

ПЕРВИЧНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АНГИОСАРКОМЫ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У БЛИЗНЕЦОВОЙ ПАРЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.А. Будик, Л.Н. Любченко, О.А. Анурова, А.А. Феденко, В.А. Соболевский, А.В. Семьянихина, Н.И. Поспехова, И.А. Истомин

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: ангиосаркома молочной железы, первичная ангиосаркома, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*

Саркомы мягких тканей — редкие злокачественные новообразования. Первичные ангиосаркомы молочной железы составляют около 0,04% от всех злокачественных опухолей молочной железы. Мы приводим клинический случай синхронного развития первичных ангиосарком молочных желез у близнецовой пары 22 лет. Диагноз установлен при гистологическом исследовании после выполнения биопсии опухоли. Пациентки получили комбинированное лечение. У одной из сестер опухоль занимала всю молочную железу, поэтому на первом этапе было проведено 5 курсов химиотерапии (ХТ) гемцитабином и доцетакселом. Затем выполнена мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией. В послеоперационном периоде проведено еще 3 курса ХТ по описанной схеме. У второй пациентки в связи с размерами опухоли менее 5 см на первом этапе выполнена мастэктомия слева с сохранением кожи с одномоментной реконструкцией. Адьювантно проведено 6 курсов ХТ по описанной схеме. При исследовании ДНК у обеих пациенток выявлены наследуемые: герминальная мутация *A518A* (с.1782A/T) в 10-м экзоне гена *BRCA2*, полиморфный вариант V269V (с.4035T/C) в 11-м экзоне гена *BRCA2*, полиморфный гаплотип в гетерозиготном состоянии в гене *BRCA1*. В гене *TP53* выявлен полиморфный вариант *Int3dup16* в 3-м интроне в гетерозиготном состоянии. У отца пациенток-близнецов в гене *BRCA2* обнаружена мутация *A518A*. Пациентки прослежены в течение 12 мес без признаков прогрессирования.

Саркомы — редкая группа злокачественных новообразований. Согласно данным статистики, в России в 2007 году диагностировано 3245 заболевших саркомами мягких тканей, что составило 0,7% от всех онкологических заболеваний [1]. Ангиосаркомы представляют собой новообразования эндovasкулярной природы, поражающие молочную железу чаще, чем другие органы [2], и составляют около 0,04% от всех злокачественных опухолей молочной железы [3]. Спорадические ангиосаркомы преимущественно встречаются у молодых женщин, обычно в возрасте 20–30 лет [2]. Вторичные ангиосаркомы возникают через некоторое время после лечения рака молочной железы и ассоциированы с хронической лимфедемой и/или с проведением лучевой терапии [4].

В последнее время появляются данные о первичных ангиосаркомах, этиологическими факторами которых могут выступать молекулярно-генетические перестройки в генах *BRCA2* и *TP53* [4, 5]. Так, в 2008 г. J.G. West с соавт. описали случай развития ангиосаркомы передней грудной стенки после лечения

по поводу рака молочной железы пациентки — носительницы герминальной мутации в гене *BRCA2*. При этом авторами отмечено отсутствие клинически выраженной лимфедемы и лучевой терапии в анамнезе. Это первая публикация, посвященная данной тематике, где авторы предлагают рассматривать герминальные мутации в гене *BRCA2* как этиопатологические в канцерогенезе ангиосарком. В другом зарегистрированном случае ангиосаркома выявлена у носительницы основополагающей мутации 185delAG в гене *BRCA1* после мастэктомии и последующей лучевой терапии по поводу рака молочной железы. В исследовании D.G. Evans описано более 40 случаев ангиосарком, диагностированных после комбинированного лечения рака молочной железы, при этом у пяти больных были подтверждены мутации в генах *BRCA* [4].

В мировой практике активно изучается влияние генетических факторов, в частности, мутаций в генах *TP53* и *BRCA2* на развитие одно- и двустороннего рака и сарком молочной железы в составе синдрома Ли–Фраумени (ЛФС) и Ли–Фраумени-подобного (ЛФПС) у женщин молодого возраста. Так, S. Manoukian и соавт. опубликовали данные молекулярно-генетических исследований, выполненных в 20 семьях с накоплением сарком любых локализаций в сочетании с одним или более случаями

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

рака и саркомами молочной железы. В трех семьях (13%) были выявлены герминальные мутации в гене *BRCA2*, в одной из этих семей было отмечено сочетание наследуемых мутаций в генах *BRCA2* и *TP53* [6]. Аналогичный случай сочетания *BRCA2* и *TP53* мутаций описал ранее D.G. Evans с соавт. у пациентки с первично-множественными злокачественными образованиями, представленными липосаркомой мягких тканей бедра, раком молочной железы и базально-клеточным раком кожи [5].

