

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:
академик РАН, профессор
Солодкий В. А.**

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	8
ГЛАВА 1. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Наследственный рак молочной железы.....	17
1.2. BRCA – ассоциированный рак молочной железы.....	20
1.2.1. Характеристика генов <i>BRCA</i> и белков генов <i>BRCA</i>	20
1.2.2. Риски развития BRCA – ассоциированного рака молочной железы.....	22
1.2.3. Различия BRCA – ассоциированного и спорадического рака молочной железы.....	25
1.2.4. Особенности диагностики BRCA – ассоциированного рака молочной железы.....	27
1.2.5. Особенности лечения BRCA – ассоциированного рака молочной железы.....	29
1.2.6. Особенности профилактики генетически-обусловленного рака молочной железы.....	35
1.3. Клинико-экономический анализ.	44
1.3.1. Общие принципы и подходы клинико-экономического анализа.....	44
1.3.2. Клинико-экономический анализ в системе оценки медицинских технологий при лечении рака молочной железы.....	47
1.3.3. Клинико-экономический анализ эффективности применения хирургических методов профилактики BRCA – ассоциированного рака молочной железы.....	50
1.4. Заключение	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Молекулярно-генетические методы исследования.....	56

2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	61
2.3. Инструментальные методы исследования.....	63
2.4. Патоморфологические методы исследования.....	64
2.5. Виды лечения.....	66
2.6. Эпидемиологическое исследование.....	71
2.7. Методы клинико-экономического анализа.....	72
2.8. Метод анкетирования и оценка порога готовности софинансирования применения медицинской технологии	87
2.9. Методы статистической обработки данных.....	88
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ.....	
3.1. Анализ эпидемиологической ситуации (заболеваемость и смертность) по спорадическому и BRCA – ассоциированному раку молочной железы в России и городе Москве.....	90
3.2. Результаты молекулярно-генетического исследования.....	101
3.3. Анализ клинических характеристик обследованных пациентов	109
3.4. Анализ выживаемости обследованных пациентов в зависимости от наличия мутации в гене BRCA.....	113
3.5. Проверка однородности групп.....	119
3.6. Результаты неoadьювантного лечения.....	120
3.6.1. Сравнительная оценка результатов неoadьювантной химиотерапии у больных BRCA - ассоциированным и спорадическим раком молочной железы.....	120
3.6.2. Анализ отдаленных результатов лечения при проведении неoadьювантной химиотерапии.....	124
3.7. Результаты адьювантного лечения.....	126
3.7.1. Анализ применения адьювантной гормональной терапии.....	127
3.7.2. Анализ применения адьювантной химиотерапии.....	128

3.7.3. Анализ безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от проведения адьювантного химиотерапевтического лечения.....	131
3.8. Результаты хирургического лечения.....	134
3.9. Анализ прогрессирования в группах.....	148
3.10. Результаты выполнения контрлатеральной профилактической мастэктомии.....	139
3.10.1. Анализ хирургического этапа.....	139
3.10.2. Результаты гистологического исследования тканей молочных железы, удаленных профилактически.....	142
3.10.3 Оценка показателей выживаемости при проведении профилактической мастэктомии.....	143
3.10.4. Результаты проведенного анкетирования по опроснику BREAST-Q.....	144
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРСА – АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	147
4.1. Результаты оценки численности целевой популяции и исходов...	147
4.2. Результаты оценки затрат на различные виды лечения с использованием собственных данных, полученных при изучении реальной практики.....	153
4.3. Результаты клинико-экономического анализа.....	160
4.5. Результаты анкетирования и оценка готовности финансирования применения медицинской технологии.....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	175
ВЫВОДЫ.....	194
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	201
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	228

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБП - выживаемость без прогрессирования

ВБПЗ - выживаемость без признаков заболеваний

ВВП - внутренний валовой продукт

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИПР — инфильтративно-протоковый рак

ИДР — инфильтративно-дольковый рак

КЖ - качество жизни

КИ - клиническое исследование

КПНЗ – клинические признаки наследственного заболевания

КЭИ – клиничко-экономическое исследование

ЛП - лекарственные препараты

ЛС - лекарственное средство

ЛТ - лекарственная терапия

МЖ – молочная железа

МТ - медицинская технология

МУ - Медицинские услуги

ОВ - общая выживаемость

ОМТ – оценка медицинской технологии

ОР - относительный риск

НРМЖ — наследственный рак молочной железы

НРЯ – наследственный рак яичников

ПА – профилактическая аднексэктомия

ПААГ – полиакриламидный гель

ППП - порог готовность платить (willingness-to-pay threshold) или порог фармако-экономической целесообразности (cost-effectiveness threshold)

ПМЭ - профилактическая мастэктомия

ПМЗН – первично-множественные злокачественные новообразования

ПММР – первично-множественный метахронный рак

ПМСР – первично-множественный синхронный рак

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПХТ – полихимиотерапия

аПХТ – адьювантная полихимиотерапия

неоПХТ - неoadьювантная полихимиотерапия

кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия

РМЖ — рак молочной железы

РЯ – рак яичников

СРМЖ — спорадический рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖИ – фиброзно-жировая инволюция

ФКМ – фиброзно-кистозная мастопатия

ФЭИ – фармакоэкономическое исследование

ASCO American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии) BIA – (budget impact analysis) анализ влияния на бюджет

BRCA 1 и 2 - (Breast Cancer Associated) гены 1 и 2

mtBRCA — мутантный ген *BRCA* (mutant type Breast Cancer Antigen)

wtBRCA — ген *BRCA* дикого типа (wild type Breast Cancer Antigen)

CEA – cost-effectiveness analysis (анализ «затраты-эффективность»)

CMA - cost-minimization analysis (анализ «минимизация затрат»)

COI - cost of illness (анализ «стоимость болезни»)

CUA – cost-utility analysis (анализ «затраты-полезность»)

DC – direct cost (прямые расходы)

ESMO – минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии

HRQoL - Health-related quality of life (Качество жизни, связанное со здоровьем)

FDA - Food and Drug Administration (Американское управление по контролю качества продуктов и лекарств)

FISH - Fluorescence in situ hybridization (флюоресцентная гибридизация in situ)

ICER – Incremental cost-effectiveness ratio (инкрементальный показатель затраты/ эффективность, соотношение общей стоимости программы к результату, выраженному в медицинских единицах)

IC – (indirect cost) непрямые расходы

ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Международное общество фармакоэкономических исследований)

LMG - Life-month gained (количество месяцев сохраненной жизни)

LYG - Life-year gained (количество лет сохраненной жизни)

NCCN - National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть)

RESIST – (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) «Критерии клинического ответа солидных опухолей»

NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence (Национальный институт здоровья и клинического совершенства, Великобритания)

NCI - National Cancer Institute (Национальный онкологический институт, США)

PR - Статус прогестеронных рецепторов (+: гиперэкспрессия, -: без гиперэкспрессии)

PROQOLID - Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database (База данных об инструментах оценки качества жизни больных)

QALD Quality-adjusted life-days (количество сохраненных дней качественной жизни)

QALM - Quality-adjusted life-months (количество сохраненных месяцев качественной жизни)

QALY – Quality-adjusted life year (дополнительный год сохраненной качественной жизни)

Q-TWiST – Quality-adjusted time without symptoms and toxicity (дополнительное время, проведенное без клинических симптомов и токсичности)

TNM – TNM Classification of Malignant Tumours: Tumor, Nodus, Metastasis (международная классификация стадий развития раковых опухолей)

«Млечный Путь нашей жизни начало берет с груди матери»

Л.С. Сухоруков

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. 200 тыс. новых случаев рака молочной железы и около 0,5 млн. смертей от этого заболевания. В России на его долю приходится 21,0% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей. Так, за 2016 год в России выявлено 68205 новых случаев РМЖ. Ежегодный прирост заболевания составляет 2,8%. В структуре смертности от онкологических заболеваний среди женского населения РМЖ также занимает лидирующие позиции и на 2016 год составил 16,3%. И эти показатели продолжают неуклонно расти [4].

Существует ряд наследственных синдромов, одним из клинических проявлений которых, может явиться развитие рака молочной железы. Доля наследственного рака молочной железы составляет 5-10%, из них на BRCA-ассоциированный рак молочной железы приходится 45%. [10, 182]

Интерес к генетически обусловленным формам рака молочной железы объясняется высоким уровнем заболеваемости данной патологией среди женского населения во многих странах мира.

В России исследования генов *BRCA* ведутся сравнительно недавно. Особенности спектра мутации сводятся к следующему: доминирующей мутацией является мутация *BRCA1 5382insC*. Она составляет до 90% всех мутаций гена *BRCA1* у пациенток, проживающих на территории РФ. Сведения об эпидемиологии мутаций *BRCA2* в России не столь велики. Исследование больных Сибирского федерального округа обнаружило несколько случаев мутаций *BRCA2* у больных с семейными формами рака

молочной железы/рака яичников. По данным ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина отмечена низкая частота (2.2%) значимых делеторных мутаций гена *BRCA2*, отсутствие «горячих точек» данного гена.

У женщин – носителей мутации одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития рака молочной железы составляет около 75%, повышаясь с возрастом до 85-90%. При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы составляет 65-95% [6].

В здравоохранении РФ на сегодняшний день нет утвержденных стандартов обследования, лечения и профилактики пациентов-носителей мутаций генов *BRCA*.

В отечественной клинической практике нет четких рекомендаций по объему хирургического вмешательства при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы, поэтому зачастую приходится использовать зарубежные рекомендации по ведению пациентов данной группы [34, 48, 152].

Проведение неoadьювантных и адьювантных схем химиотерапии при наследственном РМЖ также остается темой для обсуждения. Рядом зарубежных исследователей отмечается высокая эффективность фармакологических препаратов содержащих платину, препаратов антрациклинового ряда [57, 196].

В ряде работ отмечена высокая чувствительность клеток опухоли с мутациями *BRCA1/2* для митоксантрона, этопозиды, доксорубина, цисплатина, в основе которой лежит усиление апоптоза клеток опухоли [71, 160].

Предметом изучения последних лет является комплекс ферментов Поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и их ингибиторов. Ингибиторы PARP были разработаны, как средство монотерапии больных с РМЖ и РЯ, имеющих мутацию генов *BRCA* [158, 197].

В РФ в настоящее время очень мало работ по оценке эффективности различных схем полихимиотерапии у пациентов с данной патологией [1, 10].

Открытым вопросом в отечественном здравоохранении, по-прежнему, остается профилактика развития рака молочной железы у женщин с *BRCA* мутацией. 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 *BRCA* патологии со стороны молочных желез. Основными методами профилактики у данных групп пациентов является динамическое наблюдение и хирургическая профилактика.

Динамическое наблюдение имеет более жесткие временные интервалы обследований, по сравнению со стандартным скринингом РМЖ в популяции. В качестве стандартного метода обследования у этих пациентов ряд авторов рекомендует выполнение магнитно-резонансной томографии, чередуя ее с радиологическим методом (маммографией). Скрининг рекомендовано начинать с более раннего возраста (30-35 лет) [152]. Хирургическая профилактика включает различные варианты хирургического удаления молочной железы: простая мастэктомия, подкожная мастэктомия с сохранением/удалением сосково-ареолярного комплекса. Данные виды хирургического вмешательства выполняются с/без одномоментной реконструкций молочной железы. Еще одним методом хирургической профилактики развития *BRCA* – ассоциированного РМЖ является профилактическая двусторонняя аднексэктомия.

Клиническая эффективность и безопасность применения подкожной мастэктомии для профилактики *BRCA* - ассоциированного РМЖ были хорошо изучены в большом количестве зарубежных клинических исследований и данная технология включена в международные клинические рекомендации [34, 48, 142, 183].

Отечественные работы по данной тематике немногочисленны, ввиду законодательных ограничений, в основном идет наработка материала при проведении научных исследований. В РФ только в феврале 2011г службой

Росздравнадзора РФ выдано разрешение на применение медицинской технологии «профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией» молочной железы у пациентов с односторонним BRCA-ассоциированным раком молочной железы, тогда как в США данный вид профилактики РМЖ применяется уже с 60х годов [3].

Остаются мало изученными вопросы эмоционально-психологической и финансовой готовности пациентов с BRCA – ассоциированным РМЖ и здоровых носителей *BRCA* мутации к выполнению данного метода профилактики на территории РФ, а также влияние проведенной профилактической мастэктомии на качество жизни данных пациентов.

Высокая клиническая эффективность применения данного метода профилактики делает актуальным проведение оценки его экономической эффективности в сравнении с методом динамического наблюдения. 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.

Выявленные на современном уровне развития науки молекулярно-генетические особенности патогенеза развития наследственного рака молочной железы, в частности BRCA – ассоциированного, дают нам основания для формирования алгоритма диагностики, лечения и профилактики данной формы РМЖ.

Исходя из вышесказанного, представляется целесообразным изучить результаты лечения и профилактики наследственной формы рака молочной железы, а также провести клинико-экономический анализ «стоимости болезни» и эффективности применения основных методов профилактики данной формы рака.

Цель исследования

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 (психоэмоциональную и финансовую) населения к выполнению данных видов профилактики
6. Определить стоимость лечения 1 случая *BRCA* – ассоциированного РМЖ
7. Провести клинико-экономическую оценку эффективности применения основных методов профилактики (ежегодный скрининг, профилактическая аднексэктомия (ПА), 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 ПА)

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 исследования

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

- Научно доказана клинико-экономическая эффективность и организационно обоснована необходимость проведения хирургической профилактики риска развития генетически-обусловленного РМЖ пациентам – носителям *BRCA* мутации
- Разработаны 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 мутация 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 клинико-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 результатов исследования состоялась:

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 19th 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 32 научных работы, в том числе 10 публикаций, включенных в «Перечень периодических изданий», утвержденных ВАК РФ.

Объем и структура 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 иностранные. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 72 таблицами.

ГЛАВА 1. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Наследственный рак молочной железы.

Опухоли практически всех анатомических локализаций могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими) [76].

Процентная доля наследственных форм варьирует от 3% до 40%. На сегодняшний день известны около 200 наследственных синдромов, развитие которых обусловлено мутацией какого-либо гена [13].

Середину 80-х гг. XX, то время, когда была сформулирована концепция протоонкогенов и генов-супрессоров, и выделена в клинической практике такая нозологическая единица, как наследственный рак, можно считать началом новой эры в клинической онкологии [28].

Известно, что изменение структуры и экспрессии протоонкогенов и генов-супрессоров клетки за счёт различных мутаций, приводит к ее злокачественной трансформации. Это является основным положением общепринятой мутационной теории канцерогенеза.

Интерес к наследственным формам рака молочной железы объясняется высоким уровнем заболеваемости РМЖ среди женского населения и его высоким ростом во многих странах мира. Данная форма рака обусловлена наличием мутацией в генах. Частота встречаемости наследственной формы рака молочной железы составляет 5-10%. Гены, мутации в которых приводят к злокачественной трансформации в клетке, по частоте своей встречаемости в популяции могут быть высоко-, средне- и низкопенетрантными [7, 82].

На сегодняшний день идентифицированы около 20 генов, при мутации в которых, одним из синдромальных проявлений является развитие рака молочной железы. В их числе гены с высокой пенетрантностью - *BRCA1* и *BRCA2*, при наличии мутации в этих генах риск развития рака

молочной железы достаточно высок. В настоящее время эти гены являются наиболее изученными. Мутации таких генов, как *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* и др. обуславливают средний риск возникновения РМЖ [62, 117] см. таблицу 1.

Таблица 1. Гены предрасположенности к РМЖ

Степень пенетрантности	Увеличение риска возникновения РМЖ	Гены
Высокопенетрантные	В 5 – 20 раз	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11\LKB1</i> <i>PTEN</i>
Среднепенетрантные	В 1.5 – 5 раза	<i>CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM</i>
Низкопенетрантные	В 0.7 – 1.5 раза	<i>FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESRI, ANKLE1</i>

Еще в прошлом столетии были сформированы критерии для постановки диагноза наследственного рака молочной железы, на основании данных анамнеза и клинической картины пациента [162]. Критерии эти следующие:

- а) наличие в семье одной и более родственницы I или II степени родства, страдающих раком молочной железы или раком яичников,
- б) ранний возраст манифестации заболевания,
- в) двустороннее поражение молочных желез,
- г) первичная множественность новообразований у пробанда и/или его родственников.

В настоящее время эти критерии до сих пор актуальны и применяются в клинической практике. Правда, сейчас они несколько видоизменились. В рекомендациях ESMO от 2010 года критерии для направления на генетическое исследование включают в себя:

- 1) три или более случая рака молочной железы и/или яичников, среди близких родственников, при этом, по крайней мере, один в возрасте менее 50 лет;
- 2) два случая рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет;
- 3) рак груди у мужчины и рак молочной железы у женщины, изначально диагностированный в молодом возрасте;
- 4) среди потомков евреев, выходцев из Германии, рак молочной железы в возрасте < 60 лет, возникновение билатерального рака молочной железы в молодом возрасте, рак груди и яичников у одного пациента [48].

Европейская ассоциация онкологов ESMO рекомендует проведение генетической оценки с учетом данных семейного анамнеза специалистами, имеющими опыт в сфере генетики [48].

Выявление хотя бы одного из этих параметров является показанием к назначению молекулярно-генетического анализа на выявление генетической предрасположенности.

В некоторых странах критерии для проведения молекулярно-генетического исследования базируются на 10%–20% вероятности обнаружения мутаций, основанной на прогнозирующих моделях, таких как BRCAPRO, BOADICEA или Manchester Score.

В модели BRCAPRO лежит в основе компьютерная вероятностная модель, использующая семейную историю РМЖ и/или РЯ у родственников 1 и 2 линии родства. Модель расчета Myriad II представляет собой подборку таблиц распространенности мутации в соответствии с этнической принадлежностью, возрастом начала заболевания РМЖ и наличиемотягощенного семейного анамнеза.

Согласно National Comprehensive Cancer Network (NCCN), оценка риска определяется из следующих характеристик наследственного РМЖ: ранний возраст возникновения заболевания РМЖ; синхронный РМЖ или РМЖ+РЯ; этническая принадлежность (евреи ашкенази); кровные родственники с подтвержденным наличием мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*; случай РМЖ у мужчины в семейном анамнезе; РЯ (рак фаллопиевой трубы) первичный перитонеальный рак в любом возрасте [70].

Отмечаются случаи, когда генетический дефект выявляется без каких-либо онкологических заболеваний в семье. [144].

Молекулярно-генетическое исследование проводится в соответствии с показаниями, в возрасте, как правило, старше 25 лет, после проведения генетического консультирования и получения обязательного информированного согласия на данный вид исследования. При выявлении мутации, пациенту разъясняют необходимость генетического консультирования близких родственников [12].

1.2. BRCA – ассоциированный рак молочной железы

1.2.1. характеристика генов *BRCA* и белков генов *BRCA*

Гены *BRCA 1* и *2* относят к генам с высокой пенетрантностью. Распространенность носителей мутаций генов *BRCA* в общей популяции составляет от 1:800 до 1:1000 человек [48]. Доля *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированного РМЖ составляет 45 и 35% соответственно [147, 212].

Гены *BRCA1* и *BRCA2* относятся к группе опухолевых супрессоров [90]. В настоящее время идентифицировано 1500 различных мутаций в гене *BRCA1* и около 1400 мутации в гене *BRCA2* (международная база данных Breast Cancer Information Core — BIC data base online. <http://www.nhgri.nih.gov>) [15].

Гены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют ядерные фосфобелки, которые участвуют в регуляции репарации ДНК и делении клеток. В интактном состоянии гены *BRCA* выступают в качестве супрессора опухоли и

обеспечивают целостность генома, способствуя репарации молекул ДНК. Оба гена играют ключевую роль в процессе эмбриогенеза. Помимо этого, белок гена *BRCA1* выполняет ряд других функций: он связывает рецептор эстрогенов и репрессирует его транскрипционную функцию, снижая пролиферацию клеток эстроген-зависимых органов, таких как яичники, молочная железа. Наиболее высокий уровень экспрессии гена наблюдается в клетках молочной железы и яичников. В клетках с мутациями гена *BRCA1* наблюдается генетическая нестабильность: повышается частота возникновения спонтанных или индуцированных генетических изменений [7, 207].

Спектры мутационных повреждений в этих генах различны в разных популяциях и географических регионах. Наиболее распространенными мутациями в гене *BRCA1* являются: *185delAG*, *5382insC*, *C61G*, в гене *BRCA2*: *6174delT*, *K3326X*, *3036del4* и *6503delTT* [6]. В биологически изолированных народах этот спектр значительно сужен, в отличие от общей популяции, например – этническая группа евреев Ашкенази. В этой группе наиболее часто выявляются две доминирующие по частоте мутации: *185delAG*, располагающаяся во втором экзоне гена *BRCA1*, и мутация *6174delT* - в 11 экзоне гена *BRCA2*. Примерно у 8% женщин-Ашкенази в возрасте до 40 лет обнаруживают мутацию *6174delT* [174]. Меньше по частоте встречаются мутации *T181G*, *4153delA*, *5382insC* в гене *BRCA1* и *1528delAAAA*, *1099SX C>G*, *9318delAAAA* в гене *BRCA2*. Частота этих мутаций, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 63%. У жителей Исландии наиболее часто встречаемая мутация *BRCA2 999del5*. Также специфические мутации были описаны в Нидерландах, Швеции, Норвегии, Германии, Финляндии и др. [157].

В России, в частности, в славянской популяции, исследования генов *BRCA* ведутся сравнительно недавно. Особенности спектра мутации в славянской популяции сводится к следующему: доминирующей мутацией

является мутация *BRCA1 5382insC*. Она составляет до 90% всех мутаций гена *BRCA1* у пациенток, проживающих на территории РФ, что подтверждено многочисленными работами [10, 94]. По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, в 78,6% случаев наследственный РМЖ был ассоциирован с мутацией *5382 insC* в 20-м экзоне гена *BRCA1* [10]. Также отмечается достаточно высокая встречаемость мутации *BRCA1 4153delA*. Данная мутация выявляется не только у больных в различных регионах России, но и в других славянских государствах [84, 103, 151, 193, 198]. Тем не менее, частота *BRCA1 4153delA* у российских пациенток на порядок ниже по сравнению с *BRCA1 5382insC* [10, 124, 187]. Сведения об эпидемиологии мутаций гена *BRCA2* в России не столь велики. Исследование больных из Сибирского федерального округа обнаружило несколько случаев мутаций *BRCA2* у больных с семейным РМЖ/РЯ [190]. По данным РОНЦ отмечена низкая частота (2.2%) значимых делеторных мутаций гена *BRCA2*, отсутствие «горячих точек» данного гена. Также выявлена высокая доля (30%) вновь выявленных в российской популяции мутаций, что определяет необходимость скрининга всей кодирующей части гена *BRCA2* [10]. Однако, большинство специалистов указывают на непричастность данного гена к онкологической заболеваемости населения в Европейской части России [17].

Особенности спектра мутаций в том или ином географическом регионе в значительной мере влияет на формирование диагностической панели наследственного РМЖ.

1.2.2. Риски развития рака молочной железы у пациентов – носителей мутации *BRCA*

Риск развития рака молочной железы у женщин-носительниц мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2* на протяжении жизни чрезвычайно высок. Одно из крупных исследований по оценке риска развития рака молочной железы у этих пациентов проведено в 2003г. Antoniou A. с соавт. В работе проведен

анализ 22 исследований, включающих данные о 8136 женщинах с семейной историей заболевания раком молочной железы и/или раком яичников, 500 женщин из всех являлись носителями патологического *BRCA* генотипа. В результате данной работы выявлено, что кумулятивный риск развития рака молочной железы к 50 годам составляет 65% при наличии мутации *BRCA1* и 45% при наличии мутации *BRCA2*. Кумулятивный риск повышается до 87% к 70 годам у носителей мутации гена *BRCA1* и до 55% у носителей мутации гена *BRCA2* при отягощенном семейном анамнезе [43].

Одно из крупных исследований было проведено в Нидерландах в 2010. В исследование были включены 1188 женщин из семей с патологическим *BRCA* генотипом. В работе установлено, что кумулятивный риск развития рака молочной железы у женщин с патологическим генотипом к 70 годам достигает 87,5% [201].

У женщин с патологическим *BRCA* генотипом также отмечается повышение риска развития рака контралатеральной молочной железы. В 1998 г. М. Robson с соавт. опубликовали работу, в которой проведена оценка риска развития рака контралатеральной молочной железы у 91 женщины из популяции евреев Ашкенази, с диагнозом рак молочной железы. Диагноз установлен в возрасте до 42 лет. В результате исследования было выявлено, что у женщин с герминальной мутацией *BRCA* к пяти годам наблюдения рак контралатеральной молочной железы развивался чаще, чем у женщин без мутаций (31% против 4%, $p=0,0007$) [173].

В Германии (2009 год) Консорциумом по наследственному раку молочной железы и яичников опубликована одна из крупных работ по определению риска развития рака в контралатеральной молочной железе. В исследование вошли ретроспективные данные 2020 женщин с односторонним раком молочной железы, являющихся членами семей с мутацией генов *BRCA*. Временной период составил 25 лет, после установки диагноза первого рака. В результате исследования выявлено, риск развития

рака во второй молочной железе достигал 48,1% в семьях с мутацией *BRCA1* и 47,1% в семьях с мутацией *BRCA2* [173].

В исследовании Van der Kolk D. M (Нидерланды, 2010 г) также оценивался риск развития рака контрлатеральной молочной железы. Установлено, что риск развития рака контрлатеральной молочной железы достигал 34,2% при наличии мутации *BRCA1* и 29,2% при мутации *BRCA2* [201].

Риск развития рака в контрлатеральной молочной железе имеет отрицательную корреляцию с возрастом женщины на момент диагностики первой опухоли. В исследовании Metcalfe K. с соавт. отмечено, что для женщин моложе 50 лет на момент постановки диагноза рака молочной железы риск развития рака в другой молочной железе значительно выше, чем у тех женщин, кто был старше 50 лет (37,6 и 16,8% соответственно, $p=0,003$). [146].

В работе немецких ученых, Graeser M.K. с соавт., 2009г также отмечена отрицательная корреляция с возрастом, самые высокие показатели риска наблюдались у женщин, заболевших раком молочной железы в возрасте до 40 лет [99].

В работе Pierce L. J. С соавт., включающих 655 женщин с мутациями генов *BRCA*, перенесших лечение по поводу развившегося рака молочной железы, выявлено, что частота развития рака контрлатеральной молочной железы достигал 50% к 20 годам наблюдения [163].

Таким образом, в результате исследований выявлено, что риск развития рака в контрлатеральной молочной железе среди носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* значительно выше, чем при спорадическом раке молочной железы. Риск имеет отрицательную корреляцию с возрастом, а также имеет прямую корреляцию с отягощенным семейным анамнезом.

1.2.3. Различия BRCA–ассоциированной и спорадической форм РМЖ (клинические, патоморфологические (рецепторы, тип опухоли), выживаемость)

На сегодняшний день известно, что BRCA-ассоциированная и спорадическая формы рака молочной железы отличаются по фенотипическим, патоморфологическим признакам, а также прогнозом безрецидивной и отдаленной выживаемости.

BRCA – ассоциированные опухоли имеют ранний возраст манифестации заболевания. К 50-летнему возрасту более 50% носителей мутаций генов BRCA уже имеют манифестированный рак молочной железы [10, 43].

BRCA- ассоциированные опухоли имеют более высокую степень злокачественности (II - III) и более короткий период удвоения [10, 104, 129].

Опухоли пациентов-носителей герминальных мутаций в гене *BRCA1* чаще представлены инфильтративным протоковым раком (87%), а также довольно большой группой медулярного типа опухоли (7,5%). Для BRCA2 мутантного генотипа характерно большое число тубуло-долькового рака 48% [10].

По данным большинства авторов в 64–92% случаев опухоли, обусловленные герминальными мутациями *BRCA1/2* генов, не имеют рецепторов эстрогена и прогестерона, особенно у носителей мутации *BRCA1* [10, 129, 186].

В опухолях, ассоциированные с мутацией *BRCA2* в сравнении со спорадической формой не отмечено существенной разницы в экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2/neu по сравнению со спорадическими опухолями. Рядом авторов выявлен лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухолей, обусловленных мутациями генов *BRCA1/2*, что говорит о выраженной реакции иммунной системы, которая благоприятно отражается на прогнозе [129].

Не смотря на то, что BRCA – ассоциированные опухоли имеют описанные выше гистологические и фенотипические особенности и соответственно ассоциированы с худшим прогнозом, работы по оценке общей и безрецидивной выживаемости показывают противоречивые результаты.

В ранних работах 90-х годов, в которых проводился анализ выживаемости носительниц герминальных мутаций *BRCA1* не выявлено разницы в показателях выживаемости [116, 205]. В исследовании Rennert G. с соавт. также не выявлено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости у женщин с диагнозом РМЖ для носителей мутаций *BRCA* и для пациенток без мутации [169].

Рядом исследователей отмечается снижение общей выживаемости у носителей мутаций, чем у пациентов спорадической формой рака молочной железы. В работе Stoppa-Lyonnet D. с соавт. 2000 г. при анализе 183 пациенток, 40 из которых были носительницами мутаций *BRCA1* отмечена более низкая 5-летняя выживаемость в группе женщин с мутацией в сравнении с группой без патогенетического варианта, 80% и 91% соответственно ($p=0,002$). В исследовании выявлено также, что мутации *BRCA1* являются независимым фактором, негативно влияющим на продолжительность жизни больных раком молочной железы [186].

В метаанализе 2010 года, включившем 11 исследований, показано, что больные раком молочной железы с мутациями *BRCA1* имеют более низкие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами, у которых мутации отсутствовали [132].

Другими же авторами отмечается повышение показателей общей выживаемости у больных BRAC- ассоциированным РМЖ [113, 194].

1.2.4. Особенности диагностики BRCA- ассоциированного РМЖ

На сегодняшний день ранняя диагностика рака молочной железы у женщин-носителей мутации *BRCA* является нерешённой проблемой. Маммография, по-прежнему, остается основным методом общего скрининга рака молочной железы. Однако, в относительно молодом возрасте в связи с высокой плотностью ткани молочной железы, этот метод обследования оказывается мало эффективным, показывая низкие цифры чувствительности [138, 178].

Некоторыми авторами отмечен высокий процент (до 50%) ложноположительных результатов при маммографическом скрининге носителей мутаций *BRCA* [126].

Рядом исследователей отмечены трудности при интерпретации данных маммографических исследований, в виду того, что в ряде случаев *BRCA* - ассоциированные опухоли могут иметь характеристики сходные с доброкачественными образованиями [204].

В качестве метода обследования для женщин-носительниц мутаций генов *BRCA* может быть предложена МРТ молочных желез.

В мультицентровом когортном исследовании MARIBS (Magnetic Resonance Imaging for Breast Screening), проведенном в Великобритании с 1997 по 2005г, обследовались женщины с семейной историей рака молочной железы или с мутациями *BRCA1/2* и *TP53*. В результате исследования выявлено, что чувствительность МРТ в сравнении с маммографией оказалась выше, достигая 77% в сравнении с 40% при маммографии. В группе носителей мутаций *BRCA1* отмечены особенно выраженные различия (92% против 23%, $p=0,004$) [131].

Исследование MRISC, Нидерланды, с 1999г по 2005г включало 2,157 женщин, в том числе 594 женщин-носителей мутации генов *BRCA1/2*, а также женщин с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ и РЯ. Скрининг включал маммографическое и МРТ исследование молочных желез каждые 6

месяцев. В исследовании показана эффективность применения МРТ по сравнению с маммографией [123, 172].

В исследовании из Канады (2011 год) по использованию МРТ в скрининге групп высокого генетического риска показано преимущество МРТ (445 женщин) по сравнению с маммографией (830 женщин). Отмечено увеличение количества выявления рака молочной железы I стадии и внутрипротокового рака до 13,8% при МРТ по сравнению с группой контроля - маммографическим скринингом, 7,2% случаев [209].

Результаты исследования, входящего в программу Ontario High Risk Breast Screening Program (Канада, 2014 год) выявлено, что показатель чувствительности МРТ был значительно выше (15,1%) по сравнению с только маммографией (6,4%). Из 35 обнаруженных случаев рака молочной железы ни один не был обнаружен при маммографии, 23 (65,7%) были обнаружены только с помощью МРТ. Самые высокие показатели выявляемости опухоли были отмечены при сочетании методов МРТ и маммографии (12,4%, 95% ДИ, 7,3% до 19,3%) [39].

Одним из важных аспектов остается тот факт, что в связи со своими биологическими особенностями BRCA – ассоциированные опухоли имеют короткий период удвоения и скрининговый интервал продолжительностью 1 год может быть слишком большим, что приводит к появлению так называемых «интервальных» опухолей [126].

В настоящее время, такие крупные международные ассоциации, как American Cancer Society и National Comprehensive Cancer Network рекомендуют в ежегодный скрининг для женщин-носителей мутации *BRCA*, включать комбинацию МРТ и маммографии [31, 153].

Таким образом, согласно результатам крупных исследований и рекомендациям международных онкологических организаций скрининг пациентов – носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* включает ежемесячное самообследование, начиная с 18 лет, клиническое обследование 1 раз в 6

месяцев, ежегодную маммографию и МРТ молочных желез, начиная с возраста 25–30 лет, чередуя данные виды исследований. Учитывая средний возраст постановки диагноза BRCA1-ассоциированного РМЖ, скрининговые мероприятия должны начинаться в более раннем возрасте по сравнению с СРМЖ. [31, 39, 154].

1.2.5. Особенности лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы

На сегодняшний день лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы основывается на тех же принципах, что и лечение спорадической формы рака молочной железы, учитывая патоморфологический вариант опухоли, факторы прогноза, возраста и наличие сопутствующей патологии пациентки.

Хирургический этап лечения планируется с учетом высокого риска развития вторых ипсилатеральных опухолей при органосохраняющих операциях с последующей лучевой терапией [10, 86]. Радикальным методом хирургического этапа лечения на сегодняшний день является выполнение радикальной мастэктомии или кожесохраняющей мастэктомии с лимфаденэктомией. Два вида операций, при которых убирается вся ткань молочной железы. У пациентов с BRCA-ассоциированным РМЖ риск развития контралатерального рака молочной железы выше по сравнению с группой спорадического рака, независимо от гормонального статуса.

Таким образом, решая вопрос о выборе типа хирургического вмешательства необходимо принимать во внимание более высокую степень риска двустороннего рака молочной железы, и ипсилатерального рецидива.

Принцип подхода к назначению режимов полихимиотерапии (ПХТ) для BRCA - ассоциированного рака молочной железы основан, как и для спорадических форм, на данных клинической картины, результатах патоморфологического анализа опухоли (гистологический вариант опухоли,

рецепторный статус, амплификация гена *HER2 neu* и т.п.) с учетом факторов прогноза.

В настоящее время не существует специальных режимов ПХТ, рекомендуемых для пациентов с *BRCA* - ассоциированным раком молочной железы [85]. При выборе химиотерапевтического лечения для больных раком молочной железы с наличием *BRCA* мутации используются стандартные прогностические факторы.

В большинстве случаев (до 80%) при наличии мутаций генов *BRCA* мы сталкиваемся с трижды негативным типом опухоли. Для клиницистов это означает отсутствие мишеней гормонотерапии и специфической анти-*HER-2* терапии [10].

В ряде международных исследований отмечена высокая эффективность применения антрациклиновых схем при наследственном раке молочной железы

В работе Chappuis P. et al. в группах *BRCA* – ассоциированным и спорадическим раком молочной железы при проведении 3–4 циклов антрациклинсодержащей химиотерапии в неoadьювантном режиме общий объективный ответ был зафиксирован у 10 из 11 больных *BRCA1/2* - ассоциированным РМЖ (93 %) по сравнению с 8 из 27 больных СРМЖ (30 %) соответственно ($p = 0,0009$). В 44 % случаев *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ достигнут полный патоморфологический ответ, в то время как в контрольной группе полный регресс опухоли получен только в 4 % (у 1 больной) ($p = 0,009$) [61].

В работе Fourquet A. с соавт. (2009) в группе из 54 пациентов с семейным и 39 больных с *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ и/или РЯ (93 опухоли) был проведен ретроспективный анализ применения неадьювантной химиотерапии по схеме АС, FAC. У 15 из 39 больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ и/или РЯ (46%) и у 7 из 54 больных семейным РМЖ и/или РЯ (17%), ($p = 0,008$) был достигнут полный клинический ответ.

Полный или частичный клинический ответ достигнут у 55 из 74 опухолей, получавших неoadьювантную полихимиотерапию (74,3%) [91].

В работе Petit T. с соавт. при оценке эффективности антрациклинсодержащих схем химиотерапии у 12 больных BRCA1-ассоциированным РМЖ с трижды негативным статусом опухоли и 55 больными с СРМЖ, была выявлена высокая эффективность антрациклинсодержащей химиотерапии в первой группе. В работе также проведен сравнительный анализ мутационного статуса и эффективности неoadьювантной полихимиотерапии схемы AC, в результате которого выявлено, что объективный клинический ответ получен в 100% у пациентов с мутацией *BRCA1*, в 80% — с мутацией *BRCA2* и в 63% случаев СРМЖ. В 53% BRCA1 – ассоциированной опухоли и 14% спорадического РМЖ достигнут полный лечебный патоморфоз, при мутации *BRCA2* полного регресса не выявлено [160].

В связи с тем, что при BRCA – ассоциированном раке отмечаются дефекты репарации ДНК, препаратами выбора могут быть цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины.

Однако вопрос о применении препаратов платины как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме при BRCA – ассоциированном раке молочной железы по сей день остается спорным вопросом.

В ряде современных работ, отмечена высокая эффективность цисплатина в монорежиме при неoadьювантном применении.

В недавней работе Byrski T. с соавт. 2014 при оценке эффективности неoadьювантных режимов у групп пациентов с BRCA – ассоциированным и спорадическим раком молочной железы отмечена высокая эффективность цисплатина в неoadьювантном монорежиме. У 90% у больных с мутацией *BRCA 1*, получавших цисплатин в монорежиме, отмечен полный лечебный патоморфоз, что значительно выше, чем при использовании

таксансодержащих схем (полный регресс в 8% случаев) и антрациклинсодержащих схем (полный регресс в 22% случаев) [58].

На сегодняшний день известно, что мутация в гене *BRCA1* приводит к менее выраженному ответу при использовании препаратов, влияющих на веретено деления. Это касается в первую очередь препаратов группы таксанов, которые воздействуют непосредственно на процесс деполимеризации микротрубочек и их распад, останавливая функционирование клетки в фазе митоза и интерфазе [128].

В исследованиях Вурски Т. с соавт. сравнивалась частота объективных ответов у 44 больных *BRCA1*-ассоциированным и 41 больного спорадическим раком молочной железы. Объективный клинический ответ был получен только в 40 % случаев (у 6 из 15 *BRCA1*-носителей), получавших доцетаксел с доксорубицином, и в 100 % ($n = 29$) – после химиотерапии без таксанов. Среди больных спорадическим раком молочной железы ответа на оба режима была аналогичной. [56, 57].

Предметом изучения последних лет стал комплекс ферментов Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и их ингибиторов. Ферменты Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) катализируют поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков. У человека имеется 16 генов, кодирующих эти ферменты, образующие одно суперсемейство [30]. Наиболее известным представителем суперсемейства является фермент PARP-1, участвующий в репарации повреждений хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов [72, 115]. Ингибиторы PARP были разработаны как средство монотерапии больных с РМЖ и РЯ с мутацией *BRCA*. Действие препаратов обусловлено подавлением пути восстановления одноцепочечного повреждения ДНК, что приводит к запуску апоптоза в клетках с дефектом генов *BRCA*. Так как у этих клеток уже есть дефект в системе гомологичной рекомбинации, то

чувствительность к ингибиторам PARP в клетках с дефектом в генах – супрессорах значительно выше, чем к препаратам, связывающим ДНК [195].

Принцип таргетного воздействия препаратами ингибиторов PARP при лечении BRCA- обусловленного рака молочной железы заключается в так называемой искусственной летальности. В клетках BRCA-ассоциированных опухолей один сигнальный путь инактивирован вследствие мутации гена-супрессора. Ингибиторы PARP блокируют ее второй и, возможно, единственный сигнальный путь, таким образом, приводя клетку к гибели. Данные выводы были сделаны в работах Bruyant H. с соавт. и Farmer H. с соавт. В обоих исследованиях отмечена повышенная чувствительность дефицитных BRCA1/2 клеточных линий к ингибиторам PARP-1 — KU0058684 и KU0058948. [37, 55, 87].

Ряд исследований доказали эффективность применения препаратов из группы ингибиторов PARP, что стало предпосылкой для проведения многоцентровых клинических испытаний фармацевтическими компаниями [37, 46].

В работе Drew Y. по изучению эффективности ингибитора PARP олапариба у больных метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ, с прогрессированием на фоне 1 линии химиотерапии, частичный ответ на фоне терапии олапарибом по 400 мг 2 раза в сутки достигнут в 39% случаях BRCA-ассоциированного РМЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне олапариба составила 5,7 мес. [80]. Схожий результат получен в исследовании Tutt A. с соавт. Объективный ответ достигнут в 41% в группе, получавшей олапариб по 400 мг дважды в день, и 22% в группе, принимающей олапариб по 100 мг два раза в день [197].

Более выраженную эффективность показало применение комбинаций ингибиторов PARP с химиопрепаратами.

В исследовании O'Shaughnessy J. ингибитор PARP инипариб (BSI-201) применялся в сочетании с карбоплатином и гемцитабином у больных

метастатическим тринегативным раком молочной железы (ТНPMЖ). В результате рандомизированного исследования фазы II у 120 пациентов метастатическим ТНPMЖ получавших гемцитабин, карбоплатин (AUC2) 1 и 8 дни в комбинации с PARP инипарибом в 1, 4, 8, 11 дни 21-дневного цикла. Объективный ответ достигнут в 48 % случаев, в группе без него — 16% ($p = 0,002$), медиана выживаемости без прогрессирования соответственно 6,9 и 3,3 месяцев, ($p < 0,0001$) и общая выживаемость 9,2 и 5,7 месяцев ($p = 0,0005$). Однако, результаты III фазы исследования, в котором участвовало 519 больных тринегативным PMЖ, получавшие гемцитабин и карбоплатин в комбинации с инипарибом или без него, показали статистически не значимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе, получавшей инипариб (5.1 против 4.1, $p = 0,027$), ($p = 0,01$) [159].

Наиболее значимый эффект применения препаратов PARP выявлен при исследовании комбинации ингибитора PARP велипариба (ABT-888) с карбоплатином или цисплатином [79]. Результаты II фазы клинического испытания использования комбинации велипариба и препаратов платины у больных тринегативным метастатическим PMЖ показали, что в группе больных с мутацией в BRCA выживаемость без прогрессирования составила 5,5 месяцев по сравнению с 1,8 мес. без герминальной мутации [115].

В настоящее время нет достаточных данных о долгосрочной безопасности ингибиторов PARP. [55].

В настоящее время ряд крупных фармацевтические компании, таких как AstraZeneca, AbbVie, Sanofi-Aventis, Clovis Oncology, проводят или завершили клинические испытания ингибиторов PARP. Некоторые из них уже сертифицированы на территории США и Европы. В настоящее время ряд ингибиторов PARP проходят клинические испытания в качестве противораковых препаратов и на территории РФ.

Новый класс таргетных препаратов из группы ингибиторы PARP - новая веха в терапии BRCA-ассоциированного PMЖ, которая позволит

осуществить более целенаправленный подход в лечении генетически обусловленного РМЖ.

1.2.6. Особенности профилактики генетически обусловленных форм РМЖ

В настоящее время существуют следующие направления ведения пациентов с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ:

1. Профилактический мониторинг (наблюдение)

Основными критериями отбора лиц для профилактического мониторинга являются:

- наличие в семье синдромов наследственного РМЖ
- 1-я и 2-я степень родства с членами семьи, у которых выявлен рак
- носительство генов предрасположения к РМЖ (абсолютное показание)

Специализированный клинический мониторинг направлен на раннюю диагностику рака у лиц с генетически детерминированным риском и его предупреждение. Для этого используют современные диагностические и лечебно-оздоровительные методы:

- клиническое обследование молочных желез и органов малого таза один или 2 раза в год;
- определение опухолевых маркеров СА125 и др.;
- маммография 1 раз в год начиная с 25-30 лет;
- магнитно-резонансная томография молочных желез 1 раз в год, начиная с 25-30 лет; [85]
- трансабдоминальная и трансвагинальная сонография с доплерометрией кровотока 1 раз в год.

2. Лекарственная профилактика развития рака молочной железы.

Впервые сообщение о снижении частоты развития рака контрлатеральной молочной железы у женщин, получавших антиэстрогенные препараты по поводу РМЖ, появилось в 1985г [69]. Это

наблюдение послужило толчком для исследований оценки профилактической эффективности данной группы препаратов у женщин с высоким риском развития РМЖ. Результаты оказались положительными [65, 81, 88].

В рамках исследований NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trail) выявлено, что прием Тамоксифена в группе высокого риска достоверно снижает частоту возникновения гормональнозависимых опухолей молочной железы на 49% ($p < 0,00001$) за период наблюдения 69 месяцев [120].

В работе Narod S. с соавт. (2000), исследовали эффективность приема тамоксифена у 593 женщины с мутациями генов *BRCA1/2*. В результате отмечено, что у пациенток, которые принимали тамоксифен в течение 2-4 лет, снижался риск развития метакронного рака молочных желёз до 75% [150].

В одном из крупных исследований Gronwald J с соавт. в 2006 г. Было выявлено, что прием тамоксифена ассоциирован со снижением риска развития рака контралатеральной молочной железы на 50% у носителей мутаций *BRCA1* и на 58% у носителей мутаций *BRCA2* [102, 164].

Согласно результатам NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trail, 2001 год), прием тамоксифена у здоровых носителей мутаций *BRCA2* старше 35 лет сокращает риск развития рака молочной на 65 %. Данное исследование ограничено количеством наблюдаемых пациентов: 8 носителей мутаций *BRCA1* и 11 пациенток с мутациями гена *BRCA2* [120].

Следует отметить, что во многих вышеперечисленных исследованиях отсутствуют данные о рецепторном статусе первичной опухоли, что усложняет интерпретацию результатов.

2. Хирургическая профилактика развития рака молочной железы

В настоящее время существует три вида операций для снижения риска развития рака молочной железы у женщин носителей мутации гена.

Типы профилактической мастэктомии:

1. тотальная мастэктомия
2. кожесохраняющая (подкожная) мастэктомия
 - с сохранением сосково – ареолярного комплекса
 - без сохранения сосково - ареолярного комплекса

При тотальной мастэктомии удаляется вся молочная железа с кожей и сосково-ареолярным комплексом.

При кожесохраняющей мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса (САК) выделяются тонкие кожные лоскуты, как в случае радикальной мастэктомии, и удаляется ткань молочной железы, включая область под сосково-ареолярным комплексом. При этом виде операции существует риск некроза САК.

При кожесохраняющей мастэктомии без сохранения сосково-ареолярного комплекса также выделяются тонкие кожные лоскуты, как в случае радикальной мастэктомии, и удаляется ткань молочной железы с САК.

Как правило, эти операции сопровождаются реконструкцией с использованием, как собственных тканей пациента (ТРАМ лоскут, ТД лоскут), так и силиконовых имплантантов/экспандеров.

Различные варианты реконструкции молочной железы должны быть обсуждены с пациентом на этапе планирования вида профилактического хирургического вмешательства, давая полную информацию о преимуществе и рисках для каждого варианта.

Первоначально, подкожная мастэктомия с различными видами реконструкции рассматривалась в качестве возможного оперативного вмешательства при верифицированном диагнозе рака молочной железы. Сейчас же, в связи с выявлением наследственной формы РМЖ, наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, а также обнаружением генов, мутации которых приводят к развитию этой формы

рака, данный вид хирургического вмешательства является одним из наиболее эффективных методов хирургического профилактики генетически-обусловленных форм рака молочной железы.

Работы по оценке эффективности подкожной мастэктомии в качестве меры профилактики РМЖ ведутся уже более полувека. Впервые исследования начаты в клинике Мейо, США, где профилактические мастэктомии у пациентов с высоким риском развития рака молочной железы выполняются с 1960г. (преимущественно в виде подкожной мастэктомии). По данным авторов, снижение риска развития РМЖ у женщин, входящих в группу высокого риска при применении профилактической подкожной мастэктомии составило 94%. Оценивалась эффективность применения подкожной мастэктомии у группы высокого риска (расчет с использованием модели Гейла). В качестве контрольной группы исследовались сестры пациенток группы высокого риска. Медиана периода наблюдения составила 14 лет. Средний возраст выполнения операции 42 года [107].

