

Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток с фиброаденомами молочных желез

С.Н. Михайлова¹, В.В. Семенова^{1,2}, Т.В. Наседкина², Т.Т. Валиев¹, Д.Б. Хестанов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Контактные данные: Светлана Николаевна Михайлова astra-sn@mail.ru

Актуальность. Фиброаденомы (ФА) являются наиболее частыми доброкачественными новообразованиями молочных желез у детей и подростков. В ряде случаев они могут быть частью наследственных опухолевых синдромов, связанных с высоким риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) в течение жизни, в связи с чем проведение генетического тестирования является актуальным.

Цель исследования — представить спектр генетических мутаций в онкоассоциированных генах по результатам секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) у молодых пациенток с ФА молочных желез.

Материалы и методы. В исследование вошли 16 пациенток подросткового возраста, которые наблюдались в НИИ детской онкологии и гематологии в период с 2020 по 2023 г. с ФА молочных желез. Анализ генетических мутаций проводился методом NGS.

Результаты. Патогенные варианты мутаций в онкоассоциированных генах выявлены у 4 (25 %) пациенток. В 2 случаях ФА являлись проявлением синдрома Коудена, связанного с повреждением гена *PTEN*, 2 пациентки оказались носительницами мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Заключение. Определение спектра генетических мутаций в онкоассоциированных генах у молодых пациенток с ФА молочных желез открывает возможности формирования групп риска в целях ранней диагностики и своевременного лечения ЗНО.

Ключевые слова: фиброаденома, рак молочной железы, генетические синдромы, дети, подростки, диагностика

Для цитирования: Михайлова С.Н., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Хестанов Д.Б., Варфоломеева С.Р. Актуальность генетического тестирования у молодых пациенток с фиброаденомами молочных желез. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):44–8.

Информация об авторах

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

С.Н. Михайлова: дизайн исследования, анализ литературных данных, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, составление резюме

В.В. Семенова: анализ полученных данных, написание текста рукописи, генетическое тестирование

Т.В. Наседкина, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Т.Т. Валиев: дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи

Д.Б. Хестанов: сбор и обработка материала

The relevance of genetic testing in young patients with breast fibroadenomas

S.N. Mikhailova¹, V.V. Semenova^{1,2}, T.V. Nasedkina², T.T. Valiev¹, D.B. Khestanov¹, S.R. Varfolomeeva¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia

Introduction. Fibroadenomas are the most common benign tumors of the mammary glands in children and adolescents. In some cases, they may be part of hereditary tumor predisposition syndromes associated with a high risk of developing malignant neoplasms throughout life, and therefore genetic testing is relevant.

The purpose of the study is to describe the spectrum of genetic mutations in cancer-associated genes according to the results of next generation sequencing (NGS) in young patients with breast fibroadenomas.

Materials and methods. Sixteen teenage girls with fibroadenomas of the breast who were followed up in Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology from 2020 to 2023 were enrolled in this study. Genetic testing by NGS was performed.

Results. Pathogenic variants in cancer-associated genes were found in 4 (25 %) patients. In two cases, fibroadenomas were a part of Cowden's syndrome associated with PTEN inactivation; two patients carried pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes.

Conclusion. Genetic testing of young patients with breast fibroadenomas is important to optimize the management strategy in order to reduce cancer risk in high-risk groups of patients.

Key words: fibroadenoma, breast cancer, genetic syndromes, children, adolescents, diagnostics

For citation: Mikhailova S.N., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Khestanov D.B., Varfolomeeva S.R. The relevance of genetic testing in young patients with breast fibroadenomas. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):44–8.