Таким образом, можно рассматривать как минимум 2 наследственные этиопатогенетические причины развития ангиосарком молочной железы: мутации в генах *BRCA2* и *TP53*.

Саркомы молочных желез характеризуются быстрым, а иногда и стремительным ростом, достигая гигантских размеров в течение нескольких месяцев. Клиническая картина сарком молочных желез зависит от размеров опухоли. Пораженная молочная железа увеличена в объеме. При больших размерах кожа над опухолью истончается, отмечается расширенная сеть подкожных вен. Более чем у трети пациентов наблюдается синюшность кожи и её изъязвление. При маммографии и УЗИ отсутствуют специфические изменения, позволяющие точно диагностировать заболевание. В качестве альтернативного метода может использоваться МРТ молочных желез. Аспирационная или пункционная биопсия не имеет диагностической ценности, необходимо выполнение открытой или трепанбиопсии опухоли.

Основной метод лечения ангиосарком молочных желез — радикальная операция (с гистологическим исследованием краев резекции). Лимфаденэктомию обычно не выполняют, так как для всех сарком мягких тканей характерно гематогенное метастазирование; по данным различных исследований, частота поражения лимфоузлов составляет от 5 до 12–15%. Рекомендованных стандартов химиотерапии и лучевой терапии в лечении ангиосарком до сих пор не существует. Для большинства сарком мягких тканей характерна тенденция к местному рецидивированию процесса, больные погибают преимущественно от отдаленных метастазов, возникающих в сроки от нескольких недель до ряда лет от возникновения первичной опухоли.

В России публикаций, посвященных развитию ангиосарком у пациентов с мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*, нет.

Мы приводим клинический случай синхронного развития первичных ангиосарком молочных желез у близнецовой пары в возрасте 22 лет.

Описание случая

Пациентка В., 22 года, была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина районным онкологом по поводу новообразования правой молочной железы. В июне 2010 г. пациентка отметила появление узлового об-

разования в правой молочной железе, которое стало быстро увеличиваться в размерах. В сентябре 2010 г. в онкодиспансере по месту жительства выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли, однако цитологически диагноз установлен не был. Описание локального статуса при поступлении в РОНЦ (рис. 2): молочные железы несимметричны, правая больше в размерах. Сосково-ареолярный комплекс слева не изменен, справа сосок втянут. Кожа правой молочной железы отечна, багрово-синюшной окраски, отмечается расширенная извитая подкожная венозная сеть. Практически всю молочную железу занимает опухоль эластичной консистенции около 14×12 см, без четких контуров. Левая молочная железа пальпаторно без узловых образований. Подмышечные, подключичные и надключичные лимфоузлы справа и слева не пальпируются.

При маммографии (ММГ) и УЗИ молочных желез и регионарных зон — правая молочная железа увеличена в объеме, деформирована, кожа, сосок, ареола отечны, утолщены, ткань инфильтрирована; практически всю молочную железу занимает объемное образование без четких контуров (при УЗИ — многоузловое, неоднородной структуры, с мелкими кистозными включениями, кровотоком по периферии), в аксиллярной области лимфоузел с ободком 1,2 см, другие регионарные зоны свободны; в левой молочной железе без узловых образований (рис. 1).

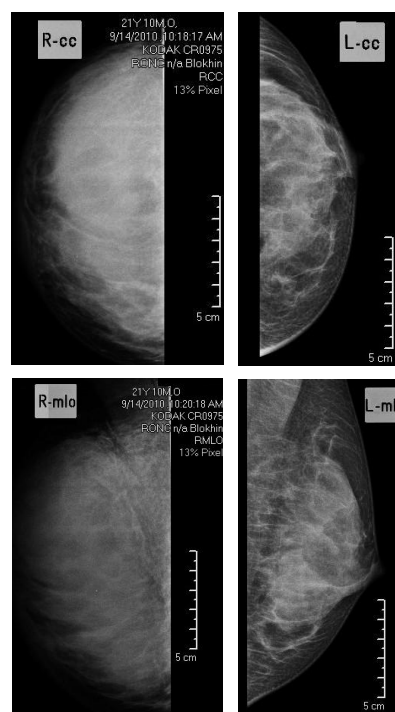


Рис. 1. Маммограммы пациентки В. до начала лечения. Правая молочная железа увеличена в объеме, деформирована, кожа, сосок, ареола отечны, утолщены, ткань инфильтрирована; практически всю молочную железу занимает объемное образование без четких контуров