В работе Rebbek T.R в рамках исследовательской группы PROSE оценивалась степень снижения риска рака молочной железы у женщин, носительниц мутаций *BRCA1/2* после проведения профилактической двусторонней подкожной мастэктомии у 483 женщин. Средний период наблюдения составил 6,4 года. Рак молочной железы был диагностирован у 2 (1,9%) из 105 женщин первой группы, у которых была выполнена профилактическая мастэктомия и у 184 (48,7%) из 378 женщин контрольной группы без проведенной операции. При анализе выявлено снижение риска развития рака молочной железы на 95% у женщин, которым была выполнена двусторонняя профилактическая мастэктомия в сочетании с аднексэктомией и на 90% при двусторонней профилактической мастэктомии [166].

Аналогичная работа выполнена Klijn J. G. проведшего анализ результатов наблюдений за группой здоровых носителей мутаций *BRCA1/2* (n=286), 113 из которых выполнена профилактической мастэктомии, группа

контроля без профилактической операции составила – 176 женщин. В результате исследования выявлено, что профилактическая мастэктомия позволила снизить на 100% частоту первичного РМЖ [121].

Существует большое число зарубежных работ, в которых доказана высокая клиническая эффективность применения контрлатеральной профилактической мастэктомии при уже развившемся BRCA – ассоциированном РМЖ. В работе S.K. McDonnell и соавт. (2001), проводившим оценку эффективности контрлатеральной профилактической мастэктомии у 388 больных раком молочной железы выявлено, что эффективность данной операции достигает 94,4- 98%. [86, 142, 203].

Изучение гистологических препаратов профилактически удаленных молочных желез у женщин с высоким генетическим риском развития рака молочной железы проводилось в работе Hoogerbrugge N. Было изучено 67 гистологических препаратов молочных желез. В данном исследовании у 57% женщин были обнаружены различные типы патологических изменений высокого риска, включая атипическую гиперплазия, дольковую и протоковую карциному in-situ.[111].

Похожая работа выполнена в Англии, где профилактическая мастэктомия была выполнена 43 женщинам с наличием мутации генов BRCA. При патоморфологическом исследовании профилактически удаленных молочных желез в 8 (18%) случаях выявлен рак молочной железы in situ (4 дольковых рака in situ, 2 протоковых рака in situ, 2 случая протоково-долькового рака in situ) [47].

При выполнении профилактической мастэктомии все же остается вероятность развития рака молочной железы. По данным различных авторов она составляет от 0,4% - 1,1% случаев. [67, 142]. Данный риск связан с оставлением ткани молочной железы в области сосково-ареолярного комплекса, во избежание некроза данной зоны, данный риск составляет 1-

10%. В связи с этим долгое время оставался открытым вопрос о возможности сохранения сосково-ареолярного комплекса.

Анализируя результаты таких работ, как L.C. Hartmann и соавт. (1999), S.K. McDonnell и соавт. (2001), а также мультицентрового исследования, проведенного в Нью-Йорке, в Сан-Паоло (Бразилия) и городах Италии (2006), J.P. Crowe и соавт. (2004) не выявлено ни одного случая развития рака подсосковой зоны за периоды наблюдения. [68, 107, 142, 170]

Таким образом, в настоящее время подтверждена онкологическая безопасность сохранения сосково-ареолярного комплекса при выполнении профилактических мастэктомий с учетом правильной техники выполнения операции [40].

Показания к выполнению профилактической мастэктомии в разных странах различны, эти показания отражены в международных рекомендациях.

Так, согласно рекомендациям ESMO (2010) контралатеральная профилактическая мастэктомия рекомендована пациентам с подтвержденным BRCA - ассоциированным РМЖ[48].

Согласно рекомендациям American Cancer Society (2012), критериями отбора для данной операции являются: мутация генов *BRCA*, подтвержденная генетическим исследованием, односторонний рак молочной железы в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, а именно наличие рака молочной железы у нескольких близких родственников [33].

American Society of Plastic Surgeons (2008) предлагает выполнение профилактической мастэктомии у пациентов группы высокого риска развития рака молочной железы с и без мутации генов *BRCA* при наличии атипичной гиперплазией, диффузных микрокальцинатов, дольковой карциномы *in situ* или инвазивным дольковым раком [35].

В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (2012) выполнение профилактической мастэктомии допустимо при наличии мутации генов *TP53* или *PTEN* [156].

Согласно рекомендациям Society of Surgical Oncology, выполнение профилактической мастэктомии рекомендовано пациентам группы высокого риска, при трудностях дальнейшего наблюдения за женщиной [184].

В Российской Федерации с 2011 года существует зарегистрированная медицинская технология выполнения профилактической контралатеральной мастэктомии при выявленном раке молочной железы у пациентов с генетически подтвержденным наличием *BRCA* мутации. Целесообразность выполнения данной операции обозначена в рекомендациях POOM, AOP [20, 21, 22].

В связи с молодым возрастом манифестации *BRCA* – ассоциированного рака, в случае выполнения профилактической мастэктомии актуальным является вопрос об одномоментной\отсроченной реконструкции. На выбор способа реконструкции влияет исходное состояние молочных желез: объем молочной железы, состояние кожного чехла, степень птоза, желание пациентки и технические навыки оперирующего хирурга [52].

Оценка качества жизни пациенток после перенесенных профилактических операций также заслуживает особого внимания. В ряде исследований показано, что при проведении профилактической мастэктомии не оказывает отрицательного влияния на качество жизни пациенток [53, 93].

В работе Boughey J.C. с соавт. (2015) проведено анкетирование 621 женщины спустя 10 и 20 лет после профилактической контралатеральной мастэктомии. В результате работы было отмечено высокий процент (83%) удовлетворенности перенесённой операцией [51]. В исследовании Koslow S. и соавт. (2013), оценивали качество жизни 294 пациенток, 112 из которых была выполнена контралатеральная профилактическая мастэктомия с

одномоментной реконструкцией. По результатам опросника BREAST-Q выявлена большая удовлетворённость молочными железами ($p < 0,001$) и косметическим результатом операции в целом ($p = 0,007$) женщин, которым выполнен данный вид операции [122].

В исследовании Borreani С. с соавт. (2014) проводился анализ психологического состояния женщин с генетически-ассоциированным раком молочной железы. В исследование были включены 52 женщины. В работе не отмечено клинически значимых различий уровней тревоги и депрессии. Также авторы приходят к выводу, что профилактическое хирургическое вмешательство снижало степень беспокойства пациенток по поводу состояния их здоровья [50]. В работе Van Oostrom I. с соавт. при 5-летнем периоде наблюдения у женщин, перенесших профилактические мастэктомии, отмечена значительное снижение страха заболеть раком [202].

Таким образом, в работах по оценке качества жизни и удовлетворенности полученным косметическим результатом после проведения профилактических хирургических вмешательств, значимого отрицательного влияния данных вмешательств на качество жизни женщин не выявлено [66].

В России выполнение подкожной профилактической мастэктомии у пациентов носителей мутаций *BRCA 1/2* официально начато недавно. А именно, с момента регистрации медицинской технологии 2011 года. Данная медицинская технология разрешает только выполнение подкожной мастэктомии в качестве меры профилактики развития рака контрлатеральной молочной железы у пациентов с верифицированным *BRCA*-ассоциированным раком другой молочной железы.

Первая работа выполнена в 2015 году в НИИ онкологии им. Н.Н.Блохина. В работе проведен анализ 30 пациенток с диагнозом *BRCA*- и *pT53*- ассоциированный рак молочной железы [3]. В результате данной работы выявлено, что профилактическая мастэктомия с одномоментной

реконструкцией является безопасной процедурой, сопряжённой с небольшим количеством осложнений – 10 % ранних послеоперационных, 8 % поздних. Результаты одномоментной реконструкции после профилактической контралатеральной мастэктомии удовлетворяют пациенток (высокая оценка по шкале удовлетворённости результатом в целом опросника BREAST-Q - $82,8 \pm 16,0$ баллов). В группе перенесших профилактическую мастэктомию с одномоментной реконструкцией не отмечено ни одного случая развития рака контралатеральной молочной железы при медиане наблюдения 36,5 месяцев. В группе без хирургической профилактики рак контралатеральной молочной железы развился, в среднем, через $6,6 \pm 5,8$ лет у 58 % женщин при медиане наблюдения 62 месяца. Различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, перенесших профилактическую контралатеральную мастэктомию, и группе без хирургической профилактики не получено ($p > 0,05$) [3].

Следует отметить, что для применения данного метода профилактики требуются весомые клинические и другие показания к такому вмешательству.

В качестве профилактики развития BRCA – ассоциированного рака молочной железы возможно применение двусторонней аднексэктомии.

Проведен ряд исследований по оценке эффективности применения двусторонней аднексэктомии в качестве профилактики развития BRCA – ассоциированного рака молочной железы [77, 92, 118].

В работе Rebbeck и соавт. в 2009 г., в которой проводился метаанализ 10 исследований, при превентивной двусторонней аднексэктомии среди носителей мутаций *BRCA1/2* выявлено, что выполнение данного профилактического хирургического вмешательства приводит к сокращению риска развития рака молочной железы до 51% [167].

В проспективном мультицентровом исследовании Kauff N.D. с соавт., включавшем 1079 женщин с BRCA-ассоциированным раком молочной

железы, показано, что выполнение аднексэктомии приводило к снижению риска развития рака молочной железы среди носителей мутаций *BRCA1*. [118].

В исследовании Metcalfe К. и соавт. (2011), включавшем 810 женщин с мутациями *BRCA*, при выполнении аднексэктомии отмечено снижение риска развития рака контралатеральной молочной железы на 52% ($p=0,002$) [146].

Таким образом, превентивные хирургические вмешательства (профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия) при генетической предрасположенности к развитию РМЖ значительно снижает риск развития данной формы рака.

1.3. Клинико-экономический анализ в онкологии.

1.3.1. Общие принципы клинико-экономического анализа

В последние годы в мире активно разрабатывается и выпускается на рынок широкий спектр новых и более эффективных по сравнению с использованными ранее лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, а также разрабатываются новые методы лечения и профилактики онкологических заболеваний. Однако, инновационные лекарственные препараты и виды лечения характеризуются не только высокой клинической эффективностью, но и крайне высокой стоимостью. Следует отметить также, что зачастую затраты на терапию увеличиваются более быстрыми темпами, чем ее эффективность. Возрастающая стоимость терапии делает все более востребованной разработку методов профилактики онкологических заболеваний и их выявления на ранних стадиях [113]. Чтобы выявить какой лекарственный препарат, какая медицинская технология будет иметь большую клиническую эффективность при меньших затратах необходимо проведение клинико-

экономического анализа, с целью определения экономической целесообразности их использования.

Клинико - экономический анализ - методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Клинико – экономический анализ применим к любым медицинским вмешательствам - лекарственным (фармакоэкономика) и нелекарственным способам лечения, методам диагностики, профилактики и реабилитации.

В Российской Федерации на основании принятого 2002 году отраслевого стандарта "Клинико - экономические исследования. Общие положения" (ОСТ 91500.14.0001-2002) системы стандартизации в здравоохранении РФ, выделяют основные и вспомогательные методы клинико - экономического анализа.

Основными методами клинико - экономического анализа являются:

1. Анализ "затраты - эффективность" (cost-effectiveness analysis – СЕА) - сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах

2. Анализ "минимизации затрат" (cost-minimization analysis – СМА)- частный случай анализа "затраты - эффективность", при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.

3. Анализ "затраты - полезность (утилитарность)" (costutility analysis – СУА) - вариант анализа "затраты - эффективность", при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах "полезности" с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни). Для измерения полезности затрат широко применяют критерий соотношения

количества лет продленной жизни к ее качеству (quality-adjusted life years – QALY).

4. Анализ "затраты - выгода" - тип клинико - экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах (например, программу вакцинации против гриппа с организацией системы интенсивной неонатальной помощи для выхаживания детей, рожденных с низкой массой тела).

К вспомогательным видам клинико - экономического анализа относятся:

1. Анализ "стоимость болезни" (cost-illness analysis)- метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств, может применяться для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и используется для достижения определенных задач, таких как планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т.п.

2. Моделирование - способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств.

При оценке эффективности медицинских технологий необходимо в первую очередь оценивать те заболевания, которые имеют постоянно увеличивающиеся показатели прироста заболеваемости и

распространенности. В случае онкологических заболеваний среди женщин таким заболеванием является рак молочной железы, при котором данные показатели имеют постоянно растущие цифры роста. Это служит поводом для оценки экономического бремени данного заболевания для системы здравоохранения и государства. [5, 14]. Правильное моделирование структуры затрат системы здравоохранения дает возможность рационального распределения имеющегося бюджета на лечение данной патологии.

1.3.2. Клинико-экономический анализ в системе оценки медицинских технологий при лечении рака молочной железы

Проблема лечения больных раком молочной железы набирает вес в связи с большими экономическими затратами. Количество пациентов с указанным диагнозом непрерывно возрастает. Данная тенденция обусловлена целым рядом причин: улучшением качества диагностических процедур, позволяющих выявить опухоли, старением населения, повышением образованности и онкологической настороженности населения. Лечение рака молочной железы, несомненно, характеризуется значительным прогрессом. Благодаря внедрению в практику современных диагностических и лечебных методов, средняя продолжительность жизни больных данной патологией, особенно при выявлении диагноза на ранних стадиях, составляет десять и более лет.

В качестве клинико - экономического метода оценки экономического бремени заболевания используется анализ «стоимость болезни», который включает все затраты, связанные с ведением больных как на определенном этапе, так и на всех этапах оказания медицинской помощи. При этом не проводится анализ результатов лечения. Поэтому при анализе «стоимость болезни» не сравнивается эффективность медицинских вмешательств, а только определяется экономический ущерб, который наносит стране то или иное заболевание [9, 25].

Отличительной особенностью РМЖ по сравнению с другими онкологическими заболеваниями является потребность в наибольших ежемесячных суммарных наличных расходов, а также наибольших общих расходов на лечение за всю жизнь за счет большой выживаемости и более длительного хронического течения [60, 64, 135]. В структуре стоимости РМЖ большая доля приходится на прямые расходы на лечение при госпитализации, включающие в себя затраты на лекарственную терапию и хирургическое лечение [45,119, 192]. Во многих исследованиях было доказано, что стоимость РМЖ повышается с увеличением стадии заболевания и с появлением рецидива. Самой затратной является IV стадия (наличие отдаленных метастазов), на лечение которой в США ежегодно расходуется \$4,2 млрд. прямых расходов (1998 долларов) [29], а в Великобритании - 222 млн. (общие расходы) [130, 192]. В Швейцарии ежегодно на лечение IV стадии РМЖ тратится от \$17 301 до \$48 169 на человека в зависимости от возраста [192].

В России работа по оценке экономического бремени РМЖ проведена в 2011г. В результате исследования выявлено, что ежегодная стоимость лечения одного больного с РМЖ вне зависимости от стадии составляет 620,8 тыс. руб. Затраты российского здравоохранения на лечение РМЖ составили около 78,0 млрд. руб. ежегодно. В структуре затрат здравоохранения РФ на лечение РМЖ самые большие расходы приходятся на лечение III стадии (57%), почти в 2 раза меньше - I-II стадий (32%) и минимальные - на лечение IV стадии (11%). Также в данной работе выполнено сравнение стоимости лечения больных РМЖ по российскому стандарту и зарубежному руководству, в результате которого установлено, что ежегодные затраты на лечение одного больного РМЖ по российскому стандарту ниже на стадиях I-II и IV, а на стадии III почти в 2 раза выше, чем по зарубежному руководству.

Сама по себе структура затрат также отличается. Например в IV стадии, доля затрат на лекарственную терапию отличается на 20% от аналогичных затрат других стадий. В российском стандарте и зарубежном руководстве затраты увеличиваются с возрастанием тяжести заболевания, при этом удельный вес расходов на медицинские услуги уменьшался, а удельный вес затрат на лекарственную терапию увеличивался [14].

Среди наиболее распространенным и рекомендуемых в России клинико-экономических методов изучения экономической ценности применения противоопухолевых средств или оценки медицинской технологии являются анализы: «затраты - эффективность» (CEA) и «затраты –полезность» (CUA) [2, 8]. Критериями полезности при анализе «затраты-полезность» чаще всего используют сохраненные годы качественной жизни (QALY - quality-adjusted life-years). Один год жизни с абсолютным ее качеством имеет значение показателя QALY, равным 1, а один год жизни с меньшим качеством имеет показатель QALY менее 1 [8,14]. В случаях, когда продолжительность жизни больного меньше чем год, вместо QALY полезность терапии может быть выражена в месяцах (QALM- qualityadjusted life-months) или в днях качественной жизни (QALD- quality-adjusted life-days). Анализ «затраты-полезность» дает возможность объединить ожидаемую продолжительность жизни и ее качество с необходимыми на это затратами, что является его главным преимуществом перед другими фармако-экономическими методами [8].

Следует отметить, когда необходимо затратить дополнительные средства на достижение выгоды от лечения, результаты анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» бывает не достаточны для выявления приемлемости новых медицинских вмешательств. Тогда возникает необходимость сравнить инкрементальные коэффициенты «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» с порогом «готовность платить» населения (ППП), отражающим ту сумму (в национальных

денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение определённого терапевтического эффекта для данной категории больных. ПГП различается в зависимости от стран, бюджетов, способов определения и заболевания. В Великобритании согласно Национальному институту здоровья и клинического совершенства (NICE), ПГП за 1 QALY составляет \$20 тыс.- \$30 тыс. В США ПГП за 1 QALY и LYG составляет \$50 тыс. В России ПГП, рассчитанный по методике, рекомендованной ВОЗ, в 2010 г составил 1 062 510 руб. [27].

Моделирование также является предпочтительным подходом при проведении оценки медицинской технологии. Модели используются главным образом для того, чтобы обрабатывать и систематизировать уже имеющиеся данные. Особо актуально моделирование в случаях, когда имеющейся информации мало. При моделировании происходит интеграция различных видов информации, полученной из различных источников (клинических, экономических, эпидемиологических, социологических и т.д.), что позволяет оценить ожидаемые затраты и исходы в изучаемых методах медицинского вмешательства. Также при построении модели возможна оценка применимости экспериментальных данных к исследуемому населению в реальных условиях, а также возможность экстраполяции данных о результатах анализа и затратах, собранных за короткий период наблюдения, на более длительный временной период.

1.3.3. Клинико-экономический анализ эффективности применения хирургических методов профилактики BRCA-ассоциированного рака молочной железы

Как было изложено ранее, в результате выявленной высокой клинической эффективности применения методов хирургической профилактики BRCA - ассоциированного рака молочной железы возникла необходимость в проведение экономической оценки применения данных методов.

Данная оценка была выполнена в ряде зарубежных работ. Так в исследовании D. Mattos с соавт. (США) [139], имевшей горизонт моделирования в 30 лет (возраст женщин с *BRCA* мутацией в начальной точке – 30 лет), при тактике двусторонней ПМЭ прогностические затраты были ниже, чем при тактике «наблюдение», на 4 835 – 8 003 долларов на 1 человека в зависимости от варианта последующей реконструктивной операции (финансовые показатели по состоянию на 2013 г., ставка дисконтирования 3%).

V. Grann с соавт. (США) [100] представили результаты моделирования, содержащие оценки, как ожидаемых расходов, так и исходов, связанных с профилактическими мероприятиями у клинически здоровых 30-летних носителей *BRCA1/2* мутации. При горизонте моделирования в 30 лет тактика «наблюдение» (с выполнением маммографии и МРТ) оказалась самой дорогостоящей среди рассматриваемых в исследовании и составляла от 178 тыс. до 192 тыс. долларов на 1 человека; самую низкую общую стоимость показала тактика «профилактическая мастэктомия и овариэктомия» – от 141 тыс. до 151 тыс. долларов (финансовые показатели по состоянию на 2009 г., ставка дисконтирования 3%). По показателю числа лет сохраненной жизни тактика «ПМЭ+ПАЭ» тоже была более эффективной – 20,65-20,87 против 19,83-20,23 лет при тактике «наблюдение». Однако при оценке исходов с учетом качества жизни тактика «ПМЭ+ПАЭ» уступает «наблюдению» – 16,66-17,68 против 18,08-19,12 QALY.

Моделирование, проведенное V. Zendejas с соавт. (США) [213], показало, что – при начале профилактических мероприятий у *BRCA*-положительных пациентов в возрасте 45 лет – к моменту достижения 75 лет суммарные затраты при тактике «кПМЭ при РМЖ» были ниже, чем при тактике «наблюдение», на 4 361 доллар (37 459 против 41 820 долларов) (ценовые данные на 2007 г., ставка дисконтирования 3%). При этом тактика

«кПМЭ при РМЖ» позволяет ожидать сохранения 21,13 лет жизни с поправкой на качество, в чем также превосходит «наблюдение» (19,39 QALY).

По данным К. Anderson с соавт. (США) [41], тактика двусторонней ПМЭ+ПАЭ дешевле, чем «наблюдение», на 15 470 долларов (ценовые данные на 2004 г., ставка дисконтирования 3%). Проведенное этими авторами моделирование с горизонтом 35 лет было выполнено в отношении 35-летних носителей мутации. Число лет сохраненной жизни при указанной профилактической тактике было выше на 2,58 лет, а с поправкой на качество – на 1,8 QALY.

Следует отметить определенные расхождения в выводах, сделанных этими исследователями в отношении эффективности профилактических вмешательств. Так, в обеих моделях, учитывающих в качестве исхода число лет сохраненной жизни, показано преимущество тактики «ПМЭ+ПАЭ» в сравнении с «наблюдением» [41,100]. Однако при оценке с поправкой на качество сохраняемой жизни в модели К. Anderson выявили большую эффективность «ПМЭ+ПАЭ» по сравнению с «наблюдением», тогда как V. Grann с соавт. такого результата не получили. Одной из причин расхождений может быть разная методика оценки количества QALY в указанных исследованиях.

Таким образом, учет качества жизни при оценке исходов, как и методика его выполнения, может оказать большое влияние на результаты экономической оценки. Это особенно важно учитывать, изучая данную проблему, так как оценки пациентами полезности сравниваемых состояний здоровья существенно различаются (например, «наблюдение» оценено в 0,96-0,97 баллов, а «ПМЭ+ПАЭ» – в 0,79) [41].

1.4. Заключение

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 объеме не могут быть перенесены на условия здравоохранения РФ. Большая стоимость лечения РМЖ и относительно небольшая стоимость самих медицинских технологий (профилактической мастэктомии, профилактическая аднексэктомия) при высокой эффективности при включении в схему профилактики РМЖ, вызывает необходимость оценки экономической эффективности данных медицинских технологий. Однако, до настоящего времени в России 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, что затрудняет повышение доступности и качества оказания помощи больным с данной патологией.

В отечественной медицине до сих пор нет ответа на самый важный вопрос, считать ли пациентку, у которой выявлена мутация BRCA, но нет клинических проявлений, потенциально больной и проводить профилактические меры или воспринимать нашу генетическую находку, как фактор риска, и дожидаться проявления болезни. Медицинская технология выполнения профилактической подкожной мастэктомии контрлатеральной молочной железы у пациентов с диагнозом BRCA-ассоциированный РМЖ зарегистрирована только в 2011 году. Следует отметить, что разрешение о

выполнении данной операции дано только пациентам уже с развившимся BRCA – ассоциированным РМЖ. По-прежнему, не имеющими право на данный вид профилактики остаются пациенты - носители мутаций *BRCA*, которые, как правило, имеют отягощенный семейный анамнез, предраковые заболевания молочных желез, т.е. помимо мутаций уже имеют высокий риск развития РМЖ.

До недавнего времени мы вынуждены были убеждать своих коллег, руководителей, организаторов здравоохранения в необходимости применения данной технологии, хотя бы в рамках научных протоколов. Ситуация осложнена еще и тем, что число наблюдаемых с данной патологией в одном медицинском учреждении онкологического профиля, как правило, недостаточно. Чуть большее число таких пациентов наблюдаются в крупные онкологические научно-исследовательские центры. Только сейчас становится возможным в нашей стране сформировать необходимые для проведения научного исследования группы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Объект исследования

Объектами исследования стали: статистическая совокупность (5039 человек) пациенток ФГБУ «РНЦРР Минздрава России» с новообразованиями молочной железы; пациентки, 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 методы
- Лабораторные методы исследования
- Методы функциональной диагностики
- Рентгенологические методы
- Молекулярно-генетические методы
- Методы интервенционной маммологии
- Ультразвуковые методы
- Патоморфологические и иммуногистохимические
- Социологический метод (анкетирование, опрос)
- Методы клинико-экономического анализа
- Методы статистического анализа

Настоящая работа основана на анализе результатов обследования 5039 женщин, находившихся на стационарном лечении и проходивших амбулаторное обследование в ФГБУ «РНЦРР Минздравсоцразвития» РФ с 2010 по 2017гг с диагнозом рак молочной железы, доброкачественные заболевания молочной железы, и без патологии со стороны молочных желез.

Из них выявлено 130 пациентов с диагнозом BRCA- ассоциированный рак молочной железы. Добавлена группа контроля 272 пациента с диагнозом спорадический рак молочной железы. И также сформирована группа 193 пациента 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.). Таким образом, в группу анализа было включено 595 пациентов

Первым этапом работы стало проведение молекулярно-генетического исследования всем пациентам (5039 чел.) для определения распространенных в популяции наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*. Из них 2597 больных также были обследованы на наличие распространенных в популяции мутаций в гене *CHEK2*.

2.1. Молекулярно-генетические методы исследования

2.1.1 Метод ПЦР в реальном времени

Метод ПЦР в режиме реального времени использовался для поиска распространенных в популяции мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2*.

Для проведения молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в реальном времени выделение ДНК проводилось из 100 мкл периферической крови на магнитных шариках с помощью наборов «М-Сорб» («Синтол», Россия) согласно протоколу производителя. Для проведения молекулярно-генетического исследования методом NGS ДНК выделяли из 200 мкл крови на колонках с использованием наборов «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («Qiagen», Германия). Для проведения ПЦР в режиме реального времени использовались наборы реагентов «ОнкоГенетика BRCA», «ОнкоГенетика CHEK2» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия) и детектирующий амплификатор «ДТ-96» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Данные комплекты реагентов предназначены для определения распространенных в популяции мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2*: *185delAG*, *4153delA*, *5382insC*, *3819delGTAAA*, *3875delGTCT*, *300T>G*,

2080delA (*BRCA1*) и 6174delT (*BRCA2*), 1100delC (*CHEK2*), IVS2+1G>A (*CHEK2*), I157T (*CHEK2*), ассоциированных с риском развития РМЖ (таблица 2). Все этапы анализа проводились согласно инструкции, предоставленной фирмой-производителем.

Таблица 2. Панель для первичного генетического скрининга в группах риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ (ПЦР в реальном времени)

BRCA1	BRCA2	CHEK2
5382insC	6174delT	1100delC
4153delA		IVS2+1G>A
300T>G		I157T
185delAG		
2080delA,		
3819delGTAAA		
3875delGTCT		

2.1.2. Метод высокопроизводительного секвенирования (метод NGS)

Для дальнейшего исследования с использованием высокопроизводительного секвенирования (метод NGS) была сформирована группа больных РМЖ (193 пациентки) с наличием, по крайней мере, одного из клинических признаков наследственного заболевания: молодого возраста манифестации заболевания (до 50 лет), первично-множественных опухолей (РМЖ и/или РЯ), онкологически отягощенного семейного анамнеза (наличие родственников первой и/или второй степени родства с диагнозом РМЖ и/или РЯ), трижды негативного фенотипа опухоли. У этих пациентов отсутствовали распространенных в популяции мутаций в генах *BRCA1/2*, определяемых методом ПЦР в режиме реального времени. Кроме того

методом NGS были обследованы 60 пациентов с доброкачественными заболеваниями молочной железы, имеющих высокий риск развития РМЖ.

Принцип метода NGS заключается в массовом параллельном секвенировании специальным образом подготовленных одноклеточных библиотек фрагментированной ДНК исследуемых образцов.

NGS включает в себя следующие этапы: подготовку библиотек, непосредственно секвенирование, анализ и интерпретацию полученных данных.

Библиотеки были подготовлены с помощью панели «TruSight Cancer» («Illumina», США) и реагентов для подготовки библиотек «TruSight Rapid Capture» («Illumina», США) с использованием методики селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 94 генов предрасположенности к онкологическим заболеваниям (*AIP, ALK, APC, ATM, BAP1, BLM, BMP1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2B, PMS1, PMS2, PRF1, PRKARIA, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SBDS, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC*).

Секвенирование проводилось на приборе «MiSeq» («Illumina», США) методом парноконцевого чтения (2x151 пар оснований) со средним 100-кратным покрытием с использованием реагентов «MiSeq Reagent Kits v2» («Illumina», США). Основные этапы секвенирования включали формирование групп идентичных молекул (кластеров) на проточной ячейке и секвенирование путем синтеза.

Анализ полученных с прибора данных (в текстовом формате) проводился на ПК с использованием программного обеспечения «Variant Studio 2.2» («Illumina», США), которое позволяет аннотировать и классифицировать выявленные генетические нарушения. Для интерпретации выявленных генетических вариантов использовались базы данных «dbSNP» («The Single Nucleotide Polymorphism database»), «ClinVar» («Clinical Variation»), «HGMD» («Human Gene Mutation Database»), «BIC» («Breast Cancer Information Core»), «OMIM» («Online Mendelian Inheritance in Man»). Частота аллелей оценивалась с помощью данных проектов «ExAC» («Exome Aggregation Consortium») и «1000G» («1000 Genomes Project»), а функциональная значимость выявленных генетических вариантов – с использованием программ предсказания патогенности «CADD» («Combined Annotation Dependent Depletion»), «PolyPhen» («Polymorphism Phenotyping») и «Sift» («Sorting Intolerant from Tolerant»).

Полученные варианты интерпретировались согласно классификации, предложенной «Американским Колледжем Медицинских Генетиков» («ACMG»). Варианты классифицировались как патогенные и вероятно патогенные, а также как варианты с неизвестным клиническим значением с учетом информации в доступных базах данных, упомянутых выше, а также критериев для оценки генетических вариантов, предложенных «ACMG». Варианты, не имеющие клинического значения, в данной работе не рассматривались.

Выявленные мутации были проанализированы и верифицированы методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

2.1.3. Секвенирование по Сэнгеру

Полученные методами ПЦР и NGS генетические варианты были верифицированы методом секвенирования по Сэнгеру. Метод основан на определении последовательности фрагментов ДНК длиной до 1000 нуклеотидов посредством проведения капиллярного электрофореза

нуклеотидных фрагментов разной длины со встроенными в них мечеными флуорофором терминирующими дидезоксинуклеозидтрифосфатами.

Для проведения ПЦР использовались реактивы «GenPak PCR Core» (ООО «Лаборатория Изоген», Россия) и праймеры, подобранные с помощью программы «Primer3» и синтезированные в компании «Синтол» (Россия). Очистка реакционной смеси (ПЦР) проводилась с помощью наборов «Cleanup Mini» (ЗАО «Евроген», Россия). Для реакции Сенгера применялись реактивы «BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» («Applied Biosystems», США). Секвенирование проводилось на приборе «ABI PRISM 3100» («Applied Biosystems», США). Все этапы исследования проводились согласно инструкциям, предоставленным фирмами-производителям.

В процессе выполнения работы был сформирован банк образцов крови больных РМЖ и пациентов с ДЗМЖ, а также образцов ДНК пациентов с выявленными наследственными мутациями.

В результате молекулярно-генетического исследования выявлены 130 пациентов с BRCA1 –ассоциированным раком молочной железы, 27 носителей мутации генов *BRCA 1* с доброкачественной патологией со стороны молочных желез; 1 пациент с BRCA2 –ассоциированным раком молочной железы, 3 пациента- носителя мутации генов *BRCA 2*; 46 пациентов с CHEK2–ассоциированным раком молочной железы, 15 носителей мутации генов *CHEK 2* (см. таблица 3, 4).

Таблица 3. Результаты молекулярно-генетического исследования на мутации генов *BRCA*.

Патология	Число обследованных пациентов	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%)
ВСЕГО	5039	157 (3,2%)	4 (0,09%)

Таблица 4. Результаты молекулярно-генетического исследования на мутации гена *CHEK2*.

Патология	Число обследованных пациентов	CHEK2 n (%)
Доброкачественная патология молочной железы	695	15 (2,1%)
Рак молочной железы	1902	46 (2,4%)
ВСЕГО	2597	61(2,3%)

2.2. Клиническая характеристика пациентов

В результате проведения молекулярно-генетического исследования на определение мутаций генов *BRCA* выявлена группа из 130 женщин с *BRCA1*- ассоциированным раком молочной железы. Группу контроля составили 272 пациента с диагнозом спорадический рак молочной железы.

Средний возраст на момент обнаружения опухоли при *BRCA*-ассоциированном РМЖ $46 \pm 11,3$ года, при спорадическом РМЖ – $53,2 \pm 11,4$ года

Выполнено также распределение пациентов 2 групп исследования согласно установленным стадиям заболевания. В таблице 5 представлены окончательные стадии заболеваний (на момент выписки из стационара).

Комплексное обследование женщин начинали с общеклинического врачебного обследования, включающего: сбор анамнеза; опрос, осмотр и пальпацию молочных желез, зон регионарного лимфооттока и органов брюшной полости; аускультацию сердца, легких, измерение АД, ЧСС в минуту, антропометрические измерения.

Таблица 5. Распределение пациенток группы исследования по стадиям РМЖ и системе TNM*

Стадия заболевания	BRCA РМЖ	Спорадический РМЖ
Стадия 0 (TisN0M0)	1 (0,8%)	0
Стадия I (T1N0M0)	75 (57,7%)	59 (21,7%)
Стадия IIa (T2N0M0, T1N1M0)	21 (16,1%)	80 (29,4%)
Стадия IIb (T3N0M0, T2N1M0)	11 (8,5%)	61 (22,4%)
Стадия IIIa (T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0)	7 (5,4%)	18 (6,6%)
Стадия IIIb (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)	11 (8,5%)	19 (6,9%)
Стадия IIIc (Любая N3M0)	2 (1,5%)	27 (9,9%)
Стадия IV (Любая Nлюбая M1)	2 (1,5%)	8 (2,9%)
Всего	130	272

* Согласно 6-му изданию Классификации злокачественных опухолей TNM Международного противоракового союза.

Осмотр молочных желез проводился в положении стоя и лежа. Оценивалась симметричность, состояние кожных покровов, наличие выделений из сосков МЖ. Пальпация МЖ и зон регионарного лимфооттока проводилась в положении стоя и лежа. При пальпации в случае выявления уплотнения или узлового образования в МЖ, увеличенных лимфоузлов оценивались их локализация, консистенция, структура, форма, контуры, края, размеры и подвижность.

Для оценки локализации опухоли МЖ использовалось условное деление на квадранты: верхне-внутренний, верхне-наружный, нижне-внутренний и нижне-наружный.

Лабораторные методы исследования включили в себя клиническое и биохимическое исследование крови; исследование свертывающей системы

крови; исследование крови на группу и резус-фактор, HBs, HCV, ВИЧ, RW; общий анализ мочи.

2.3. Инструментальные методы обследования

Рентгенологическое исследование молочных желез проводили на аппаратах Mammo Diagnost, Philips (ЕС) и Senograph DMR+, General Electric (США). Стандартными проекциями были «прямая» (кранио-каудальная) и «косая» (с ходом пучка излучения под 45 градусов) – как наиболее информативные за счет захвата ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы.

Традиционная маммография при необходимости дополнялась прицельной рентгенографией, а также рентгенографией с прямым увеличением изображения, позволяющим уточнить природу узлового образования, характер его контуров, визуализировать мельчайшие включения кальция, имеющее важное дифференциально-диагностическое значение.

Ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока проводили молодым женщинам с развитой железистой тканью, в случае выраженной диффузной мастопатии, в случаях затруднительной дифференциальной диагностики узловых образований, имеющих сходную рентгенологическую картину, а также для оценки состояния зон регионарного лимфооттока. Традиционное ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Sonoline Elegra, Siemens (Германия) с использованием линейного мультислотного датчика 7-13 мГц в режимах В и С; Vivid 4, General Electric (США) с использованием линейного мультислотного датчика 2,5-12 мГц в режимах В и С.

При пальпируемых образованиях применялась аспирационная тонкоигольная пункционная биопсия шприцом 20 мл, создающим более выраженный вакуумный эффект, с иглами 22G длиной 40 мм и 20G длиной 88 мм с мандреном. С целью получения материала для гистологического исследования производилась биопсия с применением специального

пистолета фирмы Manan «PRO-MAG 2.2» с глубиной выстрела 15 мм и 22 мм, использовались иглы 18G и 20G.

При непальпируемых образованиях применяли прицельную пункцию под контролем рентгенографии на аппарате Mammo Diagnost, Philips (EC) со стереотаксической приставкой для пункций Philips Cytoguide с точность попадания до 0,1 мм с использованием системы «пистолет-игла» BARD MAGNUM, иглы 14 и 11 g с вырезкой «гильотинного типа», с целью взятия материала для гистологического исследования. Методика выполнялась в случаях, когда образование не находило отражения на сонограммах.

При выделениях из соска молочной железы применяли метод дуктографии с использованием одноразовых систем MD TECH с последующим цитологическим исследованием мазков-отпечатков.

Цитологическое исследование материала состояло из изучения мазков-отпечатков пунктата молочной железы. Применялись следующие цитологические методы: экспресс метод Астраханцева Ф.А. и Нечаевой Т.И.; окраска по Романовскому-Гимза. Результаты оформлялись в виде формализованного цитологического заключения.

Для оценки отдаленного метастатического поражения органов при верифицированном диагнозе рак, производили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию/МСКТ с контрастированием органов грудной клетки, остеосцинтиграфию.

2.4. Патоморфологические методы исследования

Морфологическое исследование биопсийного и операционного материалов проводилось в отделении патоморфологии ФГБУ «РНЦРР». Полное гистологическое исследование операционного материала в случае рака включало исследование не менее 13 подмышечных лимфатических узлов I и II уровней, с указанием индекса злокачественности, определением распространенности внутрипротокового компонента, содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона (РЭ, РП), индекса пролиферации (Ki-67 или др.),

экспрессии erbB-2. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике: забор тканей проводился в течение первого часа после выполнения радикальной мастэктомии или органосохраняющих операций. Взятые образцы помещались в 10% рН-нейтральный формалин. Общая продолжительность фиксации была не более 18-24 часов. Далее материал заливался в парафин. С парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-7 мкм. Для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей. Для определения степени злокачественности опухоли использовали оценку структурной и клеточной атипии, а также митотический индекс. При исследовании состояния регионарных лимфоколлекторов отмечали количество пораженных лимфоузлов, объем (тотальный, субтотальный, микрометастаз) поражения лимфоузла, наличие прорастания капсулы пораженных лимфоузлов и инвазии прилежащей клетчатки, раковых эмболов в капсуле и периферической жировой ткани.

Морфологическое исследование проводилось с помощью светового микроскопа фирмы «Carl Zeiss» «Axiostar plus». Фотографирование микропрепаратов осуществляли с использованием цифровой камеры AxioCam MRc5 с программой компьютерной обработки изображений AxioVision 4.6.3 «Carl Zeiss».

Аналізу подвергалась ткань опухолевого узла и все удаленные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2003). Определялась принадлежность опухоли к гистологическому типу.

Степень злокачественности оценивали по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson (1957) в модификации C.W. Elston (1991). При этом учитывали количество тубулярных и протоковых структур, число митозов и клеточный полиморфизм.

Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли.

Экспрессию рецепторов к половым гормонам оценивали по 3-х балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определяли процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии» (ПЭ) (Петров С.В., 2000).

Для проведения иммуногистохимического исследования использовали материал, предварительно фиксированный в 10% нейтральном буферном формалине и заключенный в парафин. Результаты иммуногистохимических реакций оценивались полуколичественным способом. Учитывался как характер окрашивания, так и его интенсивность.

Для определения амплификации гена *c-erbB2* в образцах ткани рака молочной железы использовался метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с применением ДНК зондов PathVysion HER-2 (Abbott). Анализ проводился по протоколу, рекомендованному фирмой производителем ДНК зондов.

Срок наблюдения за больными составил не менее 5 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных.

2.5. Виды лечение

В группе BRCA – ассоциированного РМЖ 47 пациенткам и в группе спорадического РМЖ 108 пациенткам (всего n=155) в плане предоперационного лечения проводилась химиотерапии по следующим схемам: от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FAC (5-фторурацил 600 мг/м², доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м², эпирубин 100 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день

цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме САФ (циклофосфамид 100 мг/м² перорально с 1-го по 14 день, доксорубицин 30 мг/м² в 1- и 8-й дни в/в, 5-фторурацил 500 мг/ м² в 1-й и 8-й дни в/в); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме ТАС (таксотер 75 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме АТ (доксорубицин 50 мг/м², таксотер 75 мг/м² в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме ЕС (эпирубицин 100 мг/м², циклофосфамид 830 мг/м² в/в в 1-й день цикла. У больных с высоким риском фебрильной нейтропении проводилась поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Анализ ближайших результатов неоадьювантной терапии включал определение частоты общего объективного ответа (OR), полного патоморфологического регресса (pCR).

Общий ответ опухоли на неоадьювантную терапию был оценен с помощью пальпации, маммографии, УЗИ до и после неоадьювантной терапии в соответствии с критериями эффективности лечения солидных опухолей по шкале RECIST. Степень лечебного патоморфоза определялась согласно классификации Miller – Payne, в соответствии с которой регресс представлен пятью степенями: I – изменения клеток незначительное, число клеток не уменьшается; II – изменения клеток не более чем на 30 %, число клеток уменьшается; III – уменьшение количественного состава клеток до 90 %; IV – единичные клетки; V – отсутствие клеток. Полный патоморфологический регресс (pCR) регистрировался при наличии V степени шкалы патоморфоза по классификации Miller и Payne.

В план лечения входили различные варианты хирургических вмешательств, см. таблицу 6.

Таблица 6. Количество и процентное соотношение пациенток в группах в зависимости от объема хирургического лечения.

Вид операции	BRCA РМЖ n (%)	Спорадический РМЖ n (%)
Органосохраняющие операции (радикальная резекция)	9 (6,9%)	35 (12,8%)
Мастэктомия по Мадден	64 (49,2%)	215 (78,7)
Различные варианты кожесохранной мастэктомии с реконструкцией	57 (43,8%)	23 (8,4%)
Всего	130 (100%)	272 (100%)

В случае проведения неоадьювантного лечения, хирургическое вмешательство выполнялось через 7-14 дней после окончания неоадьювантной химиотерапии.

На выбор объема операции и оперативного доступа влияли состояние молочных желёз, а также желание пациентки (в вопросе сохранения или удаления сосково-ареолярного комплекса).

43 (33%) пациенткам с BRCA – ассоциированным РМЖ выполнена профилактическая контлатеральная мастэктомия. Техника выполнения профилактической мастэктомии не отличается от техники выполнения простой мастэктомии. Профилактическая кожесохранная или подкожная мастэктомии мастэктомия выполнялась по стандартной технике. Зоны регионарного лимфооттока при профилактических хирургических вмешательствах не затрагиваются.

Первую перевязку после операции выполняли на следующий день после операции. Экспандеры обычно начинали наполнять физиологическим раствором на пятые сутки после операции (объём вводимой жидкости был индивидуален). Швы снимали не ранее 12-14-х суток после операции индивидуально.

Выбор метода реконструкции профилактически удаляемой молочной железы зависел от конституциональных особенностей пациентки, от состояния ипсилатеральной молочной железы и возможных методах её реконструкции с учётом данных анамнеза. Женщинам, в анамнезе перенесшим радикальную мастэктомию с реконструкцией, реконструкция контралатеральной молочной железы планировалась по применённой с ипсилатеральной стороны методике. Реконструкция профилактически удаленной железы выполнялась либо на этапе лечебной радикальной мастэктомии одновременно с реконструкцией радикально удаленной молочной железы, либо одновременно с заменой импланта реконструированной в анамнезе ипсилатеральной молочной железы.

Адьювантная химиотерапия проводилась 111 (85,4%) пациенткам группы BRCA – ассоциированного РМЖ и 215 (79%) пациенткам группы спорадического рака (всего - $n=326$ (81%)). Схемы адьювантной полихимиотерапии были следующие: от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FAC (5-фторурацил 600 мг/м^2 , доксорубицин 60 мг/м^2 , циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м^2 , эпирубицин 100 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м^2 перорально с 1-го по 14 день, доксорубицин 30 мг/м^2 в 1- и 8-й дни в/в, 5-фторурацил 500 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни в/в); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м^2 , циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме TAC (таксотер 75 мг/м^2 , доксорубицин 50 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AT (доксорубицин 50 мг/м^2 , таксотер 75 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме EC (эпирубицин 100 мг/м^2 , циклофосфамид 830 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла); от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CMF

(циклофосфан по 600 мг внутримышечно, 5-фторурацил 600 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла).

У больных с высоким риском фебрильной нейтропении проводилась поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

У 11 (8,5%) больных группы BRCA – ассоциированным раком молочной железы и 53 (19,5%) больных группы спорадического рака молочной железы больных проводилась только антиэстрогенная терапия. У 76 (58,4%) больных группы BRCA – ассоциированным раком молочной железы и 183 (67,2%) больных группы спорадического рака молочной железы она входила в состав комплексного лечения.

В качестве лучевого лечения пациенткам проводилась лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока, а в случаях органосохраняющего лечения на оставшуюся ткань молочной железы и ложе первичной опухоли, РОД 2 Гр, СОД 46-56 Гр.

Оценка эстетического результата и удовлетворённости пациенток выполненной реконструкцией после профилактической мастэктомии проводилась путем анализа ответов на вопросы пациенток по опроснику BREAST-Q, разработанному во Франции, внедрённому в практику реконструктивно-пластических хирургов и онкологов на территории Европы, США, Канады. В исследовании использован модуль, касающийся реконструкции молочной железы. Модуль поделен на несколько шкал, которые могут применяться независимо друг от друга:

1. Шкала удовлетворенности молочной(ыми) железой(ами).
2. Шкала удовлетворенности результатом.
3. Шкала психосоциального благополучия.
4. Шкала физического благополучия.
5. Шкала сексуального благополучия.
6. Шкала удовлетворенности медицинским уходом.

7. Дополнительные шкалы. Включают оценку удовлетворенности реконструкцией соска и ареолы, видом молочных желез после реконструкции имплантами

Каждая шкала содержит от 2 до 16 вопросов или утверждений. Женщине предлагается выбрать наиболее подходящий её ситуации ответ, отражающий степень удовлетворённости, степень согласия, либо характеризующийся частотой встречаемости того или иного признака за период времени. Результаты вводятся в специальную программу, подсчитываются ей и выдаются в баллах от 0 до 100 по каждой шкале, где 0 – совсем нет удовлетворенности, а 100 – полная удовлетворенность результатом. Анкета заполнялась пациентками спустя 6 - 12 месяцев после операции.

2.6. Эпидемиологическое исследование

Для оценки эпидемиологической ситуации по РМЖ была собрана и обобщена информация по основным показателям, характеризующим заболевание рак 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.

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.

2.7. Методы клинико-экономического анализа

Клинико-экономическое исследование включало следующие этапы:

- 2.7.1. Определить альтернативные способы профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц BRCA мутации.
- 2.7.2. Выявить различия в эффективности рассматриваемых альтернатив, определить критерий оценки эффективности для сравнительного клинико-экономического анализа
- 2.7.3. Определить перспективу (позицию) клинико-экономического исследования и виды учитываемых затрат
- 2.7.4. Сформулировать гипотезу клинико-экономического исследования
- 2.7.5. Определить численность целевой популяции женщин-носительниц BRCA мутации для клинико-экономического анализа
- 2.7.6. Определить временной горизонт оценки исходов и затрат в клинико-экономическом исследовании
- 2.7.7. Выполнить прогноз эффективности сравниваемых альтернатив в анализируемой популяции в рамках выбранного временного горизонта
- 2.7.8. Идентифицировать и оценить размер затрат при альтернативных способах профилактики развития наследственного РМЖ в анализируемой популяции женщин-носительниц BRCA мутации в рамках выбранного временного горизонта
- 2.7.9. Выполнить клинико-экономический анализ применения сравниваемых альтернатив

2.7.1. Описание альтернатив для сравнения

В клинико-экономическом исследовании выполнено сравнение различных хирургических методов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ с тактикой динамического наблюдения, применяющихся у женщин-носительниц мутации BRCA.

1. Тактика «наблюдение» представляет собой метод профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, заключающийся в динамическом наблюдении

женщин-носительниц мутации BRCA, включающем ежегодное амбулаторное обследование.