Information about the authors

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: khestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

S.N. Mikhailova: design of the study, data and scientific content analysis, collection and processing of material, writing the text of the article, composing a resume

V.V. Semenova: analysis of the data obtained, writing the text of the article, genetic testing

T.V. Nasedkina, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

T.T. Valiev: design of the study, data analysis and interpretation, scientific edition of the article

D.B. Khestanov: collection and processing of material

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

В педиатрической практике, по данным Ю.А. Гуркина (2000 г.), доля девочек с заболеваниями молочных желез среди обратившихся за консультативной помощью к гинекологу составляет от 4 до 12 % [1]. Спектр патологических состояний молочных желез весьма широк: аномалии развития (гипомастия, макромастия), воспалительные изменения (мастит), новообразования (внутрипротоковая папиллома, аденома, фиброаденома (ФА), листовидная опухоль). На долю ФА приходится 30–50 % случаев всех новообразований молочных желез у данной группы пациентов [2]. Несмотря на то, что сами по себе ФА не имеют тенденции к малигнизации, в ряде случаев они

могут служить проявлением генетических синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития онкологических заболеваний в течение жизни [3, 4]. Своевременное выявление таких состояний позволяет правильно оценивать опухолевый риск и назначать пациенткам оптимальный план скрининговых мероприятий, нацеленный на раннюю диагностику злокачественных новообразований (ЗНО).

К основным наследственным опухолевым синдромам, связанным с развитием ФА молочных желез, относятся синдром Коудена и Карни-комплекс. Существуют описания ФА молочных желез у пациентов с синдромом Беквита–Видемана, синдромом Пейтца–Егерса и синдромом Мафуцци. Безусловный

интерес вызывают случаи сочетания ФА с носительством мутаций в генах, связанных с высоким риском развития рака молочных желез в молодом возрасте (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *TP53*, *PALB2* и др.) [5]. ЗНО молочных желез у молодых пациенток встречаются редко, однако они часто бывают ассоциированы с носительством мутаций в генах онкологической предрасположенности [6].

Карни-комплекс (Carney complex, type 1, OMIM #160980) — наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, который развивается в результате инактивации гена *PRKARIA*. К основным проявлениям данного заболевания относятся нарушения кожной пигментации по типу лентиги, эндокринные неоплазии и высокий риск развития опухолей неэндокринной природы. Наиболее характерными опухолями являются миксомы сердца, кожи и слизистых оболочек, узловатая гиперплазия коры надпочечников, феохромоцитомы, аденома гипофиза, шваннома, опухоли гонад из клеток Сертоли, клеток Лейдига, опухоли щитовидной железы, в том числе злокачественные. У 40 % пациенток диагностируются миксоидные ФА молочных желез, которые представляют собой гистологический подтип ФА с выраженной миксоидной трансформацией стромы [7]. Для Карни-комплекса характерна ранняя манифестация, поэтому скрининговые мероприятия, направленные на раннее выявление миксомы сердца, гиперплазии коры надпочечников, опухолей яичек, необходимо проводить, начиная с детского возраста. ФА молочных желез, как правило, выявляются у девочек в период полового созревания [4].

Синдром Коудена (Cowden syndrome 1, OMIM #158350) — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с наличием повреждающих мутаций в гене *PTEN*. Основным проявлением синдрома является развитие множественных гамартом в различных тканях и органах. Пациенты с синдромом Коудена находятся в группе высокого риска по онкологическим заболеваниям следующих локализаций: рак молочных желез (РМЖ) (25–85 %), фолликулярный рак щитовидной железы (3–38 %), колоректальный рак (9–16 %), рак эндометрия (5–28 %), рак почек (15–34 %), меланома (6 %) [3]. ЗНО при данном синдроме могут развиваться уже в детском и подростковом возрасте. Для пациентов с синдромом Коудена также характерны множественные сосудистые аномалии, нарушение пигментации кожных покровов, иммунологические отклонения, макроцефалия. У ряда больных возникают задержка психомоторного развития, умственная отсталость. ФА молочных желез выявляют у 35 % пациенток. Часто отмечается множественный и билатеральный характер поражения [8].

Синдром Маффucci (хондродисплазия с генерализованным ангиоматозом) — редкое ненаследственное заболевание, характеризующееся множественными энхондромами и сосудистыми мальформациями. Развитие синдрома Маффucci связано с наличием моза-

ичных соматических мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* [9]. В литературе описаны случаи развития ФА у пациентов с данным заболеванием [10, 11]. Кроме того, для них характерен высокий риск развития онкологических заболеваний различных локализаций [12].

Синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers syndrome, OMIM #175200) — аутосомно-доминантный наследственный полипоз, связанный с повреждением гена *STK11*. Для этого синдрома характерен высокий риск развития ЗНО кишечной и внекишечной локализации. Риск РМЖ у таких пациентов составляет 32–54 % [3]. В литературе описан случай развития РМЖ на фоне предшествующей ФА у пациентки с данным синдромом [13].

Синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann syndrome, OMIM #130650) — синдром избыточного роста, обусловленный перестройками локуса 11p15.5, который проявляется множественными пороками развития и высоким риском опухолевых заболеваний у пациентов детского возраста. В литературе описаны случаи ФА молочных желез у пациенток с синдромом Беквита–Видемана в возрасте 12 лет и 1,5 года [14, 15].

Наследственный РМЖ — гетерогенная группа аутосомно-доминантных заболеваний, причиной развития которых являются мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *TP53*, *CDH1*, *NF1* и др. [16]. Мутации в генах онкологической предрасположенности связаны с высоким риском развития РМЖ в молодом возрасте [5]. Кроме того, такие пациентки находятся в группе высокого риска по развитию злокачественных опухолей других локализаций [17]. Ассоциация между носительством мутаций в этих генах и развитием ФА отсутствует, однако доброкачественные новообразования молочных желез зачастую являются первым поводом обращения молодых пациенток в учреждения онкологического профиля, поэтому молекулярно-генетическое исследование генов, связанных с высоким риском развития РМЖ, может использоваться в качестве скрининга для оценки опухолевого риска в течение жизни в данной группе лиц.

На молекулярно-генетическое исследование генов, связанных с высоким риском развития РМЖ, следует направлять пациенток с отягощенным семейным анамнезом, множественными ФА и двусторонним поражением молочных желез по данным лучевых методов диагностики [13].

Результаты собственных исследований

В исследование вошли 16 пациенток с ФА молочных желез в возрасте от 13 до 17 лет (средний возраст составил 15,5 года), которые обратились в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2020 по 2023 г. У 5 (31 %) пациенток поражение носило множественный характер и было билатеральным. Шесть (37 %) пациенток имели отягощенный по заболеваниям молочных желез семейный анамнез. В 5 случа-

ях у матерей пациенток наблюдался РМЖ, у сестры 1 больной диагностирована ФА молочных желез в 14 лет. Во всех случаях выполнено молекулярно-генетическое исследование: секвенирование панели онкоассоциированных генов, связанных с развитием наследственного РМЖ, методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) на платформе Illumina. В качестве материала для исследования использовалась ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. Подтверждение обнаруженных мутаций и обследование ближайших родственников на предмет носительства аналогичных вариантов проводилось путем прямого секвенирования по Сэнгеру.

Патогенные варианты в онкоассоциированных генах обнаружены у 4 (25 %) пациенток. У 2 больных с фенотипом синдрома Коудена выявлены патогенные мутации в гене *PTEN*. В качестве дополнительных находок у них обнаружены патогенные варианты в генах *CHEK2* и *ATM*. У этих пациенток также наблюдались другие опухоли: узловые образования щитовидной железы, кавернозная лимфангиома, невринома (таблица). У 1 больной выявлен патогенный вариант в гене *BRCA2*. Это оказалось неожиданной находкой ввиду отсутствия случаев онкологических заболеваний в семье. В 1 наблюдении обнаружен патогенный вариант в гене *BRCA1*, унаследованный от матери, у которой в возрасте 43 лет диагностирован РМЖ. В данной семье РМЖ также был выявлен у бабушки и прабабушки по материнской линии.

В 3 из 4 клинических случаев (пациентки №№ 2, 3, 4) проведено молекулярно-генетическое тестирование ближайших родственников. Биологический материал родственников пациентки № 1 оказался недоступен. У родной сестры пациентки № 2, здоровой девушки 29 лет, выявлена мутация в гене *BRCA2*. Мать пациентки № 3 оказалась здоровой носительницей мутации в гене *ATM*, что сопряжено с повышенным риском развития РМЖ в течение жизни. У матери пациентки № 4 выявлен патогенный вариант в гене *BRCA1*. Всем носителям патогенных вариантов в генах онкологической предрасположенности даны рекомендации по диспансерному наблюдению в целях раннего выявления и своевременного лечения ЗНО.

