к развитию РМЖ для последующего проведения молекулярно-генетического исследования определения мутации 5382insC в гене *BRCA1* методом ПЦР в режиме реального времени.

2. Предлагается при обследовании больных раком молочной железы, имеющих клинические признаки наследственного заболевания (молодой возраст манифестации заболевания, трижды негативная форма РМЖ, отягощенный семейный анамнез, первичная множественность злокачественного образования), проводить молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени с целью выявления мутации 5382insC в гене *BRCA1*. Также необходимо включить обязательное проведение вышеуказанного исследования в медико-экономические



стандарты оказания медицинской помощи больным РМЖ по территориальным программам обязательного медицинского страхования

3. Проведение у больных раком молочной железы молекулярно-генетического исследования определения мутаций в генах *BRCA* необходимо отражать в статистическом отчете (форма №7)

4. Рекомендовать работникам медицинских организаций субъектов Российской Федерации в случае отсутствия мутации 5382insC в гене *BRCA1* по результатам проведенного молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме реального времени у больных с диагнозом РМЖ, имеющих клинические признаки наследственного заболевания, направлять биологический материал данных больных в медицинские организации, имеющие возможность проведения молекулярно-генетического исследования методом секвенирования «нового поколения» NGS с использованием панели, позволяющей секвенировать все гены предрасположенности к развитию РМЖ, в первую очередь, гены *BRCA1/2*.

5. При разработке клинических рекомендаций (клинических протоколов) по диагностике и лечению РМЖ уточнить алгоритм диагностики, лечения и профилактики в отношении пациентов с *BRCA* – ассоциированным РМЖ, учитывающий особенности клинического течения, высокую эффективность химиотерапевтического лечения, необходимость персонализированного подхода к выбору объема хирургического лечения, а также, возможности применения хирургических методов профилактики у больных данной формой РМЖ.

6. При назначении больным с диагнозом рак молочной железы химиотерапевтического лечения учитывать определяющий фактор – наличие мутации гена *BRCA1/2*.

7. Женщинам, имеющим генетическую предрасположенность к развитию РМЖ (наличие мутации генов *BRCA1/2*), подтвержденную молекулярно-генетическим методом, социально и психоэмоционально готовым к

хирургическим методам профилактики, рекомендовано выполнение профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Необходимость выполнения профилактической аднексэктомии у женщин фертильного возраста должна решаться в индивидуальном порядке

8. Рекомендовать государственным органам исполнительной власти РФ изыскать возможности финансирования из бюджетных средств расходов, связанных с хирургической профилактикой BRCA – ассоциированного РМЖ либо в форме субсидий на различные варианты адресной социальной поддержки (по аналогии с действующим законодательством по бесплатному отпуску медикаментов отдельным категориям граждан), либо в форме дополнительного страхового платежа в систему ОМС после соответствующей корректировки территориальных программ обязательного медицинского страхования и разработки территориальных медико-экономических стандартов профилактики BRCA – ассоциированного РМЖ.

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Ходорович, О.С. Генетические аспекты профилактики рака молочной железы / Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О., Ходорович О.С. // **Фундаментальные исследования.** - 2006. - № 9. - С. 31

**2. Ходорович, О.С. Онкогенетика и рак молочной железы / Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О., Ходорович О.С. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2006. - № 2. - С. 172-175.**

3. Ходорович, О.С. Генетические аспекты профилактики рака молочной железы / Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О., Ходорович О.С. // **Фундаментальные исследования.** - 2006. - №9. - С. 60-61

4. Ходорович, О.С. Онкогенетические аспекты рака молочной железы / Харченко В.П., Кешелава В.В., Ходорович О.С. // **Материалы IV съезда онкологов и радиологов стран СНГ.**- 2006.- г. Баку.- 28 сентября – 01 октября 2006. – С.45-46

5. Ходорович, О.С. Рак молочной железы. Профилактика генетически обусловленных форм / Харченко В.П., Кешелава В.В., Ходорович О.С.// **Материалы X Российского онкологического конгресса.**- 2006.- г. Москва, 21-23 ноября 2006. – С 134-135

6. Ходорович, О.С. Рак молочной железы. Профилактика генетически обусловленных форм / Харченко В.П., Кешелава В.В., Ходорович О.С. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы».- 2006.- г. Москва, 17-18 октября 2006. - С. 123-124