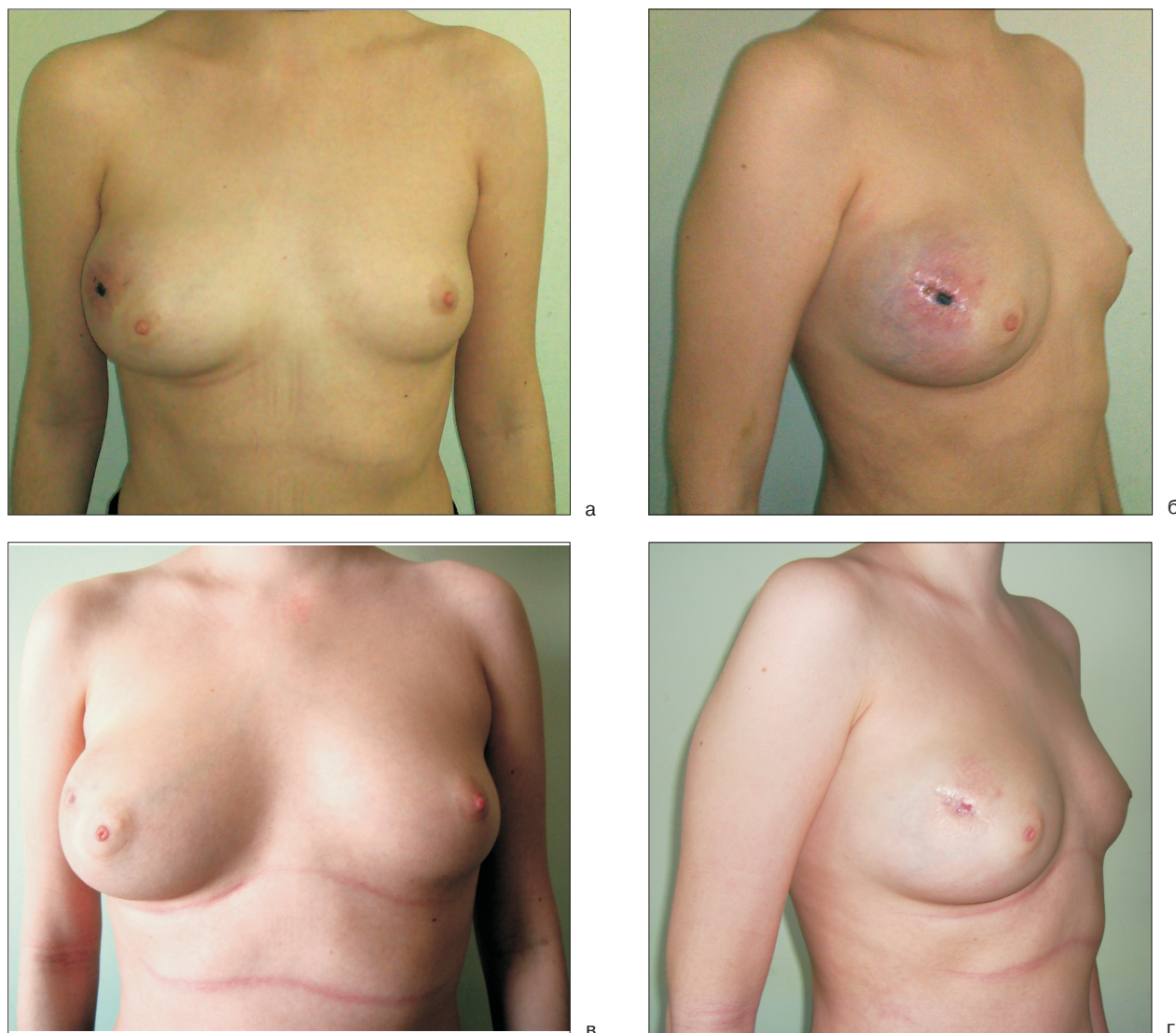


Рис. 2. Фото пациентки В.