1. Тактика «профилактическая контрлатеральная мастэктомия при развитии РМЖ» (кПМЭ при РМЖ) представляет собой метод хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, при котором, помимо ежегодного амбулаторного обследования женщин-носительниц мутации BRCA, в случае развития у них РМЖ выполняется кПМЭ.
2. Тактика «профилактическая контрлатеральная мастэктомия и профилактическая аднексэктомия при развитии РМЖ» (кПМЭ+ПАЭ при РМЖ) представляет собой метод хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, при котором, помимо ежегодного амбулаторного обследования женщин-носительниц мутации BRCA, в случае развития у них РМЖ выполняется кПМЭ и ПАЭ.
3. Тактика «профилактическая мастэктомия и профилактическая аднексэктомия у здоровых женщин-носительниц мутации BRCA в возрасте 50 лет» (ПМЭ+ПАЭ 50) представляет собой метод хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, при котором, помимо ежегодного амбулаторного обследования женщин-носительниц мутации BRCA, в возрасте 50 лет выполняются ПМЭ и ПАЭ.
4. Тактика «профилактическая мастэктомия и профилактическая аднексэктомия у здоровых женщин-носительниц мутации BRCA в возрасте 40 лет» (ПМЭ+ПАЭ 40) представляет собой метод хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, при котором, помимо ежегодного амбулаторного обследования женщин-носительниц мутации BRCA, в возрасте 40 лет выполняются ПМЭ и ПАЭ.

2.7.2. Обоснование различий в эффективности рассматриваемых альтернатив, выбор критерия оценки эффективности

В результате поиска не было выявлено российских данных о сравнительной эффективности альтернативных методов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ. В связи с этим был использован зарубежный источник информации – компьютерная имитационная модель, представленная в открытом доступе в виде онлайн-приложения [73], являющаяся инструментом для принятия решений по выбору метода профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ. Модель опирается на опубликованные данные клинических исследований, описывающие у носителей мутации заболеваемость РМЖ и РЯ, а также эффективность скрининга, профилактических хирургических вмешательств и лечения этих заболеваний; часть исходов в модели основана на допущениях [127]. Данный инструмент позволяет 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.

Результаты представляются в виде показателя вероятности наступления каждого исхода к моменту достижения пациенткой возраста 70 лет. Вероятности исходов меняются в зависимости от выбранной в возрасте 25-29 лет тактики ведения пациентки: «наблюдение», «ПМЭ+ПАЭ 50» или «ПМЭ+ПАЭ 40» (Таблица 7).

Таблица 7. 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+П АЭ при РМЖ	ПМЭ+П АЭ (в 50 лет)	ПМЭ+П АЭ (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	[73]	Собственные расчеты*	Собственные расчеты*	[73]	[73]
<p>*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»</p>					

Для других тактик, рассматриваемых в настоящем исследовании, вероятности исходов были смоделированы на основании следующих допущений:

- при тактиках «кПМЭ при РМЖ» и «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» вероятность смерти от РМЖ будет ниже, чем при тактике «наблюдение»;
- 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» (см. Таблица 7).

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 взято число сохраненных лет жизни.

2.7.3. Определение перспективы (позиции) исследования, выбор учитываемых затрат

В соответствии с требованиями ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [ОСТ] 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 (далее – ПГГ) [19].

2.7.4. Гипотеза 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.

2.7.5. Определение размера популяции

Оценка затрат и исходов выполнена 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.

Источники данных – государственная и отраслевая статистика [4, 24, 26] и литературные данные [54] (Приложение 1:

Таблица 47).

2.7.6. Определение временного горизонта

Временной горизонт компьютерной имитационной модели, являющейся источником данных об исходах при разных методах профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ [73], ограничен моментом достижения женщинами возраста 70 лет; при этом профилактические мероприятия начинаются в возрасте 25 лет. На основании этих ограничений общий период оценки исходов и затрат в клинико-экономическом исследовании равен 46 годам.

В клинико-экономическом исследовании прогнозируется накопление числа различных событий, ассоциированных с оказанием медицинской помощи в популяции женщин-носительниц мутации BRCA, в рамках шести временных отрезков: первый равен 6 годам (с 25 до 30 лет, включительно),

длительность всех следующих периодов – по 10 лет (в возрастные периоды 31-40, 41-50, 51-60 и 61-70 лет).

2.7.7. Прогнозирование эффективности в анализируемой популяции для сравниваемых альтернатив

На основании полученных данных об исходах, которые произойдут к моменту достижения возраста 70 лет женщинами-носителями мутации *BRCA* при использовании различных методов профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ (см. таблицу 7) было смоделировано какие ожидаются исходы в разных возрастных периодах данной популяции: к моменту достижения женщинами возраста 30, 40, 50 и 60 лет (это позволило в дальнейшем спрогнозировать затраты для каждого возрастного периода отдельно). Для выполнения моделирования использованы данные о темпах накопления числа случаев РЯ и РМЖ с увеличением возраста, которые были заложены в основу компьютерной имитационной модели, являющейся источником данных об исходах при разных методах профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ [127]. Темпы накопления числа случаев смерти от РМЖ, РЯ или любых других причин рассчитаны на основании данных о возрастной структуре смертности от ЗНО и любых причин из государственной и отраслевой статистики [4, 22]. (Приложение 1, таблицы 44, 45, 46)

2.7.8. Идентификация и оценка затрат в анализируемой популяции для сравниваемых альтернатив

Оценка затрат включала 3 этапа:

- Определение количества случаев оказания различных видов медицинской помощи в популяции женщин-носителей мутации *BRCA*;
- Определение объемов (посещения, госпитализации в круглосуточный или дневной стационар), применяющихся в рамках каждого вида медицинской помощи;

- Оценка затрат на каждый вид медицинской помощи (на 1 пациента) на основании нормативов финансирования объемов (посещений, госпитализаций);
- Оценка суммарных затрат на популяцию женщин-носителей мутации BRCA.

Перечень видов медицинской помощи, которые учитывались в настоящем исследовании был определен на основании следующих условий:

- при любом методе профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ все здоровые носители мутации BRCA получают ежегодное амбулаторное обследование (т.н. наблюдение здоровых), при тактике ПМЭ+ПАЭ 50 данный вид медицинской помощи применяется у здоровых женщин-носителей мутации BRCA до момента достижения ими возраста 50 лет, при тактике ПМЭ+ПАЭ 40 – до 40 лет, соответственно;
- в случае развития злокачественного новообразования (РМЖ или РЯ) пациентам оказывается медицинская помощь, включая:
 - обследование с целью постановки/подтверждения диагноза ЗНО,
 - специальное противоопухолевое лечение (СПЛ), включающее хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую терапию,
 - наблюдение после диагноза ЗНО;
- в зависимости от метода хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, женщинам-носителям мутации BRCA выполняются следующие хирургические вмешательства:
 - при тактике кПМЭ при РМЖ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия во всех случаях РМЖ в анализируемой популяции,
 - при тактике кПМЭ+ПАЭ при РМЖ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия и профилактическая аднексэктомия во всех случаях РМЖ в анализируемой популяции,

- при тактиках ПМЭ+ПАЭ 50 и ПМЭ+ПАЭ 40– двусторонняя профилактическая мастэктомия и профилактическая аднексэктомия всем здоровым (не болеющим РМЖ или РЯ) женщинам в популяции в момент достижения ими возраста 50 и 40 лет, соответственно.

С учетом особенностей каждого из альтернативных сценариев ведения пациентов были определены группы пациентов, в которых используются различные виды медицинской помощи (Таблица 8).

Таблица 8. Виды медицинской помощи, применяющиеся у носителей BRCA мутации в зависимости от наличия диагноза ЗНО (РМЖ или РЯ)

Тактика ведения	Виды медицинской помощи, применяющиеся у носителей BRCA мутации в зависимости от наличия / отсутствия диагноза ЗНО (РМЖ или РЯ)	
	Здоровые	Больные РМЖ или РЯ*
Наблюдение	Наблюдение здоровых	СПЛ при РМЖ СПЛ при РЯ Наблюдение после СПЛ
кПМЭ при РМЖ	Наблюдение здоровых	СПЛ при РМЖ с выполнением кПМЭ СПЛ при РЯ Наблюдение после СПЛ
кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	Наблюдение здоровых	СПЛ при РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ СПЛ при РЯ Наблюдение после СПЛ
ПМЭ+ПАЭ 50	Наблюдение здоровых ПМЭ+ПАЭ в возрасте 50 лет	СПЛ при РМЖ СПЛ при РЯ Наблюдение после СПЛ
ПМЭ+ПАЭ 40	Наблюдение здоровых ПМЭ+ПАЭ в возрасте 40 лет	СПЛ при РМЖ СПЛ при РЯ Наблюдение после СПЛ
*Дополнительно в модели учитывалась медицинская помощь в случаях развития контрлатерального РМЖ, рецидива РМЖ, рецидива РЯ. (Приложение 1 : Таблица 48) СПЛ – специальное противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое)		

На основании данных о численности популяции и с использованием разработанной модели вероятностей исходов было определено количество

случаев оказания различных видов медицинской помощи в каждом возрастном периоде (25-30, 31-40, 41-50, 51-60 и 61-70 лет) для альтернативных методов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, при этом соблюдались следующие условия:

- частота использования видов медицинской помощи химиотерапия и лучевая терапия определена на основании собственных данных (анализ реальной практики), другие виды медицинской помощи применялись у всех пациентов в соответствующих клинических ситуациях (Таблица 9);
- виды медицинской помощи, связанные с наблюдением, применяются одному пациенту 1 или 2 раза в год, другие виды медицинской помощи – однократно, в момент развития соответствующей клинической ситуации (Таблица 9).

С целью получения дополнительной информации об объемах медицинской помощи, выполняющихся в рамках проведения специального противоопухолевого лечения (СПЛ), не отраженной в иных источниках (официальная статистика, опубликованные клинические исследования), был проведен опрос экспертов. В опросе приняли участие 10 специалистов онкологов, ведущих амбулаторные приемы и осуществляющих стационарное лечение больных РМЖ.

Таблица 9. Источники данных об объемах медицинской помощи, оказываемой пациентам в рамках различных видов медицинской помощи

Вид медицинской помощи	Группа пациентов	Частота применения в группе пациентов	Частота выполнения	Условия оказания медицинской помощи	Источник данных об объемах медицинской помощи
Наблюдение здоровых	Здоровым от начала наблюдения в модели и до: конца периода наблюдения в модели, момента выполнения ПМЭ+ПАЭ, момента постановки диагноза ЗНО	100%	1 раз в год	Амбулаторно	Рекомендации РООМ по диагностике и лечению наследственного РМЖ [21] Экспертная оценка
Наблюдение после выполнения хирургических профилактических вмешательств	Здоровым от момента выполнения ПМЭ+ПАЭ и до: конца периода наблюдения в модели момента постановки диагноза ЗНО	100%	1 раз в год	Амбулаторно	Экспертная оценка
Наблюдение после	Больным ЗНО от	100%	2 раза в	Амбулаторно	Экспертная оценка

Вид медицинской помощи	Группа пациентов	Частота применения в группе пациентов	Частота выполнения	Условия оказания медицинской помощи	Источник данных об объемах медицинской помощи
завершения СПЛ при РМЖ или РЯ	момента завершения СПЛ и до конца периода наблюдения в модели		год		
Диагностическое обследование перед выполнением хирургических профилактических вмешательств	Здоровым перед выполнением ПМЭ+ПАЭ	100%	Однократно	Амбулаторно	Экспертная оценка
Диагностическое обследование перед началом СПЛ при РМЖ или РЯ	Больным ЗНО перед началом СПЛ	100%	Однократно	Амбулаторно, круглосуточный стационар	Клинических протоколов диагностики и лечения РМЖ и РЯ [20] Экспертная оценка
Выполнение хирургических профилактических вмешательств	Здоровым	100% пациентов, ведение которых осуществляется по тактикам «ПМЭ+ПАЭ 50» и «ПМЭ+ПАЭ 40»	Однократно	Круглосуточный стационар	Экспертная оценка
Хирургическое лечение РМЖ (кРМЖ, рецидива РМЖ)	Больным РМЖ	100%	Однократно	Круглосуточный стационар	Данные реальной практики (собственные)

Вид медицинской помощи	Группа пациентов	Частота применения в группе пациентов	Частота выполнения	Условия оказания медицинской помощи	Источник данных об объемах медицинской помощи
					данные) Экспертная оценка
Хирургическое лечение РЯ (рецидива РЯ)	Больным РЯ	100%	Однократно	Круглосуточный стационар	Экспертная оценка
Химиотерапевтическое лечение РМЖ	Больным РМЖ	% пациентов определен на основании данных реальной практики (собственные данные)	Однократно	Круглосуточный стационар Дневной стационар	Данные реальной практики (собственные данные) Экспертная оценка
Химиотерапевтическое лечение РЯ	Больным РЯ	100%	Однократно	Круглосуточный стационар Дневной стационар	Клинические рекомендации утв. Минздравом Экспертная оценка
Лучевая терапия РМЖ	Больным РМЖ	% пациентов определен на основании данных реальной практики (собственные данные)	Однократно	Круглосуточный стационар Дневной стационар	Данные реальной практики (собственные данные) Экспертная оценка

В соответствии с выбранной позицией исследования при оценке затрат учитывались следующие объемы медицинской помощи:

- посещения в амбулаторных условиях,
- госпитализации в круглосуточный стационар,
- госпитализации в дневной стационар.

Моделирование объемов медицинской помощи выполнялось для каждой из рассматриваемых альтернативных тактик ведения пациентов по единому алгоритму, включая определение перечня используемых объемов, а также частоты и кратности их применения в рамках каждого вида медицинской помощи. Моделирование выполнено на основании информации из разных источников (Таблица 9).

Затраты на каждый вид медицинской помощи рассчитаны как произведение объемов (числа посещений и госпитализаций) и их стоимости в соответствии с нормативами финансирования в рамках выполнения Программы государственных гарантий (Приложение 3: Таблица 67). При этом соблюдались следующие условия:

- Стоимость амбулаторного посещения соответствует нормативу финансирования за счет средств ОМС, определенному Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год (далее – ПГГ) [19].
- Стоимость законченного случая госпитализации в стационар (круглосуточный или дневной) рассчитана по следующей формуле:

$$C = BC \times KZ^1 \quad (2)$$

где:

C – стоимость одного случая госпитализации в дневной или круглосуточный стационар,

¹ Методикой [16] предусмотрен также учет поправочных коэффициентов: уровня стационара, сложности лечения пациента и управленческого коэффициента. В настоящем расчете данные коэффициенты не учитываются (их значение принято равным 1).

БС – базовая ставка финансирования стационарной медицинской помощи,

КЗ – коэффициент относительной затратно-емкости по клинко-статистической группе (КСГ), к которой отнесен случай госпитализации в дневной или круглосуточный стационар.

Размеры базовой ставки для круглосуточного и дневного стационаров определены ППГ [19], величины коэффициентов затратно-емкости для соответствующих КСГ – на основании методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС [26].

Перечень и частота использования различных КСГ в рамках каждого вида медицинской помощи представлены в приложении (приложение 2)

Суммарные затраты на популяцию рассчитаны как произведение количество случаев оказания различных видов медицинской помощи в популяции на соответствующую стоимость.

2.7.9. Методика клинко-экономического анализа

При проведении клинко-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_0 - затраты на популяцию при тактике «наблюдение»;

C_x — 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;

Если результаты оценки затрат и исходов демонстрируют, что какая-либо из хирургических профилактических тактик характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью по сравнению с динамическим наблюдением, в таком случае, с позиции анализа «затраты-эффективность», такая тактика признается «доминирующей», и расчета показателя приращения затрат (ICER) не требуется.

2.8. Метод анкетирования и оценки порога готовности софинансировать применение медицинской технологии

Нами проведено анкетирование 93 респондентов (пациенты проходившее лечение и обследование в РНЦРР, с выявленной мутацией гена *BRCA*) с целью изучения уровня информированности пациентов о молекулярно-генетических изменениях, которые у них выявлены, их информированности о возможных методах профилактики развития генетически-обусловленного РМЖ, готовности выполнения хирургического метода профилактики и возможности рекомендаций проведения молекулярно-генетического исследования своим родственникам, а также готовности респондентов к софинансированию применения медицинской технологии, позволяющий предотвратить развития РМЖ и РЯ. Опросник состоял из трех частей, общая часть состояла из социально-демографических вопросов, таких как пол, возраст, образование; вторая часть анкеты была специализированной для оценки информированности о молекулярно-генетических изменениях, информированности о методах профилактики

развития РМЖ и готовности к выполнению какого-либо метода профилактики. В третью часть опросника входили вопросы для оценки порога готовности к софинансированию медицинской технологии, которая позволит снизить риск развития генетически обусловленного РМЖ и РЯ. За основу 3 части опросника взят адаптированный опросник на русском языке Зеленовой О.В. использованный в работе «Методология и модели применения клинико-экономического анализа для оценки эффективности медицинских технологий (на примере онкоурологических заболеваний)». Опросник адаптирован для нашего исследования, с помощью него проводилось измерение величин порога готовности софинансирования медицинской технологии. Перечень специальных вопросов 3 части был направлен на изучение пороговых показателей по двум категориям: софинансирование применения медицинской технологии предотвращающей развитие РМЖ самого респондента, софинансирование применения медицинской технологии предотвращающей развитие РМЖ своего родственника, которое должно осуществлять государство. Максимальная величина порога готовности софинансирования, которую мог выбрать респондент, составляла 300 000 руб.

2.9. Методы статистической обработки данных

При написании данной работы нами использовался ретроспективный анализ медицинской документации больных, включенных в исследование, а также результаты динамического наблюдения за ними. Стандартизация анализа полученных результатов заключалась в протоколировании всех наблюдений по единой схеме. В протокол каждого наблюдения вносились паспортные данные пациентки, номер истории болезни, заключение на основании клинического обследования, а также рентгенологического, ультразвукового, молекулярно-генетического, цитологического и гистологического. В каждом наблюдении проводилось сопоставление результатов, полученных при различных методах исследования.

Для анализа использовался Т-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера, расчеты кумулятивной выживаемости проводились методом Каплан-Майера

Изучение непосредственных и отдаленных результатов с применением вышеуказанных методов статистической обработки выполнялось с помощью пакета программ “Microsoft Excel”, “IBM SPSS Statistics” (20 версия), «StatSoft STATISTICA 8.0» и «STATA 20.0».

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИСЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

3.1. Анализ эпидемиологической ситуации (заболеваемость и смертность) по раку молочной железы и BRCA – ассоциированному раку молочной железы в России и городе Москве

Для проведения данного этапа исследования была собрана и обобщена информация по основным показателям заболеваемости и смертности населения РФ от рака молочной железы. Использовались данные официальной государственной статистики, форма №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и форма №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 2006-2016 годы, а также данные Росстата 2006-2016 год.

Были изучены «грубые» (интенсивные) и стандартизованные (по мировому стандарту возрастного распределения населения) показатели заболеваемости, смертности, распространенности рака молочной железы, а также данные распределения по стадиям опухолевого процесса, морфологической верификации диагноза в рамках онкологической помощи населению РФ по этой локализации [4,24].

3.1.1. Анализ заболеваемости и смертности от РМЖ (2006-2016 годы) (С50)

Рак молочной железы является распространенной онкологической патологией у женского населения России (21,0%) [4].

Абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ за десятилетие (2006-2016 годы) возросло с 50292 до 68547, т.е. прирост абсолютного числа случаев составил 36,3%. Из них в Москве в 2016 году выявлено 6568 новых

случаев рака молочной железы. «Грубый» показатель заболеваемости РМЖ среди женского населения в 2016 году составил 87,09 на 100 тыс. населения

Наблюдается достоверный рост «грубого» показателя заболеваемости, с 2006 года, он вырос для женщин – на 33,08%, среднегодовой темп прироста составил 2,80% соответственно [4 (таблица3)]. Наибольший прирост показателя за десятилетие наблюдается в возрастной группе 65-69 у женщин. Прирост "грубого" показателя заболеваемости в значительной мере определен направлением демографических процессов, обусловившим "постарение" населения.

Был проведен анализ динамики изменений «грубого» показателя заболеваемости РМЖ в зависимости от возраста женщин. Значительный рост выявленных случаев РМЖ наблюдается, начиная с 55-летнего возраста, снижение показателя в возрасте 80 лет и старше связано, скорее всего, с недостатками в организации медицинской помощи у лиц пожилого возраста. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РМЖ в РФ в 2006 – 59,9, 2016 гг. – 61,3.

Стандартизованный показатель заболеваемости женского населения РМЖ России составил в 2016 году 50,85 на 100 тыс. населения. Прирост стандартизованного показателя заболеваемости РМЖ женского населения за десятилетие составил 22,15%.

При распределении заболеваемости РМЖ по регионам РФ наибольшие цифры «грубых» показателей представлены в Ивановской области - 106,29, Тульской области – 105,51, Ярославской области - 99,54, г Санкт-Петербурге – 104,60, Нижегородской области – 103,30, Магаданской области - 106,29, Сахалинской области - 109,80 чел на 100 тыс. населения. В городе Москве «грубый» показатель заболеваемости РМЖ составил 98,98 чел на 100 тыс населения. Лидирующие позиции занимает г Севастополь, где «грубый» показатель заболеваемости РМЖ составил 126,24. Низкие цифры «грубого» показателя заболеваемости РМЖ выявлены в республике

Дагестан – 34,39, республика Тыва - 35,06, Республика Саха (Якутия)- 47, 89 на 100 тыс населения [4 (таблица 35)]

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).

В структуре смертности от злокачественных новообразования женского населения рак молочной железы выходит на первое место, начиная с возрастной группы 40 - 49 лет (22,8%) и занимает лидирующие позиции далее во всех старших возрастных группах (21,7%, 17,6%, 12,2%). Средний возраст умерших от данной патологии в 2016 году составил 64,5, что на 0,6% выше, чем в 2006 году – 64,1.

Абсолютный показатель смертности от рака молочной железы у женщин составил в 2016 году в России 22248 человек. В Москве этот показатель составляет 2381 человек (2363 – женщины), данная цифра является одной из высоких по субъектам РФ.

При оценке динамики смертности от РМЖ в России в 2006- 2016гг. (грубый показатель на 100000 населения) отмечено снижение показателя за десятилетие составил 4%, при среднегодовом снижении на 0,4%. (значения статистически незначимы)

При пересчете на стандартизированные показатели на 10000 населения, отмечается тенденция снижения среднегодового прироста смертности от РМЖ (-1,62%), а также снижение прироста смертности за десятилетие (-14,84%)

Лидирующие позиции по показателям смертности от РМЖ (32,31) занимает Северо-Западный ФО. По субъектам РФ отмечаются колебания «грубого» показателя смертности от РМЖ среди женского от 8,15 в Чукотском автономном округе, до 40,89,0 в г Севастополь.

«Грубый» показатель смертности в городе Москве составляет 35,54, что является также достаточно высокой цифрой, превышающей средний

показатель по России на 25,7%. Это можно объяснить различием в возможностях ранней диагностики в обеих столицах и в регионах РФ. Так, более 42% случаев рака молочной железы обнаруживается у пациентов случайно при различных профилактических осмотрах, диспансерном наблюдении или при плановых исследованиях по поводу других заболеваний, не связанных с маммологией.

3.1.2. Основные показатели специализированной помощи больным с РМЖ

При анализе показателей специализированной помощи при РМЖ, 2016 г. по территориям РФ 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%. Диагноз РМЖ подтверждается морфологически в 97,7% случаев [24].

В 2016 в России взято на диспансерный учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ 68205 больных. Контингент больных, состоящих под диспансерным наблюдением на конец 2016 года, составил 642720, при чем более пяти лет находились под диспансерным наблюдением 382422 пациенток. Индекс накопления контингентов, т.е. отношение числа больных, состоявших на учете на конец отчетного года, к числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом, составил 10,1 [24].

В Москве взято на учет в 2016 году 6568 больных, что является достаточно высоким показателем в среднем по субъектам федерации. Морфологическая верификация составила 99,6%, что выше, чем в среднем по РФ на 1,6% (97,7%).

Наиболее часто выявляемыми являются I – II стадии заболевания, в среднем по РФ – в 69,7% случаев (2006 год – 62,1%). Выявление на III – IV стадии составляет 29,6% со (2006 - 37,2%). При анализе выявляемости РМЖ I-II стадий по субъектам РФ, лидирующие позиции занимает

Центральный федеральный округ (абс. число 29487). Самые высокие показатели выявления РМЖ III - IV стадий отмечены в Магаданской области, Чукотском автономном округе [24].

Отмечается четкая тенденция к повышению выявляемости РМЖ на более ранних стадиях. Данный показатель говорит о повышении оснащенности современным медицинским оборудованием онкологических учреждений, росте квалификации медицинского персонала, высокой информированности женского населения о необходимости прохождении регулярных скрининговых обследований.

При своевременной диагностике заболевания на ранних стадиях 5-летняя выживаемость составляет 80% и более после радикального лечения. Установление диагноза на стадии местно-распространенной формы либо на стадии отдаленных метастазов ограничивает возможности оказания эффективной медицинской помощи.

При анализе отмечена четкая тенденция к снижению показателя смертности от РМЖ, что, видимо, обусловлено повышением качества диагностики и лечения РМЖ, в т.ч. организацией специальных скрининговых программ, позволяющих выявить заболевание на ранних стадиях, персонифицированным подходом к лечению РМЖ, с учетом биологического подтипа опухоли, использованием таргетной терапии, а также улучшением динамического наблюдения онкологических больных.

Высокие показатели заболеваемости РМЖ в ряде регионов (особенно в ЦФО и Западный ФО), вероятно, могут быть связаны с большей доступностью медицинской помощи, высоким уровнем диагностики и хорошей информированностью населения.

При решении вопроса об оценке эффективности медицинских технологий в онкологии необходимо, в первую очередь, делать акцент на те заболевания, которые имеют постоянно увеличивающиеся показатели прироста заболеваемости и распространенности. Среди женского населения,

несомненно, таким заболеванием является - рак молочной железы. Расчет экономического бремени диагностики, лечения, реабилитации и динамического наблюдения для данных пациентов, в первую очередь, поможет правильно моделировать структуры затрат система здравоохранения и рационально распределить имеющиеся финансовые средства на лечение данной патологии.

Правильная оценка соотношения ранних и распространенных форм заболевания влияет на рекомендации по внедрению скрининговых программ. Представленный в главе анализ распространенности заболевания РМЖ по регионам, из которого четко видна зависимость между активным выявлением пациентов, благодаря внедренным скрининговым программам и структурой контингентов накопления подтверждает эту позицию.

3.1.3. Анализ распространенности BRCA – ассоциированного рака молочной железы в городе Москве

В ходе работы при анализе эпидемиологической ситуации по раку молочной железы в России и городе Москве было отмечено, что в статистический отчет (форма №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями») не входит оценка генетической предрасположенности (наличие мутации генов BRCA) пациентов с диагнозом рак молочной железы. С целью получения информации и оценки эпидемиологической ситуации в городе Москве по генетически - обусловленному (BRCA – ассоциированному) раку молочной железы, нами был отправлен запрос Хатькову И.Е., главному внештатному специалисту, онкологу ДЗМ (место работы - ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»)

Вопросы были следующими:

1. В каких лечебных онкологических учреждениях города Москвы проводится молекулярно-генетическое исследование определение мутаций генов BRCA?

2. С какого времени проводится молекулярно-генетического исследование определение мутаций генов BRCA?
3. Каково число пациентов с выявленными мутациями BRCA?
4. Каково число пациентов с BRCA- ассоциированным раком молочной железы?

В результате запроса установлено, что в медицинских организациях подведомственных ДЗМ молекулярно-генетическое исследование определение мутаций генов BRCA проводится в ГБУЗ «КДЦ№6», ГБУЗ «ГП№218», ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». При опросе руководства данных учреждений выявлено, что данное исследование проводится с апреля 2018 года в рамках скринингового исследования по выявлению предрасположенности к раку молочной железы у женщин, организованную Департаментом здравоохранения Москвы и Московским клиническим научным центром имени А.С. Логинова, приуроченной к выборам президента РФ, см. Таблица 10.

В настоящее время проводится анализ результатов проведенного молекулярно-генетического исследования в рамках этого скринингового исследования. Итоговых данных по числу выявленных больных BRCA-ассоциированным РМЖ нет.

На настоящий момент, широкого применения в практической деятельности онкологических учреждений города Москвы, данное исследование не получило, в связи с отсутствием соответствующего раздела в тарифном соглашении МГ ФОМС. Запросов на выполнение данной лабораторной медицинской услуги из медицинских организаций не поступало, технологические карты для этого вида исследований с целью выполнения их на бюджетной основе, после включения данного теста в тарифное соглашение МГ ФОМС, не утверждались. Ряд коммерческих лабораторий (Инвитро, Гематест и др.) выполняют данное молекулярно-

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

Таблица 10. Сведения о проведении молекулярно-генетического исследования определения мутации генов BRCA1/2 в городе Москве

	ГБУЗ «КДЦ№6»	ГБУЗ «ГП№218»	ГБУЗ «Морозовская ДГКБ».
С какого времени проводится молекулярно-генетическое исследование определение мутаций генов BRCA	С 04.2018	С 04.2018	С 04.2018
Число проведенных молекулярно-генетических исследований на определение мутаций генов BRCA	3070	2573	Нет информации
Число пациентов с выявленными мутациями BRCA	8	12	Нет информации
Число пациентов с BRCA-ассоциированным раком молочной железы	Нет информации	Нет информации	Нет информации
Процент BRCA-ассоциированного РМЖ в популяции	Нет информации	Нет информации	Нет информации

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ» планирует проведение молекулярных исследований определение мутаций генов BRCA на постоянной основе с конца мая начала июня 2018 года.

Нами самостоятельно проведен опрос федеральных центров, научно-исследовательских онкологических институтов, онкологических диспансеров и онкологических больниц г. Москвы, где занимаются диагностикой и лечением заболеваний молочной железы. Вопросы были те же.

При опросе установлено, что молекулярно-генетическое исследование в г. Москве проводится также в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина, КОБ №62, данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Данные о проведении молекулярно-генетических исследований определения мутаций генов BRCA1/2 в онкологических медицинских учреждениях г. Москвы

Вопросы:	ФГБУ РНЦРР Минздрава России	ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена	НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина	МГОб №62 ДЗМ
С какого времени проводится молекулярно-генетическое исследование определения мутаций генов BRCA	С 01.2010	С 01.2014	С 2008	С 2009
Число проведенных молекулярно-генетических исследований на определение мутаций генов BRCA	5039 (3826 с диагнозом РМЖ)	1361	≈9000	500 -600
Число пациентов с выявленными мутациями BRCA	161	107	-	-
Число пациентов с BRCA-ассоциированным раком молочной железы	130	80	1250	85
Процент BRCA-ассоциированного РМЖ в популяции	3,4%	5,9%	-	-
Процент BRCA-ассоциированного РМЖ у пациентов с КПЗН	14%	-	14%	17%

Также проведен опрос крупных онкологических учреждений России, занимающихся лечением рака молочной железы с целью получения более полной картины распространенности носителей мутации генов BRCA и распространенности BRCA – ассоциированного рака молочной железы в стране. В опрос были включены НИИ онкологии Томского НИМЦ, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Данные о проведении молекулярно-генетических исследований определения мутаций BRCA1/2 в медицинских учреждениях России.

Вопросы	НИИ онкологии Томского НИМЦ	ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
С какого времени проводится молекулярно-генетическое исследование определения мутаций генов BRCA	01.2009	Конец 2015 года
Число проведенных молекулярно-генетических исследований на определение мутаций генов BRCA	2500 (2200 пациентов с РМЖ)	512 (328 пациентов с РМЖ)
Число пациентов с выявленными мутациями BRCA	94	64
Число пациентов с BRCA-ассоциированным раком молочной железы	81	35
Процент BRCA – ассоциированного РМЖ в популяции	3,7%	10,6%

Таким образом, распространенность BRCA – ассоциированного РМЖ по городу Москве от 3,4 - 6% в общей популяции, среди пациентов с наличием хотя бы одного клинического признака злокачественных

новообразований этот процент выше и составляет 17%. Данные цифры сходны по России в целом. Нами выявлено, что молекулярно-генетическое исследование, с целью выявления генетической предрасположенности к развитию РМЖ проводится, в основном, в крупных федеральных центрах города Москвы и России, имеющих, как правило, собственные оснащенные цитогенетические лаборатории. Эти учреждения относятся к учреждениям третьего уровня оказания онкологической помощи населению. На первом (онкологический кабинет) и втором (онкологический диспансер) уровнях данное исследование практически не выполняется.

На наш взгляд, проведение молекулярно-генетического исследования определения генетической предрасположенности к развитию РМЖ у женщин, имеющих отягощенный онкологический семейный анамнез или, имеющих хотя бы один клинический признак наследственного злокачественного образования, целесообразно включить в программу профилактики рака молочной железы и проводить его на уровне первичного звена оказания онкологической помощи населению. Проведение данного исследования среди здоровых женщин, имеющих отягощенный семейный анамнез, позволит выявить женщин с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ, имеющих высокий процент риска развития РМЖ, рекомендовать им индивидуальный план диспансерного наблюдения с целью возможного выявления изменений в молочных железах или РМЖ на самых ранних стадиях развития болезни. Также, проведение данного исследования среди женщин с диагнозом РМЖ, имеющих отягощенный семейный анамнез или хотя бы один клинический признак наследственного злокачественного новообразования, позволит диагностировать BRCA – ассоциированный РМЖ, имеющий особенности в химиотерапевтическом и хирургическом лечении. Выявление BRCA – ассоциированного РМЖ даст возможность онкологом рекомендовать индивидуальный план последующего динамического наблюдения с целью возможного выявления РМЖ

контрлатеральной молочной железы на самых ранних стадиях развития болезни или рассмотреть вопрос о применении методов хирургической профилактики у данной группы пациентов.

3.2. Результаты молекулярно-генетического исследования

3.2.1. Результаты молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме реального времени

С целью определения распространенных в российской популяции мутаций в генах *BRCA1/2* проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР 5039 пациенткам, из них 3826 больных с диагнозом рак молочной железы, 1213 пациенток с доброкачественной патологией молочной железы.

В результате молекулярно-генетического исследования выявлены 130 пациентов с *BRCA1* –ассоциированным раком молочной железы, 27 носителей мутации генов *BRCA 1* с доброкачественной патологией со стороны молочных желез; 1 пациент с *BRCA2* –ассоциированным раком молочной железы, 3 пациента- носителя мутации генов *BRCA 2* с доброкачественной патологией молочных желез, см. таблица 13.

Таблица 13. Результаты молекулярно-генетического исследования определения мутации генов *BRCA1/2* (n=5039)

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

Спектр и частота распространенных в популяции мутаций в генах *BRCA1/2* в обследованной группе больных РМЖ (n=3826) приведены в таблице 14 и на рисунке 1.

Таблица 14. Спектр и частота распространенных в популяции мутаций в генах *BRCA1/2* в обследованной группе больных РМЖ (метод ПЦР)

	Название генетического варианта	n (%) пациентов в обследованной группе
BRCA1	5382insC	96 (2,5)
BRCA1	4153delA	4 (0,1)
BRCA1	300T>G	8 (0,2)
BRCA1	2080delA	8 (0,2)
BRCA1	185delAG	10 (0,3)
BRCA1	3819delGTAAA	6 (0,15)
BRCA1	3875delGTCT	-
BRCA2	6174delT	1
Всего		130 (3,5)

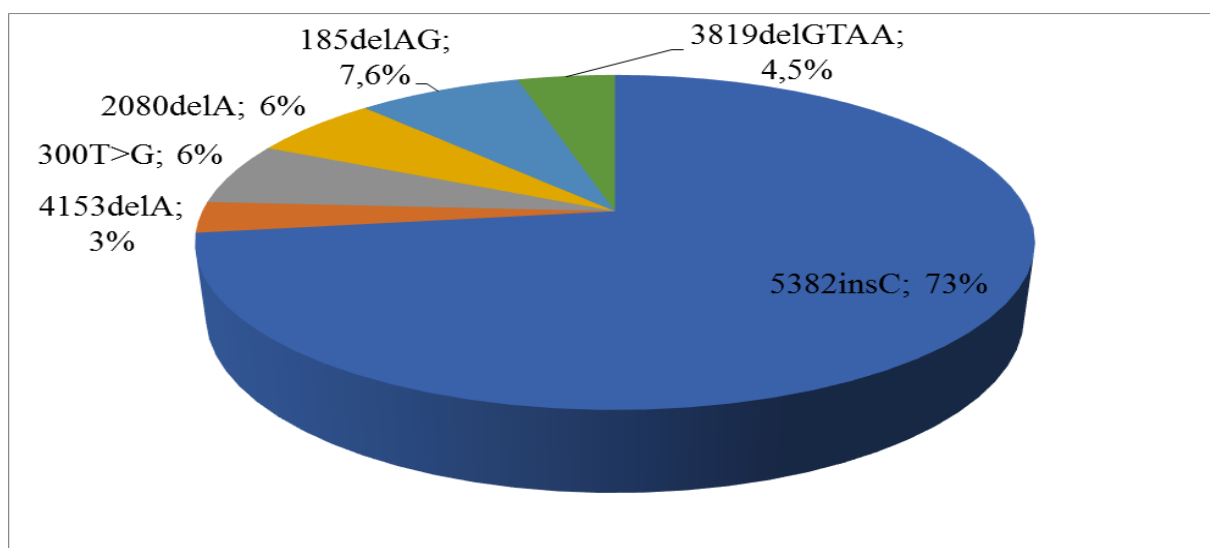


Рисунок 1. Частота каждого варианта в спектре мутаций в гене *BRCA1* в группе больных BRCA-ассоциированным РМЖ (метод ПЦР в реальном времени)

В спектре выявленных изменений в гене *BRCA1* у пациентов с диагнозом РМЖ преобладала мутация 5382insC. Частота составила 2,5% среди всей обследованной группы. Доля данного варианта среди выявленных мутаций в группе больных BRCA-ассоциированным РМЖ составила 73%, что согласуется с результатами многочисленных российских исследований, показывающих высокую частоту мутации 5382insC у больных РМЖ.

Мутации 185delAG, 300T>G и 2080delA обнаружены в группе больных BRCA-ассоциированным РМЖ со следующей частотой 7,6% , 6% и 6% соответственно. Реже наблюдались мутации 3819delGTAAA и 4153delA, встретившихся в 4,5% и 3% случаев соответственно.

С целью определения частоты распространенных в популяции мутаций в гене *CHEK2* (с.1100delC, с.441+1G>A, с.470T>C) проведено молекулярно-генетическое исследование 1902 больным РМЖ методом ПЦР в режиме реального времени. В результате исследования у 46 больных (2,4%) были выявлены мутации в гене *CHEK2*. Спектр и частота выявленных в гене *CHEK2* мутаций приведены в таблице 15 и на рисунке 2.

Таблица 15. Результаты молекулярно-генетического исследования на мутации гена *CHEK2*

Патология	Число обследованных пациентов	CHEK2 (n, %)
Доброкачественная патология молочной железы	695	15 (2,1%)
Рак молочной железы	1902	46 (2,4%)
ВСЕГО	2597	61(2,3%)

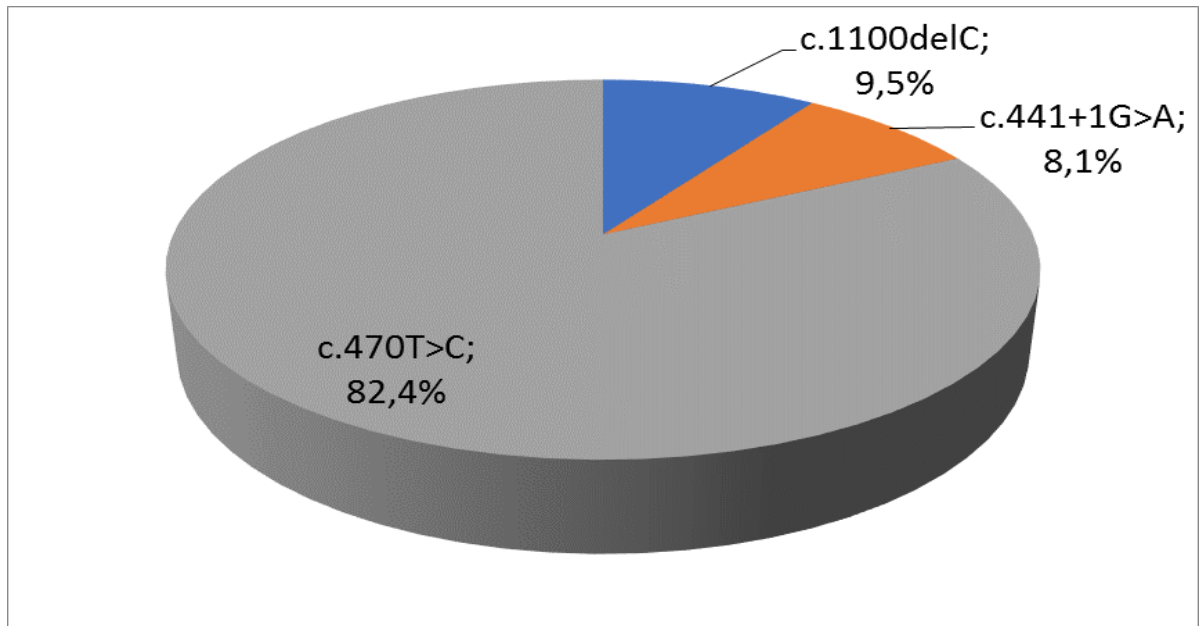


Рисунок 2. Частота каждого варианта в спектре мутаций в гене *CHEK2* в группе больных РМЖ (метод ПЦР)

3.2.2 Результаты молекулярно-генетического исследования определения спектра и частоты редких вариантов в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В результате проведенного анкетирования ($n = 3826 - 130 = 3696$) выделена группа пациентов ($n=193$) с диагнозом рак молочной железы без выявленных мутаций методом ПЦР в реальном времени, имеющие клинические признаки наследственного заболевания (ранний возраст манифестации заболевания, отягощенный семейный анамнез, тринегативная форма рака молочной железы и т.д.). Пациентам данной группы проведен анализ спектра и частоты редких вариантов в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В результате исследования у 27 больных РМЖ (14%) были выявлены 22 гетерозиготных патогенных варианта в генах *BRCA1/2*. При этом у 13 больных (6,7%) найдены мутации в гене *BRCA1*, у 14 (7,2%) – в гене *BRCA2*. Характеристика выявленных вариантов приведена в таблице 16.

Информация о выявленных патогенных вариантах представлена в зарубежных литературных источниках. В российских исследованиях выявленные мутации не описаны.

Таблица 16. Характеристика редких патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* в обследованной группе больных РМЖ (метод NGS)

Ген	Название генетического варианта	Число пациентов, чел. (%)
BRCA1	c.4327C>T	1 (0,5)
BRCA1	c.4752C>G	2 (1,1)
BRCA1	c.5531-1G>A	1 (0,5)
BRCA1	c.3607C>T	3 (1,6)
BRCA1	c.5224C>T	1 (0,5)
BRCA1	c.4258C>T	1 (0,5)
BRCA1	c.1687C>T	1 (0,5)
BRCA1	c.4165_4166delAG	1 (0,5)
BRCA1	c.3257T>G	1 (0,5)
BRCA1	c.5152+1G>T	1 (0,5)
BRCA2	8002A>T	1 (0,5)
BRCA2	6070C>T	1 (0,5)
BRCA2	c.6997_6998insT	1 (0,5)
BRCA2	c.3748_3749insA	1 (0,5)
BRCA2	c.5718_5719delCT	1 (0,5)
BRCA2	c.1301_1304delAAAG	2 (1,1)
BRCA2	c.9117G>A	1 (0,5)
BRCA2	c.9089_9090insA	2 (1,1)
BRCA2	c.632-1G>A	1 (0,5)
BRCA2	c.4111C>T	1 (0,5)
BRCA2	c.7254_7255delAG	1 (0,5)
BRCA2	c.7007G>A	1 (0,5)
Всего		27 (14)

Кроме мутаций с известным клиническим значением, были также проанализированы варианты с неизвестным клиническим значением в генах *BRCA1/2*. Это позволило выявить 6 больных РМЖ (3%), у которых имелись гетерозиготные миссенс-варианты с неизвестным клиническим значением, встречающиеся с низкой частотой среди разных популяций («ExAC», «1000G») (таблица 17).

Таблица 17. Характеристика редких вариантов с неизвестным клиническим значением в генах *BRCA1/2* в группе больных РМЖ (метод NGS)

Ген	Название генетического варианта (номенклатура HGVS)	Частота варианта среди разных популяций, %	
		ExAC	1000G
BRCA1	c.3541G>A	0,009	0,04
BRCA1	c.1243G>A	0,004	0
BRCA2	c.9934A>G	≤ 0,001	0
BRCA2	c.7522G>A	0,01	0
BRCA2	c.7868A>G	0	0
BRCA2	c.8524C>T	0	0

В настоящее время для установления связи вариантов c.7522G>A, c.7868A>G, c.8524C>T в гене *BRCA2* с повышенным риском развития РМЖ требуется проведение дополнительных исследований. Однако можно предположить, что именно они могут являться одной из причин развития заболевания у 3 больных РМЖ из обследованной группы (1,6%).

Мутации c.3541G>A (*BRCA1*), c.1243G>A (*BRCA1*), c.9934A>G (*BRCA2*), несмотря на свою низкую частоту в популяции, видимо, не связаны с повышенным риском развития РМЖ, т.к. результаты различных программ предсказания патогенности («CADD», «PolyPhen», «Sift») свидетельствуют о сохранении функций кодируемых белков.

Таким образом, при молекулярно-генетическом обследовании группы больных РМЖ с КПНЗ с применением метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) у 27 человек (14%) были выявлены редкие патогенные

мутации в генах *BRCA1/2*. У 6 больных из этой группы были обнаружены генетические варианты в генах *BRCA1/2*, имеющие неизвестное клиническое значение.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволяет констатировать, что частота распространенных в Российской популяции мутаций 5382insC, 4153delA, 300T>G, 2080delA, 185delAG и 3819delGТААА 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%.

При проведении молекулярно-генетического исследования определения мутаций гена *CHEK2* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) у 16 больных РМЖ с КПНЗ (8,3%) были обнаружены 19 распространенных в популяции мутаций в гене *CHEK2*, см таблицу 18.

Таблица 18. Спектр и частота распространенных в популяции мутаций в гене *CHEK2* в группе больных РМЖ с КПНЗ (методы ПЦР и NGS)

Название генетического варианта (номенклатура HGVS)	Число пациентов, чел. (NGS) %
c.1100delC	4 (21)
c.441+1G>A	4 (21)
c.470T>C	11 (57,8)
Всего	19 (100)

Мутации c.1100delC, c.441+1G>A и c.470T>C в гене *CHEK2* в группе больных РМЖ с КПНЗ встретились с частотой 0,9%, 0,9% и 5,4% соответственно.

Мутации c.470T>C в гене *CHEK2*, выявленная у 5,4 %больных РМЖ с КПНЗ, что сопоставимо с частотой данного варианта в контрольной группе здоровых доноров (6,6%). Таким образом, мутация c.470T>C в гене *CHEK2*

не связана с повышенным риском развития РМЖ. Для подтверждения данного предположения требуются дальнейшие исследования.

У 3 больных РМЖ с КПНЗ (0,4%) были выявлены по две гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* (таблица 19).

Таблица 19. Двойная гетерозиготность по мутациям в гене *CHEK2* в группе больных РМЖ с КПНЗ (метод NGS)

Пациент	Мутация
1	c.1100delC / c.470T>C
2	c.444+1G>A / c.470T>C
3	c.444+1G>A / c.470T>C

У 4 больных РМЖ с КПНЗ – носителей мутации c.470T>C в гене *CHEK2* (0,5%) были обнаружены мутации в генах *BRCA1/2* (таблица 20).

Таблица 20. Двойная и тройная гетерозиготность по мутациям в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* в группе больных РМЖ с КПНЗ (методы ПЦР и NGS)

Пациент	Мутация (ген)
1	c.8002A>T (<i>BRCA2</i>) / c.470T>C (<i>CHEK2</i>)
2	c.6997_6998insT (<i>BRCA2</i>) / c.470T>C (<i>CHEK2</i>)
3	c.3607C>T (<i>BRCA1</i>) / c.470T>C (<i>CHEK2</i>)
4	c.2080delA (<i>BRCA1</i>) / c.7254_7255delAG (<i>BRCA2</i>) / c.470T>C (<i>CHEK2</i>)

Таким образом, частота распространенных в российской популяции мутаций c.1100delC и c.441+1G>A в гене *CHEK2* в обследованной группе больных РМЖ составила 0,4% и 0,3% соответственно. При этом, в отобранной по КПНЗ группе они встречаются с равной частотой - 0,9%. Учитывая полученные данные, а также имеющиеся в литературе сведения о достаточно высоком риске развития РМЖ у носителей мутаций c.1100delC и c.441+1G>A, можно предположить, что 1,8 % больных с КПНЗ из обследованной группы имеют наследственный РМЖ, ассоциированный с

мутациями в гене *CHEK2*. Высокая частота встречаемости мутации с.470T>C (5,4%) в группе с КПНЗ, а также противоречивые литературные данные о ее роли в развитии РМЖ, не позволяют делать вывод о наследственном характере заболевания у больных с данной мутацией в гене *CHEK2*.