7. Ходорович, О.С. Генетически обусловленный рак молочной железы. Метод хирургической профилактики / Харченко В.П., Кешелава В.В., Ходорович О.С. // Материалы Российской научно-практической конференции «Применение высоких технологий в диагностике и лечении рака молочной железы».- г. Москва, 16-17 ноября 2006. – С. 87-88

8. Ходорович, О.С. Рак молочной железы: диагностика и лечение / Харченко В.П., Кешелава В.В., Ходорович О.С. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Высокие медицинские технологии».- 2006.- г. Москва, 27-27 сентября 2006. – С 103-105

**9. Ходорович, О.С. Онкогенетические аспекты рака молочной железы / Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О., Ходорович О.С. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2007. - № 1. - С. 44-46.**

**10. Ходорович, О.С. Наследственный рак молочной железы. Диагностика и лечение / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Григорьева Т.В., Буйнова Д.А., Агаджанян А.В. // Онкохирургия. - 2011. -Т 3, № 2. С. 72-73**

**11. Khodorovich, O.S. Involvement of transforming growth factor  $\beta$  and its type 1 receptor in the development of breast cancer / Keshelava V.V., Khodorovich O.S., Shaykhaev G.O., Chazova N.L., Bereschanskaya A.M.// Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2011. - Т. 152, № 1. - С. 98-100.**

**12. Ходорович, О.С. Место трансформирующего фактора роста b и его рецептора 1-го типа в развитии рака молочной железы / Кешелава В.В., Ходорович О.С., Шайхаев Г.О., Чазова Н.Л., Берещанская А.М. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011 . - Том 152, № 7. - С.106-108.**

13. Ходорович, О.С. BRCA- ассоциированный рака молочной железы. Диагностика и лечение / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Григорьева Т.В., Буйнова Д.А., Агаджанян А.В. // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество. - 2011. - №3 - С. 370-372.

14. Ходорович, О.С. Диагностика, профилактика и лечение BRCA – ассоциированного рака молочной железы / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Григорьева Т.В., Буйнова Д.А. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2012. - Т. 14, № 2. - С. 102.

**15. Ходорович О.С. Наследственная форма рака молочной железы. Методы профилактики / Ходорович О.С. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2012 - № 12. - том 2. – 2012 [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/hodorovich\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/hodorovich_v12.htm)**

16. Ходорович, О.С. Рак молочной железы, BRCA – ассоциированная форма. Профилактика и лечение / Ходорович О.С., Агаджанян А.В., Тельшева Е.Н., Снигирева Г.П. // Материалы Международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии». – 2015.- г. Обнинск, 22-23 мая 2015. - С.145-146

17. Ходорович, О.С. BRCA- ассоциированный рак молочной железы. Методы диагностики, лечения и профилактики / Ходорович О.С., Агаджанян А.В., Тельшева Е.Н., Новицкая Н.Н., Снигирева Г.П. // Материалы Ежегодной конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения» в рамках 1-го Российского онкологического научно-практического форума с международным участием «Белые ночи -2015».- 2015.- г. Санкт – Петербург, 08-10 июня 2015. - С 237-238

18. Ходорович, О.С. BRCA – ассоциированный рак молочной железы. Методы диагностики, лечения и профилактики / Ходорович О.С., Агаджанян А.В., Тельшева Е.Н., Новицкая Н.Н., Снигирева Г.П. // Материалы II Ежегодного Конгресса Российского общества онкомаммологов (РООМ).- 2015.- г. Сочи, 03-05 сентября 2015 [www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

**19. Ходорович, О.С. Клинико-экономический анализ методов профилактики рака молочной железы у женщин-носителей мутации BRCA1/2 / Ходорович О.С., Солодкий В.А., Дергач Е.В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. -2016. - №3. - С. 68-77**

20. Ходорович, О.С. BRCA- ассоциированный рак молочной железы. Результаты лечения и профилактики / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Чхиквадзе В.Д. // Материалы IV Международного форума «Медицина молочной железы».- 2016.- г. Москва, 19 - 21 мая 2016. - С 47-49