а, б — до начала химиотерапии. Правая молочная железа больше в размерах за счет опухолевого узла размерами около 14×12 см. Кожа железы отечна, багрово-синюшной окраски, отмечается расширенная извитая подкожная венозная сеть. В верхне-наружном квадранте рубец после биопсии.

в, г — после 5 курсов неоадьювантной химиотерапии. Уменьшился отек кожи правой молочной железы, исчезла багрово-синюшная окраска, опухоль сократилась в размерах.

ЭКГ без особенностей. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза — без патологии.

Выполнена открытая биопсия опухоли молочной железы, по данным гистологического заключения (№ 30984/10) — умереннодифференцированная ангиосаркома с низкой митотической активностью и с очагами некроза (II степень злокачественности по системе FNCLCC); в дерме и в подкожно-жировой клетчатке отмечаются разрастания высокодифференцированной ангиосаркомы.

Пациентке был установлен следующий клинический диагноз: «ангиосаркома правой молочной железы». Принято решение о комбинированном лече-

нии. В связи с тем, что размеры опухоли были более 5 см, на первом этапе лечения пациентке проведено 5 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии (суммарная доза 3000 мг), доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день (150 мг) на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 3 нед. Результат: положительная динамика в виде уменьшения отека кожи и ареолы правой молочной железы, уменьшения опухоли до 5,5×4,5 см (по данным маммографии и УЗИ).

Через 1 мес после 5-го курса ПХТ выполнено оперативное лечение в объеме мастэктомии справа с частичным сохранением кожи со срочным гистологическим исследованием краев резекции с

одномоментной реконструкцией экспандером-эндопротезом Беккера (объемом 255 cc) и торакодорзальным лоскутом. При срочном гистологическом исследовании в краях резекции элементы опухолевого роста не найдены. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Данные гистологического исследования препарата (№ 2125/11): в молочной железе обнаруживается опухоль размерами 11×11,5×5 см, на разрезах представленная синюшно-красной губчатой тканью с обширной зоной некроза размерами 7×4×4 см (рис. 3). Опухоль имеет строение

виде 90-минутной инфузии (суммарная доза 3000 мг), доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день (150 мг) на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами в 3 нед.

При контрольном обследовании спустя 12 мес после установления диагноза признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

При сборе семейного анамнеза выяснено, что пациентка имеет сестру-близнеца Н. По настоянию лечащего врача сестра была вызвана в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для обследования. При осмотре молочных желез пациентки Н. левая несколько больше правой за счёт опухолевого узла, располагающегося

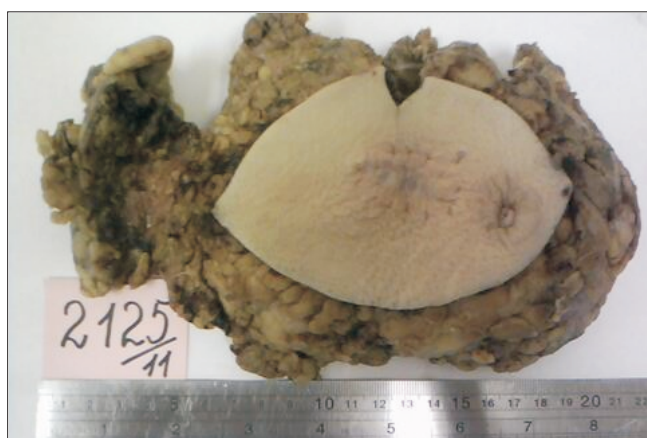


Рис. 3. Ангиосаркома правой молочной железы пациентки В. Макропрепарат. Молочная железа размерами 17×13×8 см с лоскутом кожи размерами 11,5×8 см, соском. В молочной железе обнаруживается опухоль размерами 11×11,5×5 см, на разрезах представленная синюшно-красной губчатой тканью с обширной зоной некроза размерами 7×4×4 см.

ангиосаркомы с признаками II степени лечебного патоморфоза. Резидуальная часть опухоли представлена участками высоко- и умереннодифференцированной ангиосаркомы (G2) с низкой митотической активностью (рис. 5). Опухоль инфильтрирует все отделы молочной железы и 2/3 ткани соска. В краях операционного разреза элементы опухолевого роста не найдены (рис. 4).