Молекулярно-генетическое исследование определение мутации генов *BRCA* методом ПЦР в реальном времени проведено 1213 больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы (ДЗМЖ). В результате выявлено, что частота распространенных в российской популяции мутаций 5382insC, 300T>G и 185delAG в гене *BRCA1* в обследованной группе больных с ДЗМЖ составила 0,6%. В спектре выявленных мутаций преобладал генетический вариант 5382insC, для данного варианта среди выявленных мутаций составила 71,4%. В гене *BRCA2* мутаций не выявлено.

3.3. Анализ клинической характеристики групп

На втором этапе работы, на основании проведенного молекулярно-генетического исследования, были сформированы группы пациентов для дальнейшего анализа: 1 группа- 130 пациентов с диагнозом *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы, 2 группа – 272 пациента с диагнозом спорадический рак молочной железы.

3.3.1. Анализ клинических признаков наследственного заболевания

По результатам проведенного анкетирования, данных клинического и инструментального обследований у 126 (96,9%) из 130 с *BRCA* – ассоциированным РМЖ пациентов выявлены клинические признаки наследственного заболевания (КПНЗ), см таблицу 21

Таблица 21. Характеристика группы больных BRCA-ассоциированным РМЖ с КПНЗ

Характеристика	Число пациентов, чел. (%)
Молодой возраст манифестации заболевания	14 (10,6)
Онкологически отягощенный семейный анамнез	8 (6,1)
ПМЗН (РМЖ/РМЖ или РМЖ/РЯ)	5 (3,8)
Трижды негативный молекулярный подтип опухоли	6 (4,5)
Молодой возраст манифестации заболевания и онкологически отягощенный семейный анамнез	30 (22,7)
Молодой возраст манифестации заболевания и ПМЗН	5 (3,8)
Молодой возраст манифестации заболевания и трижды негативный молекулярный подтип опухоли	10 (7,6)
Онкологически отягощенный семейный анамнез и ПМЗН	5 (3,8)
Онкологически отягощенный семейный анамнез и трижды негативный молекулярный подтип опухоли	4 (3)
ПМЗН и трижды негативный молекулярный подтип опухоли	1 (0,8)
Молодой возраст манифестации заболевания, онкологически отягощенный семейный анамнез и ПМЗН	21 (15,9)
Молодой возраст манифестации заболевания, онкологически отягощенный семейный анамнез и трижды негативный молекулярный подтип опухоли	15 (11,4)
Молодой возраст манифестации заболевания, онкологически отягощенный семейный анамнез, ПМЗН и трижды негативный молекулярный подтип опухоли	2 (1,5)
Всего	126 (95,5)

У 6 больных, имеющих BRCA-ассоциированный РМЖ (4,6%), отсутствовали КПНЗ. У 5 из них (3,8%) была выявлена мутация 5382insC, у одного (0,8%) – мутация 185delAG. Данный факт может быть объяснен либо плохой осведомленностью пациентов о наличии родственников с онкологическими заболеваниями, либо возникновением данных мутаций *de novo*.

3.3.2. Клинико-морфологическая характеристика групп

Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (6 Edition AJCC, 2002 г.). Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22. Распределение пациентов групп по стадиям заболевания

Стадия	Число BRCA-ассоц. РМЖ n (%)	Число спорадический РМЖ n (%)
Стадия 0 (TisN0M0)	1 (0,7)	0
Стадия I (T1N0M0)	75 (57,7)	59 (21,7)
Стадия IIa (T2N0M0, T1N1M0)	21 (16,2)	80 (29,4)
Стадия IIb (T3N0M0, T2N1M0)	11 (8,5)	61 (22,4)
Стадия IIIa (T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0)	7 (5,4)	18 (6,6)
Стадия IIIb (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)	11 (8,5)	19 (6,9)
Стадия IIIc (Тлюбая N3M0)	2 (1,5)	27 (10)
Стадия IV (Тлюбая Nлюбая M1)	2 (1,5)	8 (2,9)
Всего	130 (100)	272 (100)

Из таблицы видно, что в группе BRCA – ассоциированного рака молочной железы отмечается преобладание I стадии заболевания (57,7%), в отличие от группы СРМЖ, где отмечено преобладание 2 стадии заболевания (51,8%). Данный факт может свидетельствовать о том, что большая часть пациентов данной группы имела отягощенный семейный анамнез (65%) и это явилось предпосылкой к прохождению регулярных обследований молочных желез. Также пациенты данной группы имеют более молодой возраст на момент манифестации заболевания, в сравнении с группой спорадического

рака, и, видимо, имеют хорошую информированность о важности проведения скрининговых обследований и высокую мотивированность здорового образа жизни.

При патоморфологическом исследовании опухолей во всех группах отмечено преобладание инфильтративного протокового рака (89%). В группе BRCA – ассоциированного РМЖ доля инфильтративного протокового рака составила 86%. Данные о гистологическом строении опухолей пациенток группы BRCA – ассоциированного РМЖ на рисунке 3

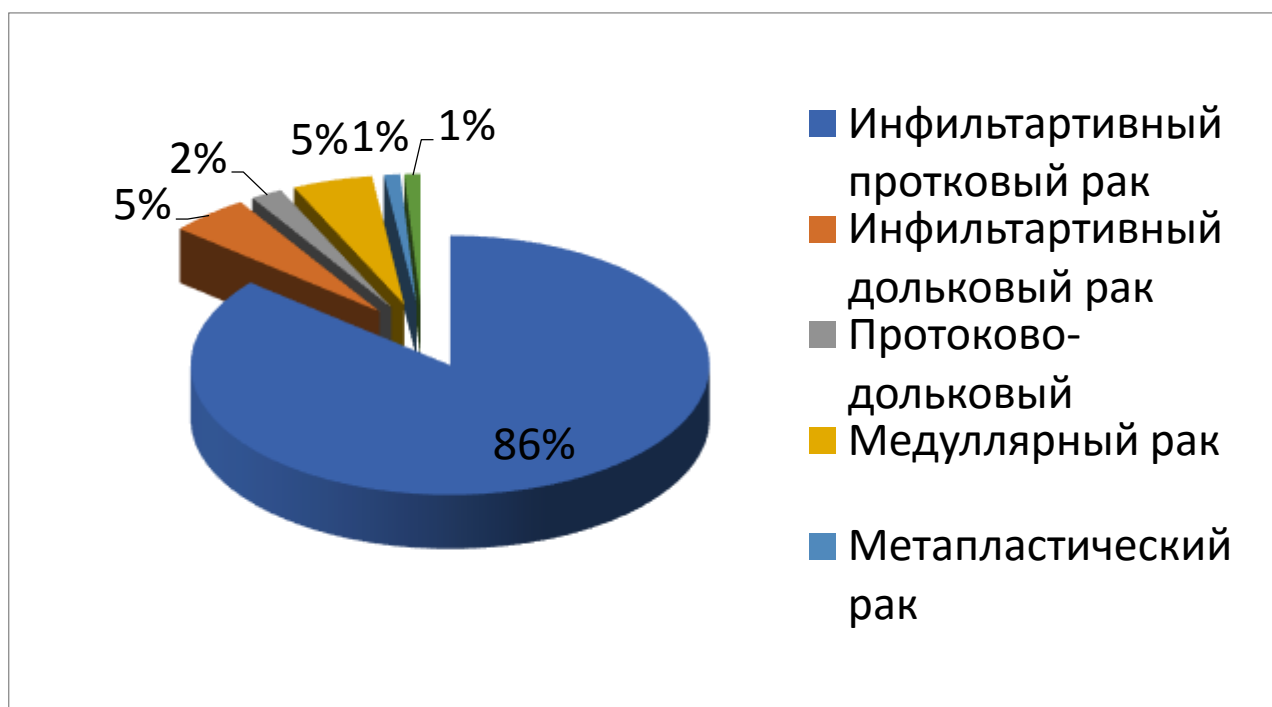


Рисунок 3. Гистологическом строении опухолей пациенток группы BRCA – ассоциированного РМЖ (n=130).

В большинстве случаев во всех группах опухоль характеризовалась 2 степенью злокачественности n= 309 (76,9%), при этом 85 (65,3%) пациенток были с BRCA – ассоциированным РМЖ. В 89 (22,1%) случаях выявлена третья степени злокачественности, при этом 45 (34,6%) пациенток были из группы BRCA – ассоциированного РМЖ. Первая степень злокачественности выявлена в 4 случая спорадического рака молочной железы.

Согласно гормональному статусу, индексу пролиферации и наличию амплификации гена HER 2 neu, опухоли были разделены на биологические подтипы, данные представлены в таблице 23.

Таблица 23. Распределение пациентов групп по биологическому подтипу опухоли (n=402)

Подтип опухоли	BRCA-ассоц. РМЖ n (%)	Спорад.РМЖ n (%)
Люминальный А	23 (17,7%)	39 (14,3%)
Люминальный В	48 (36,9%)	94 (34,4%)
Трижды негативный рак	50 (38,5%)	69 (25,3%)
Her + вариант	9 (6,9%)	70 (25,6%)
Всего	130 (100%)	272 (100%)

Нами выявлено, что в группе BRCA – ассоциированного рака преобладала трижды негативная форма рака молочной железы (38,5%). Однако, также достаточно высокий процент составили больные с люминальным В подтипом опухоли (36,9%). Наши данные несколько отличаются с данными предыдущих исследований, где отмечается более выраженное преобладание трижды негативной формы рака молочной железы (авторы) В группе спорадического РМЖ отмечено преобладание люминального В подтипа опухоли (34,4%).

3.4. Анализ безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене BRCA

В ходе работы выполнен сравнительный анализ безрецидивной и общей выживаемости больных BRCA – ассоциированным и спорадическим РМЖ.

При анализе показателей безрецидивной выживаемости не отмечено статистически значимых отличий у больных BRCA – ассоциированным и больных спорадическим РМЖ, ($p=0,06$), см. рисунок 4.

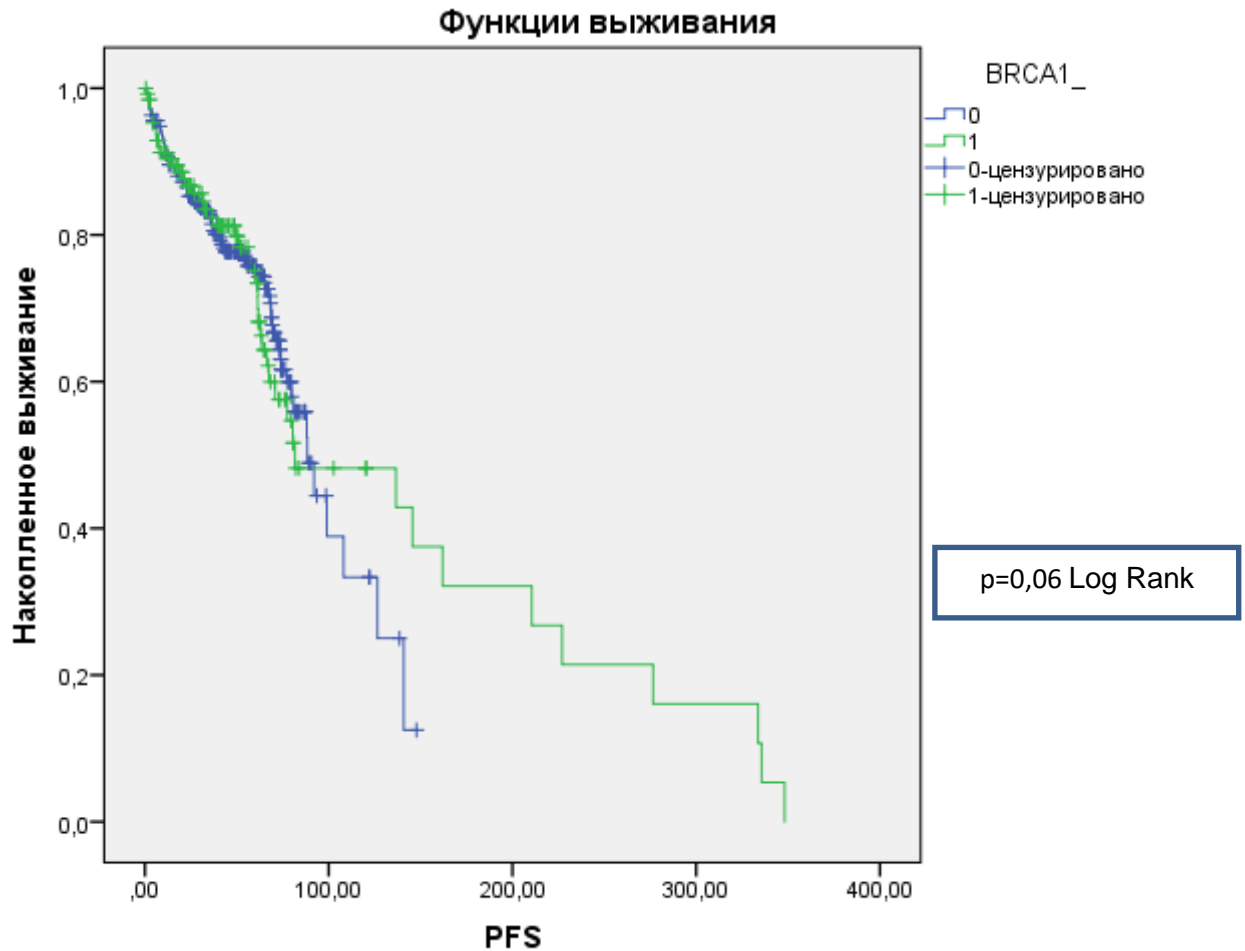


Рисунок 4. Показатели безрецидивной выживаемости (n=402)

Из графика видно, что отмечается тенденция к повышению показателя безрецидивной выживаемости у пациентов BRCA – ассоциированным РМЖ, несмотря на статистически недостоверные данные.

Анализ общей 5-ти - и 10-тилетней выживаемости выявил статистически значимые различия в данных группах

Так показатели 5-летней общей выживаемости составили 95 % и 86% и 10-летней общей выживаемости 85% и 66% соответственно (p=0,017). Рис.5

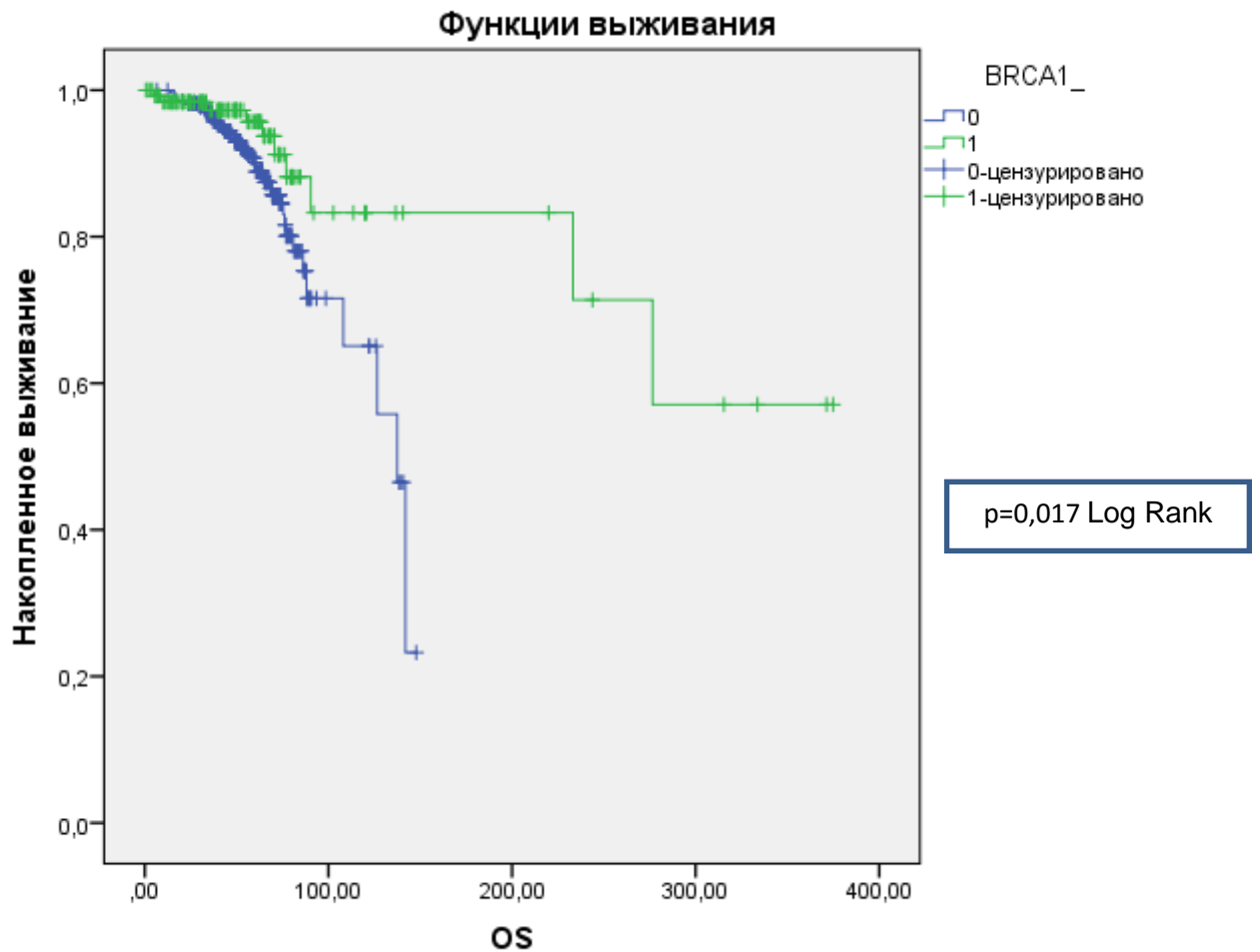


Рисунок 5. Показатели общей выживаемости (n=402)

Несомненно, показатели выживаемости зависят от биологического подтипа опухоли. Нами проведен анализ безрецидивной и отдаленной выживаемости в зависимости от этого фактора (безотносительно проведенному лечению). Выявлено, что в общей группе статистически достоверно высокий показатель общей выживаемости в пациентов с люминальным А подтипом. См рис.6.

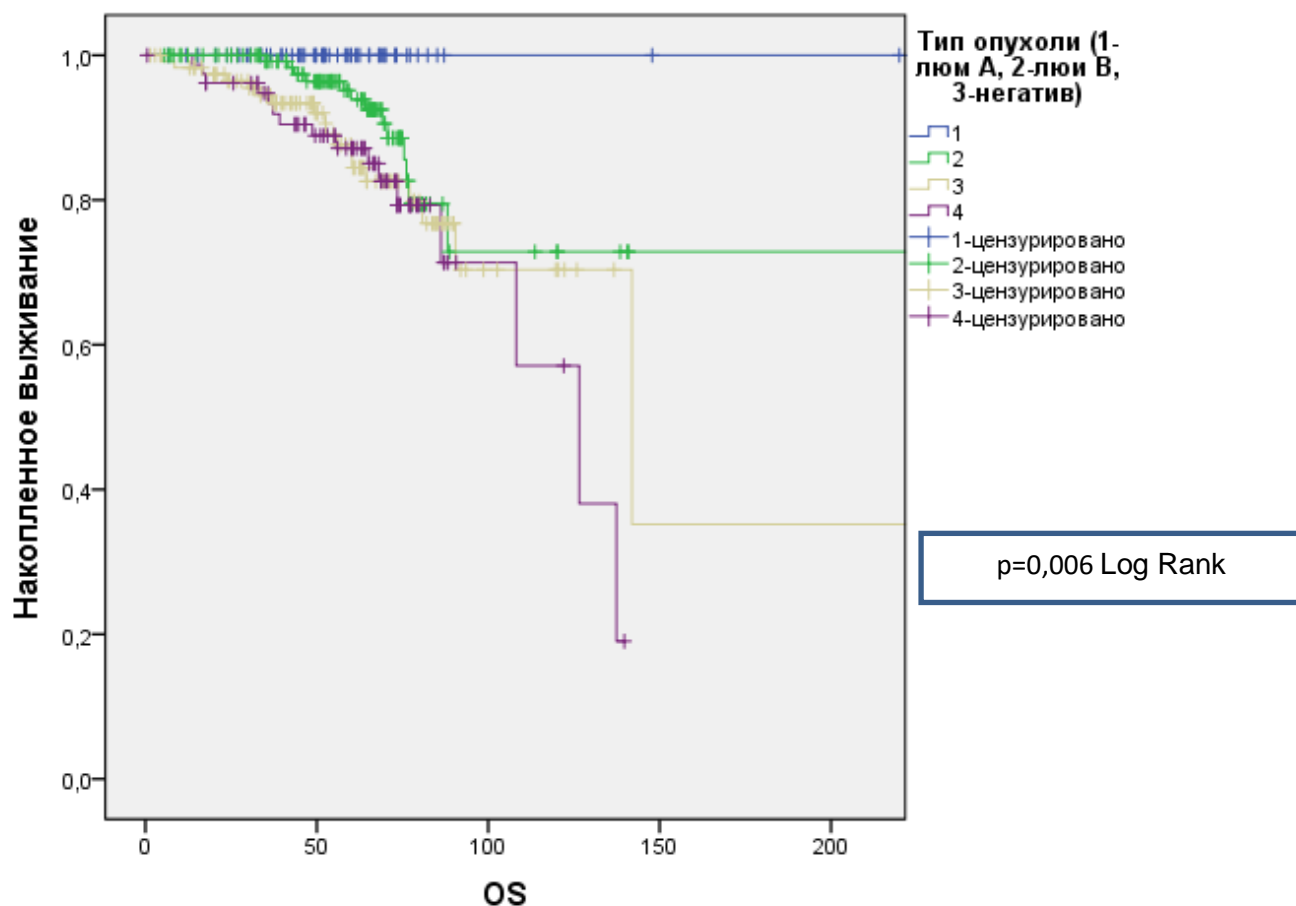


Рисунок 6. Общая выживаемость в зависимости от биологического подтипа опухоли, общая группа (n=402)

Согласно приведенному графику, общая выживаемость достоверно выше в группе пациентов с люминальным А подтипом опухоли ($p = 0,0006$). При анализе 5-ти и 10-тилетней выживаемости у пациентов с люминальным А подтипом опухоли, показатель достигает 100%

Однако, введя в анализ такой фактор, как наличие мутации гена BRCA, выявлено, что в группе BRCA – ассоциированного рака молочной железы, подтип опухоли не влияет на показатели безрецидивной и общей выживаемости, достоверных различий не выявлено ($p=0,705$, $p=0,401$), см. рис. 7 - 10.

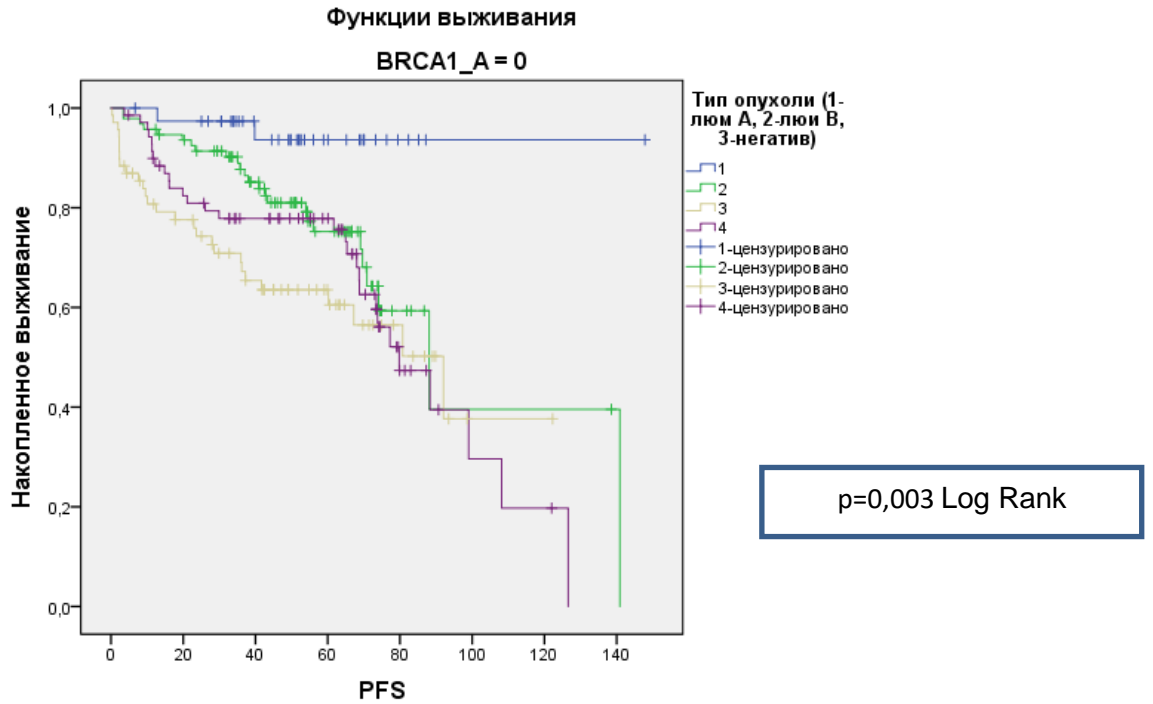


Рисунок 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа опухоли. Группа спорадического рака (n=272)

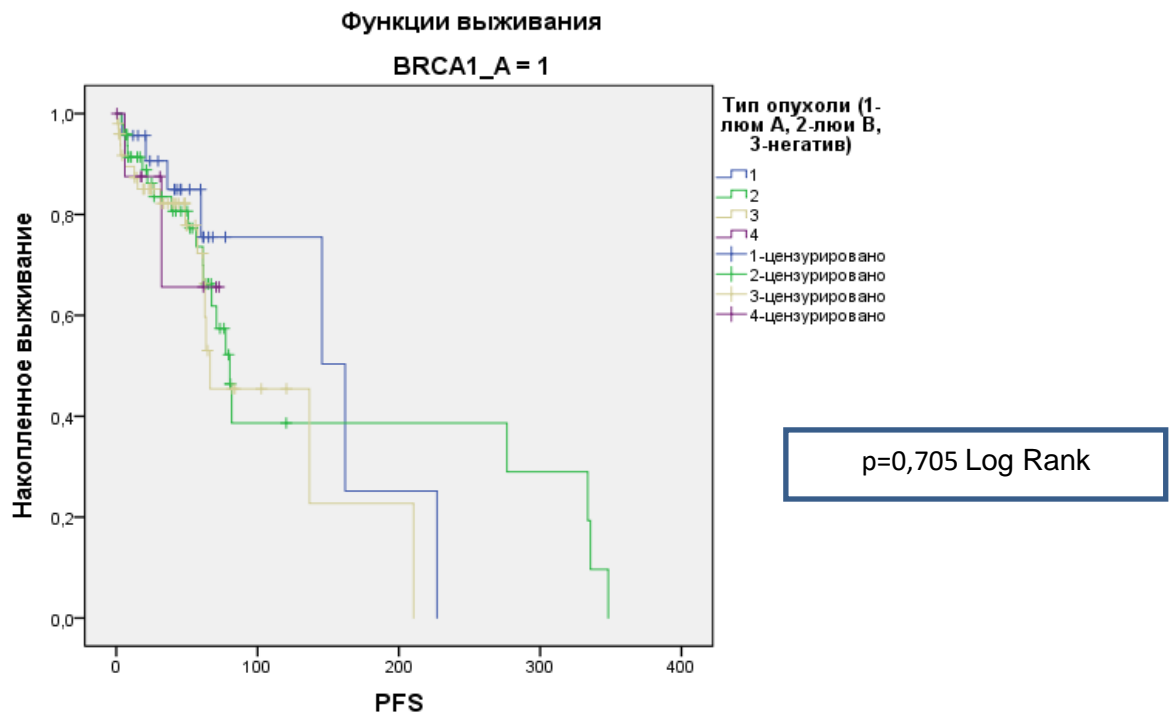


Рисунок 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа опухоли. Группа BRCA – ассоциированного рака (n=130)

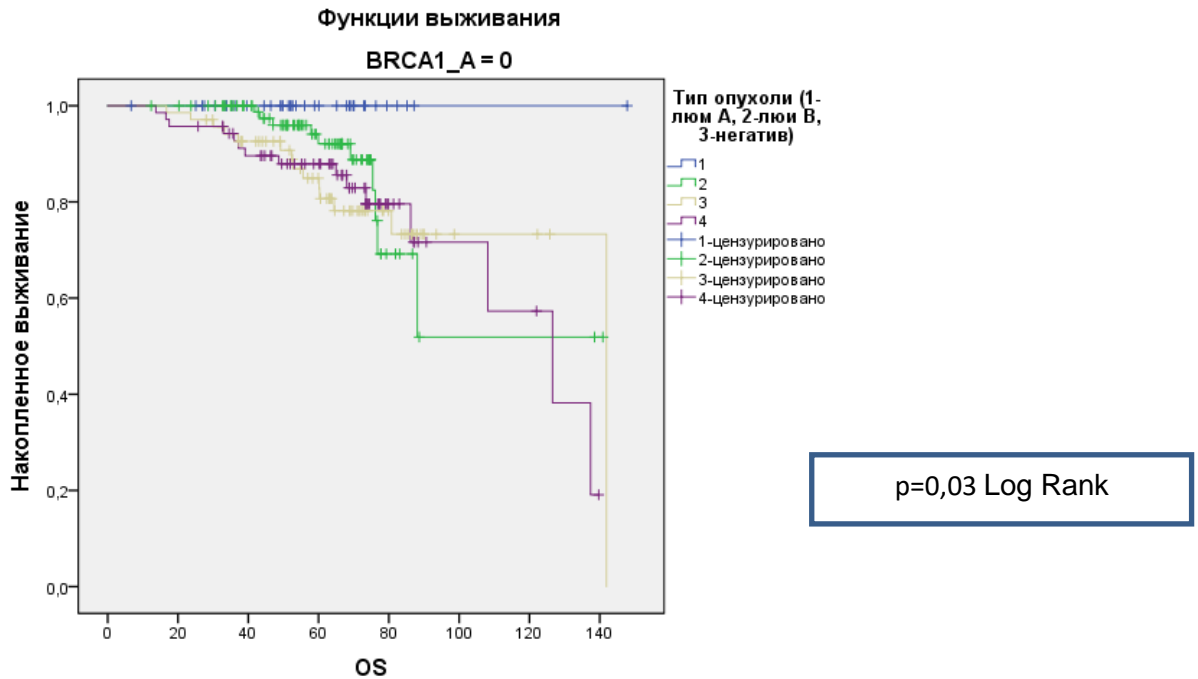


Рисунок 9. Общая выживаемость в зависимости от типа опухоли.
Группа спорадического рака (n=272)

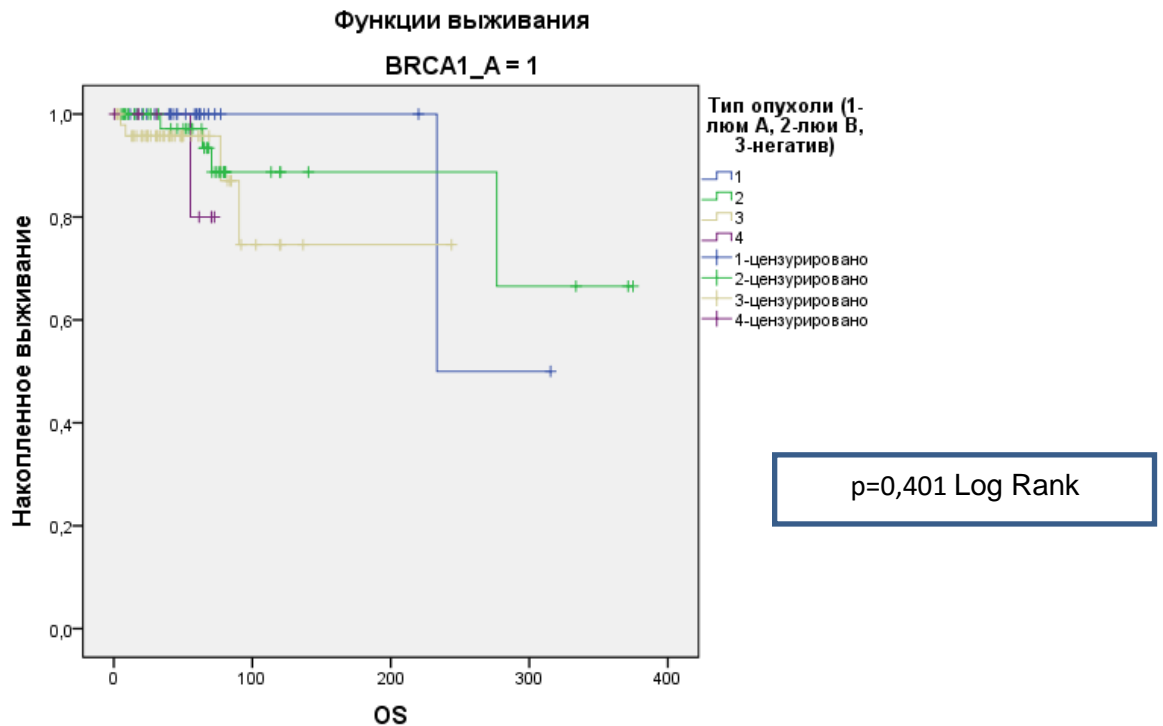


Рисунок 10. Общая выживаемость в зависимости от типа опухоли.
Группа BRCA – ассоциированного рака (n=130)

3.5. Проверка однородности групп

При детальном анализе статистической проверки регрессии двух независимых выборок (пациенты с диагнозом BRCA- ассоциированный рак молочной железы и пациенты спорадического рака молочной железы) нами использовался F-критерий Фишера. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24. Данные проверки регрессии двух независимых выборок (n=130 и n=272).

	F	p	t	p (двухсторонняя)	95% доверительный интервал для разности	
					Нижняя	Верхняя
Гистологический вариант опухоли	11,864	0,001	2,136	0,034	0,0113	0,2842
			2,011	0,048	0,0014	0,2941
Неoadьювантная ПХТ	2,506	0,114	0,753	0,452	-0,063	0,142
			0,758	0,449	-0,063	0,141
Степень злокачественности	45,418	0,000	-4,415	0,000	-0,2877	-0,1104
			-4,128	0,000	-0,2942	-0,1040
Биологический подтип опухоли	11,252	0,001	2,700	0,007	0,076	0,482
			2,877	0,004	0,088	0,470
Адьювантная ПХТ	12,973	0,000	-1,714	0,087	-0,153	0,010
			-1,814	0,071	-0,148	0,006
Вид адьювантной ПХТ	0,001	0,975	0,677	0,499	-0,202	0,415
			0,684	0,494	-0,200	0,412
ЛТ	4,546	0,034	1,371	0,171	-0,031	0,176
			1,361	0,175	-0,032	0,177
Гормонотерапия	7,794	0,005	1,580	0,115	-0,020	0,181
			1,553	0,122	-0,022	0,183
проф. Мастэктомия	718,525	0,000	-9,206	0,000	-0,289	-0,188
			-6,356	0,000	-0,313	-0,164
Mts в лимфоузлах	7,922	0,005	2,440	0,015	0,0251	0,2337
			2,455	0,015	0,0256	0,2332

По результатам проведенного сравнения (F-критерий Фишера) выборочных дисперсий двух выделенных подгрупп выявлено, что подгруппы сопоставимы по: гистологическому варианту опухоли ($p=0,0001$), степени злокачественности ($p=0,0000$), биологическому подтипу опухоли ($p=0,001$),

наличию метастазов в лимфатических узлах ($p=0,005$), проведению адьювантной полихимиотерапии ($p=0,000$), проведению лучевой терапии ($p=0,034$), проведению адьювантной гормональной терапии ($p=0,005$), выполнению профилактической мастэктомии ($p=0,000$).

3.6. Результаты неоадьювантного лечения

3.6.1. Сравнительная оценка результатов неоадьювантной химиотерапии у больных BRCA - ассоциированным РМЖ и спорадическим РМЖ

В работе выполнена оценка результатов неоадьювантной химиотерапии стандартными схемами у больных BRCA – ассоциированным и спорадическим раком молочной железы.

Среди больных РМЖ, ассоциированным с герминальными мутациями генов BRCA неоадьювантную химиотерапию получили 47 пациентов (36,1%). Из них: антрациклинсодержащую химиотерапию получили 37 (78,7%) больных, такасаны в сочетании с препаратами платины (ТС) - 7 (14,8%) больных, таксаны в сочетании с препаратами антрациклинового ряда (ТА) - 3 (6,4%) больных.

В группе спорадического рака неоадьювантную химиотерапию получили 108 человек, что составило 39,7%. Антрациклинсодержащие схемы (FAC, FEC, CAF, AC, EC) были использованы у большинства больных - 102 (94,5%), у 3 пациентов в схему неоадьювантной ПХТ были включены препараты таксанового ряда в сочетании с препаратами платины (паклитаксел + карбоплатин), и у 2 больных РМЖ схема неоПХТ включала препараты антрациклинового ряда в сочетании с таксанами. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25. Характеристики больных РМЖ, прошедших неоадьювантную химиотерапию (n=155)

Схема ПХТ	Тип опухоли			
	BRCA – ассоциированный РМЖ (n=47)			
	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)
	Спорадический рак молочной железы (n=108)			
	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)

При сравнении частоты общего объективного ответа показатель оказался выше в группе больных с герминальными мутациями по сравнению

с группой СРМЖ. Частота общего объективного ответа (OR) равнялась 70,2% (у 33 из 47 больных) при НРМЖ и 58,3 % (63 из 108 больной) при СРМЖ соответственно. При этом различия оказались достоверны ($p = 0,0017$).

Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при BRCA - ассоциированном раке была выше по сравнению с СРМЖ – 10,6 % (у 5 из 47 больных) и 2,8 % (3 из 108 больной), выявлены достоверные различия ($p = 0,0027$). Отмечена высокая эффективность (степень патоморфоза 3-4) применения антрациклинов в неоадьювантном режиме (12,8%) в группе наследственного рака молочной железы. В 14.9% случаев отмечена высокая эффективность (степень патоморфоза 3-4) при применении схемы химиотерапии таксанами в сочетании с препаратами платины.

В ходе исследования проведено сравнение непосредственных результатов различных схем неоадьювантной химиотерапии у больных BRCA- ассоциированным и спорадическим РМЖ. У больных BRCA- ассоциированным клинический ответ (OR) при использовании антрациклинсодержащих схем составил 64,9% % (у 24 из 37 больных), из них у 2 больных отмечен полный патоморфологический регресс; таксаны в сочетании с препаратами платины – 100 % (у 7 из 7 больных), из них у 3 больных отмечен полный патоморфологический регресс; и режима таксаны в сочетании с препаратами антрациклинового ряда – 33,3 % (у 1 из 3 больных); соответственно.

При сравнении у пациентов BRCA- ассоциированным РМЖ, получавших в неоадьювантном режиме антрациклинсодержащие препараты и препараты платины различия в результатах клинического ответа оказались значимыми ($p=0.043$).

У больных спорадическим РМЖ полный клинический ответ (OR) при использовании антрациклинсодержащих схем составил 93,7% % (у 59 из 63 больных), из них у 3 больных отмечен полный патоморфологический

регресс; таксаны в сочетании с препаратами платины – 100 % (у 4 из 4 больных), у пациентов со схемами таксаны в сочетании с препаратами антрациклинового ряда – у 2 из 2 больных клинический ответ не выявлен, также у них отмечен патоморфоз 1 степени при патоморфологическом исследовании операционного материала, статистических различий не выявлено ($p=0,07$).

Анализируя биологический подтип опухоли пациентов BCRA – ассоциированного рака ответивших полным клиническим ответом с группе ТС установлено, что у 5 из 7 пациентов имели тринегативный подтип опухоли, у 3 из них отмечен полный патоморфологический регресс. В группе антрациклинсожержащих схем с полным клиническим ответом (24) было следующее распределение: 1 (4,2%) пациент с люминальным А подтипом, 9 (27,9%) пациентов с люминальным В подтипом, 12 (50%) пациентов с тринегативным подтипом опухоли и 2 (8,4%) с HER+ подтипом опухоли (ЭР+, ПР+ и ЭР-, ПР-). Полный патоморфологический регресс выявлен у 2 пациентов с тринегативным подтипом опухоли данной группы.

При анализе биологических подтипов опухоли пациентов спорадического РМЖ ответивших полным клиническим ответом (59) выявлено, что 3 (5,1%) пациент имели люминальным А подтип опухоли, 23 (38,9%) пациентов с люминальным В подтипом, 14 (23,7%) пациентов с тринегативным подтипом опухоли и 19 (23,2%) с HER+ подтипом опухоли (11- ЭР+, ПР+ ; 8 - ЭР-, ПР-). Полный патоморфологический регресс выявлен у 2 пациентов с люминальным В подтипом и 1 пациента с тринегативным подтипом опухоли. В группе ТС спорадического РМЖ установлено, что 2 из 4 пациентов имели тринегативный подтип опухоли, и 2 пациента были с HER+ подтипом опухоли ЭР-, ПР-. Еще раз скажем, что полного патоморфологического регресса у пациентов, с данной схемой неоПХТ не было.

Таким образом, подводя итог, при мутациях в гене BRCA1 общий объективный ответ (OR) после неoadьювантной химиотерапии составил 70,2% случаев (у 33 из 47 больной). Полный клинический ответ достигнут у всех пациентов (7 из 7, 100%) в группе пациентов получавших в неoadьювантном режиме таксаны в сочетании с препаратами платины и 64,9% (у 24 из 37 больных), при использовании антрациклиновых схем. Полный патоморфологический регресс (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ был достигнут в 10,6 % случаев (у 5 из 47 больной), из них у 2 больных – после антрациклинсодержащих схем, у 3 больного – после препаратов платины ($p=0,043$)., все эти больные имели тринегативный подтип опухоли. Таким образом, при BRCA1-ассоциированном РМЖ наибольшая эффективность отмечена после неoadьювантной химиотерапии содержащий препараты группы препаратами группы платины и антрациклинсодержащей химиотерапии.

3.6.2. Анализ отдаленных результатов лечения при проведении неoadьювантной химиотерапии

При анализе отдаленных результатов лечения больных при проведении неoadьювантной ПХТ показатель безрецидивной выживаемости оказался выше у больных с РМЖ, ассоциированном с мутацией в гене *BRCA* в отличие от больных со спорадической формой, однако, данные статистически недостоверны ($p= 0,3$), см рисунок 11.

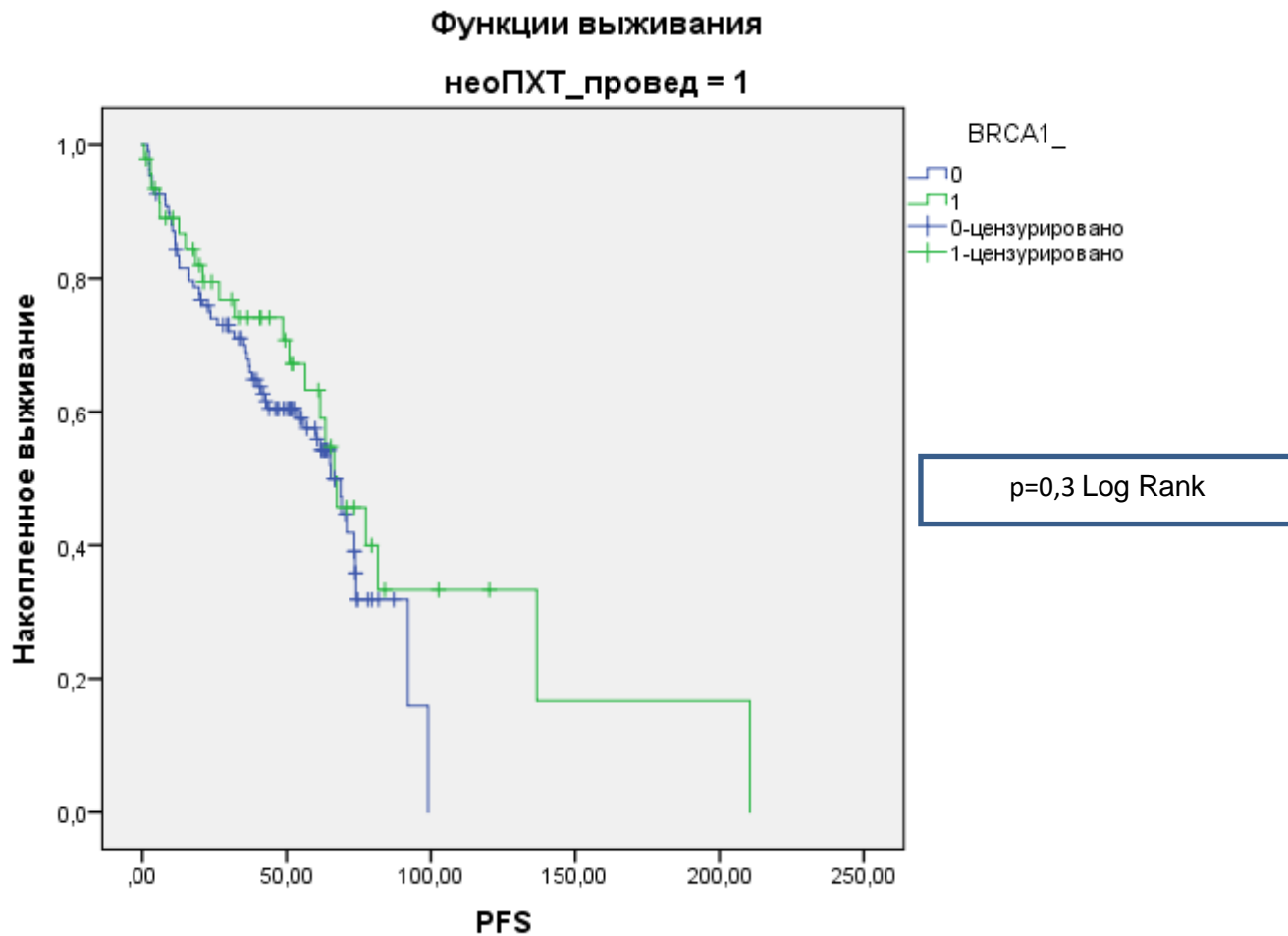


Рисунок 11. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от проведения неoadьювантной ПХТ (n=155)

При анализе показателя общей выживаемости отмечено также, что данный показатель был также статистически значимо выше у больных с BRCA - ассоциированным, в отличие от больных со спорадической формой РМЖ. Показатели общей 7-милетней выживаемости у пациентов группы BRCA – ассоциированного РМЖ составили 78,4%, а у пациентов группы спорадического РМЖ составила 58,4%, данные статистически достоверны ($p = 0,034$), см рис. 12.