Обсуждение

Генетическое тестирование молодых пациентов с ФА молочных желез является актуальным ввиду наличия взаимосвязи данной патологии с рядом наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО в течение жизни. В настоящий момент мы имеем недостаточное количество данных касательно распространенности патогенных мутаций в онкоассоциированных генах в этой группе пациентов, поэтому затруднительно сделать выводы о целесообразности обследования всех молодых девушек с ФА молочных желез. Еще одной проблемой является высокая стоимость генетического тестирования, что ограничивает возможности проведения популяционных исследований.

Патогенные варианты онкоассоциированных генов у пациенток с ФА молочных желез

Pathogenic variants of cancer-associated genes in patients with mammary glands fibroadenomas

Показатель Parameter	Пациентка, № Patient, №			
	1	2	3	4
Возраст, годы Age, years	13	16	13	17
Патология молочных желез Pathology of the mammary glands	Множественные ФА обеих молочных желез Multiple fibroadenomas of both mammary glands	ФА левой молочной железы Fibroadenoma of the left mammary gland	Множественные ФА обеих молочных желез Multiple fibroadenomas of both mammary glands	ФА правой молочной железы Fibroadenoma of the right mammary gland
Другие новообразования Other neoplasms	Узловые образования щитовидной железы Thyroid nodules	Нет No	Кавернозная лимфангиома, невринома, множественные узловые образования щитовидной железы Cavernous lymphangioma, neuroma, multiple thyroid nodules	Нет No
Особенности фенотипа Phenotype features	Врожденная макросомия, макроцефалия, задержка речевого развития Congenital macrosomia, macrocephaly, speech delay	Нет No	Макроцефалия, глазной гипертелоризм Macrocephaly, ocular hypertelorism	Нет No
Генетические мутации Genetic mutations	<i>PTEN</i> с.634+4A>C <i>CHEK2</i> с.1100delC, р.Thr367fs	<i>BRCA2</i> с.7879A>T, р.Ile2627Phe	<i>PTEN</i> с.253+2T>G <i>ATM</i> с.1561_1562del, р.Glu522fs	<i>BRCA1</i> с.4327C>T, р.Arg1443Ter
Семейный анамнез Family history	Неотягощен Not burdened	Неотягощен Not burdened	Сестра — ФА в 14 лет Sister — fibroadenomas at 14 years old	Мать — РМЖ в 43 года, бабушка по матери — РМЖ в 40 лет, прабабушка по матери — РМЖ в 38 лет Mother — breast cancer at 43 years old, maternal grandmother — breast cancer at 40 years old, maternal great-grandmother — breast cancer at 38 years old

Однако уже сейчас можно сформулировать следующие критерии для направления молодых пациенток с ФА молочных желез на генетическое обследование:

1. Множественное и билатеральное поражение молочных желез.
2. Ранний возраст манифестации заболевания.
3. Другие опухоли любых локализаций в личном анамнезе или у родственников 1–2-й линии.
4. Фенотипические особенности или особенности развития, которые могут указывать на наличие наследственной синдромальной патологии.
5. Подозрение на злокачественный характер поражения молочных желез по данным лучевых методов диагностики.

Методом выбора для генетического обследования таких пациенток является секвенирование панелей онкоассоциированных генов с помощью NGS. В исследование обязательно должны быть включены гены синдромов, для которых характерно разви-

тие ФА, а также генов, связанных с повышенным риском развития РМЖ в течение жизни: *PRKARIA*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *TP53*, *CDH1*, *NF1*. При обнаружении патогенных вариантов необходимо проводить медико-генетическое консультирование ближайших родственников с последующим обследованием на предмет носительства аналогичных мутаций.