В послеоперационном периоде проведено 3 курса ПХТ по схеме: гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в

по границе наружных квадрантов, близко к ареоле, узел с нечёткими контурами, плотный, пальпаторно размерами 6×5 см, ткани железы вокруг узла инфильтрированы. Слева отмечается отёк ареолы (рис. 6). Сосково-ареолярный комплекс справа не изменен. Пальпаторно правая молочная железа без узловых образований. Подмышечные, подключичные и надключичные лимфоузлы с обеих сторон не пальпируются. Пациентке Н. были выполнены ММГ и УЗИ молочных желез, по данным которых область

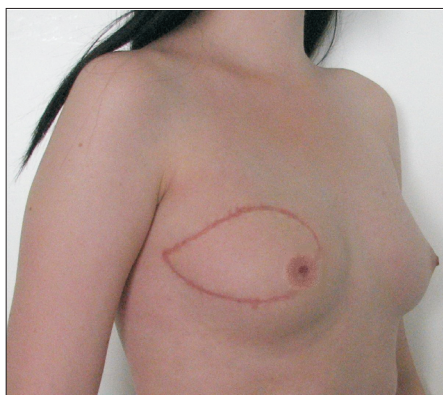
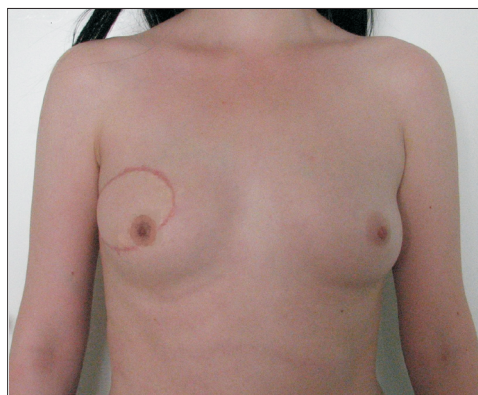
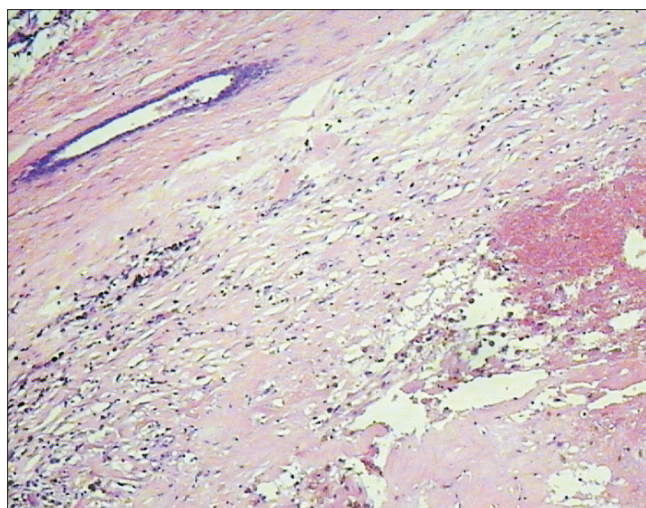
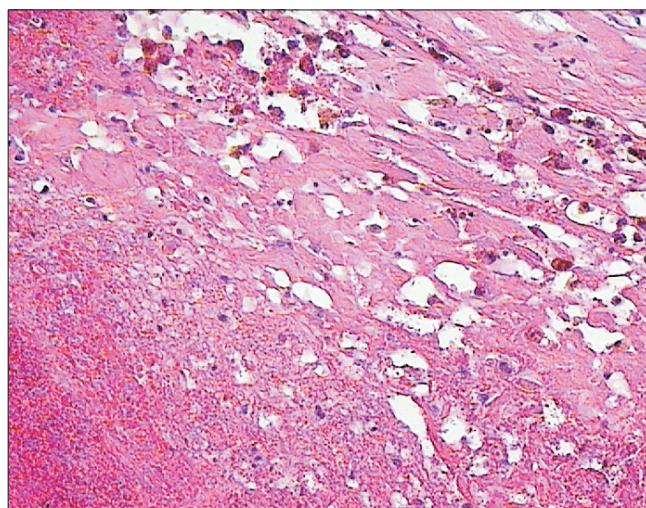