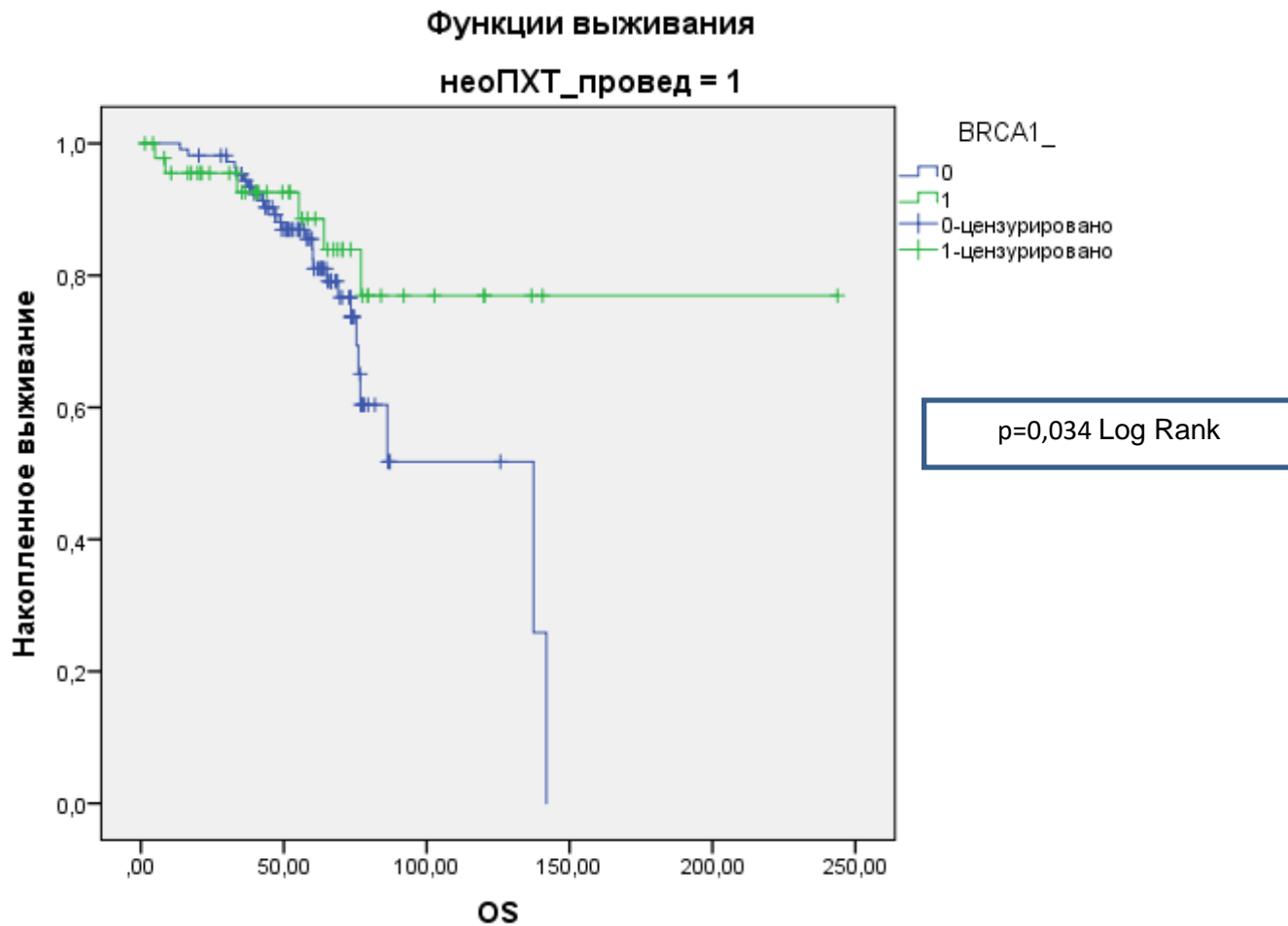


Рисунок 12. Показатели общей выживаемости в зависимости от проведения неoadьювантной ПХТ (n=155)

Тем не менее, весьма интересным представляется дальнейшее исследования в данной области.

3.7. Результаты адьювантного лечения

В проведен анализ отдаленных результатов адьювантной терапии (гормональной терапии и химиотерапии) больных с BRCA-ассоциированным и спорадическим раком молочной железы. Выполнена сравнительная оценка с показателями общей и безрецидивной выживаемости в данных группах.

3.7.1. Анализ применения адъювантной гормональной терапии

Адъювантную эндокринотерапию (тамоксифен 20 мг/сутки или ингибиторы ароматазы) больные с люминальным А и В подтипом опухоли, а также гормональнозависимого HER+ подтипа опухоли в группах BRCA-ассоциированного и спорадического РМЖ получали на протяжении 5-7 лет после хирургического лечения или по окончании адъювантной химиотерапии.

Адъювантная гормональная терапия проведена 76 (58,4%) больным BRCA – ассоциированным раком молочной железы и 183 (67,2%) больным спорадическим раком молочной железы. В группе BRCA – ассоциированного рака молочной железы отмечалось преобладание препаратов антагонистов эстрогенов (Тамоксифен) 55,3% (36,9%) и сочетание препаратов антагонистов эстрогенов (Тамоксифен) с препаратами аналогами гонадотропин-релизинг гормона (Золадекс) 38,2% (14,8%). Назначение препаратов аналогов гонадотропин-релизинг гормона и антагонистов эстрогенов обусловлено более молодым возрастом пациентов группы BRCA – ассоциированного рака и сохраненной у них менструальной функцией.

При оценке отдаленных результатов адъювантной эндокринотерапии больных BRCA1- ассоциированного РМЖ не отмечено статистически значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости ($p=0,07$), однако показатели общей выживаемости достоверно выше у пациентов получавших гормональную терапию в адъювантном режиме ($p=0,013$). Рис. 13.

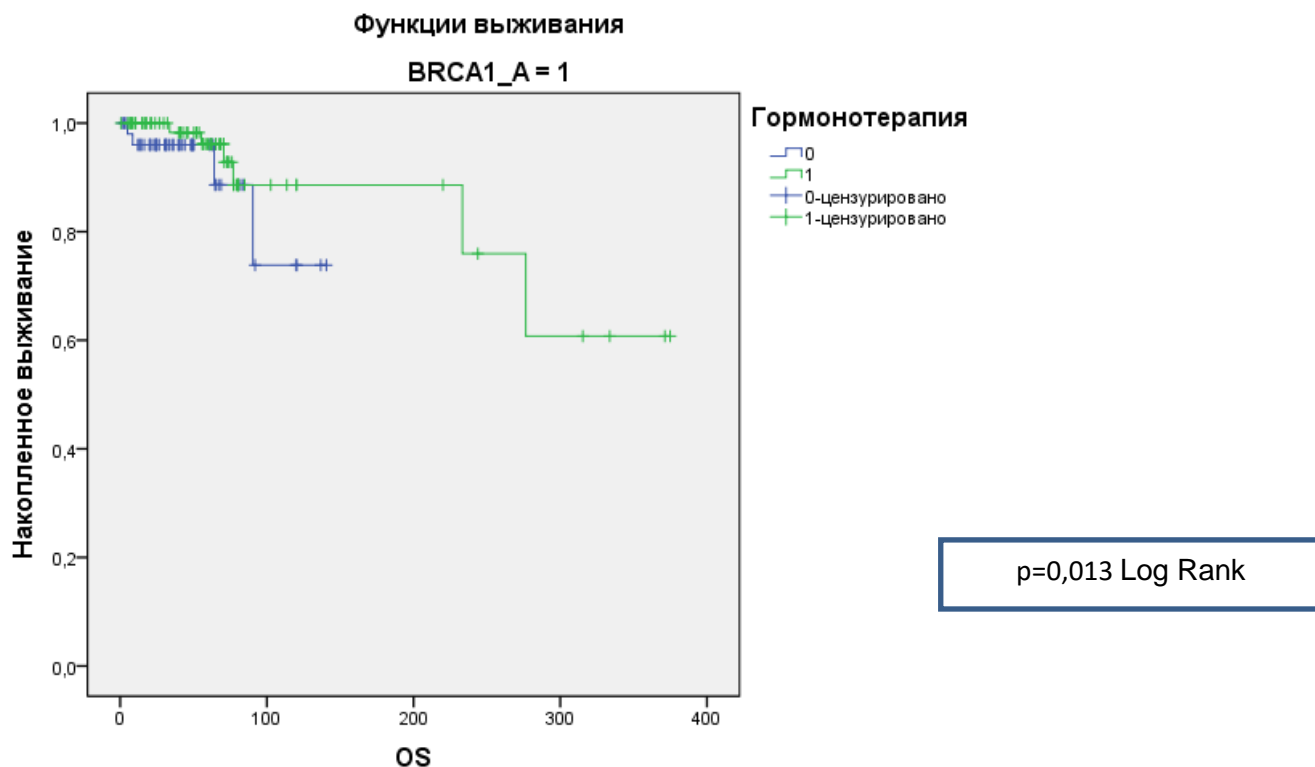


Рисунок 13. Общая выживаемость в зависимости от ГТ.

Группа BRCA- ассоциированного рака (n=130)

3.7.2. Анализ применения адъювантной химиотерапии

Адъювантная химиотерапии проведена 111 пациентам группы BRCA - ассоциированного рака, и 215 пациентом спорадического рака молочной железы. Лечение проводилось по следующим схемам: FAC, FEC, CAF, EC, AC, AT, TAC, CMF. Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26. Распределение пациентов в зависимости от применения схем адъювантной химиотерапии (327)

Схемы аПХТ	BRCA РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
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%)

Во всех группах отмечено преобладание применения антрациклинсодержащих схем: 47,7% (53 из 111) BRCA – ассоциированного рака, и 42,8% (92 из 215) спорадического рака молочной железы.

Был проведен анализ применения схем полихимиотерапии в зависимости от биологического подтипа. Выявлено преобладание применения антрациклинсодержащих схем в группах при люминальном А и В подтипах. При люминальном А подтипе в группе BRCA – ассоциированного рака применение препаратов антрациклинового ряда составило 39,1 % (9 из 23), и 30,8% (12 из 39) при спорадическом РМЖ. При люминальном В подтипе в группе BRCA – ассоциированного рака применение антрациклиновых схем было в 70,8 % (34 из 48) и 42,8% (52 из 94) при спорадическом РМЖ. Данные представлены в таблицах 27,28.

Таблица 27. Распределение пациентов с люминальным А подтипом опухоли в зависимости от применения схем адьювантной химиотерапии

Схемы аПХТ	BRCA РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
Антрациклины	9 (39,1%)	12 (30,8%)
Гормонотерапия	10 (43,4%)	27 (69,2%)
Таксаны +Препараты Платины	1 (4,3%)	0
CMF	1 (4,3%)	0
аПХТ	23 (100%)	39 (100%)

Таблица 28. Распределение пациентов с люминальным В подтипом опухоли в зависимости от применения схем адьювантной химиотерапии

Схемы аПХТ	BRCA РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
Антрациклины	34 (70,8%)	52 (55,3%)
Таксаны	0	5 (5,3%)
Антрациклины+ Таксаны	0	9 (9,6%)
Таксаны +Препараты Платины	3 (6,25%)	6 (6,4%)
CMF	11 (22,9%)	2 (2,1%)
Гормонотерапия	0	20 (21,2%)
аПХТ	48 (100%)	94 (100%)

При трижды негативной форме рака молочной железы отмечалось преобладание схем, содержащих таксаны в сочетании с препаратами платины (45,8% и 56,5% соответственно), См. таблицу 29.

Таблица 29. Распределение пациентов с трижды негативным подтипом опухоли в зависимости от применения схем адьювантной химиотерапии

Схемы аПХТ	BRCA РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
Антрациклины	15 (31,2%)	15 (21,7%)
Таксаны	1 (2,1%)	5 (7,2%)
Антрациклины+ Таксаны	10 (20,8%)	6 (8,7%)
Таксаны +Препараты Платины	22 (45,8%)	39 (56,5%)
CMF	0	4 (5,8%)
аПХТ	48 (100%)	69 (100%)

Анализируя применение схем полихимиотерапии при HER+ подтипе нами выявлено преобладание схем АТ (до 55,6%). Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30. Распределение пациентов с HER+ подтипом опухоли в зависимости от применения схем адъювантной химиотерапии

Схемы аПХТ	BRCA РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
Антрациклины	2 (22,2%)	16 (22,9%)
Таксаны	0	4 (5,7%)
Антрациклины+ Таксаны	5 (55,6%)	35 (50%)
Таксаны +Препараты Платины	2 (22,2%)	6 (8,6%)
CMF	0	3 (4,8%)
+ Гормонотерапия	8 (88,9%)	49 (70%)
аПХТ	9 (100%)	70 (100%)

3.7.3. Анализ безрецидивной и общей выживаемости от проведения адъювантного химиотерапевтического лечения.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от применения адъювантной полихимиотерапии больных группы BRCA – ассоциированного рака и больных группы спорадического рака не получено статистически значимых различий ($p=0.1$), см. рис.14

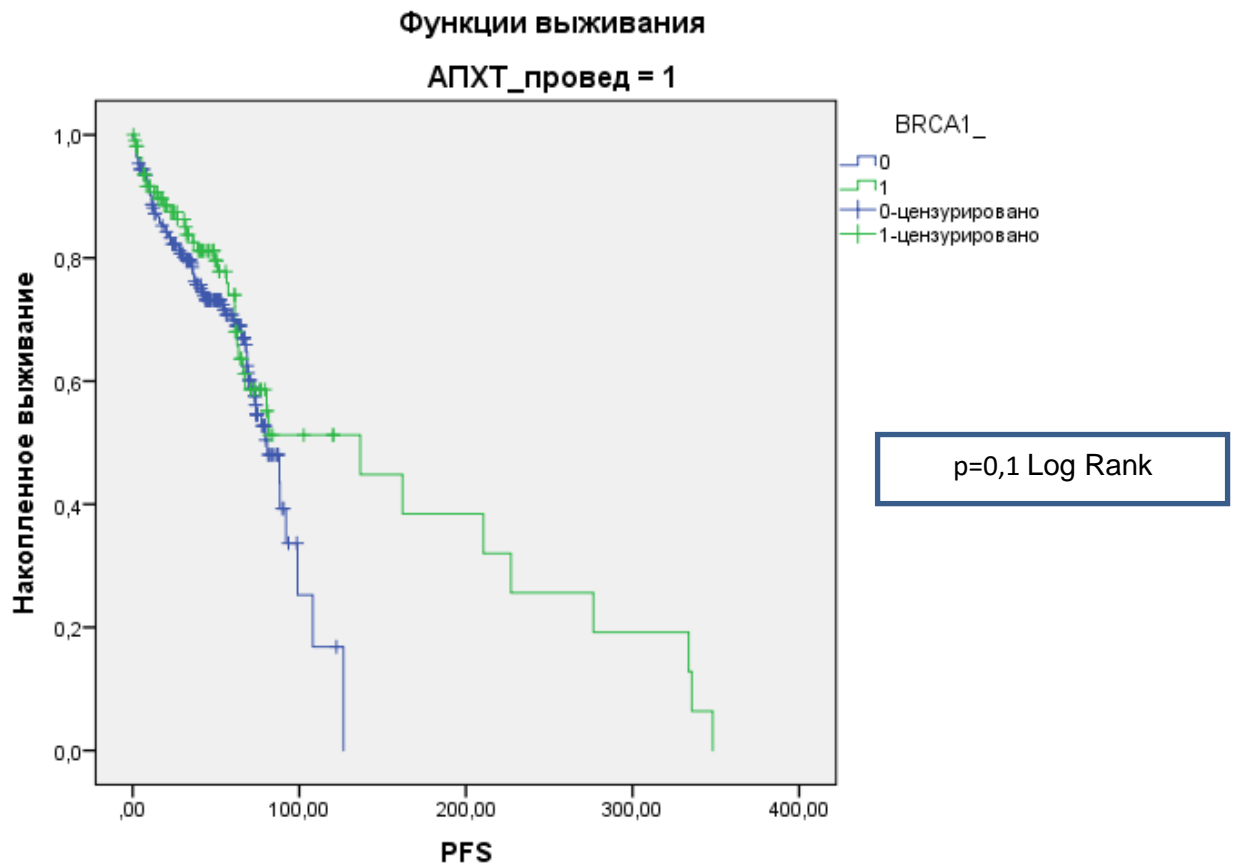


Рисунок 14. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения адъювантной ПХТ, стратифицировано по наличию мутации BRCA. (n=402)

При анализе общей кумулятивной выживаемости в зависимости от проведения адъювантной ПХТ выявлено, что в группе BRCA – ассоциированного рака данный показатель достоверно выше в сравнении с группой спорадического рака ($p=0,005$), см. рис. 15

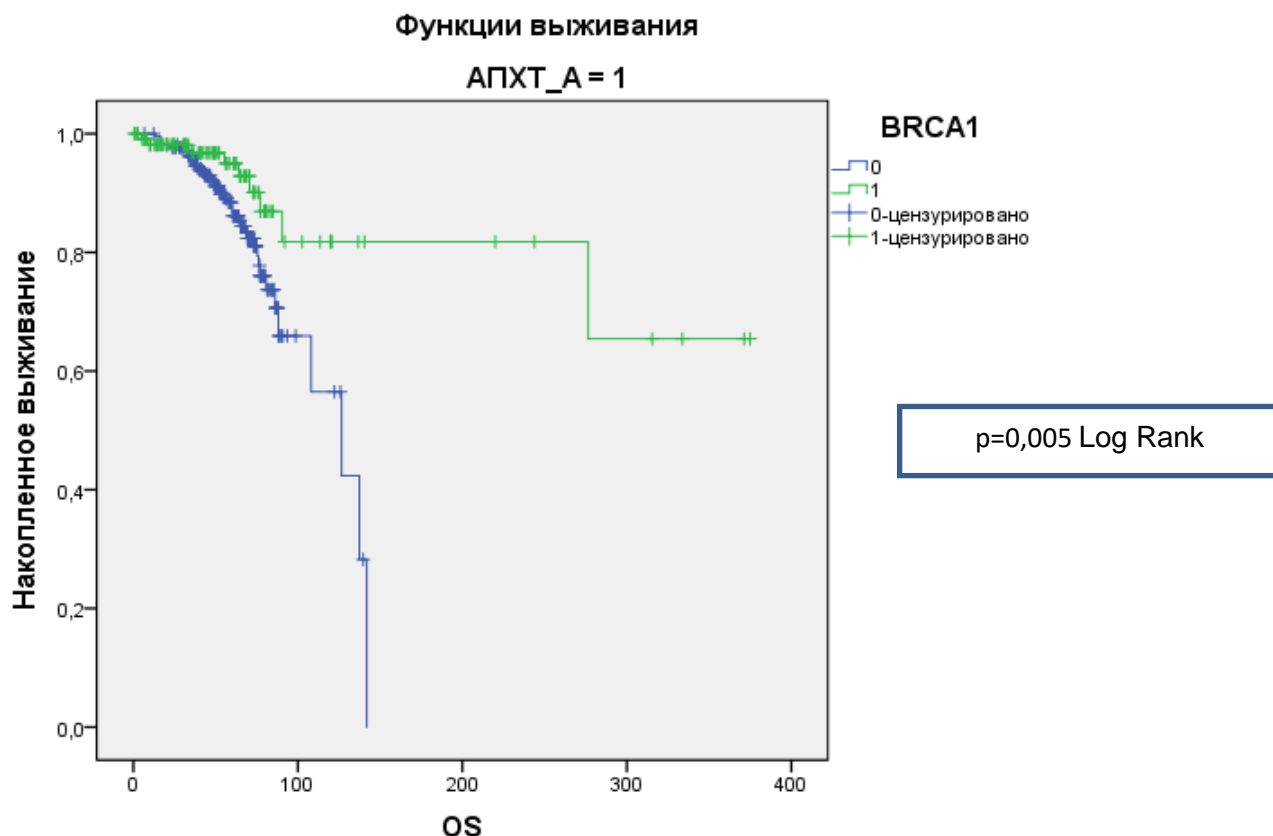


Рисунок 15. Общая выживаемость в зависимости от проведения адьювантной ПХТ, стратифицировано по наличию мутации BRCA. (n=402)

Как видно на рисунке, у больных с BRCA – ассоциированным РМЖ при проведении адьювантной ПХТ показатель общей 7-летней выживаемости составил 90% по сравнению с группой больных спорадического рака молочной железы (76%).

Проведен анализ безрецидивной и отдаленной выживаемости больных BRCA – ассоциированным РМЖ в зависимости от проведенной схемы химиотерапии. При этом выявлено, что в группе BRCA-ассоциированного РМЖ показатель безрецидивной заболеваемости выше у больных которым проводилась химиотерапия, содержащая препараты антрациклинового ряда, в отличие от пациентов, которым проведена химиотерапия препаратами платины в сочетании с таксанами (p=0,038). Статистически достоверные различий в показателях общей выживаемости в

зависимости от проведенных схем адъювантной полихимиотерапии нами на выявлено ($p=0,2$)

В соответствии с полученными в ходе исследования результатами становится очевидно, что, наличие мутаций в генах BRCA1 повышает чувствительность к неадъювантной и адъювантной химиотерапии, что улучшает показатели общей выживаемости в данной группе пациентов, вне зависимости от биологического подтипа опухоли. Наличие мутации – является самостоятельным фактором, определяющим течение заболевания.

3.8. Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение выполнено 402 больным со спорадическим и наследственным раком молочной железы. Объемы хирургического лечения были следующими: радикальная резекция, радикальная мастэктомия по Мадден, варианты кожесохранной мастэктомии. Данные представлены в таблице 31.

Таблица 31. Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства

Тип хирургического вмешательства	BRCA-ассоц. РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
Органосохраняющие операции (радикальная резекция)	9 (6,9%)	34 (12,8%)
Мастэктомия по Мадден	64 (49,2%)	215 (78,7)
Различные варианты кожесохранной мастэктомии с реконструкцией	57 (43,8%)	24 (8,4%)
Всего	130 (100%)	272 (100%)

Виды реконструкции определились согласно стадии заболевания (локализация опухоли и ее близость к кожным покровам), конституциональным особенностям женщины и ее желанием. Для

реконструкции молочной железы использовались как аллопротезы/тканевые расширители, так и собственные ткани женщин. Решение вопроса о сохранении САК исходило из онкологических требований

Анализируя данные видов хирургического вмешательства, следует отметить преобладание кожесохранных мастэктомий с различными видами реконструкции в группе BRCA – ассоциированного рака 43,8% против 8,4% в группе спорадического рака. В большей степени это обусловлено более молодым возрастом пациентов группы, их желанием сохранить свою красоту, быть физически и сексуально привлекательными для партнера.

Мастэктомия по Мадден и радикальная резекция выполнялась по стандартной технике. Объем кровопотери составил в среднем $84 \pm 65,4$ мл.

Осложнения при выполнении радикальных мастэктомий (279) (64+215) составили 2,9% и были следующие: 5- инфицирование лимфы при длительной лимфореке, 3 пациентки - краевой некроз п/о раны.

Кожесохранные мастэктомии имели различия по хирургическому доступу, см таблицу 32.

Таблица 32. Виды хирургического доступа при реконструктивно-пластических операциях на стороне РМЖ

Хирургический доступ	BRCA-ассоц. РМЖ n (%)	Спорад. РМЖ n (%)
по субмаммарной складке	22 (38,6)	9 (39,1)
параареолярный + вертикальный по границе нижних квадрантов до уровня субмаммарной складки	13 (22,8)	5 (21,7)
по типу Wise доступа без удаления САС	7 (12,3)	3 (13,0)
по типу Lejour без удаления САС	6 (10,5)	1 (4,3)
по типу Хамонд	5 (8,8)	2 (8,6)
комбинированный	4 (7,0)	3 (12,9)
Всего	57 (100%)	23 100%

В качестве методов реконструкции удаленной молочной железы при BRCA – ассоциированном РМЖ (n=57) применялись: реконструкция кожно-мышечным лоскутом в комбинации с имплантом – 3 пациента;

реконструкция экспандером с последующей заменой на имплант - 42 пациента; реконструкция экспандером-протезом Беккера - 4 пациента; реконструкция экспандером и деэпидермизированной кожей нижних квадрантов - 6 пациентов; реконструкция имплантом и полипропиленовой сеткой - 2 пациента.

В качестве методов реконструкции удаленной молочной железы при sporadicком РМЖ (n=23) применялись: реконструкция кожно-мышечным лоскутом с комбинации с имплантом - 2 пациента; реконструкция экспандером с последующей заменой на имплант - 16 пациентов; реконструкция экспандером-протезом Беккера - 3 пациента; реконструкция экспандером и деэпидермизированной кожей нижних квадрантов - 2 пациент.

Объёмы использованных для реконструкции имплантов (n=81) варьировали от 150 мл до 675 мл. Импланты, объемом от 300 мл до 400 мл использовались наиболее часто (78.3 %).

Среднее время операций при раке молочной железы, включая этап реконструкции, составило $2,5 \pm 0,7$ часа.

Среднее время операций, включающее этап профилактической мастэктомии контралатеральной молочной железы с одномоментной двусторонней реконструкцией составило $4,7 \pm 1,2$ часа.

У пациенток, ранее перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (n=18), время операции по отсроченной реконструкции с одномоментной профилактической подкожной мастэктомией с одномоментной реконструкцией составило в среднем $3,2 \pm 1,1$ часа. Объём кровопотери составил в среднем $96 \pm 68,5$ мл.

Послеоперационные осложнения встречались у 8 (9,8%) из 80 (57+23) больных подгруппы кожесохранных мастэктомий. Среди осложнений отмечены ишемические нарушения в области сосково-ареолярного комплекса (n=2), диастаз краёв послеоперационной раны (n=2), развитие

капсулярной контрактуры (n=3), нарушение трофики кожных покровов после лучевой терапии и, как следствие, - потеря импланта (n=1), см. таблица 33.

Таблица 33. Распределение пациенток по типам послеоперационных осложнений (n=80)

Осложнение	n	Доступ оперативный	Метод купирования
Диастаз краёв послеоперационной раны	2	параареолярный и вертикальный субмаммарный	вторичные швы
Частичный некроз САК	2	по типу Wise	корректирующая операция
Капсулярная контрактура	3	субмаммарный	капсулотомия, замена импланта
Нарушение трофики кожных покровов после ЛТ (потере импланта)	1	параареолярный и вертикальный	удаление импланта
ВСЕГО	8		

Частичный некроз соска и ареолы молочной железы был отмечен в послеоперационном периоде у пациентки 42 лет, оперированной в объёме кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией левой молочной железы экспандером (450 мл) и профилактической мастэктомии справа с реконструкцией экспандером (450 мл). Местно применялись мазовые повязки Бранолинд, поверхность обрабатывалась 5% раствором перманганата калия.

Капсулярная контрактура 2-3-ей степени отмечена нами в 3,7% (3/81) случаев. Во случаях выполнялись операции в объёме капсулотомии и замены имплантов. У 1 пациентки выявлено позднее осложнение в виде нарушение трофики ткани кожных покровов молочной железы после лучевой терапии, которое привело к потере импланта. Эта пациентка входит в подгруппу профилактической мастэктомии. Пациентке О, 28 лет по поводу BRCA – ассоциированного рака левой молочной железы T2N1M0 проведено

хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией тканевым расширителем и профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией тканевым расширителем. Проведены 6 курсов аПХТ, курс лучевой терапии. Через 4 месяца после завершения курса лучевой терапии выполнена замена тканевых расширителей на постоянные импланты. Через 2 месяца стало нарастать снижение трофики кожных покровов, появление пролежня. Через 3 недели отмечилось пролабирование импланта, выполнено наложение вторичных швов. Через 1 месяц - посторное пролабирование, удаление импланта. Возникшая ситуация, на наш взгляд, связана с изменением трофики кожных покровов после лучевой терапии и недооценки возможных изменений кожи при выборе размера постоянного импланта.

3.9. Анализ прогрессирования заболевания в группах

В группе BRCA – ассоциированного рака прогрессирование отмечено в 35,4% (46/130). В группе спорадического рака данный процент составил 30,5 (83/272).

При анализе развития местного рецидива в оставшейся молочной железе (развитие второй ипсилатеральной опухоли) выявлено, что у 1 (11,1%) из 9 пациентов BRCA – ассоциированного РМЖ после органосохранного хирургического лечения развился второй ипсилатеральный рак молочной железы, при медиане наблюдения 10 месяцев. Всем пациентам (n=9) после хирургического этапа лечения проводился курс послеоперационной лучевой терапии на оставшуюся молочную железу и ложе первичной опухоли. В группе спорадического рака эта цифра составляет 8,8% (3/34) при медиане наблюдения 5,6 ±1,4 года,. В виду небольшой выборки, данные статистически недостоверные $p=0,2$, поэтому делать выводы о целесообразности выполнения органосохранного лечения у пациентов BRCA – ассоциированным раком исходя из результатов нашей работы не представляется возможным. По данным международных

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

При анализе развития рака в контрлатеральной молочной железе выявлено, что у женщин, перенесших профилактическую мастэктомию не развития рака контрлатеральной молочной железы при медиане наблюдения $39,4 \pm 8,9$ месяцев отмечено не было. В группе без хирургической профилактики рак контрлатеральной молочной железы развился в 47,8% (22/46) 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.

У 4 пациентов (8,7%) развился рак яичников через $56,3 \pm 6,3$ месяцев при медиане наблюдения $134,23 \pm 5,8$ месяца

В группе спорадического рака только у 2 из 83 больных с диагностированным прогрессированием возник рак контрлатеральной молочной железы, что составило 2,4%. Развитие рака яичников в данной группе не отмечено.

3.10. Результаты выполнения контрлатеральной профилактической мастэктомии

3.10.1. Анализ хирургического этапа

Профилактическая контрлатеральная мастэктомия выполнена 43 больным BRCA – ассоциированным РМЖ. Возраст женщин варьировал от 24 до 56 лет, среднее значение составило $36,8 \pm 7,2$ года.

Различные виды кожесохранных мастэктомий с вариантами реконструкции выполнены 31 (72,1%) пациентке. Простая мастэктомия без реконструкции выполнена 12 пациенткам. Данные по типам операция представлены в таблице 34.

Таблица 34. Типы профилактических операций в группе BRCA-ассциированного рака

Тип операции	n (%)
Мастэктомия	12 (27,9)
Различные варианты кожесохранной мастэктомии с реконструкцией	31 (72,1)
Всего	43 (100)

Доступы при кожесохранной мастэктомии были следующие:

- доступ по субмаммарной складке – 15 пациентов
- доступ параареолярный и вертикального доступ по границе нижних квадрантов до уровня субмаммарной складке - 3 пациента
- доступ по типу Wise без удаления сосково-ареолярного комплекса – 4 пациента
- доступ по типу Lejour без удаления сосково-ареолярного комплекса- 2 пациента
- доступ по Хамонду - 3 пациента
- комбинированный доступ — параареолярный + субмаммарный - 4 пациента

Реконструкция была одномоментной в 28 случаях и в 3 отсроченной.

В качестве методов реконструкции профилактически удаленной молочной железы применялись: реконструкция имплантом – (7пациентов), реконструкция экспандером - (16 пациентов), реконструкция экспандером и деэпидермизированной кожей нижних квадрантов – (3 пациента), реконструкция имплантом и полипропиленовой сеткой– (5 пациентов),

Объёмы использованных для реконструкции имплантов (n=31) варьировали от 150 мл до 675 мл. В 53,4% применялись импланты от 300 мл до 400 мл (53,4%).

Среднее время операций, включающих этап радикальной мастэктомии по поводу рака и контралатеральную профилактическую мастэктомию с одномоментной двусторонней реконструкцией (n=18) составило $4,7 \pm 1,2$ часа.

Объём кровопотери составил в среднем $105 \pm 68,4$ мл.

Послеоперационные осложнения встречались у 4 (9,3%) из 43 больных подгруппы кожесохранных мастэктомий

Все послеоперационные осложнения со стороны профилактической мастэктомии зафиксированы в подгруппе кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией, их число составило 3 (9,7%).

Осложнения были следующими: ишемические нарушения в области сосково-ареолярного комплекса (n=1), диастаз краёв послеоперационной раны (n=1), капсульная контрактура (n=1) (таблица 35).

Таблица 35. Распределение видов послеоперационных осложнений после профилактической мастэктомии.

Вид осложнения	n	Оперативный доступ	Метод купирования
Диастаз краёв послеоперационной раны	1	· параареолярный и вертикальный · субмаммарный	вторичные швы
Частичный некроз САК	1	доступ по типу Wise	корректирующая операция
Капсулярная контрактура	1	субмаммарный	капсулотомия, замена импланта
ВСЕГО	3		

Из таблице видно, что ишемические нарушения в области сосково-ареолярного комплекса развились у 3,2% оперированных в объёме подкожной профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией (1/31).

Капсулярная контрактура 2-3-ей степени отмечена нами в 1 с (3,2%) лучае. Осложнение было диагностировано через 6 месяцев после профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией экспандером, также у этой пациентке отмечено развитие капсульной контрактуры после радикальной подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией на стороне РМЖ. Пациентке выполнена операции в объёме капсулотомии и замены имплантов.

Осложнений, приведших к потере импланта/экспандера на стороне проведенной профилактической мастэктомии не выявлено.

3.10.2. Результаты гистологического исследования тканей молочных желез, удалённых профилактически

Патоморфологическое исследование выполнено во всех случаях профилактически удаленных молочных желез. При гистологическом исследовании удаленных тканей выявлено: в 65,1% (28/43) случаев фиброзно-кистозная болезнь непролиферативная; в 27,9% (12/43) случаях фиброзно-кистозная болезнь пролиферативная; в 9,3% (4/43) случаях атипичная протоковая гиперплазия; в 5 из 43, 11,6% случаев выявлена фибroadенома; микрокальцинаты – 6,9% (3/43); радиальный рубец Семба – 4,6% (2/43). Рак молочной железы не выявлен ни в одном случае.

Атипичная протоковая гиперплазия и радиальный рубец Семба, считающиеся предраковым состоянием молочной железы, обнаружены в 13,9% (6/43) случаев.

Таким образом, профилактическая контралатеральная мастэктомия с одномоментной реконструкцией является безопасной, сопряжённой с количеством осложнений, не превышающих таковые в хирургии рака молочной железы.

3.10.3. Оценка показателей выживаемости при проведении профилактической мастэктомии.

Время наблюдения за пациентами, перенесших профилактическую мастэктомию, варьировало от 13 до 47 месяцев, медиана составила $39,4 \pm 8,9$ месяцев. Ни одного случая развития рака на стороне проведения профилактической мастэктомии за этот период выявлено не было.

При анализе показателя общей выживаемости при проведении профилактической мастэктомии выявлено, что данный вид хирургического вмешательства достоверно повышает показатель общей выживаемости ($p = 0.005$), см. рис 16.

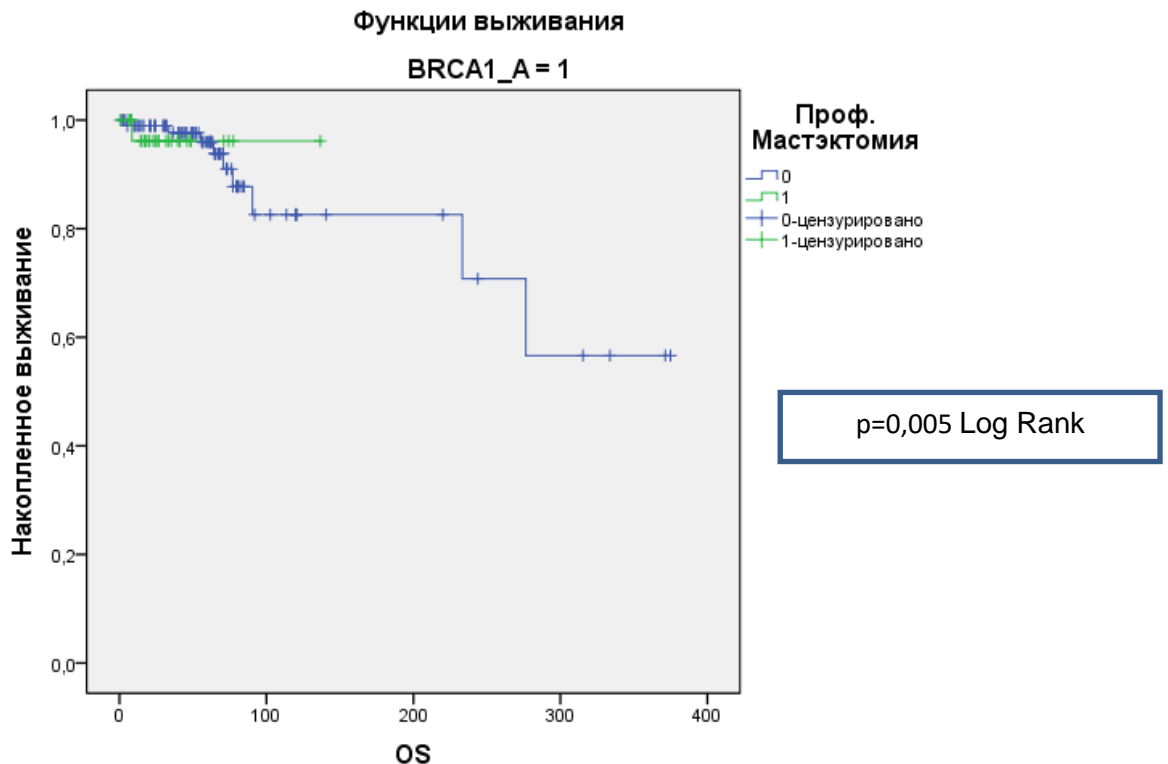


Рисунок 16. Показатели общей выживаемости в зависимости от выполнения профилактической мастэктомии.

Медиана времени наблюдения за пациентами группы без хирургической профилактики рака контралатеральной молочной железы составила $152 \pm 20,2$ месяцев. За этот период у 22 женщин развился рак контралатеральной молочной железы. В среднем, рак в противоположной

молочной железе развился через $77,5 \pm 5,4$ месяцев от манифестации первого заболевания

Прогрессирование в виде отдаленного метастазирования - появления метастазов в надключичных, парастернальных лимфоузлах, костях, печени, легких, головном мозге выявлено в 27 (20,8%) случаях BRCA – ассоциированного РМЖ и 78 (28,7%) случаях спорадического рака.

В результате прогрессирования рака молочной железы умерли 10 (7,7%) больных из группы BRCA – ассоциированного РМЖ и 39 (14,3) больных спорадического РМЖ.

3.10.4. Результаты проведенного анкетирования по опроснику BREAST-Q

Всем пациенткам, прошедшим профилактическое хирургическое вмешательство на контрлатеральной молочной железе проведен опрос по опроснику BREAST-Q.

На вопрос о полноте информации, полученной женщиной от хирурга о проведении профилактической мастэктомии большинство из пациенток ответили, что получило достаточно информации $82,5 \pm 18,7$, см. таблица 36. Большинство женщин получили полную информацию о том, как будет выполняться профилактическая мастэктомия с реконструкцией (88,3%, 38/43), какое время займет выздоровление и реабилитация (93%, 40/43), риски возможных осложнений (83,7%, 36/43).

Полнотой информации о том, как будут выглядеть послеоперационные рубцы, довольны 74,4% (23/43) пациенток из группы исследования.

Средний общий балл по шкале удовлетворённости работой реконструктивного хирурга составил $92,6 \pm 6,4$ балла. Компетентность оперирующего хирурга были удовлетворены 86% женщин (37/43).

Средний балл по шкале удовлетворённости реконструированными молочными железами составил $63,7 \pm 7,5$.

Все женщины не пожалели о перенесённой операции. Положительно ответила даже та пациентка, у которой не удалось сохранить имплант молочной железы на стороне радикальной операции.

Уверенность в обществе чувствовали 83,7% (36/43), всегда эмоционально готовой делать то, что хочется – 76,7% (33/43). Эмоционально здоровыми чувствовали себя 90,6% (39/43) из опрашиваемых женщин.

При анализе шкалы сексуальной удовлетворенности выявлено, что только 2 (4,7%) женщины из опрошенных не чувствовала себя «всегда сексуально привлекательной большую часть времени чувствовали себя сексуально привлекательной – 62,7% (27/43) женщин группы.

Таблица 36. Результаты опросника BREAST-Q, баллы

Шкала	Среднее значение ± стандартное отклонение
Удовлетворённость молочными железами	58,4±8,2
Удовлетворённость результатом в целом	86,4±15,3
Психосоциальное благополучие	76,6±12,3
Сексуальное благополучие	55,4±17,6
Физическое благополучие (грудная клетка)	80,1±9,7
Удовлетворённость сформированными сосками	53,5±9,3
Удовлетворённость полученной информацией	82,5±18,7
Удовлетворённость взаимодействием с хирургом	95,4±7,4
Удовлетворённость взаимодействием с медперсоналом	88,5±14,6
Удовлетворённость взаимодействием с административным персоналом	82,5±21,5

Болезненные ощущения в области груди за последние 2 недели перед опросом никогда не испытывали 60,5% (26/43) женщин. Сложность поднять или двигать руками не испытывали 79,1% (34/43) опрошенных.

Таким образом, общий балл по шкале удовлетворённости результатом в целом опросника BREAST-Q составил $86,4 \pm 15,3$ (баллов).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ BRCA – АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Результаты оценки численности целевой популяции и исходов

На основании статистических данных о возрастном-половом составе населения субъектов РФ [4, 24, 26] и литературных данных о частоте BRCA мутации в общей популяции [54] (приложение 1, таблица 47), 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. Данная группа определена целевой популяцией настоящего клинико-экономического исследования.

С использованием компьютерной имитационной модели [73] определена вероятность различных исходов, наступающих в популяции 376 женщин-носительниц BRCA мутации с момента начала различных профилактических мероприятий в возрасте 25 лет. С увеличением временного горизонта оценки исходов в популяции будет накапливаться вероятность развития РМЖ, РЯ, а также случаев смерти от этих ЗНО или смерти от иных причин (Таблица 37).

Таблица 37. Модель вероятностей исходов при использовании альтернативных способов профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц BRCA-мутации (показатели вероятности представлены с накоплением, возраст начала профилактических мероприятий – 25 лет)

Исход	Тактика ведения				
	наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
Исходы за период от 25 до 30 лет					
РМЖ_умерли	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
РЯ_умерли	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Здоровы_умерли	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
РМЖ_живы	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
РЯ_живы	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
РЯ+РМЖ_живы	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Здоровы_живы	97,5	97,5	97,5	97,5	97,5
РМЖ_всего	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
РЯ_всего	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Здоровы_всего	97,8	97,8	97,8	97,8	97,8
Исходы за период от 25 до 40 лет					
РМЖ_умерли	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
РЯ_умерли	0,8	0,8	0,5	0,8	0,8
Здоровы_умерли	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
РМЖ_живы	11,2	11,3	11,4	11,2	11,2
РЯ_живы	1,0	1,0	0,7	1,0	1,0
РЯ+РМЖ_живы	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6
Здоровы_живы	84,5	84,5	85,1	84,5	84,5
РМЖ_всего	12,4	12,4	12,4	12,4	12,4

Исход	Тактика ведения				
	наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
РЯ_всего	2,4	2,4	1,7	2,4	2,4
Здоровы_всего	85,8	85,8	86,4	85,8	85,8
Исходы за период от 25 до 50 лет					
РМЖ_умерли	2,0	1,8	1,8	2,0	0,7
РЯ_умерли	3,3	3,3	2,0	3,3	0,9
Здоровы_умерли	2,8	2,8	2,8	2,8	3,5
РМЖ_живы	26,6	26,8	27,5	26,6	18,1
РЯ_живы	4,6	4,6	3,1	4,6	3,1
РЯ+РМЖ_живы	2,7	2,7	2,1	2,7	0,5
Здоровы_живы	58,0	58,0	60,8	58,0	73,2
РМЖ_всего	31,3	31,3	31,3	31,3	19,3
РЯ_всего	10,6	10,6	7,2	10,6	4,5
Здоровы_всего	60,8	60,8	63,5	60,8	76,7
Исходы за период от 25 до 60 лет					
РМЖ_умерли	6,3	5,7	5,7	4,6	2,3
РЯ_умерли	10,6	10,6	6,5	5,3	2,9
Здоровы_умерли	6,2	6,2	6,2	6,7	7,8
РМЖ_живы	32,1	32,6	33,8	32,0	17,2
РЯ_живы	2,7	2,7	2,2	5,5	2,7
РЯ+РМЖ_живы	4,6	4,6	3,5	1,7	0,7
Здоровы_живы	37,5	37,5	42,2	44,3	66,4
РМЖ_всего	43,0	43,0	43,0	38,2	20,2
РЯ_всего	17,9	17,9	12,2	12,5	6,3
Здоровы_всего	43,7	43,7	48,3	51,0	74,2

Исход	Тактика ведения				
	наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
Исходы за период от 25 до 70 лет					
РМЖ_умерли	11,0	10,0	10,0	8,0	4,0
РЯ_умерли	18,0	18,0	11,0	9,0	5,0
Здоровы_умерли	11,0	11,0	11,0	12,0	14,0
РМЖ_живы	32,0	33,0	35,0	29,0	16,0
РЯ_живы	5,0	5,0	4,0	4,0	3,0
РЯ+РМЖ_живы	8,0	8,0	6,0	2,0	1,0
Здоровы_живы	15,0	15,0	23,0	36,0	57,0
РМЖ_всего	51,0	51,0	51,0	39,0	21,0
РЯ_всего	31,0	31,0	21,0	15,0	9,0
Здоровы_всего	26,0	26,0	34,0	48,0	71,0

Сравниваемые методы профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ имеют разную эффективность: 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» (см. Таблица 37). Следует также отметить, что в десятилетии, следующем после выполнения двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии (тактики «ПМЭ+ПАЭ 50» и «ПМЭ+ПАЭ 40») увеличивается вероятность смерти женщин-носителей мутации BRCA, не имеющих ЗНО. Очевидно, это связано с одной стороны, с увеличением доли популяции женщин-носителей мутации BRCA, не имеющих ЗНО и, с другой стороны, с тем, что рассматриваемые профилактические методы не оказывают влияния на смертность от причин, не связанных с РЯ и РМЖ.

На основании полученных данных об эффективности рассматриваемых тактик определено суммарное число лет жизни в популяции 376 женщин-носительниц BRCA мутации, за период от момента начала различных профилактических мероприятий в возрасте 25 лет, до момента достижения женщинами возраста 70 лет, см. таблица 38, раздел А.

Таблица 38. Число лет жизни в целевой популяции (с накоплением)

Возрастной период оценки исходов	Тактика ведения				
	наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
А. Годы жизни					
С 25 до 30 лет	2 248	2 248	2 248	2 248	2 248
С 25 до 40 лет	5 910	5 912	5 923	5 910	5 910
С 25 до 50 лет	9 368	9 377	9 436	9 368	9 476
С 25 до 60 лет	12 261	12 291	12 506	12 504	12 745
С 25 до 70 лет	14 517	14 585	15 063	15 174	15 640
Б. Добавленные годы жизни по сравнению с тактикой «наблюдение»					
С 25 до 30 лет	-	-	-	-	-
С 25 до 40 лет	-	2	13	-	-
С 25 до 50 лет	-	9	68	-	108
С 25 до 60 лет	-	30	245	243	484
С 25 до 70 лет	-	68	546	657	1 123

Сравнение 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 популяции (см. таблица 38., раздел Б), 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».

На основании разработанной модели исходов (см. Таблица 37) было определено число событий, связанных с оказанием различных видов медицинской помощи в популяции 376 женщин-носительниц BRCA мутации (Таблица 39). Подробные данные, дезагрегированные по возрастным группам представлены в приложении (Приложение 4: таблица 71).

Таблица 39. Число случаев оказания различных видов медицинской помощи в популяции в течение всего периода наблюдения (с 25 до 70 лет)

Вид медицинской помощи	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (40 лет)
Число случаев оказания медицинской помощи*					
СПЛ при первичном РЯ	117	117	79	40	9
СПЛ при первичном РМЖ	191	-	-	117	46
СПЛ при первичном кРМЖ	39	-	-	24	10
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	191	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	191	-	-

Вид медицинской помощи	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (40 лет)
ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	336	364
СПЛ при рецидиве РЯ	5	5	4	2	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	16	25
СПЛ при рецидиве РМЖ	14	-	-	9	4
СПЛ при рецидиве кРМЖ	4	-	-	2	1
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	29	32
Число человеко-лет наблюдения**					
Наблюдение после РЯ	840	840	600	740	460
Наблюдение после РМЖ	4 688	4 748	4 748	4 178	2 578
Наблюдение здоровых носителей BRCA	9 742	9 742	10 342	7 612	5 402
Наблюдение здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	3 190	7 630

4.2. Результаты оценки затрат на различные виды лечения с использованием собственных данных, полученных при изучении реальной практики

Сведения о химиотерапии, которая проводится больным BRCA-ассоциированным РМЖ получены в результате анализа данных реальной практики. Общее число пациентов 130 человек. Из них химиотерапию в рамках СПЛ при развитии РМЖ получали 117 человек (90,00%). Схемы

лекарственной терапии, использовавшиеся при лечении данных пациентов представлены в таблице (Таблица 40).

Таблица 40. Схемы лекарственной терапии, применявшиеся при лечении BRCA-ассоциированным РМЖ, ранжированы по частоте использования

Код схемы	Описание схемы	Частота использования
sh213	Фторурацил 500 мг/м ² в 1-й день + эпирубицин 50-100 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	19,31%
sh058	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	17,82%
sh220	Циклофосфамид 100 мг/м ² в 1-14-й дни + доксорубицин 30 мг/м ² в 1-й, 8-й дни + фторурацил 500 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 28 дней	17,82%
sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	12,87%
sh138	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	8,42%
sh179	Трастузумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	4,95%
sh065	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в 1-й день; цикл 21 день	3,96%
sh189	Фторурацил 500 мг/м ² в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	3,96%
sh060	Доцетаксел 75-100 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	3,47%
sh064	Доцетаксел 20 мг/м ² в 1-й день + доксорубицин 20мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	2,48%

Код схемы	Описание схемы	Частота использования
sh024	Винорелбин 25 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 21 день	0,99%
sh072	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	0,99%
sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	0,99%
sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	0,50%
sh098	Капецитабин 2000-2500 мг/м ² в 1-14-й дни; цикл 21 день	0,50%
sh147	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АУС6 в 1-й день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	0,50%
sh222	Циклофосфамид 100 мг/м ² в 1-14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² в 1-й, 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 28 дней	0,50%

Из 117 пациентов BRCA – ассоциированного РМЖ, получавших химиотерапию, неоадьювантная терапия выполнялась 47 пациентам, при этом 45 пациентов получали одну лекарственную схему, 1 пациентке применялось две схемы, 1 пациентке – три схемы лекарственной терапии. Адьювантная химиотерапия применялась у 115 пациентов, при этом 45 пациентов также получали и неоадьювантное лечение. Адьювантная терапия 88 пациентов включала назначение одной схемы, у 26 пациентов применялось две схемы и у одного пациента – три схемы.