Заключение

Рекомендованный нами подход открывает возможности формирования групп риска в целях ранней диагностики и своевременного лечения ЗНО, что в перспективе может снизить смертность и улучшить качество жизни таких пациентов. Кроме того, определение генетического статуса пациенток с ФА молочных желез позволяет оптимизировать тактику лечения путем коррекции объема оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2000. 574 с. [Gurkin Yu.A. Gynecology of adolescents. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2000. 574 p. (In Russ.)].
2. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Воротников И.К., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю., Поликарпова С.Б. Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(4):304–8. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2139. [Visotskaya I.V., Letyagin V.P., Vorotnikov I.K., Kim E.A., Kirsanov V.Yu., Polikarpova S.B. Focal Pathology of Mammary Glands in Teenage Girls. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics. 2020;19(4):304–8. (In Russ.)].
3. Kidambi T.D., Kohli D.R., Samadder N.J., Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(4):650–65. doi: 10.1007/s11938-019-00251-4.
4. Bouys L., Bertherat J. Management of endocrine disease: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the *CNCI* (*PRKARIA*) gene. Eur J Endocrinol. 2021;184(3):R99–R109. doi: 10.1530/EJE-20-1120.
5. Vohra L.M., Ali D., Hashmi S.A., Angez M. Breast cancer in a teenage girl with *BRCA* mutation: A case report from a low middle-income country. Int J Surg Case Rep. 2022;98:107513. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107513.
6. Mayer S., Gosemann J.H., Ure B.M., Metzelder M.L. Breast Disorders in Children and Adolescents. In: Pediatric Surgery. Puri P., Höllwarth M.E. (eds.). Springer, Cham, 2003. doi: 10.1007/978-3-030-81488-5_32.
7. Lozada J.R., Burke K.A., Maguire A. Myxoid fibroadenomas differ from conventional fibroadenomas: a hypothesis-generating study. Histopathology. 2017;71(4):626–34. doi: 10.1111/his.13258.
8. Im C.J., Miller A., Balassanian R., Mukhtar R.A. Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report. BMC Womens Health. 2021;21(1):170. doi: 10.1186/s12905-021-01311-7.
9. Amary M.F., Damato S., Halai D. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of *IDH1* and *IDH2*. Nat Genet. 2011;43(12):1262–5. doi: 10.1038/ng.994.
10. Fernández-Aguilar S., Buxant F., Noël J.C. Benign phyllodes tumor associated with Maffucci's syndrome. Breast. 2004;13(3):247–9. doi: 10.1016/j.breast.2003.06.001.
11. Cubitt J., Tungotyo M., Galiwango G. Maffucci's syndrome and fibroadenoma of the breast: a case report. Eur J Plast Surg. 2012;35:475–7. doi: 10.1007/s00238-011-0588-8.
12. Pansuriya T.C., Kroon H.M., Bovée J.V. Enchondromatosis: insights on the different subtypes. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3(6):557–69. PMID: 20661403.
13. Burdick D., Prior J.T. Peutz–Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. Cancer. 1982;50(10):2139–46. doi: 10.1002/1097-0142(198211)50:10<2139::aid-cnrcr2820501028>3.0.co;2-k.
14. Poh M.M., Ballard T.N., Wendel J.J. Beckwith–Wiedemann syndrome and juvenile fibroadenoma: a case report. Ann Plast Surg. 2010;64(6):803–6. doi: 10.1097/sap.0b013e3181b025f6.
15. Raine P.A., Noblett H.R., Houghton-Allen B.W., Campbell P.E. Breast fibroadenoma and cardiac anomaly associated with EMG (Beckwith–Wiedemann) syndrome. J Pediatr. 1979;94(4):633–4. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80039-6.
16. Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., Simpson P.T., Lakhani S.R. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. Histopathology. 2023;82(1):70–82. doi: 10.1111/his.14808.
17. Cavazos T.B., Kachuri L., Graff R.E. Assessment of genetic susceptibility to multiple primary cancers through whole-exome sequencing in two large multi-ancestry studies. BMC Med. 2022;20(1):332. doi: 10.1186/s12916-022-02535-6.

Статья поступила в редакцию: 08.07.2023. Принята в печать: 28.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 08.07.2023. Accepted for publication: 28.09.2023.