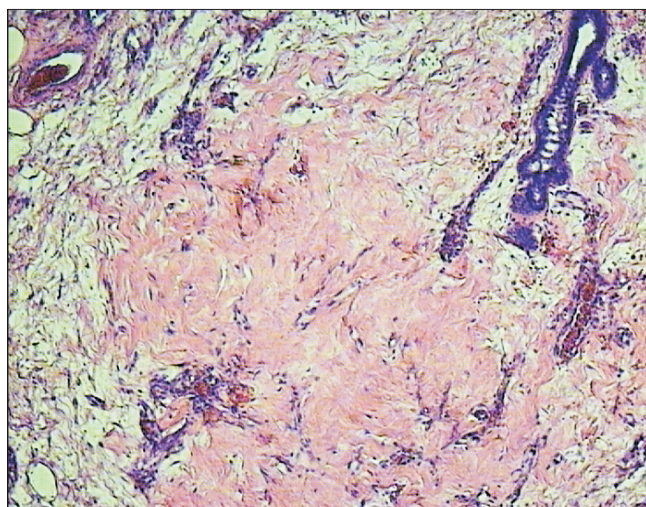
Рис. 4. Фото пациентки В. после операции. Правая молочная железа удалена, частично сохранена кожа. Дефект замещен экспандером-эндопротезом Беккера объемом 255 cc и торакодорзальным лоскутом



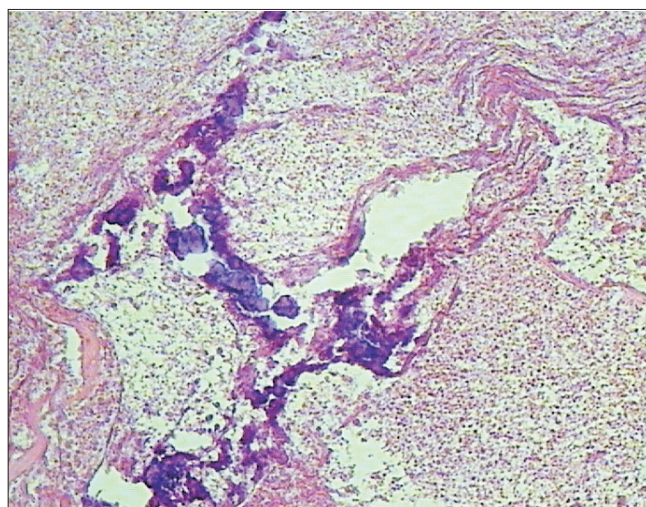
а



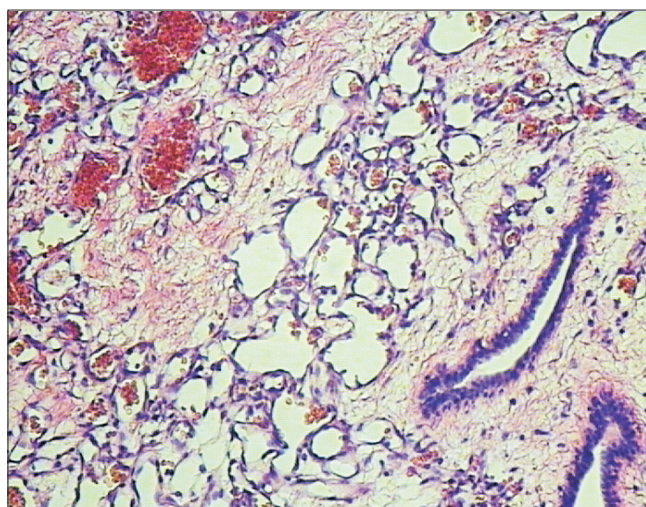
б



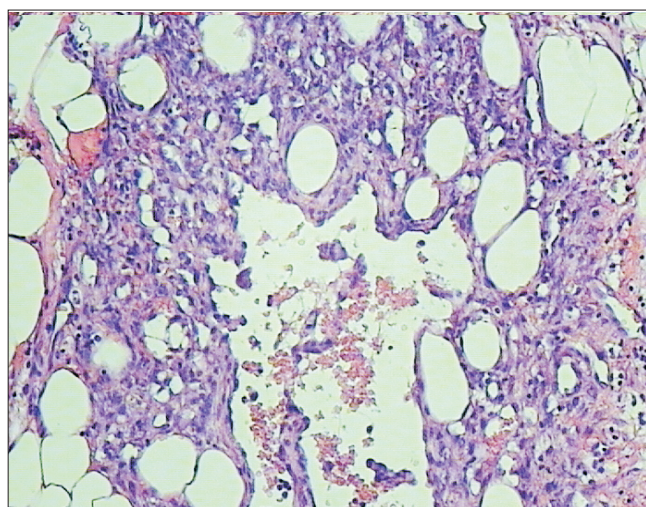
в



г



д



е

Рисунок 5. Ангиосаркома правой молочной железы пациентки В. Микроскопическая картина. (Гематоксилин и эозин)