На основании данных о размере финансирования госпитализаций с использованием указанных схем [16] рассчитана средняя стоимость химиотерапии на один случай BRCA-ассоциированного РМЖ (приложение 2).

Оценка затрат на выполнение других видов лечения выполнена на основании протоколов оказания медицинской помощи и экспертной оценки (приложение 2), и с использованием данных о нормативах финансирования в рамках выполнения Программы государственных гарантий (Приложение 3: Таблица 67). Результаты оценки средней стоимости каждого вида медицинской помощи в расчете на 1 пациента представлена в Таблица 41.

Таблица 41. Средние затраты на 1 вид лечения на 1 пациента

Вид медицинской помощи	Всего затраты, руб.	В том числе:			
		Диагностика	Хирургическое лечение	Химиотерапия	Лучевая терапия
СПЛ при первичном РЯ/ при рецидиве РЯ /при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	538 807,12	5 736,85	121 138,34	411 931,94	-
СПЛ при первичном РМЖ/при кРМЖ/ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	367 918,87	6 224,16	79 380,70	248 361,55	33 952,47
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	357 033,68	6 224,16	68 495,50	248 361,55	33 952,47
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	402 914,39	6 224,16	114 376,22	248 361,55	33 952,47
СПЛ при рецидиве РМЖ / к РМЖ	158 677,88	6 224,16	68 495,50	73 097,32	10 860,90
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	117 543,72	3 167,50	114 376,22	-	-
Наблюдение после РЯ в течение 1 года	5 631,88	-	-	-	-
Наблюдение после РМЖ в течение 1 года	5 179,38	-	-	-	-
Наблюдение	1 131,25	-	-	-	-

Вид медицинской помощи	Всего затраты, руб.	В том числе:			
		Диагностика	Хирургическое лечение	Химиотерапия	Лучевая терапия
здоровых носителей BRCA в течение 1 года					
Наблюдение здоровых после ПМЭ+ПАЭ в течение 1 года	1 357,50	-	-	-	-

На основании данных о числе случаев оказания различных видов лечения в популяции 376 женщин-носительниц BRCA мутации (см. Таблица 38 и Приложение 4: Таблица 71) и о стоимости каждого вида лечения определены затраты на популяцию при сравниваемых видах профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ (Таблица 42).

Таблица 42. Затраты на популяцию пациентов (с накоплением)

Возрастной период	Тактика ведения				
	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
С 25 до 30 лет	6 577 490	5 682 974	5 962 938	6 577 490	6 577 490
С 25 до 40 лет	35 269 844	30 797 266	30 756 945	35 269 844	78 055 757
С 25 до 50 лет	94 867 433	84 343 717	80 580 092	134 362 121	99 737 910
С 25 до 60 лет	141 215 055	126 848 945	119 573 940	157 900 255	112 497 044
С 25 до 70 лет	193 085 709	176 350 112	161 347 876	173 398 653	126 339 137
Дополнительные затраты по сравнению с тактикой «наблюдение»					
С 25 до 30 лет	-	-894 516	-614 551	-	-
С 25 до 40 лет	-	-4 472 578	-4 512 899	-	42 785 913
С 25 до 50 лет	-	-10 523 716	-14 287 341	39 494 689	4 870 477
С 25 до 60 лет	-	-14 366 109	-21 641 115	16 685 200	-28 718 011
С 25 до 70 лет	-	-16 735 597	-31 737 833	-19 687 056	-66 746 572

Следует отметить, что при применении ПМЭ и ПАЭ расходы в первые годы будут такими же, как и при тактике «наблюдение»; в возрасте 40 (или 50) лет всем живым пациенткам в когорте будет выполнено профилактическое хирургическое вмешательство, что потребует в этот год

дополнительного финансирования, однако ожидаемое в результате уменьшение случаев РМЖ и РЯ приведет в итоге к снижению суммарных затрат в когорте.

В конечной точке модели все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, являются экономичнее, чем тактика «наблюдение» (см. Таблица 42). Полностью таблица представлена в приложении (Приложение 4: Таблица72).

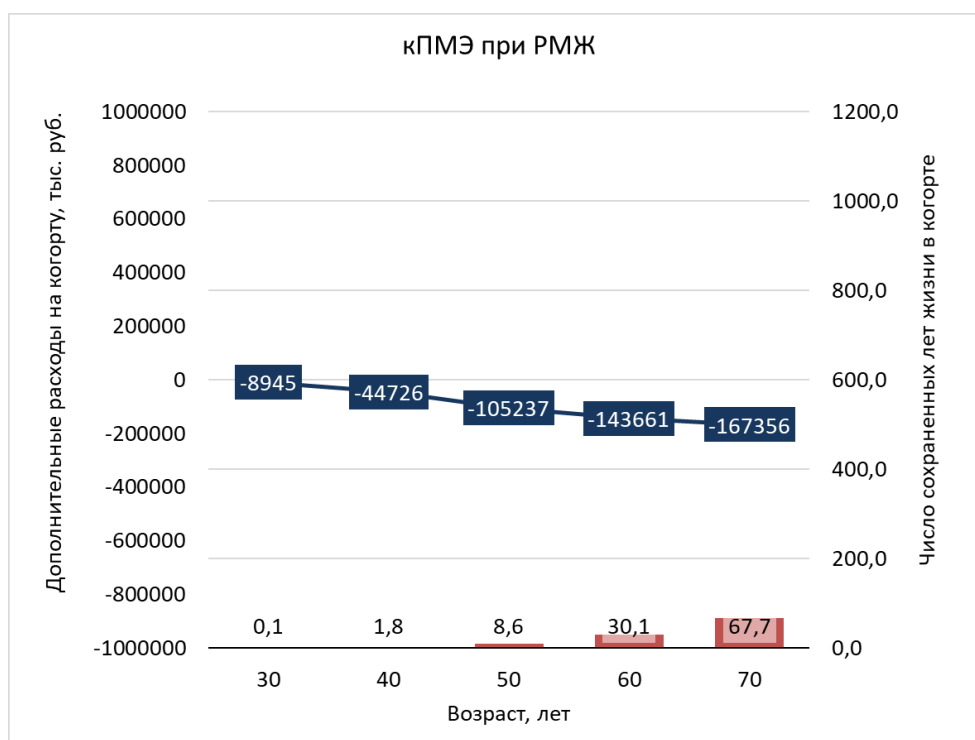


Рисунок 17. Разница в расходах и в эффективности между тактикой «наблюдение» и кПМЭ при РМЖ

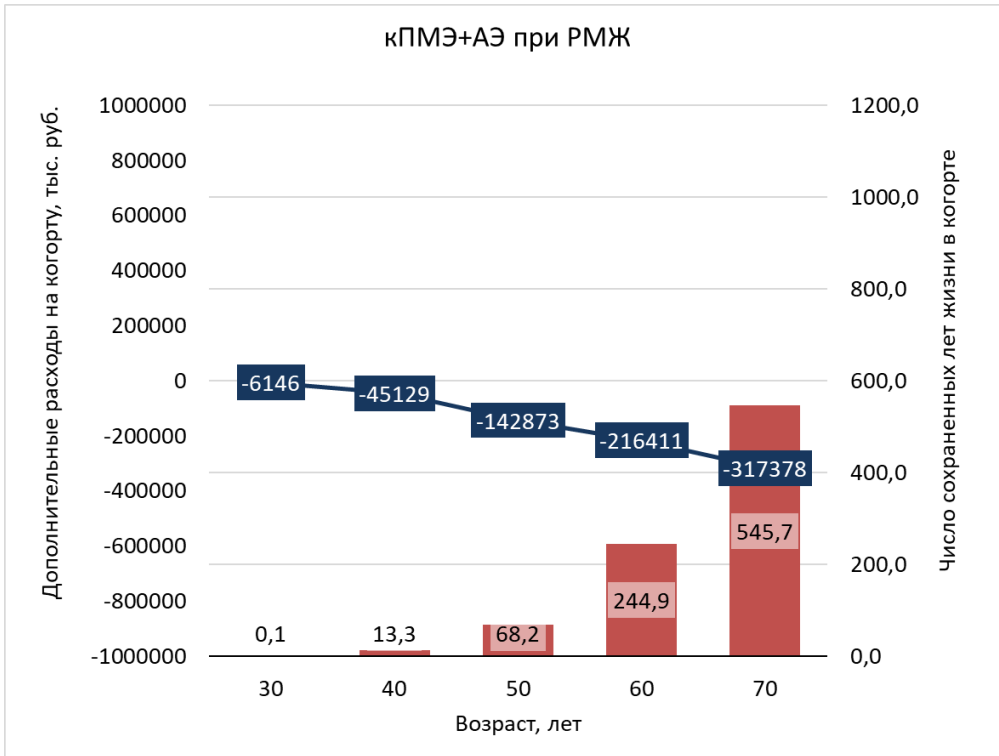


Рисунок 18. Разница в расходах и в эффективности между тактикой «наблюдение» и кПМЭ+АЭ при РМЖ

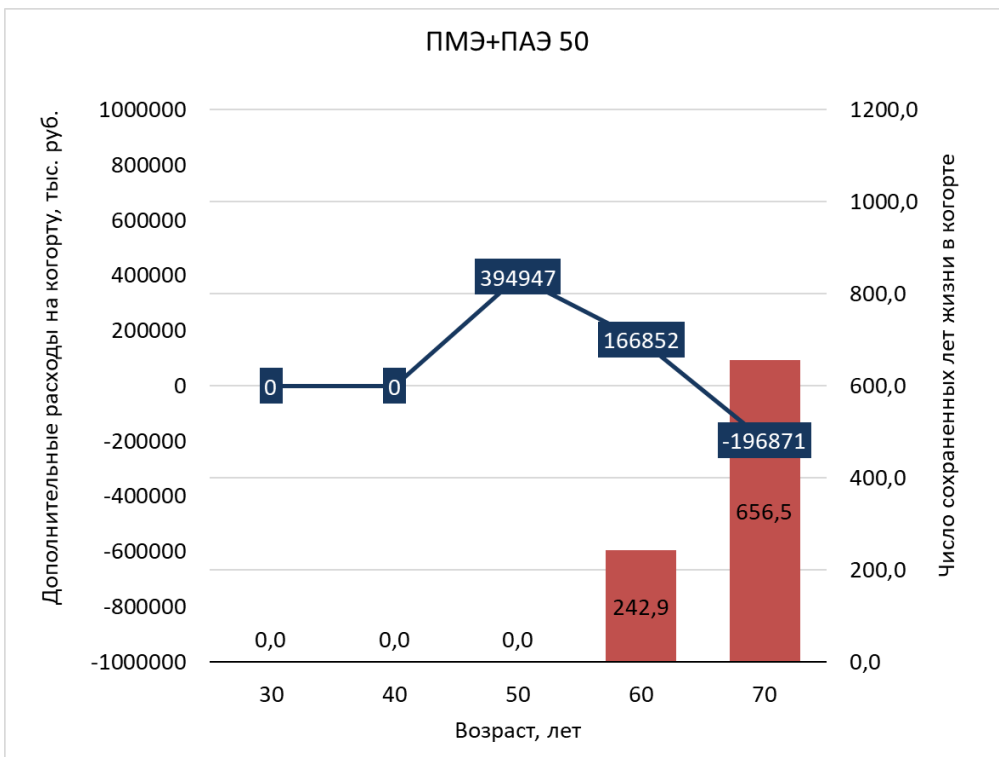


Рисунок 19. Разница в расходах и в эффективности между тактикой «наблюдение» и ПМЭ+ПАЭ в 50 лет

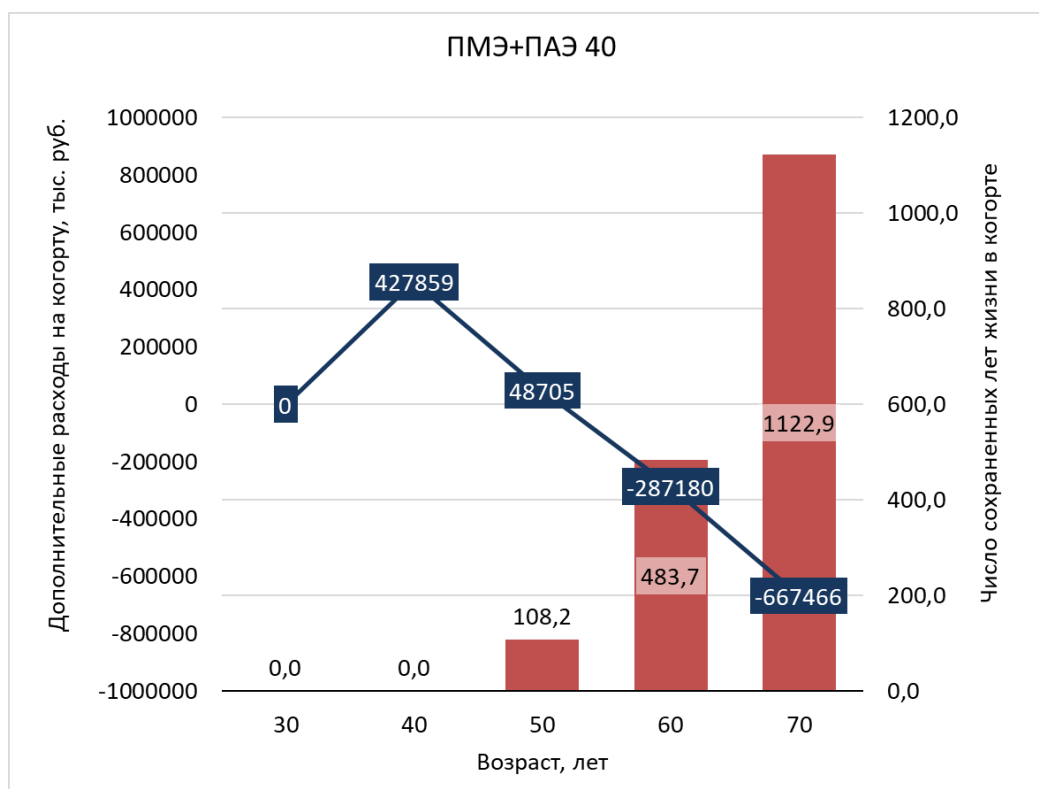


Рисунок 20. Разница в расходах и в эффективности между тактикой «наблюдение» и ПМЭ+ПАЭ в 40 лет

4.3. Результаты клинико-экономического анализа

При рассмотрении результатов моделирования 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 (Таблица 43).

Таблица 43. Результаты клинико-экономического анализа

Тактика ведения	Дополнительные затраты по сравнению с тактикой «наблюдение»	Дополнительные годы жизни по сравнению с тактикой «наблюдение»	Заключение

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

Среди рассматриваемых методов хирургической профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ, с точки зрения клинико-экономического анализа, экономическая целесообразность применения рассматриваемых методов возрастает в ряду: «кПМЭ при РМЖ» → «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ» → «ПМЭ+ПАЭ 50» → «ПМЭ+ПАЭ 40».

4.5. Результаты анкетирования оценка готовности софинансирования применения медицинской технологии

Нами было проведено анкетирование 93 респондентов, имеющих мутацию гена BRCA, проходивших лечение и/или обследование в РНЦРР. Из опрошенных 25 пациенток не имели онкологического заболевания молочных желез, 68 пациенток имели BRCA- ассоциированный рак молочной железы, которым проводилась радикальное лечение заболевания, хирургическая профилактика данным пациенткам не выполнялась. В окончательном анализе приняло участие 93 анкеты. Все опрошенные респонденты – женщины (100%). Статистическая и математическая обработка данных проведена с использованием программы Excel.

Анализируя результаты опроса, выявлено, что большая часть пациенток (94%) владели информацией о результатах молекулярно-генетического исследования, которое им было проведено.

Отвечая на вопрос об известных методах профилактики, установлено, что 83 (89,2%) респондента знают о методе динамического наблюдения, 22 (23,7%) информированы о методе лекарственной профилактики и 51 (54,8%) известен метод хирургической профилактики развития рака молочной железы. Все три метода профилактики развития РМЖ известны 22 (23,7%) опрошенных. Не информированными о возможных методах профилактики остаются 6 (6,4%) опрошенных, все они не имели онкологического заболевания в личном анамнезе, хотя имели отягощенный семейный анамнез, см рис.

Отвечая на вопрос о предложенных методах профилактики, большей части пациентов 78 (83,9%) был предложен метод динамического наблюдения, 39 (41,9%) опрошенным был предложен метод хирургической профилактики. Только 7 (7,5%) опрошенным не предлагали никакой метод профилактики из известных, см. рис. 21, 22.

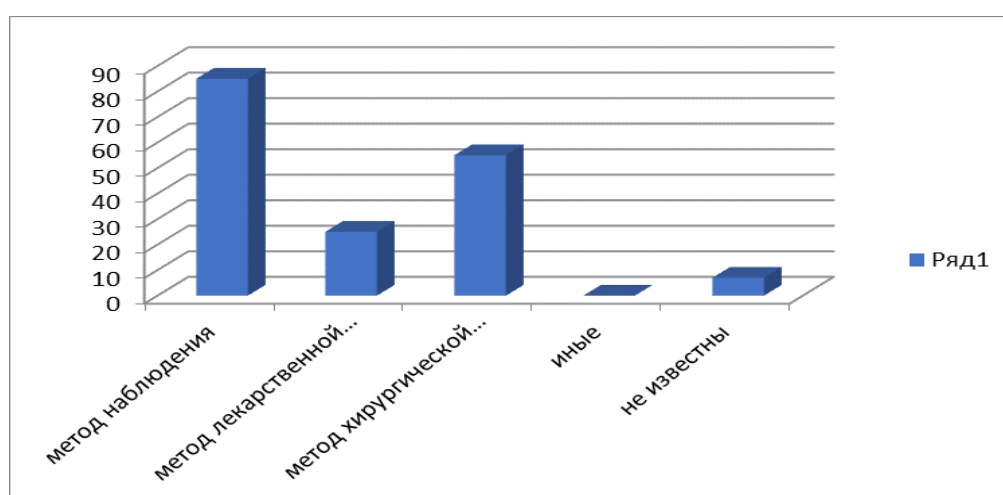


Рисунок 21. Распределение ответов на вопрос: «Какие методы профилактики генетически - ассоциированного рака молочной железы Вам известны?»

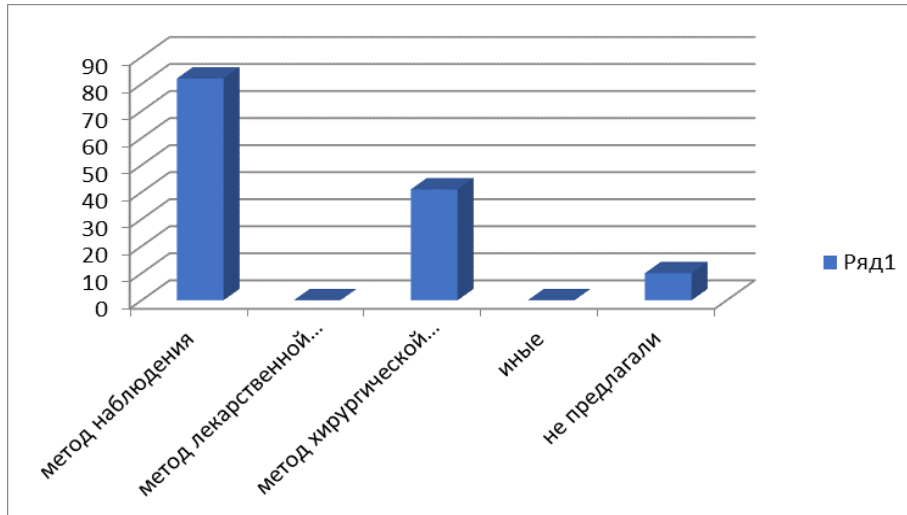


Рисунок 22. Распределение ответов на вопрос: «Какие методы профилактики генетически -ассоциированного рака молочной желез Вам предлагали?»

Сталкиваясь с вопросом выбора метода профилактики, большая часть респондентов предпочла бы метод динамического наблюдения, таких пациентов казалось 82 (88,2%). Метод хирургической профилактики выбрали 23 (24,7%) опрошенный пациентов, см. рис. 23.

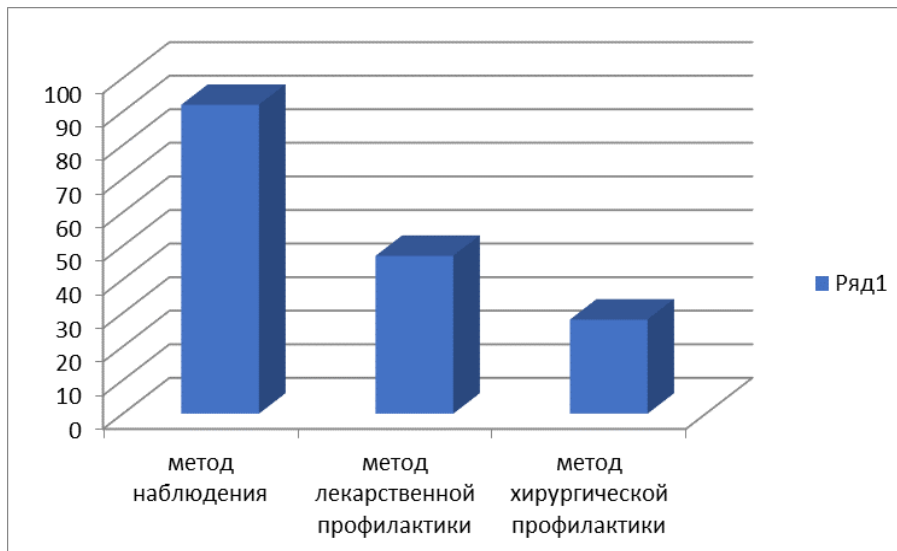


Рисунок 23. Распределение ответов на вопрос «Какой метод профилактики из предложенных трех Вы могли бы выбрать?»

Следует отметить, что 14 (15%) пациентов респондентов выбрали оба метода: и метод динамического наблюдения и метод хирургической профилактики. Основным фактором, который останавливает пациентов 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) наркоза. Мнение общества не оказывает существенного влияния на принятие решения, только 2 (2,3%) человека отметили данный факт, см. рис. 24.

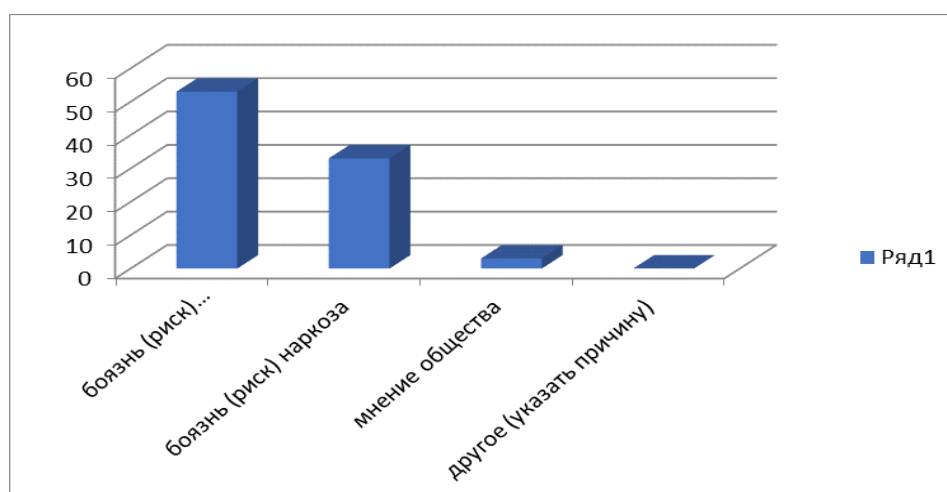


Рисунок 24. Распределение ответов на вопрос «Что вас может останавливать при выборе хирургического метода профилактики?»

У 78 (83,9%) опрошенных пациентов проводилось молекулярно-генетическое исследование их родственникам, при чем, большая часть опрошенных 66 (71%) рекомендовала бы проведение молекулярно-генетического исследования своим родственникам. В 19,4% случаях пациенты затруднились ответить на вопрос о рекомендации проведения молекулярно-генетического исследования своим родственникам, см. рис 25,26.

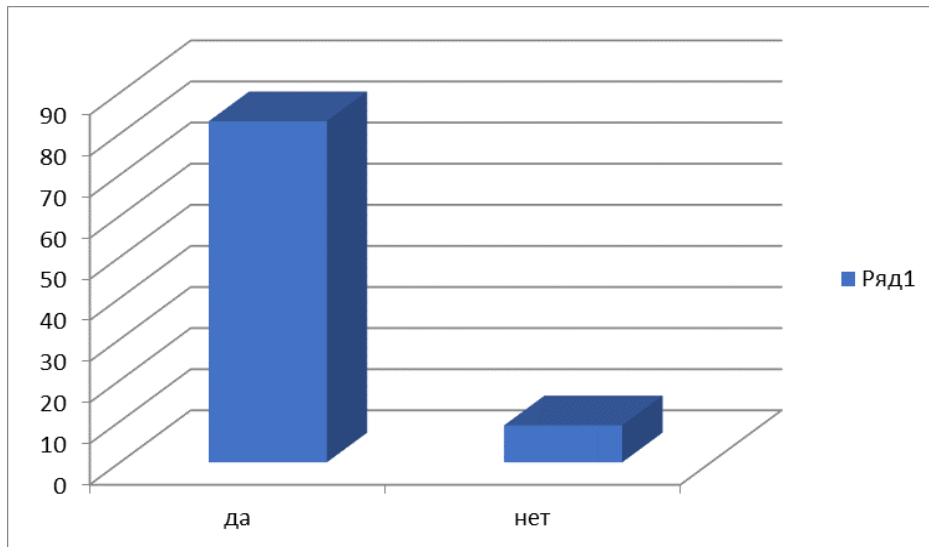


Рисунок 25. Распределение ответов на вопрос «Проводилось ли молекулярно-генетическое исследование Вашим родственникам?»

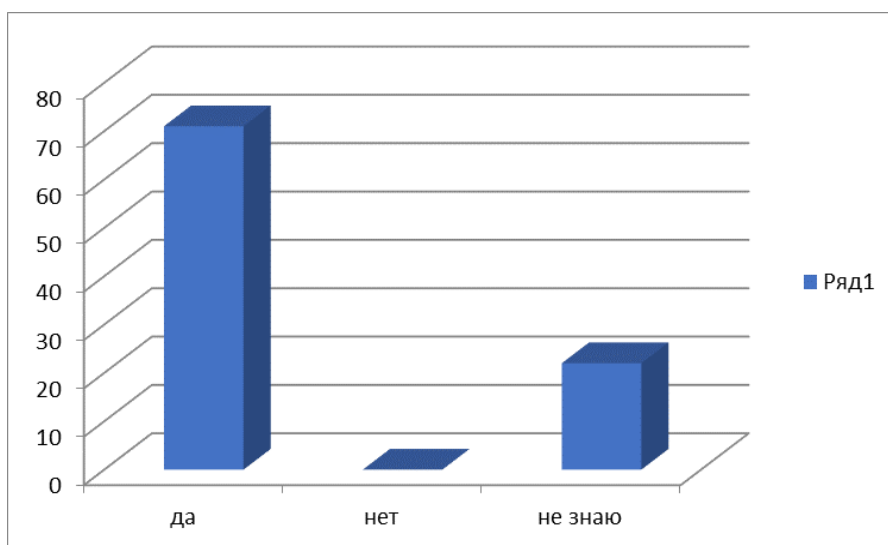


Рисунок 26. Распределение ответов на вопрос: «Будете ли Вы рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования Вашим родственникам?»

Третью часть анкеты составили вопросы о пороге готовности к софинансированию медицинской технологии за себя (ПГПлич) или за члена своей семьи (ПГПсем), в случае, если медицинская технология будет

снижать риск развития РМЖ или РЯ до 99%. Все из опрошенных пациентов готовы к софинансированию медицинской технологии и себя и родственников (100%). Величина ПППлич и ПППсем имели практически одинаковое значение, не отмечена большая значимость жизни родственников респондента, чем его собственной. Для большего процента опрошенных 53 (57%) ПППлич и для 51 (54,8%) ПППсем составил сумму в размере 7500 рублей. См рис. 27,28.

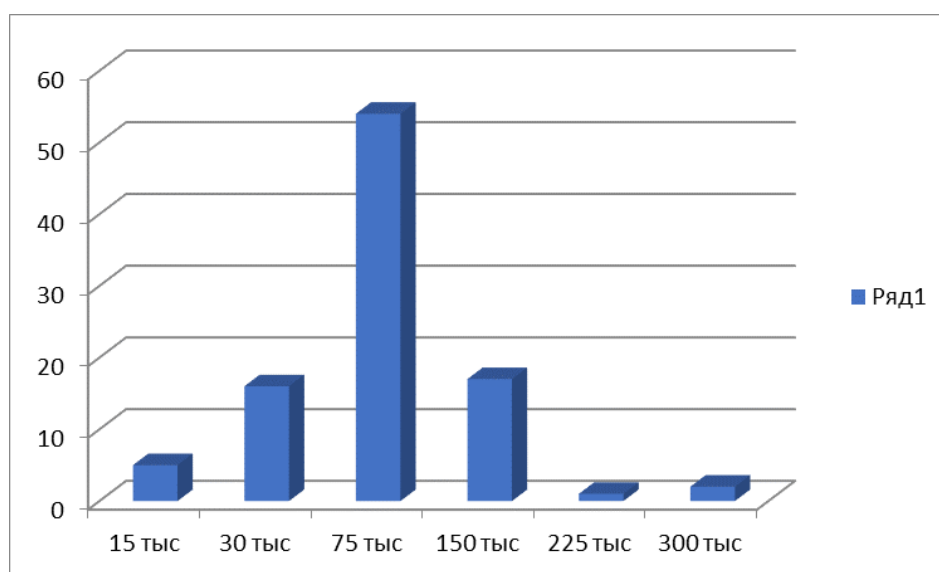


Рисунок 27. Распределение ответов на вопрос «Вы являетесь носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у Вас нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»

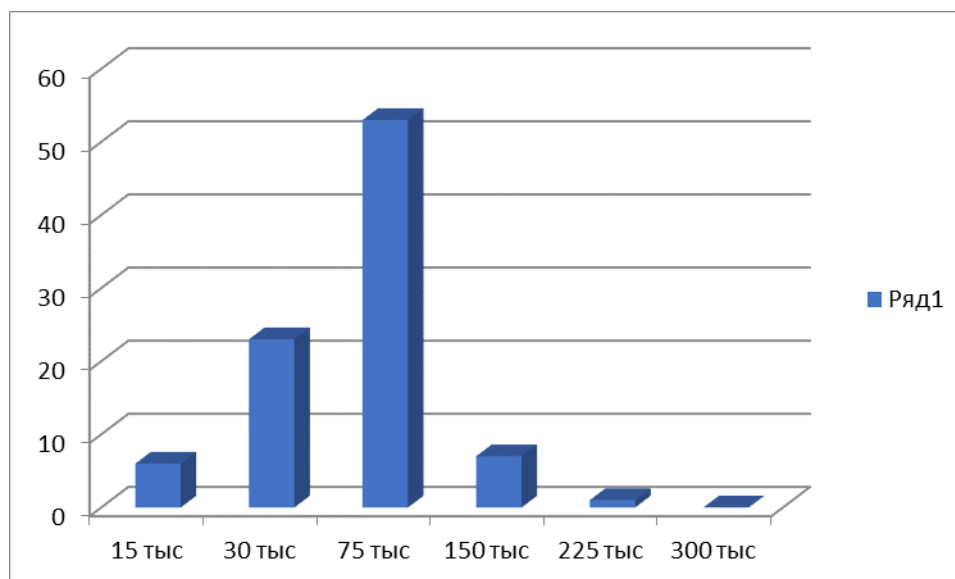


Рисунок 28. Распределение ответов на вопрос: «Кто-то из Вашей семьи являетесь носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у него нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»»

Все респонденты были распределены на три возрастные группы до 35 лет; 36-45 и старше 45 лет, что связано, в первую очередь, с рабочим статусом и жизненной активностью респондентов. Далее проведен анализ готовности к софинансированию медицинской технологии в зависимости от возрастной группы опрошенных респондентов. В результате работы выявлено, что высокий ПГПлич и ПГПсем отмечен в возрастной группе – 36-45 лет, средний ПГПлич и ПГПсем – до 35 лет, и низкий ПГПлич и ПГПсем в возрастной группе старше 45 лет.

При анализе установлено, что в возрастной группе до 35 лет за себя и за члена своей семьи равное число опрошенных респондентов готовы доплатить 75000 рублей, однако в данной подгруппе. Значения ПППлич и ПППсем составили 75000 руб., см рис. 29,30.

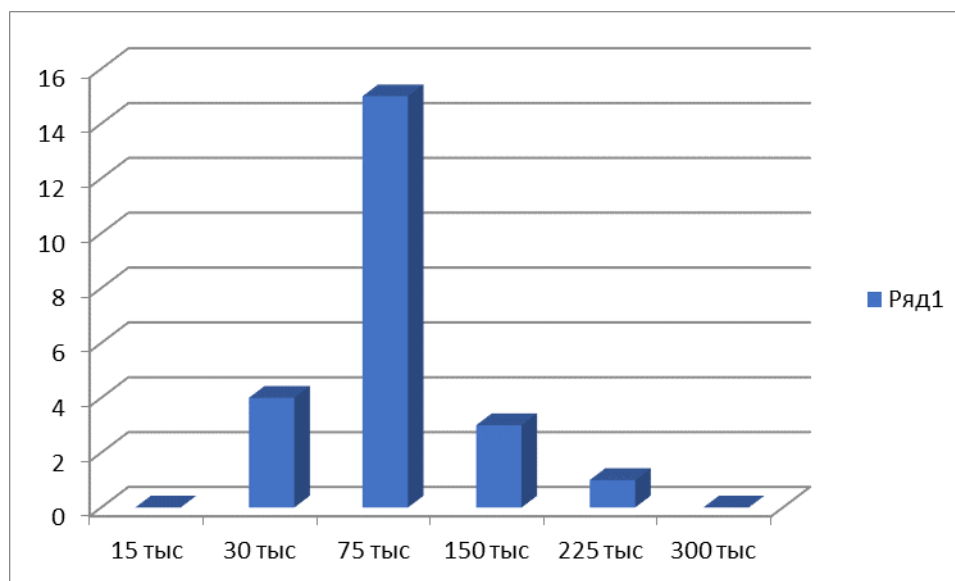


Рисунок 29. Распределение ответов респондентов возрастной группы до 35 лет на вопрос: «Вы являетесь носителем мутации гена BRCA 1или 2, в настоящее время у Вас нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»

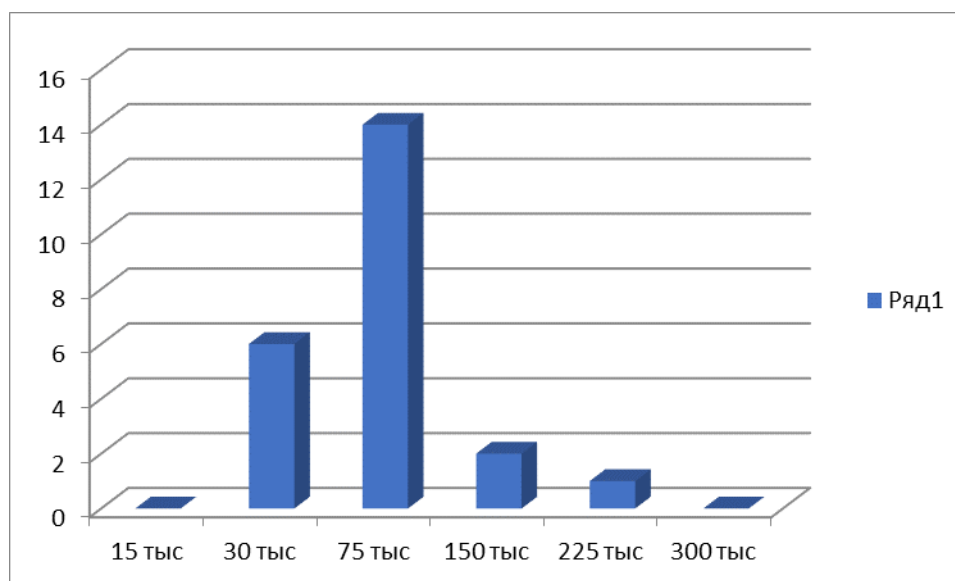


Рисунок 30. Распределение ответов респондентов возрастной группы до 35 лет на вопрос: «Кто-то из Вашей семьи является носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у него нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»»

Возрастная группа 36-45 лет составила 32 человека – группа социально активных и трудоспособных граждан, 86% опрошенных имели высшее образование. 53,1% опрошенных готовы софинансировать МТ 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.

Полученные результаты говорят о том, что ценность собственной жизни респондентов данной группы очень высока и превалирует над ценностью жизни родственника, это наглядно видно из величин ППЛиц и ППСем. См рис.31,32.

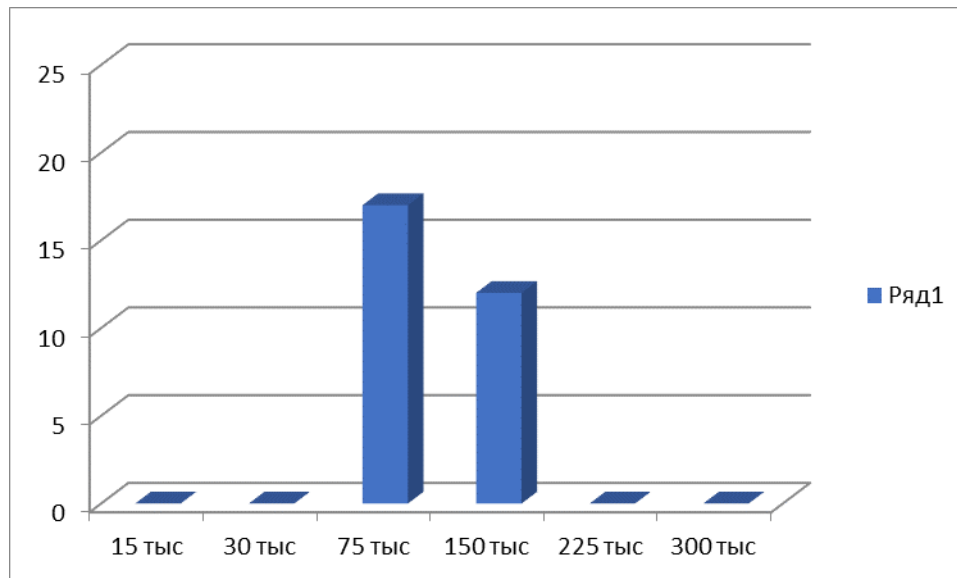


Рисунок 31. Распределение ответов респондентов возрастной группы 36-45 лет на вопрос: «Вы являетесь носителем мутации гена BRCA 1или 2, в настоящее время у Вас нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»»

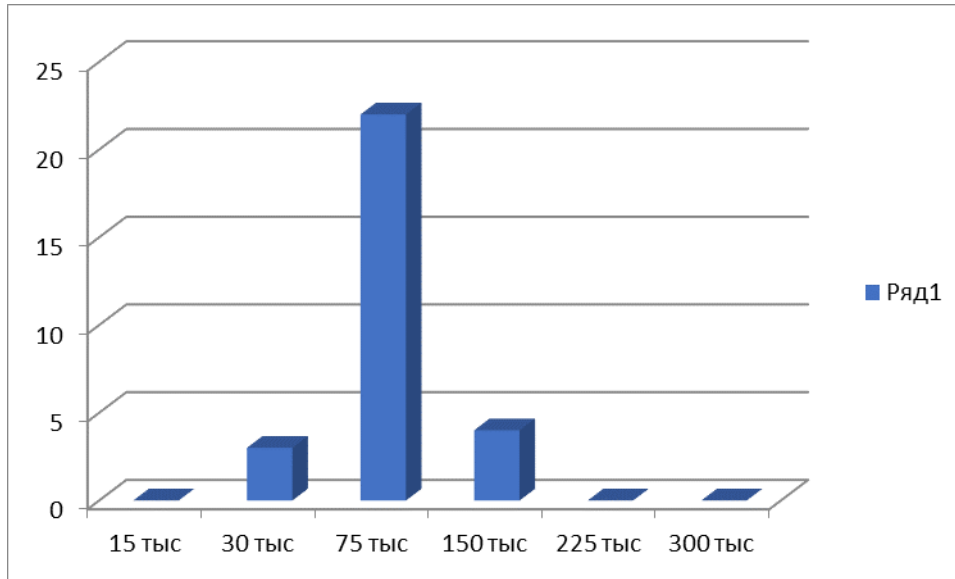


Рисунок 32. Распределение ответов респондентов возрастной группы 36-45 лет на вопрос: «Кто-то из Вашей семьи является носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у него нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»

Возрастная группа старше 46 лет составила 45 человек. 78,4% опрошенных имели высшее образование. Из опроса выявлено, что при наличии мутации у себя лично, готовы софинансировать МТ в сумме 75 000 рублей 51,1% респондентов, а в сумме 150 000 рублей лишь 4,4% респондентов. Отмечено увеличение числа респондентов готовых заплатить 30 000 рублей, их число составило 26,7%. Данная сумма практически не фигурировала в других возрастных группах или ее процент был минимальный. В случае, наличия мутации у родственника, процентное отношение было таковым: сумму 75 000 рублей готовы отдать 38,8%, а

сумму в размере 30 000 готовы доплатить лишь 31,1% опрошенных. См рис.33,34

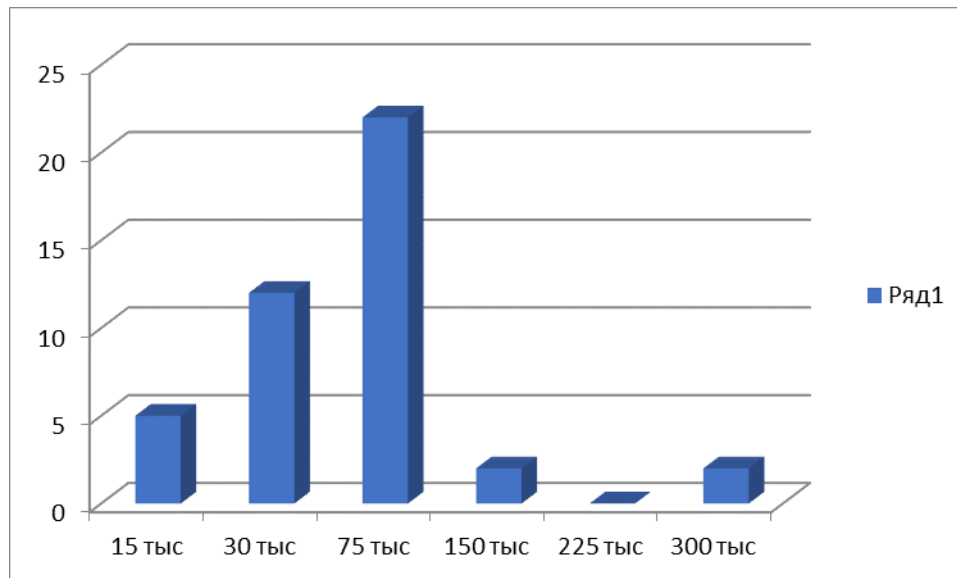


Рисунок 33. Распределение ответов респондентов возрастной группы старше 46 лет на вопрос: «Вы являетесь носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у Вас нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»

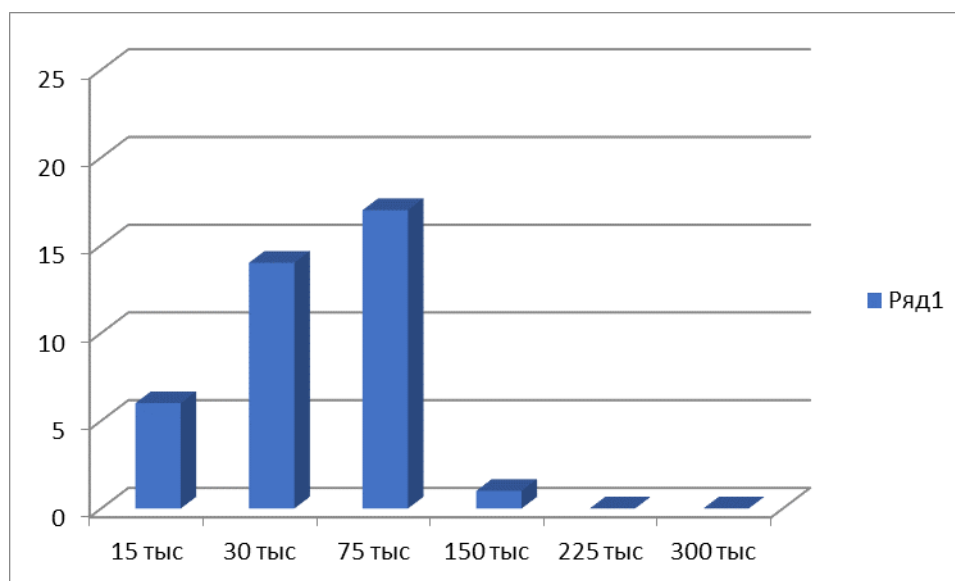


Рисунок 34. Распределение ответов респондентов возрастной группы старше 46 лет на вопрос: «Кто-то из Вашей семьи является носителем мутации гена BRCA 1 или 2, в настоящее время у него нет заболевания молочной железы (МЖ) и/или яичников, но Вы знаете, что при данной мутации риск развития рака молочной железы и рака яичника составляет до 90 и 65% соответственно. Представьте, что есть Метод профилактики А, который позволяет снизить риск развития рака МЖ и рака яичников до 99%. Однако при этом затраты на Метод профилактики А не будут полностью покрываться за счет государственных средств, и Вы должны будете доплатить до полной стоимости данного метода. Какую сумму Вы готовы доплатить?»»

Из анализа видно, что общая тенденция пика величины пороговых значений зависима от фактора 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 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 ПГП выше общей средней величины ПГП, что, видимо, имеет под собой экономическую основу и определенную степень уверенности в завтрашнем дне. Таким образом, наиболее значимыми факторами, влияющими на ПГП, являются: рабочий статус, возраст и образование респондента.

Из исследования видно, 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. При увеличении числа респондентов, с включением в опрос пациентов с наличием мутации *BRCA* из других медицинских учреждений, возможно получение более полной картины. Наши данные могут быть использованы при принятии решения о внедрении медицинской технологии хирургической профилактики РМЖ, с учетом возможного финансирования части затрат за счет граждан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. Доля наследственного рака молочной железы составляет 5-10%, из них на *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы приходится 45-60% [4, 11].

Известно, что у женщин – носителей мутации одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития рака молочной железы составляет около 75%, повышаясь с возрастом до 85-90%. При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы составляет 65-95% [18, 63].

На сегодняшний день, в отечественной практике нет утвержденных стандартов обследования и профилактики для пациентов-носителей мутаций генов *BRCA*. Нет четких рекомендаций по объему хирургического вмешательства и химиотерапевтическому лечению при *BRCA*-ассоциированном раке молочной железы, поэтому зачастую приходится использовать зарубежные рекомендации по ведению пациентов данной группы [34, 48, 152].

Подтвержденная методом молекулярно-генетического исследования генетически-обусловленная форма РМЖ (наличие мутации гена *BRCA*) 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.

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 *BRCA* патологии со стороны молочных желез. Основными, клинически доказанными методами

профилактики у данных групп пациентов, является динамическое наблюдение и хирургическая профилактика.

Клиническая эффективность и безопасность применения хирургических методов профилактики BRCA - ассоциированного РМЖ (профилактическая мастэктомия, профилактическая аднексэктомия) были изучены в большом количестве зарубежных клинических исследований и данная технология включена в международные клинические рекомендации [107, 142, 203].

Высокая клиническая эффективность применения данных методов профилактики, делает актуальным проведение оценки их экономической эффективности в сравнении с методом динамического наблюдения. 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.

Исходя из вышесказанного, представилось целесообразным изучить результаты лечения и профилактики наследственной 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.

Первым этапом работы стала оценка эпидемиологической ситуации по раку молочной железы в России и городе Москве. При анализе выявлено, что РМЖ является распространенной онкологической патологией среди женского населения России (21,0%). Прирост абсолютного числа случаев РМЖ за последние 10 лет составил 36,3%. 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 пересчете на стандартизированные показатели на 10000 населения, отмечается тенденция снижения среднегодового прироста смертности от РМЖ (-1,62%), а также снижение прироста смертности за десятилетие (-14,84%).