21. Ходорович, О.С. Принципы лечения и профилактики наследственной формы рака молочной железы / Ходорович. О.С., Чхиквадзе В.Д., Снигирева Г.П. // Материалы II Петербургского онкологического форума WNOF.- 2016.- г. Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016. - С. 256-257

**22. Ходорович, О.С. Непосредственные результаты биопсии сигнального лимфатического узла при ранних формах рака молочной железы / Ходорович О.С., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Меских Е.В., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - Специальный выпуск к конференции «Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии» - 2016.- Том 16 (4)**

<http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/section7/Khodorovich.pdf>

23. Ходорович, О.С. Особенности хирургического лечения и профилактики наследственного рака молочной железы / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Новикова Е.И., Тельшева Е.Н., Чхиквадзе В.Д., Тащян А.А., Авилов О.Н. // Материалы конференции «Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии».- Выпуск 12, 4.- 2016.- г. Москва.- 28-29 ноября 2016 .- С. 90-92.

24. Ходорович, О.С. Клинико-экономический анализ эффективности методов профилактики BRCA – ассоциированного рака молочной железы/рака яичников / Ходорович О.С., Солодкий В.А., Дергач Е.В. // Материалы XX Российского онкологического конгресса.- 2016.- г. Москва, 15-17 ноября 2016 . – С.93-94.

25. Khodorovich, O.S. Cost-effectiveness analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA-mutation carriers / Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Derkach E.V. // Сборник статей ISPOR 19<sup>th</sup> Annual European Congress .- 2016.- г. Вена, Австрия.- 22 октября - 02 ноября 2016.- С.356-357

**26. Ходорович, О.С. BRCA–ассоциированный рак молочной железы. Случай из практики / Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Чхиквадзе В.Д., Оксанчук Е.А., Меских Е.В., Новикова Е.И. // Трудный пациент. – 2016. - Том. 14, №.10-11. - С. 46-50**

27. Ходорович, О.С. BRCA-ассоциированный рак молочной железы. Особенности хирургической профилактики и лечения / Ходорович О. С., Солодкий В. А., Снигирева Г.П., Чхиквадзе В.Д., Новикова Е.И // Исследования и практика в медицине. – 2017. -Том 4, № 2s. - С. 95

28. Ходорович, О.С. Непосредственные результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы / Ходорович О. С., Солодкий В. А., Фомин Д. К., Галушко Д. А., Меских Е. В // Исследования и практика в медицине. – 2017. - Том 4, № 2s. - С. 96

**29. Ходорович О.С. Клинико-экономический анализ методов профилактики BRCA – ассоциированного рака молочной железы / Солодкий В.А., Ходорович О.С., Дергач Е.В. // Менеджер здравоохранения – 2017. - №7. - С. 13-21**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЗНО – злокачественное новообразование
- ДЗМ – департамент здравоохранения города Москвы
- КПНЗ – клинические признаки наследственного заболевания
- КЭИ – клинико-экономическое исследование
- МГФОМС – Московский городской фонд обязательного медицинского страхования
- ОСТ – отраслевой стандарт
- ПАЭ – профилактическая аднексэктомия
- ПМЭ – профилактическая мастэктомия
- кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия
- ПМЭ+ПАЭ 50, ПМЭ+ПАЭ 40 – выполнение профилактической мастэктомии + профилактической аднексэктомии в 50 лет и в 40 лет
- ПГП - порог готовности платить (willingness-to-pay threshold)
- ПГПлич - порог готовности платить за себя лично
- ПГПсем - порог готовности платить за члена своей семьи
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПХТ – полихимиотерапия
- аПХТ – адьювантная полихимиотерапия
- неоПХТ - неoadьювантная полихимиотерапия
- РМЖ — рак молочной железы
- РЯ – рак яичников
- СПЛ – специальное противоопухолевое лечение
- СРМЖ — спорадический рак молочной железы
- BRCA 1/2 - (BReast Cancer Associated) гены 1 и 2
- BREAST-Q – опросник удовлетворенности женщин выполненным хирургическим вмешательством на молочной железе
- ICER – Incremental cost-effectiveness ratio (инкрементальный показатель затраты/ эффективность, соотношение общей стоимости программы к результату, выраженному в медицинских единицах)
- NGS - метод высокопроизводительного секвенирования
- OR – общий клинический ответ
- pCR – полный патоморфологический ответ