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%. Диагноз РМЖ подтверждается морфологически в 97,7% случаев. В Москве взято на учет в 2016 году 6568 больных, что является достаточно высоким показателем в среднем по субъектам федерации. Морфологическая верификация в г. Москве составила 99,6%, что выше, чем в среднем по РФ на 1,6% (97,7%).

В ходе работы установлено, что в статистический отчет (форма №7) не входит оценка генетической предрасположенности (наличие мутации генов *BRCA*) пациентов с диагнозом рак молочной железы. При анализе ответов на запросы по оценке выполнения 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 определение 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 связи с отсутствием соответствующего раздела в тарифном соглашении МГ ФОМС. Запросов на выполнение данной лабораторной

медицинской услуги из медицинских организаций в ДЗ не поступало, технологические карты для этого вида исследований с целью выполнения их на бюджетной основе, после включения данного теста в тарифное соглашение МГ ФОМС, не утверждались. Также установлено, что ряд коммерческих лабораторий (Инвитро, Гематест и др.) выполняют данное молекулярно-генетическое исследование на коммерческой основе. Отчет об их деятельности в систему статистической отчетности не поступает. Некоторые медицинские учреждения планируют проведение молекулярно-генетических исследований определение мутаций генов BRCA с конца мая начала июня 2018 года.

При самостоятельном запросе в федеральные центры, научно-исследовательские онкологические институты, онкологические диспансеры и онкологические больницы г. Москвы, где занимаются диагностикой и лечением заболеваниями молочной железы, выявлено, что молекулярно-генетическое исследование проводится также в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина, КОБ №62. В онкологических диспансерах г. Москвы знают о данном исследовании, однако систематизированного назначения проведения молекулярно-генетического исследования определения генетической предрасположенности к РМЖ не выполняется.

В результате установлено, что, в среднем, по Москве распространенность BRCA – ассоциированного рака молочной железы составила 3,4 - 6% в общей популяции, среди пациентов с клиническими признаками злокачественных новообразований этот процент выше и 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 и лечения BRCA – ассоциированного РМЖ у женщин. Настоятельного решения требует также 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).

За период 2008–2016 гг. в молекулярно-генетическое исследование определение мутаций генов *BRCA* с применением метода ПЦР в режиме реального времени проведено 5039 женщинам, проходившим лечение и обследование в ФГБУ РНЦРР. Из них 2597 больных также были обследованы на наличие распространенных в популяции мутаций в гене *CHEK2*. В результате молекулярно-генетического исследования выделена группа больных (n=130) с герминальными мутациями в генах репарации ДНК (*BRCA*). В контрольную группу спорадического РМЖ включены 272 больные. В работе представлены клинические особенности, ближайшие и отдаленные результаты лечения BRCA - ассоциированного РМЖ, результаты профилактического хирургического вмешательства, а также проведен сравнительный анализ по тем же характеристикам пациентов группы спорадического РМЖ.

В ходе исследования выявлено, что наибольшее число случаев BRCA - ассоциированного РМЖ связано с мутацией в гене *BRCA1*, доля данной мутации составила 73 %. Мутации 185delAG, 300T>G и 2080delA обнаружены в группе больных BRCA-ассоциированным РМЖ со следующей частотой 7,6% , 6% и 6% соответственно. Реже наблюдались мутации

3819delGTAAA и 4153delA, встретившихся в 4,5% и 3% случаев соответственно. Данные согласуются с результатами других исследований [10, 105, 199, 200].

Среди больных BRCA-ассоциированным РМЖ у 59% больных 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 больных BRCA-ассоциированным РМЖ (95,5%) имели клинические признаки наследственного заболевания.

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*.

В результате данного этапа работы установлено, что у 27 больных РМЖ (14%) 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 пациентки с диагнозом РМЖ хотя бы одного признака наследственного заболевания процент выявления мутации гена BRCA повышается на 11,6%, увеличиваясь с 3,4% до 14%.

Также в результате молекулярно-генетического исследования, проведенного методом NGS, у 5,7% пациентов с диагнозом РМЖ и

клиническими признаками наследственного заболевания были выявлены по две и три мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *ERCC3*, что может указывать на более высокий риск развития заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование определение мутации генов *BRCA* методом ПЦР в реальном времени проведено 1213 больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы (ДЗМЖ). В результате выявлено, что частота распространенных в российской популяции мутаций 5382insC, 300T>G и 185delAG в гене *BRCA1* в обследованной группе больных с ДЗМЖ составила 0,6%. В спектре выявленных мутаций преобладал генетический вариант 5382insC, для данного варианта среди выявленных мутаций составила 71,4%. В гене *BRCA2* мутаций не выявлено.

Анализируя клинические характеристики больных, выявлено, что в группе *BRCA* – ассоциированного рака молочной железы отмечается преобладание I стадии заболевания (57,7%), в отличие от других групп (88,6% – группа спорадического рака). Данный факт может свидетельствовать о том, что большая часть пациентов данной группы имелаотягощенный семейный анамнез (65%), что явилось предпосылкой к прохождению регулярных обследований молочных желез. Также пациенты данной группы имеют более молодой возраст, в сравнении с группой спорадического рака, хорошую информированность о важности проведения скрининговых обследования и высокую мотивированность здорового образа жизни.

Средний возраст на момент обнаружения опухоли при *BRCA*-ассоциированном РМЖ $46 \pm 11,3$ года, при спорадическом РМЖ – $53,2 \pm 11,4$ года. Медиана возраста манифестации заболевания составила 38,4 года, что сопоставимо с данными о возрастных пиках выявления опухоли среди российской популяции [6, 10].

В ходе проведенной работы было подтверждено, что для *BRCA1*-ассоциированного РМЖ одной из основных характеристик является молодой

возраст возникновения заболевания. По данным Любченко А.Н., наиболее часто BRCA1-ассоциированный РМЖ встречается в 36 лет; BRCA2-ассоциированный – в 44 года [10].

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

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

При анализе пациентов в зависимости от биологических подтипов опухоли выявлено, что в группе BRCA – ассоциированного рака преобладают больные с трижды негативной формой опухоли (38,5%), однако отмечено также большое число опухолей с лиминальным В подтипом (36,9%) и больные с трижды негативной формой рака молочной железы (38,5%). Наши данные несколько отличаются от данных предыдущих исследований, где отмечается большее преобладание трижды негативной формы рака молочной железы. Полученные нами данные, наряду с похожими данными зарубежных и российских публикаций [1,10, 98, 116, 129]

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 % и 10-летней общей выживаемости 66% и 85% соответственно ($p=0,017$). Наши данные согласуются с данным из работы Maksimenko J. et al., мутация в гене BRCA1 является независимым благоприятным прогностическим фактором у больных НРМЖ по сравнению с больными СРМЖ, влияющим на показатели

выживаемости, повышая последние [97, 136]. Результаты также согласуются с данными Любченко Л.Н., где отмечено, что 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ была выше в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 76 % против 74 % [10].

Анализ влияния биологического подтипа опухоли на показатели выживаемости в группах пациентов с генетически-обусловленным РМЖ показал, что при BRCA – 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 преобладание показателей безрецидивной и отдаленной выживаемости больных с люминальным А подтипом опухоли ($p=0,03$).

В настоящее время нет стандартов при применении схем химиотерапии НРМЖ, как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме. Назначение химиотерапии исходит из стадии заболевания, биологического подтипа опухоли и факторов прогноза. В нашей работе при сравнительном анализе непосредственных результатов применения неoadьювантной химиотерапии, частота общего клинического ответа (OR) была выше в группе BRCA – ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 70,2 % против 58,3 % соответственно ($p = 0,017$). Также, частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при BRCA – ассоциированном РМЖ была выше по сравнению с контрольной группой – 10,6 % и 2,8 % соответственно ($p = 0,0027$). Наши данные согласуются результатам работ Hubert A. et al., Delagoge S. et al., Бит-Сава Е.М., Delalog S. et al и других [1, 74, 110, 112].

В ходе исследования проведено сравнение непосредственных результатов различных схем неoadьювантной химиотерапии у больных BRCA- ассоциированным и спорадическим РМЖ. У больных BRCA-ассоциированным РМЖ общий клинический ответ (OR) при использовании

антрациклинсодержащих схем составил 64,9% (у 24 из 37 больных), из них у 2 больных отмечен полный патоморфологический регресс; таксаны в сочетании с препаратами платины – 100% (у 7 из 7 больных), из них у 3 больных отмечен полный патоморфологический регресс; и режима таксаны в сочетании с препаратами антрациклинового ряда – 33,3% (у 1 из 3 больных) соответственно.

При сравнении общего клинического ответа у пациентов BRCA-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 ($p=0,043$).

Высокая частота общего объективного ответа при применении антрациклинсодержащих схем в неоадьювантной режиме у носителей мутаций BRCA1, BRCA2 отмечалась в работе Fourquet A. et al. [91]. В ходе ряда других работ, было показано, что при применении в неоадьювантном режиме антрациклин-содержащих схем и монокимиотерапии цисплатином в 40–100% случаев удается достичь III–IV степени патоморфологического ответа у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ. Таким образом, отмечается высокая степень общего объективного ответа (OR) и, как следствие повышение показателей выживаемости.

Полный патоморфологический регресс (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ был достигнут в 10,6% случаев против 2,8% у больных СРМЖ ($p=0,0027$), как было сказано выше, наибольшая эффективность отмечена после неоадьювантной химиотерапии содержащий схемы ТС и антрациклинсодержащие препараты. Рядом авторов в работах также отмечались высокие цифры полных патоморфологических регрессов (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ при использовании в неоадьювантном режиме антрациклинсодержащих схем - Byrski T. et al [56] Chappuis P.O. et al. [61]. Таким образом, полученные в ходе нашего

исследования показатели согласуются с данными иностранных 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 *BRCA* в отличие от больных со спорадической формой, хотя данные получены 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 *BRCA* - ассоциированным, 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 составила 58,4%, данные статистически достоверны ($p = 0,034$).

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от применения адьювантной полихимиотерапии нами не получено статистически значимых различий ($p=0,1$) у больных группы *BRCA* – ассоциированного рака и больных группы спорадического рака. Однако, показатель общей выживаемости в группе *BRCA* – 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 *BRCA*-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 отличии от пациентов,

которым проведена 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 выявлено ($p=0,2$)

Таким образом, в соответствии с полученными в ходе исследования результатами выявлено, что, наличие мутаций в генах *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 BRCA – ассоциированного РМЖ. Хирургическое лечение выполнено 402 больным со sporadическим и наследственным раком молочной железы.

В связи с тем, что большая часть женщин с BRCA – ассоциированным РМЖ находится в более молодой возрастной группе, нами отмечено преобладание выполнения у них радикальных операций 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 превышали средние в популяции. Так, осложнения при выполнении радикальных мастэктомий составили 2,9%, а осложнения после кожесохранных мастэктомий составили 9,8%.

Развитие местного рецидива в оставшейся молочной железе (развитие второй ипсилатеральной опухоли) при органосохранном лечении нами выявлено у 1 (11,1%) из 9 пациентов BRCA – ассоциированного РМЖ после органосохранного хирургического лечения, при медиане наблюдения 10 месяцев. В виду небольшой выборки, данные статистически недостоверны $p=0,2$, поэтому мы не можем 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 [107, 141, 142, 145, 146]. В России с 2011 года разрешено выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у женщин с верифицированным диагнозом BRCA – ассоциированный РМЖ [23].

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

Обоснованием для выполнения профилактической контрлатеральной мастэктомии, у женщин, уже имеющих BRCA – ассоциированный РМЖ, стал 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[1]. В нашей работе рак в контрлатеральной молочной железе, в группе BRCA – ассоциированного РМЖ развился у 22 пациентов (47,8%, 22/46) в группе без хирургической профилактики 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. 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 больных,

получавших СПЛ по поводу РМЖ с диагностированным прогрессирующим возник раком контралатеральной молочной железы, что составило 2,4%.

В ходе международных исследований доказано, что выполнение превентивных контралатеральных мастэктомий значительно сокращает риск развития метакронного рака молочной железы. Риск смерти у больных BRCA – ассоциированным РМЖ, перенесших контралатеральную профилактическую мастэктомию сокращается до 50% в отличие от женщин, которым выполнена только односторонняя радикальная мастэктомия по поводу РМЖ [115].

В нашем исследовании при анализе показателя общей выживаемости при проведении профилактической мастэктомии выявлено, что данный вид хирургического вмешательства достоверно повышает показатель общей выживаемости ($p = 0,005$).

В результате патоморфологического исследования профилактически удаленных молочных желез в 27,9% (12/43) случаях выявлена фиброзно-кистозная болезнь пролиферативная; в 9,3% (4/43) случаях атипичная протоковая гиперплазия; радиальный рубец Семба – 2,3% (1/43). Атипичная протоковая гиперплазия и радиальный рубец, считаются предраковым состоянием молочной железы, данные изменения обнаружены в 13,9% (6/43) случаев. В работах N. Hoogerbrugge и соавт. (2003), проводивших анализ патоморфологических исследований удаленных тканей при выполнении превентивных мастэктомий, также отмечалась, высокая частота предраковых изменений 15% и 8,7% соответственно. Однако указанная ими частота обнаружения доклинических форм злокачественных новообразований в 18% и 4,6% случаев соответственно, нами не получена [111]. Ни одного случая рака в молочных железах, удаленных профилактически нами выявлено не было.

Профилактические хирургические операции проводились нами 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 (31/43). В работе Semple J. и соавт. (2013), проводивших исследование по оценке результатов реконструктивных вмешательств женщинам с диагнозом BRCA – ассоциированный РМЖ, перенесшим контралатеральную профилактическую мастэктомию, выявлено, что реконструкция профилактически удаленных молочных желез выполнялась в 62,9% случаев [179].

Данные анализа послеоперационных осложнений после проведения профилактических мастэктомия с реконструкцией сопоставимы с данными международных публикаций по этой теме. Практически во всех работах, основным и частым осложнением является частичный или полный некроз сосково-ареолярного комплекса. Частота подобных осложнений колеблется от 2-3% до максимума порядка 20%, при этом в большинстве работ составляет менее 10% [66, 68, 93, 170]. В нашей работе ишемические изменения сосково-ареолярного комплекса выявлены в 3,2% случаев (1/31). Анализируя данные хирургического этапа выполнения профилактической мастэктомии мы приходим к выводу, что данная операция в сочетании с одномоментной реконструкцией является безопасной процедурой, сопряжённой с небольшим числом осложнений.

Анализируя результаты выполнения профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией нами было решено провести анализ удовлетворённости женщин результатами операции. Для этого использован опросник BREAST-Q, применяемый в странах Европы и в 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). В результате опроса пациенток в нашем

исследовании, отмечено, что выполнение профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией не оказало выраженного влияния на снижение уровня качества их жизни. Это согласуется с результатами исследований международных исследования [95,149]. Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что выполнение контралатеральной профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией не оказывает отрицательного влияния на качество жизни женщины и ее психоэмоциональное состояние, при этом эффективно снижает риск развития рака контралатеральной молочной железы.

Клиническая эффективность и обоснованность применения профилактического хирургического вмешательства при *BRCA* – ассоциированном РМЖ, доказанная нам в работе, позволила нам приступить к следующему этапу исследования – клинико-экономическому анализу применения возможных методов профилактики данной формы РМЖ и выявления наиболее эффективных с точки зрения экономики.

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. В основе данного прогноза лежат зарубежные данные о распространенности *BRCA* мутации в общей популяции – 0,06% (95% ДИ 0,02%-0,10%) [54]. Эти данные согласуются с другими зарубежными исследованиями по данной проблеме, согласно которым данный показатель варьирует от 0,06% до 0,24% [42, 89, 1376 2106 211].

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». Эти данные были нами получены с использованием зарубежного источника информации – компьютерной имитационной модели, представленной в открытом доступе в виде онлайн-приложения [73]. Модель опирается на опубликованные данные клинических исследований, описывающих заболеваемость РМЖ и РЯ у носителей мутации, а также эффективность скрининга, профилактических хирургических вмешательств и лечения этих заболеваний; часть исходов в модели основана на допущениях [127]. Выбор зарубежного источника информации объясняется отсутствием российских данных о сравнительной эффективности альтернативных методов профилактики BRCA-ассоциированного РМЖ.

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) составляет 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. В случае, если будет принято решение о выполнении кПМЭ при лечении первичного РМЖ, это не

отразится на средней стоимости лечения, в то время как выполнение кПМЭ+ПАЭ увеличит затраты на СПЛ до 402 914,39 руб. 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 [5], 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 выполнения 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 экономичнее, 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. 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 [41, 100, 139, 213].

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.

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. Значимость нашего исследования состоит в возможности продемонстрировать 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%). Манифестации 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 столичном регионе 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 неoadьювантной 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) наркоза (33,3%). 100% опрошенных пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к развитию РМЖ (наличие мутации гена *BRCA*) готовы к финансированию медицинской технологии и за себя, и за родственников, если применение последней позволяет снизить риск развития рака молочной железы до 99%. Величина пороговых значений готовности финансировать применение медицинской технологии зависима от фактора 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 24 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 проведение 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 эффективности химиотерапевтического лечения, необходимостью 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 населения), 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бит – Сава, Е.М. Молекулярно-генетическое обоснование лечение *BRCA/CHEK2/BLM* – ассоциированного и спорадического рака молочной железы: автореферат дис. док. мед. наук. / Елена Михайловна Бит-Сава. - Спб. 2015
2. Белоусов, Ю.Б. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013. Под общей редакцией член-корр РАМН Белоусова Ю.Б./ Санкт-Петербург 2013. 65л.
3. Будик, Ю.М. Оценка эффективности профилактической мастэктомии у больных генетически обусловленным раком молочной железы: автореферат дис. канд. мед. наук. / Юлия Михайловна Будик. - М. 2016.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 250 с.
5. Игнатьева, В.И. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в России / В.И. Игнатьева, О.П. Грецова, М.Б. Стенина, В.В. Омеляновский, Е.В. Деркач, В.В. Добровский // Оценка медицинских технологий. – 2016.- №4. - С32-51
6. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы /Е.Н. Имянитов // Практическая онкология.-2010.-т.11.-№4.-С258-264
7. Киселев В.И.. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. /В.И. Киселева, Е.Л. Муйжнейк -М. 2011. С.1-16
8. Клинические рекомендации. Онкология: научно-практическое издание/ под. ред. В.И. Чиссова и С.Л. Дарьяловой. 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. - 928 с

9. Клинико-экономический анализ / Воробьев П.А. - М.:Ньюдиамед, 2008. - 778 с.;
10. Любченко, Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: автореф. дис. док. мед. наук. / Людмила Николаевна Любченко. - М. 2009.
11. Любченко, Л.Н.. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / Л.Н. Любченко, С.М. Портной, Н.И. Поспехова // Молекулярная медицина 2007. - №1. – С. 8.
12. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК – диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева // Пособие для врачей. Москва, 2014 - 21с.
13. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиуту Атлас-справочник Кеннет Л. Джонс Пер. с англ.А. Г. Азова, . А. Ивановой, канд. мед. наук А. В. Мишарина, Н. А. Рабиевой, доктора мед. наук Г. Е. Руденской Редактор перевода А. Г. Азов 1024 страницы, 488 иллюстраций М., «Практика», 2011
14. Нгуен, Т.Т. Фармакоэкономический анализ лечения HER2-положительного рака молочной железы: автореф. дис. кан. мед. наук. / Тхун Нгуен. - П. 2011
15. Международная база данных Breast Cancer Information Core — BIC date base online. Режим доступа: <http://www.nhgri.nih.gov>
16. Письмо Минздрава России N 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 (ред. от 27.02.2017) "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования"
17. Поспехова, Н. И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и

- фенотипические характеристики : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.02.07 / Поспехова Наталья Ивановна. – М., 2011. – 47 с.
18. Портной, С.М. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников / С.М. Портной, Л.Н. Любченко, С.Н. Блохин // XIV-й Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2010. – С. 93–99.
19. Постановление Правительства РФ №1492 от 08.12.2017 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов»
20. Проект. Клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Ассоциация онкологов России. Москва. 2012. Часть 2. [Электронный ресурс] URL: http://www.oncology.ru/service/organization/2012_protocol_chat_second.pdf (Дата обращения: 22.05.2018)
21. Рекомендации РООМ по диагностике и лечению наследственного РМЖ [Электронный ресурс] URL: <http://breastcancersociety.ru/download/599> (Дата обращения: 22.05.2018)
22. Россия в цифрах. 2013: Крат. стат. сб. Росстат. М. 2013; 573.
23. Соболевский, В.А. Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией / В.А. Соболевский, Л.Н. Любченко, Ю.А. Стрельцова // РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Медицинская технология. – М., 2010.
24. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 236 с.
25. Филиппова, И. Фармакоэкономика: от цены лекарства к цене результат / И. Филиппова // Ремедиум. - 2010. - № 9. - С.7-10

26. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2017 года. Статистический бюллетень. Росстат. М. 2017; 336 с.
27. Ягудина, Р.И. «Определение порога готовности платить в России, в Европейских странах и в странах СНГ/ Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликова, Т. Нгуен// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – 2011.- Т.4, №1. – С7-12.
28. Albano, W. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon / W. Albano, J. Recabaren, H. Lynch et al. // Cancer. – 1982. – Vol. 50, N 2. – P. 360-363.
29. Allen, J.M. Economic/societal burden of metastatic breast cancer: a US perspective/J.M Allen//Am. J. Manag. Care. - 2010. - Vol. 16, №9. _ p.697-704.
30. Ame, J. C. The PARP superfamily/ J.C. Ame, C.Spenlehauer, G.de Murcia // Bioessays 2004; 26: 882—893
31. American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] / American Cancer Society. – 2017. – Режим доступа: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>(20.04.2013) <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html> (10.05.2017)
32. American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] / American Cancer Society. – 2017. – Режим доступа: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>(20.04.2013) <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html> (10.05.2017)
33. American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] / American Cancer Society. – 2013. – Режим доступа:

- <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> (21.06.2017)
34. American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] American Cancer Society. 2013. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> (Дата обращения 22.03.2017)
35. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy [Электронный ресурс] / American Society of Plastic Surgeons (ASPS). – 2008. – Режим доступа: http://www.plasticsurgery.org/Documents/Medical_Profesional/ProphylacticMastectomy-PP.pdf (19.07.2017)
36. Anderson, K. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation/ K. Anderson, J.S. Jacobson, D.F. Heitjan, et al. // *Ann Intern Med.* – 2006. - №144. – P.397–406.
37. Anders, C.A. PARP Inhibition: «Targeted» Therapy for Triple Negative Breast Cancer / C.A. Anders, E.P. Winer, J.M. Ford et al. // *Clin Cancer Res.* Author manuscript: available in PMC 2011 October 1. Published in final edited form as: *Clin Cancer Res.* – 2010. – № 16 (19). – P. 4702–4710.
38. Anglian Breast Cancer Study Group / Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases // *Br. J. Cancer*, 83. – 2000. – P. 10301–10308.
39. Anna, M. Chiarelli. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the Ontario High risk breast screening program / A. Chiarelli, M. Prummel et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 32, N 21. – P. 2224-2230
40. Algaithy, Z. K. Nipple sparing mastectomy: can we predict the factors predisposing to necrosis? / Z. K. Algaithy, J. Y. Petit, V. Lohsiriwat et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 38, N 2. – P. 125-129

41. Anderson, K., Jacobson J.S., Heitjan D.F., et al: Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation / K. Anderson, J.S. Jacobson et al: *Ann Intern Med.* - 2006. - №144. -P. 397-406
42. Antoniou, A. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes / A.C. Antoniou, P.D. Pharoah, G.McMullan, N.E.Day et al // *Br J Cancer.* - 2002.- Vol.86 №1. – P. 76-83."
43. Antoniou, A. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies / A. Antoniou, P. D. P. Pharoah, S. Narod et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72, N 5. – P. 1117–1130.
44. Antoniou, A. Common Breast CancerPredisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / A.C. Antoniou, A.B. Spurdle, O.M. et al // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – № 82 (4). – P. 37–948
45. Assessing the economic burden of breast cancer in a US managed care population / J.J. Barron [et al.]//*Breast Cancer Res Treat.* - 2008. - ol.109, № 2. - P. 367-377
46. Audeh, M.W., Carmichael J, Penson RT, et al: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: A proof-of-concept trial / M.W. Audeh, J. Carmichael, R.T. Penson et al // *Lancet.*- 2010. – Vol.376.- P.245-251
47. Baildam, A. The role of bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk of breast cancer / A. Baildam// *Abstract Familial Breast Cancer Demonstration Project Symposium.* Germany, Heidelberg. - 1999
48. Balmaña, J. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines/ J. Balmaña, O. Diez, I. Rubio et al. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, N 5. - P. 20-22.

49. Bolton, K.L. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer / K.L. Bolton, G. Chenevix-Trench, C. Goh, S. Sadetzki et al // JAMA. – 2012. – № 307(4). – P. 382–390.
50. Borreani, C. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / C. Borreani, S. Manoukian, E. Bianchi et al. // Clin. Genet. – 2014. – Vol. 85, N 1. – P. 7-15
51. Boughey, J. C. Impact of reconstruction and reoperation on long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy / J. C. Boughey, T. L. Hoskin, L. C. Hartmann et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2015. - Vol. 22, N 2. - P. 401-408
52. Brandberg, Y. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: A prospective 1-Year follow-up study / Y. Brandberg, K. Sandelin, S. Erikson et al. // J. Clin. Oncol. - 2008. – Vol. 26, N 24. – P. 3943-3949.
53. Bresser, P. J. Satisfaction with prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women / P. J. Bresser, C. Seynaeve, A. R. van Gool et al. // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 117, N 6. – P. 1675-1682.
54. Brozek, I. Prevalence of the Most Frequent BRCA1 Mutations in Polish Population / I. Brozek et al // Journal of Applied Genetics. -2011. – Vol52,- N.3. – P. 325–330. PMC. Web. 26 May 2018.
55. Bryant, H..E. PARP is activated at stalled forks to mediate Mrell-dependent replication restart and recombination / H.E. Bryant, E. Petermann, N. Schultz et al // EMBO J. – 2009. – № 28. – P. 2601–2615.
56. Byrski, T. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer / T.

- Byrski, R. Dent, P. Blecharz et al. // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 14, N 4. – P. 110.
57. Byrski, T. Response to neoadjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers / T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski, E. Grzybowska // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2008. – Vol. 108. – C. 289–296
58. Byrski, T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients / T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent et al // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 147. – Issue 2. – P. 401–405.
59. Cemal, Y. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. The influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method / Y. Cemal, C. R. Albornoz, J. J. Disa et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 131, N 3. – P. 320-326.
60. Campbell, J.D. The costs of treating breast cancer in the US: a synthesis of published evidence/ J.D. Campbell, S.D. Ramsey//*Pharmacoeconomics.* - 2009. - Vol. 27, № 3 . - P . 199-209
61. Chappuis, P.O. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer / P.O. Chappuis, J. Goffin, N. Wong et al. // *J. Med. Genet.* – 2002. – № 39 (8). – P. 608–61
62. CHEK2 Breast Cancer Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1175–1182.
63. Chen, S., Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // *J Clin Oncol.* – 2007. - Vol 25. – P. 1329-1333
64. Chu, P.C. Estimation of the financial burden to the National Health Insurance for patients with major cancers in Taiwan/ P.C. Chu, J.S. Hwang, J.D. Wang // *J. Formos Med Assoc.* - 2008. - Vol.107, № 1. - P. 54-63

65. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer / Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease // *Lancet*. – 2001. - Vol. 358. – P. 1389-1399.
66. Contant, C. M. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation / C. M. Contant, M. B. Menke-Pluijmers, C. Seynaeve et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 28, N 6. – P. 627-632.
67. Crosby, M. A. Reconstructive outcomes in patients undergoing contralateral prophylactic mastectomy / M.A. Crosby, P. B. Garvey, J. C. Selber et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128, N 5. – P. 1025-1033
68. Crowe, J. P. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures / J. P. Crowe, J. A. Kim, R. Yetman et al. // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139, N 2. – P. 148-150.
69. Cuzick, J. Tamoxifen and collateral breast cancer / J. Cuzick, M. Baum // *Lancet*. - 1985. - №2. - P.282.
70. Daly, M.B. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. National Comprehensive Cancer Network / M.B. Daly, J.E. Axilbund, S. Buys et al // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2010. – № 8 (5). – P. 562–594
71. Daniel, P. Silver, Andrea L. Richardson, Aron C. Eklund et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.*2010 Vol.28, №7. – P.1145-1153.
72. David, J. Hiller, Quyen D. Chu Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer // *Int J.Breast Cancer.* 2012
73. Decision Tool for Women with BRCA Mutations. [Электронный ресурс] URL:<http://brcatool.stanford.edu/index.html> (Дата обращения: 15.07.2015)

74. Delaloge, S. BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts / S. Delaloge, P. Pélissier, I. Kloos et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – № 13 (5). – P. 34.
75. Dent, R. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial / R. Dent, G.J. Lindeman, M. Demons et al // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1018.
76. Digweed, M. Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks / M. Digweed, K. Sperling // *DNA Repair.* – 2004. – Vol. 3, pp. 1207-1214.
77. Domchek, S.M. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective cohort study/ S. M. Domchek, T.M. Friebel, S.L.Neuhausen et al // *Lancet Oncol.*- 2006.- Vol. 7.- P.223-229
78. Domchek, S.M. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality / S.M. Domchek, T.M. Friebel, C.F. Singer et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 967-975
79. Donawho, C.K. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models / C.K. Donawho, Y. Luo, Y. Luo et al. // *J. Clinical Cancer Research.* – 2007. – Vol. 13(9) – P. 2728–2737.
80. Drew, Y. The emerging potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of breast cancer / Y. Drew, R. Plummer // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – № 22. – P. 67–71.
81. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials // *Lancet.* - 1998. – Vol. 351.- P. 1451—67.

82. Easton, D. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci / D. Easton, M. Ghoussaini, O. Fletcher et al. // *J. Nat Genet.* – 2012. – Vol. – 44, N3. – P. 312-318
83. Efimova, E.V. Poly(ADP-ribose) polymera seinibitor induces accelerated senescence in irradiated breast cancer cells and tumors / E.V. Efimova, H. J. Mauceri, D.W. Golden et al. // *J. Cancer Research.* – 2010. – Vol.70 , N15.- P. 6277–6282.
84. Elsakov, P.The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania / P. Elsakov, J. Kurtinaitis, S. Petraitis, V. Ostapenko, M. Razumas et al. // *J. Clin Genet.* - 2010. – Vol. 78. – P. 373-376.
85. ESMO Guidelines Working Group. *Ann. Onco.l.* – 2010 - 21 (Suppl 5). – P. 20-22.
86. Evans, D. G. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres / D. G. Evans, A. D. Baildam, E. Anderson et al. // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 46, N 4. – P. 254-258.
87. Farmer, H. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C.J. Lord et al // *J. Nature.* – 2005. – № 434 (7035). – P. 917–921
88. Fisher, B. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 stady / B. Fisher, J.P. Constantino, D.L. Wickerham et al // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1998. – 90. - P. 1371-1388.
89. Ford, D. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence./ D. Ford, D.F. Easton, J. Peto // *J. Hum Genet.* 1995. - Vol. 57, N6. – P.1457-62."
90. Ford, D. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D. Easton, M. Stratton et al. // *J. Hum. Genet.* – 1998. - Vol. 62. – P.. 676-689.

91. Fourquet, A. Familial breast cancer Clinical Response to Induction to chemotherapy or radiotherapy Related to BRCA1\2 Mutations Status / A. Fourquet, D. Stoppa-Lyonnet, Y.M. Kirova et al // Am. J. Clin. Oncol. – 2009. – № 32. – P. 127–131
92. Friebel, T.M. Bilateral Prophylactic Oophorectomy and Bilateral Prophylactic Mastectomy in a Prospective Cohort of Unaffected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / T.M. Friebel, S.M. Domchek, S.L. Neuhausen et al. // Clinical Breast Cancer. – Vol. 7, № 11. – P. 875–882
93. Frost, M. H. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance / M. H. Frost, J. M. Slezak, N. V. Tran et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 31. – P. 7849-7856.
94. Gayther, S.A. Frequently occurring germline mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia / S.A. Gayther, P. Harrington, P. Russell, G. Kharkevich, R.F. Garkavtseva, B.A. Ponder // Am J Hum Genet. – 1997 – Vol. 60.- P. 1239-1242
95. Geiger, A. M. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy / A. M. Geiger, C. N. West, L. Nekhlyudov et al. // J. Clin. Oncol. - 2006. – Vol. 24, N 9. – P. 1350-1356
96. GET-Evidence. BRCA2 N372H - GET-Evidence [Электронный ресурс] / GET-Evidence. – 2010. – Режим доступа: [http://evidence.pgp-hms.org/BRCA2-N372H\(21.02.2018\)](http://evidence.pgp-hms.org/BRCA2-N372H(21.02.2018))
97. Gonzalez-Angulo, A.M. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer / A.M. Gonzalez-Angulo, K.M. Timms, S. Liu, et al // J. Clin Cancer Res. – 2011.- Vol. 17.- P.1082-1089
98. Goodwin, P. J. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry

- population-based cohort study / P. J. Goodwin, K. A. Phillips, D. W. West et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 19-26
99. Graeser, M. K. Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / M. K. Graeser, C. Engel, K. Rhiem et al. // *JCO.* – 2009. - Vol. 27, N 5. – P. 5887-5892.
100. Grann, V.R. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers / V.R. Grann, P.R. Patel, J.S. Jacobson et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 125. – P. 837–847
101. Graves, K.D. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors / K.D. Graves, B.N. Peshkin, C.H. Halbert et al: // *Breast. Cancer Res. Treat.* –2007. – № 104. – P. 321–329.
102. Gronwald, J. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and Rebbeck, T. R. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers / T. R. Rebbeck, N. D. Kauff, S. M. Domchek // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2009. – Vol. 101, N 2. – P. 80-87.
103. Gyrski, B. Breast cancer predisposing alleles in Poland / B. Gyrski, C. Cybulski, T. Huzarski, T. Byrski., J. Gronwald, A. Jakubowska, M. Stawicka, S. Gozdecka-Grodecka, M. Szwiec, K. Urbacski, S.A. Narod et. al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005 .- Vol.92. – P. 19-24
104. Hagen, A. I. Amplification of TOP2A and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations / A. I. Hagen, A. M. Bofin, B. Ytterhus et al. // *Acta. Oncol.* – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 199-203.
105. Hamel, N. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations / N. Hamel, B. J. Feng, L. Foretova // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, N 3.– P. 300–306.

106. Haroun, I. Reasons for risk-reducing mastectomy versus MRI-screening in a cohort of women at high hereditary risk of breast cancer / I. Haroun, T. Graham, A. Poll et al // J. Breast. - 2012. - Vol. 20. – P. 254-258
107. Hartmann, L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 77-84.
108. Hernandez-Boussard, T. Breast reconstruction national trends and healthcare implications / T. Hernandez-Boussard, K. Zeidler, A. Barzin et al. // Breast J. – 2013. – Vol. 19, N. 5. – P. 463-469.
109. Hiller, D.J. Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer / D.J. Hiller, Q. D. Chu // Int. J. Breast. Cancer. – 2012. – P. 829315.
110. Hubert, A. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer / A. Hubert, B. Mali, T. Hamburger, Y. Rottenberg, B. Uziely // Familial Cancer. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 173–177
111. Hoogerbrugge, N. High Prevalence of Premalignant Lesions in Prophylactically Removed Breasts From Women at Hereditary Risk for Breast Cancer / N. Hoogerbrugge, P. Bult, L.M. Widt-Levert et al. // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21, pp. 41 – 45
112. Hubert, A. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer / A. Hubert, B. Mali, T. Hamburger, Y. Rottenberg, B. Uziely // Familial Cancer. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 173–177
113. <http://www.zdrav.ru/articles/interview/detail.php?ID=19366>
114. Isern, A. E. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction / A. E. Isern, I. Tengrup, N. Loman et

- al. // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 61, N 10. – P. 1177-1187.
115. Isakoff, S.J. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer / S. J. Isakoff, B. Overmoyer, N.M. Tunget et al. // *J. of Clinical Oncology.* - 2009. – Vol. 28. - P .115-118
116. Johansson, O. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population- based study from southern Sweden / O. Johansson, J. Ranstam, A. Borg et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16, N 2. – P. 397–404.
117. Jones, S. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene / S. Jones, R. H. Hruban, M. Kamiyama et al. // *J. Science.* - 2009. – P.324
118. Kauff, N. D. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study / N. D. Kauff S. M. Domchek T. M. Friebel et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 8. – P. 1331-1337.
119. Khatcheressian, J. L. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update / J. L. Khatcheressian, P. Hurley, E. Bantug et al. // *JCO.* – Vol. 3, N 7. -2013. – P. 961-965.
120. King, M. C. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial / M. C. King, S. Wieand, K. Hale et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, N 18. – P. 2251-2256.
121. Klijn, J. G., van Geel B., Meijers-Heijboer H. et al., Result of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carries in Rotterdam // 27th Annual Sun Antonio Breast Cancer Symposium. - 2004. - Vol. 88. - Suppl. Abstr.10

122. Koslow, S. Long-term patient-reported satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy and implant reconstruction / S. Koslow, L. A. Pharmed, A. M. Scott et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013.- Vol. 20, N 11. – P. 3422-3429
123. Kriege, M. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition / M/ Kriege, C. T. Brekelmans, C. Boetes, P.E. Besnard, H.M. Zonderland, I.M. Obdeijn et al. // *N Engl J Med.* - 2004. - Vol.351.- P. 427–37.
124. Krylova, N.Y. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients / N.Y. Krylova, O.S. Lobeiko, A.P. Sokolenko, A.G. Iyevleva, M.E. Rozanov, N.V. Mitiushkina, M.M. Gergova, T.V. Porhanova, A.F. Urmancheyeva, S.Y. Maximov, A.V. Togo, E.N. Imyanitov // *Hered Cancer Clin Pract.* - 2006. Vol. 4. – P. 193-196.
125. Kuhl, C. K. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results / C. K. Kuhl, R. K. Schmutzler, C. C. Leutner et al. // *Radiology.* – 2000. – Vol. 215, N 1. – P. 267-279.
126. Kuhl, C. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial / C. Kuhl, S. Weigel, S. Schrading et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 9. – P. 1450-1457
127. Kurian, A. W. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers / A.W. Kurian et al. // *J. of Clinical Oncology.* – 2012. - Vol 38. - P. 6060-6065.
128. Lafarge, S. Inhibition of BRCA1 leads toIncreased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway / S. Lafarge, V. Sylvain, M. Ferrara, Y.J. Bignon // *J. Oncogene.* – 2001. – № 20. – P. 6597–6606.

129. Lakhani, S. R. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 / S. R. Lakhani, M. J. Van De Vijver, J. Jacquemier et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 9. – P. 2310-2318
130. Lamerato, L. Economic burden associated with breast cancer recurrence: findings from a retrospective analysis of health system data/ L. Lamerato, S. Havstad, S. Gandhi // *Cancer.* - 2006. - Vol.106, №9. - P. 1875-1882
131. Leach, M. O. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) / M. O. Leach, C. R. Boggis, A. K. Dixon et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, N 9473. – P. 1769-1778
132. Lee, E. H. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis / E. H. Lee, S. K. Park, B. Park et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 122, N 1. – P. 11-25.
133. Lee, L.J. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers / L.J. Lee, B. Alexander, S.J. Schnitt et al. // *Cancer.*- 2014 - N117. – P.3093- 3100
134. Li, S. H. DNA Repair and Personalized Breast Cancer Therapy / S. H. Li, A. Sjolund, L. Harris // *Environ Mol. Mutagen.* – 2010. – № 51 (8–9). – P. 897–908
135. Longo, C.J. A comparative analysis of monthly out-of pocket costs of patients with breast cancer as compared with other common cancers in Ontario, Canada/ C.J. Longo, B.G. Bezera // *Current Oncology.* 2011. - Vol.18, №1. - P. 157 e1-8

136. Maksimenko, J. Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer / J. Maksimenko, A. Irmejs A., M. Nakazawa-Miklasevica et al. // *Oncol. Lett.* – 2014. – № 7 (1). – P. 278–284.
137. Malone, K. E. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2 / Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 14. – P. 2404-2410.
138. Mandelson, M. T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M. T. Mandelson, N. Oestreicher, P. L. Porter et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P. 1081–1087.
139. Mattos, D., et al. Lifetime costs of prophylactic mastectomies and reconstruction versus surveillance / D. Mattos, et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery.* - 2015. - N136 (6). – P. 730e-740e
140. Mavaddat, N. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE / N. Mavaddat, S. Peock, D. Frost et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2013. –Vol. 105, N 11. – P. 812-822
141. McDonnell, S. K. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer / S. K. McDonnell, D. J. Schaid, J. L. Myers et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2001. – Vol. 19, N 19. – P. 3938-3943.
142. McDonnell, S.K. Efficacy of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Personal and Family History of Breast Cancer / S.K. McDonnell, D. J. Schaid, J.L. Myers et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3938-3943.
143. Meijers-Heijboer, H. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation / H. Meijers-Heijboer, B. van Geel, W. L. van Putten et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 3. – P. 159-164

144. Meindl, A. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts / A. Meindl, N. Ditsch, K. Kast et al // Dtsch Arztebl Int. – 2011. – № 108 (19). – P. 323–33
145. Metcalfe, K. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis / K. Metcalfe, S. Gershman, P. Ghadirian et al. // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 226
146. Metcalfe, K. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / K. Metcalfe, S. Gershman, H. T. Lynch et al. // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 104, N 9. – P. 1384-1392
147. Miki, Y. A Strong Candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1 / Y. Miki, J. Swensen, D. Shattuck-Eidens et al. // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 552–556.
148. Miller, M. E. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience / M. E. Miller, T. Czechura, B. Martz et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2013.- Vol. 20, N 13. – P. 4113-4120.
149. Moiseyenko, V.M. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases / V.M. Moiseyenko, S.A. Protsenko, N.V. Brezhnev, S.Y. Maximov et al. // Cancer Genet Cytogenet. – 2010. – № 197. – P. 91–94.
150. Narod, S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53, N3. – P. 127-130.
151. Narod, S. A. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group / S. A. Narod, J. S. Brunet, P. Ghadirian et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 356, N 9245. – P. 1876-1881.
152. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016 [Электронный ресурс] 2016. URL:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
f (дата обращения 13.01.2017)

153. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: BRCA - related Breast and/or ovarian cancer syndrom, Version. 2.2017 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical Practice Guidelines Breast and/or Ovarian Genetic Assessment Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer. – 2017. – Режим доступа: <http://www.nccn.org>
154. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: BRCA - related Breast and/or ovarian cancer syndrom, Version. 2.2017 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical Practice Guidelines Breast and/or Ovarian Genetic Assessment Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer. – 2017. – Режим доступа: <http://www.nccn.org>
155. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version.1.2012 [Электронный ресурс] National Comprehensive Cancer Network. NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. 2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Дата обращения 19.03.2017)
156. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version.1.2012 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINE. Clinical Guidelines in Oncology. – 2012. – Режим доступа: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (23.06.2017).
157. Neuhausen, S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics / S. L. Neuhausen // Breast Cancer Res. - 2000. – Vol 2. – P. 77-81
158. O’Shaughnessy, J. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative

- breast cancer / J. O'Shaughnessy, L.S. Schwartzberg, M.A. Danso, H.S. Rugo et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. - N29 – P. 1007.
159. O'Shaughnessy, J. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer / J. O'Shaughnessy, L.S. Schwartzberg, M.A. Danso, H.S. Rugo et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. - N29 – P. 1008.
160. Petit, T. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? [2007 ASCO Annual Meeting Proceedings] / T. Petit, M. Wilt, J. Rodier. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – № 25. – P. 580.
161. Pfeifer, W. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers / W. Pfeifer, A.P. Sokolenko, O.N. Potapova et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 148. – Issue 3. – P. 675–683.
162. Pharoah, P. D. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / P. D. Pharoah, N. E. Day, S. Duffy, D.F. Easton, B.A. Ponder // *Int. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 71. – P. 800–809.
163. Pierce, L. J. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy / L. J. Pierce, K. A. Phillips, K. A. Griffith et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 121, N 2. – P. 389-398
164. Pierce, L. J. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer / L. J. Pierce, A. M. Levin, T. R. Rebbeck et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 16. – P. 2437-2443.
165. Pierce, L. J.. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1 / 2 mutations / L.J. Pierce, M. Strawderman, S. A. Narod et al. // *J Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18, N19. – P.3360–9

166. Rebbeck, T.R. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group / T. R. Rebbeck, T. Friebel, H.T. Lynch et al // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 5. – P.1055-1062.
167. Rebbeck, T. R. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers / T. R. Rebbeck, N. D. Kauff, S. M. Domchek // J. Natl. Cancer. Inst. – 2009. – Vol. 101, N 2. – P. 80-87
168. Rebbeck, T.R. Modification of BRCA1-associated breast and ovarian cancer risk by BRCA1 interacting genes / T.R. Rebbeck, N. Mitra, S. M. Domchek et al. // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71. – P.5792-5805
169. Rennert, G. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations / G. Rennert, S. Bisland-Naggan, O. Barnett-Griness et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, N 2. – P. 115-23.
170. Reynolds, C. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? / C. Reynolds, J. A. Davidson, N. M. Lindor et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18, N 11. – P. 3102-3109
171. Risch, H. A. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada / H. A. Risch, J. R. McLaughlin, D. Cole et al. // J. Nat. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98. – P. 1694–706
172. Rijnsburger, A.J. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study / A.J. Rijnsburger, I.M. Obdeijn, R. Kaas, M.M. Tilanus-Linthorst, C. Boetes, C.E. Loo et al. // J. Clin Oncol. - 2010. - N28.- P.5265–73
173. Robson, M. BRCA-associated breast cancer in young women / M. Robson, T. Gilewski, B. Haas et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16, N 5. – P. 1642–1649.]

174. Roa, B. B. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2 / B. B. Roa, A. A. Boyd, K. Volcik et al. // *Nat. Genet.* – 1996. – Vol. 14, N 2. – P. 185–187.
175. Sacchini, V. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? / V. Sacchini, J. A. Pinotti, A. C. Barros et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 203, N 5. – P. 704-714.
176. Sardanelli, F. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results / F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro et al. // *Invest. Radiol.* – 2011. Vol. 46, N 2. –P. 94-105.
177. Sharon, B. Cantor. Hereditary Breast Cancer and BRCA1-Associated FANCD1/BACH1/BRIP1: Future Perspective / Sharon B. Cantor, G. Shawna // *Future Oncology.* – 2011. – № 7 (2). – P. 253-261
178. Scheuer, L. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers / L. Scheuer, N. Kauff, M. Robson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 5. – P. 1260-1268.
179. Semple, J. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. International rates of breast reconstruction after prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / J. Semple, K. A. Metcalfe, H. T. Lynch et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2013. – Vol. 20, N 12. – P. 3817-3822
180. Seynaeve, C. Incidence of contralateral breast cancer and outcome after prophylactic mastectomy (PM) in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer / C. Seynaeve, E. J. Meijers-Heijboer, M. Menke-Pluymers // 38th ASCO meeting, Orlando, USA. - 2002. - Abstr. 1702.
181. Shahedi, K. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma / K. Shahedi, M. Emanuelsson, F. Wiklund et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, N 6. – P. 1237-1242.

182. Smith, K. S. BRCA Mutation testing in determining breast cancer / K. S. Smith // J. Cancer. - 2011. – Vol. 17, N6. – P. 492-499.
183. Society of Surgical Oncology. Position statement on prophylactic mastectomy [Электронный ресурс] Society of Surgical Oncology. 2007. URL: <http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47>(18.04.2013) (Дата обращения 10.03.2017)
184. Society of Surgical Oncology. Position statement on prophylactic mastectomy [Электронный ресурс] / Society of Surgical Oncology. – 2007. – Режим доступа: <http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47> (21.07.2017)].
185. Spear, S. L. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives / S. L. Spear, M. E. Carter, K. Schwarz // Plast. Reconstr. Surg. – 2005. – Vol. 115, N 3. – P. 891-909.
186. Stoppa-Lyonnet, D. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations / D. Stoppa-Lyonnet, Y. Ansquer, H. Dreyfus et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, N 24. – P. 4053-4059.
187. Suspitsin, E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients / S.N. Suspitsin, N.Y. Sherina, D.N. Ponomariova, A.P. Sokolenko et al. // Hered Cancer Clin Pract. - 2009. – Vol. 7, N 5
188. Tassone, P. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells / P. Tassone, P. Tagliaferri, A. Perricelli et al. // Br. J. Cancer. – 2003. – № 88. – P. 1285–129
189. Tercyak, K.P. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing / K.P. Tercyak, B.N. Peshkin, B.M Brogan et al. // J Clin Oncol . – 2007. – N25. – P. 285-291

190. Tereschenko, I.V. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer / I.V. Tereschenko, V.M. Basham, B.A. Ponder, P.D. // *Hum Mutat.* - 2002. - N19. – P. 184
191. The costs of breast cancer prior to and following diagnosis / S. Broekx [et al.] // *Eur J Health Econ.* - 2011 . - Vol. 12, №4. - P.311 -317
192. The economic burden of metastatic breast cancer: A systematic review of literature from developed countries / T.S. Foster [et al.]// *Cancer Treatment Reviews.* - 2011. - Vol.37. - Issue 6. - P. 405-415
193. Tikhomirova, L. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia / L. Tikhomirova, O. Sinicka, D. Smite, J. Eglitis, S.V. Hodgson, A. Stengrevics // *Fam Cancer.* - 2005. - N 4. – P. 77-84.
194. Tilanus-Linthorst, M. M. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy / M. M. Tilanus-Linthorst, M. Kriege, C. Boetes et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41, N 11. – P. 1610-1617
195. Tong, W.M. Poly (ADP-ribose)polymerase-1 plays a role in esisupressing mammary tumourigenesis in mice / W.M. Tong, Y.G. Yang, W.H. Cao et al // *J. Oncogene.* – 2007. - N26. – P.3857-3867.
196. Turner, N. Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence? / N. Turner, A. Tutt // *Breast Cancer Res.* – 2012. – № 14 (6). – P. 115.
197. Tutt, A. Oral poly (ADP-ribose) inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof – of-concept trial / A. Tutt, M. Robson, E. Garber et al. // *Lancet.* – 2010.-V.376. - P. 235-244.
198. Uglanitsa, N. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus / N. Uglanitsa, O. Oszurek, K. Uglanitsa, E. Savonievich, J. Lubicki, C. Cybulski, T. Debniak, S.A. Narod // *J. Clin Genet.* - 2010. – V. 78. – P. 377-380
199. Unukovych, D. Breast reconstruction in patients with personal and family history of breast cancer undergoing contralateral prophylactic mastectomy, a

- 10-year experience / D. Unukovych, K. Sandelin, M Wickman et al. // *Acta. Oncol.* – 2012. – Vol. 51, N 7. – P. 934-941
200. Van der Groep, P. Pathology of hereditary breast cancer / P. van der Groep, E van der Wall, P. J. van Diest // *Cell. Oncol. (Dordr.)*. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 71–88.
201. Van der Kolk, D. M. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age / D. M. van der Kolk, G. H. de Bock, B. K. Leegte et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 124, N 3. – P. 643-651.
202. Van Oostrom, I. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study / I. van Oostrom, H. Meijers-Heijboer, L. N. Lodder et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, N 20. – P. 3867-3874
203. Van Sprundel, T. C. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers / T. C. Van Sprundel, M. K. Schmidt, M. A. Rookus et al. // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 93, N 3. – P. 287–292.
204. Veltman, J. Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI / J. Veltman, R. Mann, T. Kok et al. // *Eur. Radiol.* – 2008. – Vol. 18, N 5. – P. 931–938
205. Verhoog, L. C. Survival and tumour characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1 / L. C. Verhoog, C. T. M. Brekelmans, C. Seynaeve et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 316-321.
206. Verhoog, L. C. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2 / L. C. Verhoog, C. T. M. Brekelmans, C. Seynaeve et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 11. – P. 3396-3402
207. Wang, Q. BRCA1 and cell signaling / Q. Wang, H. Zhang, R. Fishel, M.I. Greene // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19. – P. 6152-6158.

208. Wong Keet, A. Long-term outcome after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer in BRCA1/2 carriers / A. Wong Keet, M. Al-Rafae, P.O. Chappuis, J.S. Brunet et al. // *Int J Cancer*. – 2009. – № 125. – P. 2236–2238
209. Warner, E. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / E. Warner, K. Hill, P. Causer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 13. – P. 1664-1669.].
210. Whittemore, A.S. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer / A.S. Whittemore, G. Gong, J. Itnyre // *J. Hum Genet.* – 1997. – V. 60, N3. – P. 496-504."
211. Whittemore, A.S. West DW "Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites / A.S. Whittemore, G. Gong, E.M. John, V. McGuire, F.P. Li, K.L. Ostrow, R. Dicioccio, A. Felberg // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2004. – V.13, N12. - P2078-83."
212. Wooster, R. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2 / R. Wooster, G. Bignell, J. Lancaster et al. // *Nature*. – 1995. – Vol. 378. – P. 789–92.
213. Zendejas B. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer / B. Zendejas, J. P. Moriarty, J. O'Byrne, A.C. Degnim, D.R. Farley, J.C. Boughey // *J Clin Oncol.* – 2011. - V29. – P.2993–3000

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Входные параметры модели

Таблица 44. Темпы накопления числа случаев РМЖ при использовании альтернативных способов профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц BRCA-мутации

Возраст, лет	Тактика ведения				
	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПА Э при РМЖ	ПМЭ+П АЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПА Э (в 40 лет)
30	0,04	0,04	0,04	0,06	0,12
40	0,24	0,24	0,24	0,35	0,68
50	0,61	0,61	0,61	0,90	0,92
60	0,84	0,84	0,84	0,98	0,96
70	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Источник данных	[127]	Допущение*	Допущение*	[127]	[127]
*темпы накопления такие же, как при тактике «наблюдение»					

Таблица 45. Темпы накопления числа случаев РЯ при использовании альтернативных способов профилактики развития наследственного РМЖ у женщин-носительниц BRCA-мутации

Возраст, лет	Тактика ведения				
	Наблюдение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+П АЭ при РМЖ	ПМЭ+ПА Э (в 50 лет)	ПМЭ+ПА Э (в 40 лет)
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,08	0,08	0,08	0,17	0,30
50	0,34	0,34	0,34	0,72	0,50

60	0,58	0,58	0,58	0,83	0,70
70	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Источник данных	[127]	Допущение*	Допущение*	[127]	[127]
*темпы накопления такие же, как при тактике «наблюдение»					

Таблица 46. Темпы накопления числа случаев смерти от РМЖ, РЯ и любых причин

Возраст, лет	Причина смерти		
	РМЖ	РЯ	Любая
30	0,00	0,00	0,03
40	0,05	0,04	0,12
50	0,18	0,18	0,25
60	0,57	0,59	0,56
70	1,00	1,00	1,00
Источник данных	Собственные расчеты на основании данных статистики [4]	Собственные расчеты на основании данных статистики [4]	Собственные расчеты на основании данных статистики [4]

Таблица 47. Входные параметры модели для прогнозирования численности популяции здоровых (по диагнозу РМЖ) женщин-носительниц BRCA мутации в возрасте от 25 до 30 лет в г.Москва в 2017г.

Показатель	Значение показателя	Источник информации
Численность женского населения г. Москва возрастной группы 25-30 лет в 2017 г.	627 167	Росстат [22]
Число лиц, состоящих на учете в	64 622	Отраслевая

онкологических учреждениях в г. Москва в 2017 г. (диагноз РМЖ, женский пол)			статистика [24]
% различных возрастных групп среди больных РМЖ в 2016 г. в РФ:	25-29 лет	0,53%	Отраслевая статистика [4]
	30-34 года	1,72%	
	25-30 лет	0,88%	Собственный расчет на основании данных отраслевой статистики [4]
Частота BRCA1 мутации в общей популяции		0,0006 (95% ДИ 0,0002-0,001)	Литературные данные [54]

Таблица 48. Вероятности развития клинических состояний у женщин-носителей мутации BRCA

Показатель	Значение показателя	Источник информации
Вероятность развития контрлатерального РМЖ (в течение 10 лет после первичного РМЖ)	20%	[165]
Вероятность рецидива РМЖ (в течение 10 лет после первичного РМЖ)	7%	Экспертная оценка
Вероятность рецидива РЯ (в течение 10 лет после первичного РЯ)	5%	Экспертная оценка

Приложение 2. Объемы медицинской помощи

1. Диагностические обследования

Таблица 49. Объемы медицинской помощи в рамках диагностики при РЯ (первичном или рецидиве)

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Посещения в амбулаторных условиях, всего:				
1.1.	Хирург / врачебный осмотр	2	1,54%*	452,50	13,92
1.2.	Онколог (гинеколог) / врачебный гинекологический осмотр, забор мазков с шейки матки и из канала шейки матки, забор аспирата из полости матки, пункция заднего свода влагалища	2	95%	452,50	859,75
1.3.	Рентгенолог / рентгенография (флюорография) органов грудной клетки	1	95%	452,50	429,88
1.4.	Эндоскопист / эндоскопическое исследование желудка, колоноскопия	1	95%	452,50	429,88
1.5.	Врач ультразвуковой диагностики / ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, над- и подключичных, подмышечных, паховых лимфатических узлов	1	95%	452,50	429,88
1.6.	Онколог (гинеколог), радиолог, химиотерапевт / консилиум	1	95%	452,50	429,88
1.7.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы	1	95%	452,50	429,88
1.8.	Врач функциональной диагностики / электрокардиография	1	95%	452,50	429,88
1.9.	Анестезиолог-реаниматолог / консультация	1	95%	452,50	429,88
1.10	Рентгенолог / магнитно-резонансная томография	1	59,23%**	452,50	268,02
1.11	Рентгенолог / компьютерная томография с контрастированием	1	20,00%** *	452,50	90,50
2.	Госпитализация в диагностических целях с постановкой/подтверждением диагноза	1	5%	29 910,70	1 495,54

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	злокачественного новообразования КСГ 221				
1+2	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	5 736,85
<p>*выполняется при IV стадии, частота у женщин с BRCA-ассоциированным РМЖ составила 1,54% - по данным реальной практики (2 из 130 пациентов) **выполняется со II стадии, частота стадии – 59% (тот же источник) ***выполняется с III стадии, частота стадии – 20% (тот же источник)</p>					

Таблица 50. Объемы медицинской помощи в рамках диагностики при РМЖ (первичном, контрлатеральном или рецидиве)

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Посещения в амбулаторных условиях, всего	11	95%	452,50	4728,625
1.1.	Хирург / врачебный осмотр	2	95%	452,50	859,75
1.2.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы и зон регионарного метастазирования, биопсия опухоли для цитологического исследования	2	95%	452,50	859,75
1.3.	Рентгенолог / рентгенография (флюорография) органов грудной клетки	1	95%	452,50	429,88
1.4.	Радиолог / радионуклидное исследование скелета	1	95%	452,50	429,88
1.5.	Врач ультразвуковой диагностики / ультразвуковое исследование печени, щитовидной железы, органов брюшной полости,	1	95%	452,50	429,88

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	малого таза				
1.6.	Врач функциональной диагностики / электрокардиография	1	95%	452,50	429,88
1.7.	Анестезиолог-реаниматолог / консультация	1	95%	452,50	429,88
1.8.	Гинеколог / консультация	1	95%	452,50	429,88
1.9.	Онколог, радиолог, химиотерапевт / консилиум	1	95%	452,50	429,88
2.	Госпитализация в диагностических целях с постановкой/ подтверждением диагноза злокачественного новообразования КСГ 221	1	5%	29 910,70	1 495,54
1+2	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	6224,16

Таблица 51. Объемы медицинской помощи в рамках обследования перед выполнением ПМЭ + ПАЭ

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Посещения в амбулаторных условиях:	7	100%	452,50	3 167,50
1.1.	Хирург / врачебный осмотр	2	100%	452,50	905,00
1.2.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы и зон регионарного метастазирования	2	100%	452,50	905,00
1.3.	Врач функциональной диагностики / электрокардиография	1	100%	452,50	452,50
1.4.	Анестезиолог-реаниматолог	1	100%	452,50	452,50

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	/ консультация				
1.5.	Гинеколог / консультация	1	100%	452,50	452,50
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	3 167,50

2. Хирургическое лечение

Таблица 52. Объемы медицинской помощи в рамках хирургического лечения первичного РЯ, рецидива РЯ, РЯ после ПАЭ

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Операции на женских половых органах при злокачественных новообразованиях (уровень 3) КСГ 119	1	100%	121 138,34	121 138,34
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	121 138,34

Таблица 53. Объемы медицинской помощи в рамках хирургического лечения первичного РМЖ и контрлатерального РМЖ

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 1) КСГ 130	1	56%	68 495,50	38 462,86
2.	Мастэктомия, другие операции при	1	44%	93 321,38	40 917,84

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 2) КСГ 131				
1+2	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	79 380,70
*Источник данных о частоте – анализ реальной практики, собственные данные					

Таблица 54. Объемы медицинской помощи в рамках хирургического лечения рецидива РМЖ, рецидива контрлатерального РМЖ, первичного РМЖ после ПМЭ+ПАЭ

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 1) КСГ 130	1	100%	68 495,50	68 495,50
1+2	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	68 495,50
*Источник данных о частоте – анализ реальной практики, собственные данные					

Таблица 55. Объемы медицинской помощи в рамках хирургического лечения первичного РМЖ с одновременным выполнением кПМЭ+ПАЭ

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы	1	56%	68 495,50	38 462,86

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления *, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	(уровень 1) КСГ 130				
2.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 2) КСГ 131	1	44%	93 321,38	40 917,84
3.	Операции на женских половых органах (уровень 3) КСГ 13	1	100%	34 995,52	34 995,52
1+2+3	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	114 376, 22
*Источник данных о частоте – анализ реальной практики, собственные данные					

Таблица 56. Объемы медицинской помощи в рамках ПМЭ+ПАЭ у здоровых

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 1) КСГ 130	1	56%	68 495,50	38 462,86
2.	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 2) КСГ 131	1	44%	93 321,38	40 917,84

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения	Частота предоставления*, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
3.	Операции на женских половых органах (уровень 3) КСГ 13	1	100%	34 995,52	34 995,52
1+2+3	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	114 376,22
*Источник данных о частоте – анализ реальной практики, собственные данные					

3. Химиотерапия

Таблица 57. Объемы медицинской помощи при выполнении химиотерапии при РЯ (первичном и рецидиве)

Услови я	Код схем ы	Описание схемы	Количес тво	Частота условий оказания *	Частота использов ания схемы **	Тариф, руб.	Затраты, руб.
Круглосуточный стационар	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	400 205,17	13 006,67
	sh107	Карбоплатин АUC 6 - 7 в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	100 499,95	3 266,25
	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	233 303,46	7 582,36
	sh144	Паклитаксел 60-100 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC2 в 1-й день; цикл 7 дней	1	26%	12,5%	301 499,86	9 798,75
	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	186 642,77	6 065,89
	sh153	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² во 2-й день внутривенно + паклитаксел 60 мг/м ² в 8-й день внутривенно; цикл 21 день	1	26%	12,5%	400 205,17	13 006,67
	sh229	Цисплатин 50 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	100 499,95	3 266,25
	sh270	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин АUC6 в 1-й день; цикл 21 день	1	26%	12,5%	1 776 695,58	57 742,61
Дневной стационар	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	320 167,05	29 615,45
	sh107	Карбоплатин АUC 6 - 7 в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	39 472,65	3 651,22
	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	266 805,88	24 679,54
	sh144	Паклитаксел 60-100 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC2 в 1-й день; цикл 7 дней	1	74%	12,5%	315 781,20	29 209,76
	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	192 100,23	17 769,27

Услови я	Код схем ы	Описание схемы	Количес тво	Частота условий оказания *	Частота использов ания схемы **	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	sh153	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² во 2-й день внутривенно + паклитаксел 60 мг/м ² в 8-й день внутривенно; цикл 21 день	1	74%	12,5%	192 100,23	17 769,27
	sh229	Цисплатин 50 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	39 472,65	3 651,22
	sh270	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин AUC6 в 1-й день; цикл 21 день	1	74%	12,5%	1 857 846,06	171 850,76
ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.							411 931,94
Частота условий оказания (в круглосуточном или дневном стационаре) определена на основании экспертной оценки							
Допущение – частота использования каждой из 8 схем одинакова							

Таблица 58. Схемы химиотерапии, применявшиеся в группе больных РМЖ с BRCA-мутацией. Данные анализа реальной практики, абс.

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
3	Н	sh189	9 223	2	18 447	328 161
	А	sh065	51 619	6	309 714	
20	А	sh213	9 223	4	36 893	36 893
21	А	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	
23	А	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	
33	А	sh058	9 223	6	55 340	55 340
38	Н	sh213	9 223	2	18 447	141 457
	А	sh213	9 223	3	27 670	
	А	sh138	31 780	3	95 341	
47	А	sh065	51 619	6	309 714	619 429
	А	sh065	51 619	6	309 714	
48	А	sh213	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	
50	А	sh213	9 223	6	55 340	55 340
52	Н	sh189	9 223	2	18 447	73 786
	А	sh213	9 223	6	55 340	
59	А	sh213	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	
60	А	sh058	9 223	4	36 893	36 893
61	А	sh213	9 223	4	36 893	36 893
62	А	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	
68	А	sh064	17 337	6	104 023	104 023
69	А	sh189	9 223	5	46 116	1 269 696
	Т	sh179	71 975		1 223 580	
73	А	sh058	9 223	6	55 340	55 340
84	Н	sh142	51 619	4	206 476	412 952
	А	sh142	51 619	4	206 476	
85	А	sh065	51 619	4	206 476	206 476
89	Н	sh213	9 223	2	18 447	122 469
	А	sh064	17 337	6	104 023	
90	А	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	А	sh138	31 780	4	127 121	

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
94	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
100	H	sh213	9 223	2	18 447	73 786
	A	sh213	9 223	6	55 340	
101	A	sh058	9 223	6	55 340	55 340
104	H	sh213	9 223	2	18 447	55 340
	A	sh213	9 223	4	36 893	
106	A	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	A	sh138	31 780	4	127 121	
108	A	sh220	25 114	6	150 683	150 683
110	A	sh064	17 337	6	104 023	104 023
115	H	sh189	9 223	2	18 447	55 340
	A	sh189	9 223	4	36 893	
117	A	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	A	sh138	31 780	4	127 121	
120	H	sh213	9 223	4	36 893	428 032
	H	sh060	71 975	4	287 901	
	A	sh065	51 619	2	103 238	
121	A	sh213	9 223	6	55 340	55 340
129	H	sh220	25 114	2	50 228	150 683
	A	sh220	25 114	4	100 456	
132	A	sh220	25 114	6	150 683	150 683
138	H	sh220	25 114	2	50 228	319 748
	A	sh220	25 114	5	125 569	
	A	sh060	71 975	2	143 951	
153	A	sh142	51 619	6	309 714	1 533 294
	T	sh179	71 975		1 223 580	
156	A	sh220	25 114	4	100 456	100 456
157	A	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	A	sh138	31 780	4	127 121	
167	H	sh213	9 223	2	18 447	55 340
	A	sh213	9 223	4	36 893	
173	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
175	A	sh222	25 114	4	100 456	100 456
176	H	sh058	9 223	4	36 893	200 907
	A	sh058	9 223	4	36 893	
	A	sh138	31 780	4	127 121	
177	H	sh213	9 223	1	9 223	483 628
	H	sh058	9 223	5	46 116	
	H	sh142	51 619	3	154 857	
	A	sh024	17 337	4	69 348	

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
	A	sh147	102 041	2	204 083	
179	A	sh065	51 619	4	206 476	206 476
181	H	sh220	25 114	2	50 228	150 683
	A	sh220	25 114	4	100 456	
182	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
188	A	sh058	9 223	6	55 340	55 340
191	A	sh142	51 619	6	309 714	309 714
192	A	sh152	31 780	4	127 121	127 121
194	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
195	H	sh220	25 114	2	50 228	1 396 818
	A	sh058	9 223	3	27 670	
	A	sh138	31 780	3	95 341	
	T	sh179	71 975		1 223 580	
197	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
198	A	sh058	9 223	6	55 340	55 340
199	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
200	H	sh220	25 114	4	100 456	251 139
	A	sh220	25 114	6	150 683	
203	H	sh213	9 223	2	18 447	55 340
	A	sh213	9 223	4	36 893	
204	H	sh220	25 114	2	50 228	256 704
	A	sh142	51 619	4	206 476	
213	H	sh220	25 114	2	50 228	1 301 478
	A	sh058	9 223	3	27 670	
	T	sh179	71 975		1 223 580	
218	H	sh213	9 223	2	18 447	87 795
	A	sh064	17 337	4	69 348	
220	H	sh064	17 337	6	104 023	1 431 625
	A	sh024	17 337	6	104 023	
	T	sh179	71 975		1 223 580	
222	A	sh220	25 114	6	150 683	150 683
225	H	sh213	9 223	4	36 893	293 597
	A	sh220	25 114	2	50 228	
	A	sh065	51 619	4	206 476	
227	H	sh138	31 780	6	190 681	190 681
228	H	sh142	51 619	3	154 857	309 714
	A	sh142	51 619	3	154 857	
230	A	sh213	9 223	6	55 340	55 340
231	A	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	A	sh138	31 780	4	127 121	

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
235	А	sh058	9 223	4	36 893	36 893
241	А	sh058	9 223	4	36 893	36 893
243	Н	sh220	25 114	2	50 228	150 683
	А	sh220	25 114	4	100 456	
244	А	sh220	25 114	4	100 456	100 456
246	Н	sh142	51 619	6	309 714	309 714
247	А	sh213	9 223	4	36 893	36 893
250	Н	sh220	25 114	2	50 228	359 942
	А	sh142	51 619	6	309 714	
252	Н	sh189	9 223	2	18 447	118 902
	А	sh220	25 114	4	100 456	
253	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714
256	Н	sh220	25 114	2	50 228	1 437 946
	А	sh098	41 035	4	164 138	
	Т	sh179	71 975		1 223 580	
257	Н	sh142	51 619	4	206 476	243 369
	А	sh058	9 223	4	36 893	
260	А	sh142	51 619	4	206 476	206 476
265	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714
266	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714
267	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714
268	Н	sh072	51 619	4	206 476	1 636 532
	А	sh072	51 619	4	206 476	
	Т	sh179	71 975		1 223 580	
269	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714
271	А	sh220	25 114	4	100 456	100 456
272	А	sh058	9 223	4	36 893	36 893
273	Н	sh220	25 114	2	50 228	150 683
	А	sh220	25 114	4	100 456	
274	Н	sh220	25 114	2	50 228	150 683
	А	sh220	25 114	4	100 456	
275	Н	sh058	9 223	4	36 893	243 369
	А	sh142	51 619	4	206 476	
277	А	sh073	56 829	6	340 977	340 977
279	А	sh058	9 223	4	36 893	36 893
280	А	sh142	51 619	4	206 476	206 476
281	Н	sh213	9 223	3	27 670	1 457 726
	А	sh142	51 619	4	206 476	
	Т	sh179	71 975		1 223 580	
283	А	sh142	51 619	6	309 714	309 714

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
286	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
289	A	sh058	9 223	6	55 340	55 340
291	H	sh213	9 223	4	36 893	343 241
	A	sh213	9 223	2	18 447	
	A	sh060	71 975	4	287 901	
292	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
293	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
296	H	sh058	9 223	2	18 447	406 803
	A	sh220	25 114	4	100 456	
	A	sh060	71 975	4	287 901	
300	A	sh213	9 223	3	27 670	1 467 176
	A	sh060	71 975	3	215 926	
	T	sh179	71 975		1 223 580	
302	H	sh142	51 619	4	206 476	412 952
	A	sh142	51 619	4	206 476	
304	A	sh058	9 223	4	36 893	164 014
	A	sh138	31 780	4	127 121	
305	H	sh220	25 114	3	75 342	318 937
	A	sh189	9 223	3	27 670	
	A	sh060	71 975	3	215 926	
306	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
308	H	sh213	9 223	2	18 447	224 923
	A	sh142	51 619	4	206 476	
309	A	sh220	25 114	6	150 683	150 683
311	H	sh220	25 114	2	50 228	177 349
	A	sh152	31 780	4	127 121	
315	H	sh213	9 223	4	36 893	343 825
	A	sh220	25 114	4	100 456	
	A	sh065	51 619	4	206 476	
316	A	sh058	9 223	3	27 670	130 908
	A	sh142	51 619	2	103 238	
317	H	sh213	9 223	2	18 447	224 923
	A	sh142	51 619	4	206 476	
319	A	sh213	9 223	4	36 893	36 893
321	H	sh220	25 114	2	50 228	356 576
	A	sh189	9 223	2	18 447	
	A	sh060	71 975	4	287 901	
322	A	sh058	9 223	4	36 893	36 893
323	H	sh220	25 114	3	75 342	175 797
	A	sh220	25 114	4	100 456	

№	Вид ПХТ	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
324	А	sh220	25 114	6	150 683	150 683
329	Н	sh213	9 223	2	18 447	141 457
	А	sh213	9 223	3	27 670	
	А	sh138	31 780	3	95 341	
367	А	sh058	9 223	4	36 893	1 387 594
	А	sh138	31 780	4	127 121	
	Т	sh179	71 975		1 223 580	
ИТОГО:						
Число пациентов с BRCA-мутацией, абс.						130
Число пациентов, получавших химиотерапию, абс.						117
Сумма затрат на всех пациентов, получавших химиотерапию (n=117), руб.						32 287 001
Средние затраты на 1 пациента во всей группе больных РМЖ (n=130), руб.						248 361,55
*Расшифровка схем и рекомендованное число циклов представлены в Таблица 70						
**средняя стоимость госпитализации определена с учетом частоты оказания в условиях круглосуточного стационара - 26%, дневного - 74% (определено на основании экспертной оценки)						

Таблица 59. Схемы химиотерапии, применявшиеся в группе больных с BRCA-мутацией с прогрессированием РМЖ. Данные анализа реальной практики, абс.

№	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
69	sh142	51 619	6	309 714,30	309 714,30
115	sh064	17 337,11	2	34 674,23	131 048,56
	sh224	9 223,29	6	55 339,75	
	sh232	41 034,59	1	41 034,59	
177	sh039	31 780,21	4	127 120,86	486 997,34
	sh060	71 975,30	5	359 876,48	
227	sh142	51 619	6	309 714,30	309 714,30
281	sh265	17 543,40	6	105 260,40	1 104 692,43
	sh110	269 583,58	3	808 750,74	
	sh039	31 780,21	6	190 681,29	

№	Код схемы*	Средняя** стоимость одной госпитализации, руб.	Число госпитализаций фактическое (=число выполненных циклов)	Стоимость цикла фактическая, руб.	Суммарные затраты на 1 пациента, руб.
305	sh039	31 780,21	3	95 340,64	95 340,64
308	sh220	25 113,90	6	150 683,38	150 683,38
315	sh065	51 619,05	6	309 714,30	309 714,30
317	sh142	51 619	9	464 671,44	464 671,44
ИТОГО:					
Число пациентов с BRCA-мутацией с прогрессированием, абс.					46
Число пациентов, получавших химиотерапию, абс.					9
Сумма затрат на всех пациентов, получавших химиотерапию (n=9), руб.					3 362 476,68
Средние затраты на 1 пациента во всей группе больных РМЖ (n=46), руб.					73 097,32
*Расшифровка схем и рекомендованное число циклов представлены в Таблица 70					
**средняя стоимость госпитализации определена с учетом частоты оказания в условиях круглосуточного стационара - 26%, дневного - 74% (определено на основании экспертной оценки)					

4. Лучевая терапия

Таблица 60. Выполнение лучевой терапии носителям BRCA-мутации с диагнозом РМЖ. Данные реальной практики

Объем медицинской помощи при выполнении лучевой терапии	Первичный РМЖ		Прогрессирование РМЖ	
	Абс.	%	Абс.	%
Не проводилась	61	46,92%	39	84,78%
Лучевая терапия (уровень 1) КСГ 160	2	1,54%	-	-
Лучевая терапия (уровень 2) КСГ 161	61	46,92%	5	10,87%
Лучевая терапия (уровень 3) КСГ 162	6	4,62%	2	4,35%
Всего пациентов	130	100,00%	46	100,00%

Таблица 61. Объемы медицинской помощи в рамках лучевой терапии первичного РМЖ

Условия	КСГ	Количество	Частота условий оказания *	Частота использования КСГ **	Тариф, руб.	Затраты, руб.
Круглосуточный стационар	Лучевая терапия (уровень 1) КСГ 160	1	30%	1,5%	59 821,40	276,10
	Лучевая терапия (уровень 2) КСГ 161	1	30%	46,9%	66 102,65	9 305,22
	Лучевая терапия (уровень 3) КСГ 162	1	30%	4,6%	105 584,77	1 461,94
Дневной стационар	Лучевая терапия (уровень 1) КСГ 46	1	70%	как в КС	53 214,98	573,08
	Лучевая терапия (уровень 2) КСГ 47	1	70%	как в КС	58 770,39	19 303,81
	Лучевая терапия (уровень 3) КСГ 48	1	70%	как в КС	93 857,19	3 032,31
ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.						33 952,47
Частота условий оказания (в круглосуточном или дневном стационаре) определена на основании экспертной оценки						

Таблица 62. Объемы медицинской помощи в рамках лучевой терапии рецидива РМЖ

Условия	Описание схемы	Количество	Частота условий оказания *	Частота использования КСГ **	Тариф, руб.	Затраты, руб.
Круглосуточный стационар	Лучевая терапия (уровень 2)	1	30%	10,9%	66 102,65	2 155,52

Условия	Описание схемы	Количес тво	Частот а услови й оказан ия *	Частота использован ия КСГ **	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	КСГ 161					
	Лучевая терапия (уровень 3) КСГ 162	1	30%	4,3%	105 584,77	1 377,19
Дневной стационар	Лучевая терапия (уровень 2) КСГ 47	1	70%	как в КС	58 770,39	4 471,66
	Лучевая терапия (уровень 3) КСГ 48	1	70%	как в КС	93 857,19	2 856,52
ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.						10 860,90
Частота условий оказания (в круглосуточном или дневном стационаре) определена на основании экспертной оценки						

5. Наблюдение

Таблица 63. Объемы медицинской помощи в рамках наблюдения носителей BRCA-мутации после СПЛ при РЯ, на 1 год

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предо- ставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Онколог (гинеколог) / врачебный гинекологический осмотр, забор мазков с шейки матки и из канала шейки матки, забор аспирата из полости матки, пункция заднего свода влагалища	4	1	452,50	1 810,00
2.	Рентгенолог / рентгенография (флюорография) органов грудной клетки	2	1	452,50	905,00
3.	Врач ультразвуковой диагностики / ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, над- и подключичных,	2	1	452,50	905,00

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	подмышечных, паховых лимфатических узлов				
4.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы	2	1	452,50	905,00
5.	Прием врача-онколога лечебно-диагностический в амбулаторных условиях /выпуска рецептов на гормональные препараты	6	40,77*	452,50	1 106,88
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	5 631,88
*Гормонотерапию получали 53 из 130 пациентов с BRCA-мутацией (40,77%)					

Таблица 64. Объемы медицинской помощи в рамках наблюдения носителей BRCA-мутации после СПЛ при РМЖ, на 1 год

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Радиолог / радионуклидное исследование скелета	1	1	452,50	452,50
2.	Рентгенолог / рентгенография (флюорография) органов грудной клетки	2	1	452,50	905,00
3.	Врач ультразвуковой диагностики / ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, над- и подключичных, подмышечных, паховых лимфатических узлов	2	1	452,50	905,00
4.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы	2	1	452,50	905,00
5.	Рентгенолог /МРТ	1	1	452,50	452,50
6.	Гинеколог /осмотр	1	1	452,50	452,50
7.	Прием врача-онколога лечебно-диагностический в амбулаторных условиях	6	40,77%	452,50	1 106,88

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	/выписка рецептов на гормональные препараты				
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	5 179,38
*Гормонотерапию получали 53 из 130 пациентов с BRCA-мутацией (40,77%)					

Таблица 65. Объемы медицинской помощи в рамках наблюдения носителей BRCA-мутации после ПМЭ+ПАЭ, на 1 год

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Онколог (маммолог) / маммография, ультразвуковое исследование молочной железы	1	1	452,50	452,50
2.	Онколог (гинеколог) / врачебный гинекологический осмотр, забор мазков с шейки матки и из канала шейки матки, забор аспирата из полости матки, пункция заднего свода влагалища	1	1	452,50	452,50
3.	Врач ультразвуковой диагностики / ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, над- и подключичных, подмышечных, паховых лимфатических узлов	1	1	452,50	452,50
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	1 357,50

Таблица 66. Объемы медицинской помощи в рамках наблюдения здоровых носителей BRCA-мутации, на 1 год

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
1.	Онколог (маммолог) /	1	1		

№	Объем медицинской помощи	Кратность применения в расчете на 1 год	Частота предоставления, %	Тариф, руб.	Затраты, руб.
	маммография, ультразвуковое исследование молочной железы			452,50	452,50
2.	Гинеколог / ультразвуковое исследование внутренних женских половых органов	1	1	452,50	452,50
3.	Рентгенолог / магнитно-резонансная томография молочной железы	0,5*	1	452,50	226,25
	ИТОГО, средние затраты на 1 пациента, руб.	-	-	-	1 131,25
* примечание – МРТ-маммография выполняется при наличии технической возможности [21]					

Приложение 3

Таблица 67. Нормативы финансирования объемов медицинской помощи

Показатель	Значение, руб.
Стоимость 1 посещения в амбулаторных условиях за счет средств ОМС	452,50
Стоимость 1 случая госпитализации в условиях дневного стационара	14 619,50*
Стоимость 1 случая госпитализации в условиях круглосуточного стационара	29 910,70**
*Базовая ставка финансирования для расчета стоимости госпитализации в условиях круглосуточного стационара (формула 2)	
**Базовая ставка финансирования для расчета стоимости госпитализации в условиях круглосуточного стационара (формула 2)	
Источник информации - ППГ на 2018 год (за счет средств ОМС) [19]	

Таблица 68. КСГ для диагностики/лечения (кроме лекарственной терапии)

КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Стоимость случая, руб.*	
Кругло-суточный стационар	221	Госпитализация в диагностических целях с постановкой/ подтверждением диагноза злокачественного новообразования	1	29 910,70
	119	Операции на женских половых органах при злокачественных новообразованиях (уровень 3)	4,05	121 138,34
	130	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 1)	2,29	68 495,50
	131	Мастэктомия, другие операции при злокачественном новообразовании молочной железы (уровень 2)	3,12	93 321,38
	13	Операции на женских половых органах (уровень 3)	1,17	34 995,52
	160	Лучевая терапия (уровень 1)	2	59 821,40
	161	Лучевая терапия (уровень 2)	2,21	66 102,65
	162	Лучевая терапия (уровень 3)	3,53	105 584,77
Дневной стационар	46	Лучевая терапия (уровень 1)	3,64	53 214,98
	47	Лучевая терапия (уровень 2)	4,02	58 770,39
	48	Лучевая терапия (уровень 3)	6,42	93 857,19
*расчет выполнен по формуле 2 (глава «материалы и методы»)				
Источник информации – [19]				

Таблица 69. КСГ для лекарственной терапии РЯ

КСГ	КЗ	Код схемы	Описание схемы	Дней в тарифе	Рекомендо-ванное число госпитализаций (использованное при расчете затрат)	Суммарный тариф на весь курс, руб.*	
Круглосуточный стационар	149	2,23	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	400 205,17
	146	0,56	sh107	Карбоплатин АUC 6 - 7 в 1-й день; цикл 21 день	1	6	100 499,95
	148	1,56	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	4–6 (5)	233 303,46
	146	0,56	sh144	Паклитаксел 60-100 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC2 в 1-й день; цикл 7 дней	1	4 – 24 (18)	301 499,86
	147	1,04	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	186 642,77
	149	2,23	sh153	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² во 2-й день внутривенно + паклитаксел 60 мг/м ² в 8-й день внутривенно; цикл 21 день	3	6	400 205,17
	146	0,56	sh229	Цисплатин 50 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	100 499,95
	152	3,3	sh270	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин АUC6 в 1-й день; цикл 21 день	1	18	1 776 695,58
Дневной стационар	57	3,65	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	320 167,05
	54	0,45	sh107	Карбоплатин АUC 6 - 7 в 1-й день; цикл 21 день	1	6	39 472,65
	57	3,65	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	4–6 (5)	266 805,88
	55	1,2	sh144	Паклитаксел 60-100 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC2 в 1-й день; цикл 7 дней	1	4 – 24 (18)	315 781,20
	56	2,19	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	192 100,23

КСГ	КЗ	Код схемы	Описание схемы	Дней в тарифе	Рекомендо-ванное число госпитализаций (использованное при расчете затрат)	Суммарный тариф на весь курс, руб.*	
	56	2,19	sh153	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² во 2-й день внутривенно + паклитаксел 60 мг/м ² в 8-й день внутривенно; цикл 21 день	3	6	192 100,23
	54	0,45	sh229	Цисплатин 50 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	39 472,65
	59	7,06	sh270	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин АUC6 в 1-й день; цикл 21 день	1	18	1 857 846,06
*расчет выполнен по формуле 2 (глава «материалы и методы»)							
Источник информации – [19]							

Таблица 70. КСГ для лекарственной терапии РМЖ

КСГ	КЗ	Код схемы	Описание схемы	Дней в тарифе	Рекомендо-ванное число госпитализаций (использованное при расчете затрат)	Суммарный тариф на весь курс, руб.*	
Круглосуточный стационар	146	0,56	sh024	Винорелбин 25 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 21 день	1	12	200 999,90
	146	0,56	sh058	Доксорубин 60 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	83 749,96
	149	2,23	sh060	Доцетаксел 75-100 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	333 504,31
	146	0,56	sh064	Доцетаксел 20 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 20 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4	66 999,97
	148	1,56	sh065	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 6	1	4-6	233 303,46

КСГ	КЗ	Код схемы	Описание схемы	Дней в тарифе	Рекомендо-ванное число госпитализаций (использованное при расчете затрат)	Суммарный тариф на весь курс, руб.*
			в 1-й день; цикл 21 день		(5)	
148	1,56	sh072	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	233 303,46
149	2,23	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	400 205,17
149	2,23	sh098	Капецитабин 2000-2500 мг/м ² в 1-14-й дни; цикл 21 день	14	6	400 205,17
147	1,04	sh138	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	155 535,64
148	1,56	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	233 303,46
152	3,3	sh147	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC6 в 1-й день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	1	6	592 231,86
147	1,04	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	186 642,77
149	2,23	sh179	Трастузумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	1	12-17 (17)	1 133 914,64
146	0,56	sh189	Фторурацил 500 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	83 749,96
146	0,56	sh213	Фторурацил 500 мг/м ² в 1-й день + эпирубицин 50-100 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	83 749,96
148	1,56	sh220	Циклофосфамид 100 мг/м ² в 1-14-й дни + доксорубин 30 мг/м ² в 1-й, 8-й дни + фторурацил 500 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 28 дней	14	4	186 642,77
148	1,56	sh222	Циклофосфамид 100 мг/м ² в 1-14-й дни + метотрексат	14	6	279 964,15

КСГ	КЗ	Код схемы	Описание схемы	Дней в тарифе	Рекомендо-ванное число госпитализаций (использованное при расчете затрат)	Суммарный тариф на весь курс, руб.*	
			40 мг/м ² в 1-й, 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 28 дней				
Дневной стационар	55	1,2	sh024	Винорелбин 25 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; цикл 21 день	1	12	210 520,80
	54	0,45	sh058	Доксорубин 60 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	32 893,88
	58	5,05	sh060	Доцетаксел 75-100 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	369 142,38
	55	1,2	sh064	Доцетаксел 20 мг/м ² в 1-й день + доксорубин 20 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4	70 173,60
	57	3,65	sh065	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	266 805,88
	57	3,65	sh072	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	266 805,88
	57	3,65	sh073	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	320 167,05
	56	2,19	sh098	Капецитабин 2000-2500 мг/м ² в 1-14-й дни; цикл 21 день	14	6	192 100,23
	56	2,19	sh138	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	160 083,53
	57	3,65	sh142	Паклитаксел 175–200 мг мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АУС 5–6 в 1-й день; цикл 21 день	1	4-6 (5)	266 805,88
	59	7,06	sh147	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АУС6 в 1-й день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	1	6	619 282,02
	56	2,19	sh152	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 60-75 мг/м ² в 1-й день; цикл 21 день	1	6	192 100,23
58	5,05	sh179	Трастузумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день	1	12-17 (17)	1 255 084,08	

Приложение 4

Таблица 71. Число пациентов, которым выполняются различные виды медицинской помощи в разных возрастных периодах в целевой популяции (полная таблица)

Виды медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- -дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ ПАЭ (в 40 лет)
Возрастной период 25-30 лет					
СПЛ при первичном РМЖ	8	-	-	8	8
СПЛ при первичном кРМЖ	2	-	-	2	2
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	8	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	8	-	-
СПЛ при рецидиве РМЖ	1	-	-	1	1
Наблюдение* после РМЖ	8	8	8	8	8
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	367	367	367	367	367
Возрастной период 31-40 лет					
СПЛ при первичном РЯ	9	9	6	9	9
СПЛ при первичном РМЖ	38	-	-	38	38
СПЛ при первичном кРМЖ	8	-	-	8	8
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	38	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	38	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	-	364
СПЛ при рецидиве РМЖ	3	-	-	3	3
СПЛ при рецидиве кРМЖ	1	-	-	1	1
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
Наблюдение* после РЯ	5	5	4	5	5
Наблюдение* после РМЖ	46	46	46	46	46
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	320	320	322	320	320
Возрастной период 41-50 лет					
СПЛ при первичном РЯ	31	31	21	31	-

Виды медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- -дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ ПАЭ (в 40 лет)
СПЛ при первичном РМЖ	71	-	-	71	-
СПЛ при первичном кРМЖ	14	-	-	14	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	71	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	71	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	336	-
СПЛ при рецидиве РЯ	2	2	1	2	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	8
СПЛ при рецидиве РМЖ	5	-	-	5	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	1	-	-	1	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	26
Наблюдение* после РЯ	22	22	15	22	12
Наблюдение* после РМЖ	113	114	114	113	70
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	221	221	231	221	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	279
Возрастной период 51-60 лет					
СПЛ при первичном РЯ	28	28	19	-	-
СПЛ при первичном РМЖ	44	-	-	-	-
СПЛ при первичном кРМЖ	9	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	44	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	44	-	-
СПЛ при рецидиве РЯ	1	1	1	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	7	7
СПЛ при рецидиве РМЖ	3	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	1	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	26	3
Наблюдение* после РЯ	24	24	17	25	14
Наблюдение* после РМЖ	146	148	148	131	70

Виды медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- -дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ ПАЭ (в 40 лет)
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	148	148	165	-	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	174	258
Возрастной период 61-70 лет					
СПЛ при первичном РЯ	49	49	33	-	-
СПЛ при первичном РМЖ	30	-	-	-	-
СПЛ при первичном кРМЖ	6	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	30	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	30	-	-
СПЛ при рецидиве РЯ	2	2	2	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	9	10
СПЛ при рецидиве РМЖ	2	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	1	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	3	3
Наблюдение* после РЯ	33	33	24	22	15
Наблюдение* после РМЖ	159	162	162	123	67
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	65	65	96	-	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	145	226
*наблюдение – ежегодно в течение цикла					
Сокращения: СПЛ - специальное противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое)					

Таблица 72. Затраты на различные виды медицинской помощи в разных возрастных периодах в целевой популяции (полная таблица), руб.

Вид медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- дение	кПМЭ РМЖ	при кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
Возрастной период 25-30 лет					
СПЛ при первичном РЯ	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ	2 943 351	-	-	2 943 351	2 943 351
СПЛ при первичном кРМЖ	735 838	-	-	735 838	735 838
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	2 943 351	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	3 223 315	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве РЯ	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве РМЖ	158 678	-	-	158 678	158 678
СПЛ при рецидиве кРМЖ	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
Наблюдение* после РЯ	-	-	-	-	-

Вид медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
Наблюдение* после РМЖ	248 610	248 610	248 610	248 610	248 610
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	2 491 013	2 491 013	2 491 013	2 491 013	2 491 013
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
ИТОГО, суммарно на период 25-30 лет	6 577 490	5 682 974	5 962 938	6 577 490	6 577 490
Возрастной период 31-40 лет					
СПЛ при первичном РЯ	4 849 264	4 849 264	3 232 843	4 849 264	4 849 264
СПЛ при первичном РМЖ	13 980 917	-	-	13 980 917	13 980 917
СПЛ при первичном кРМЖ	2 943 351	-	-	2 943 351	2 943 351
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	13 980 917	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	15 310 747	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	-	42 785 913
СПЛ при рецидиве РЯ	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве РМЖ	476 034	-	-	476 034	476 034
СПЛ при рецидиве кРМЖ	158 678	-	-	158 678	158 678

Вид медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
Наблюдение* после РЯ	281 594	281 594	225 275	281 594	281 594
Наблюдение* после РМЖ	2 382 517	2 382 517	2 382 517	2 382 517	2 382 517
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	3 620 000	3 620 000	3 642 625	3 620 000	3 620 000
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-
ИТОГО, суммарно на период 31-40 лет	28 692 355	25 114 292	24 794 007	28 692 355	71 478 267
Возрастной период 41-50 лет					
СПЛ при первичном РЯ	16 703 021	16 703 021	11 314 950	16 703 021	-
СПЛ при первичном РМЖ	26 122 240	-	-	26 122 240	-
СПЛ при первичном кРМЖ	5 150 864	-	-	5 150 864	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	26 122 240	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	28 606 922	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	39 494 689	-
СПЛ при рецидиве РЯ	1 077 614	1 077 614	538 807	1 077 614	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	4 310 457

Вид медицинской помощи	Тактика ведения					
	Наблю- дение	кПМЭ РМЖ	при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
СПЛ при рецидиве РМЖ	793 389	-	-	-	793 389	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	158 678	-	-	-	158 678	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-	9 282 876
Наблюдение* после РЯ	1 239 015	1 239 015	844 783	1 239 015	1 239 015	675 826
Наблюдение* после РМЖ	5 852 705	5 904 498	5 904 498	5 852 705	5 852 705	3 625 569
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	2 500 063	2 500 063	2 613 188	2 500 063	2 500 063	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	-	-	3 787 425
ИТОГО, суммарно на период 41-50 лет	59 597 588	53 546 450	49 823 147	99 092 277	99 092 277	21 682 153
Возрастной период 51-60 лет						
СПЛ при первичном РЯ	15 086 599	15 086 599	10 237 335	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ	16 188 430	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном кРМЖ	3 311 270	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	16 188 430	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	17 728 233	-	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	-	-	-

Вид медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- дение	кПМЭ РМЖ	при кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
СПЛ при рецидиве РЯ	538 807	538 807	538 807	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	3 771 650	3 771 650
СПЛ при рецидиве РМЖ	476 034	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	158 678	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	9 211 469	1 071 101
Наблюдение* после РЯ	1 351 652	1 351 652	957 420	1 407 971	788 464
Наблюдение* после РМЖ	7 561 902	7 665 489	7 665 489	6 784 994	3 625 569
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	1 674 250	1 674 250	1 866 563	-	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	2 362 050	3 502 350
ИТОГО, суммарно на период 51-60 лет	46 347 622	42 505 228	38 993 848	23 538 134	12 759 134
Возрастной период 61-70 лет					
СПЛ при первичном РЯ	26 401 549	26 401 549	17 780 635	-	-
СПЛ при первичном РМЖ	11 037 566	-	-	-	-
СПЛ при первичном кРМЖ	2 207 513	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ	-	11 037 566	-	-	-

Вид медицинской помощи	Тактика ведения				
	Наблю- дение	кПМЭ при РМЖ	кПМЭ+ПАЭ при РМЖ	ПМЭ+ПАЭ (в 50 лет)	ПМЭ+ПАЭ (в 40 лет)
СПЛ при первичном РМЖ с выполнением кПМЭ + ПАЭ	-	-	12 087 432	-	-
ПМЭ+ПАЭ у здоровых	-	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве РЯ	1 077 614	1 077 614	1 077 614	-	-
СПЛ при первичном РЯ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	4 849 264	5 388 071
СПЛ при рецидиве РМЖ	317 356	-	-	-	-
СПЛ при рецидиве кРМЖ	-	-	-	-	-
СПЛ при первичном РМЖ после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	1 071 101	1 071 101
Наблюдение* после РЯ	1 858 522	1 858 522	1 351 652	1 239 015	844 783
Наблюдение* после РМЖ	8 235 222	8 390 603	8 390 603	6 370 643	3 470 188
Наблюдение* здоровых носителей BRCA	735 313	735 313	1 086 000	-	-
Наблюдение* здоровых после ПМЭ+ПАЭ	-	-	-	1 968 375	3 067 950
ИТОГО, суммарно на период 61-70 лет	51 870 654	49 501 167	41 773 936	15 498 398	13 842 093