а, б, в — признаки полной регрессии опухоли с обширными зонами некроза, кровоизлияниями разной степени давности, отложениями солей кальция и отсутствием элементов опухолевого роста ($\times 50-100$);

г — участок опухоли с признаками её частичной регрессии в виде очага гиалиноза ($\times 50$);

д, е — сохранившиеся очаги высокодифференцированной и умереннодифференцированной ангиосаркомой ($\times 100$).

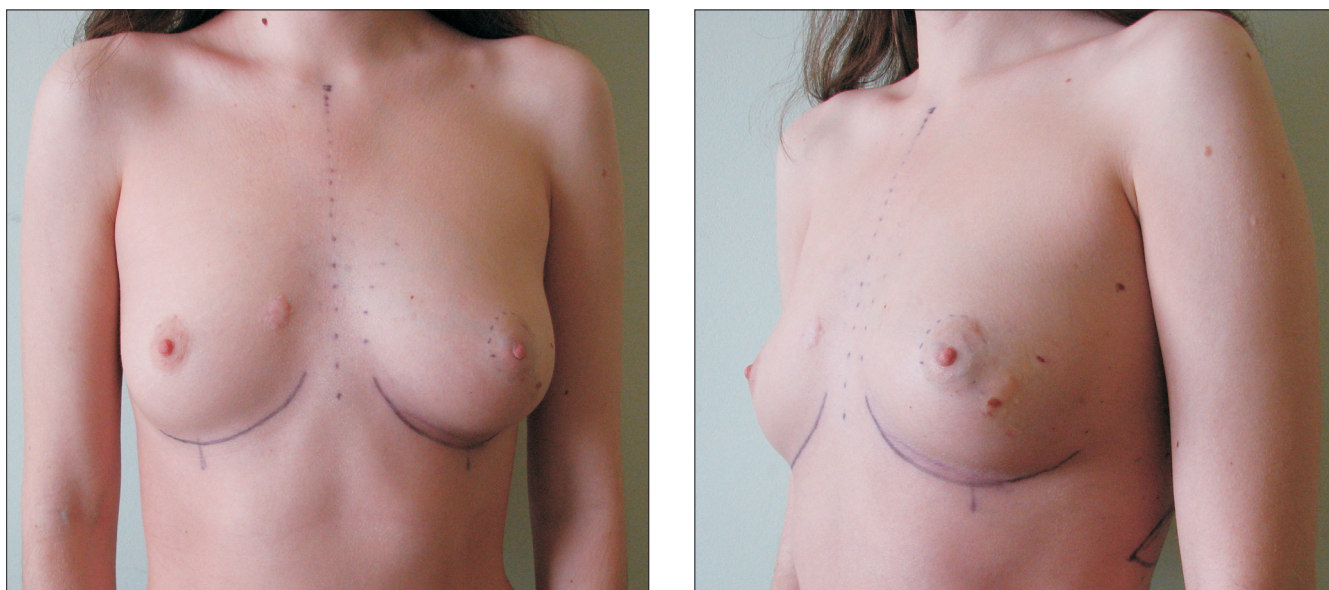


Рис. 6. Фото пациентки Н. до операции. Левая молочная железа несколько больше правой за счёт опухолевого узла, располагающегося по границе наружных квадрантов, близко к ареоле. Слева отмечается отёк ареолы

ареолы левой молочной железы уплотнена, отёчна, ткань границы наружных квадрантов инфильтрирована. На выраженном плотном фоне ткани обеих молочных желез узловые образования (при ММГ) не определяются. При УЗИ по границе наружных квадрантов визуализируется узловое гипоэхогенное образование неоднородной структуры с активным кровотоком, размерами 1,6×1,2 см, в окружающих тканях отмечается усиленная васкуляризация. В ткани правой молочной железы узловые образования не определяются. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Заключение: в первую очередь необходимо исключить саркому левой молочной железы — рекомендуется гистологическая верификация.

Была выполнена core-биопсия образования левой молочной железы. При гистологическом ис-

следовании (№ 34635/10) кусочки ткани молочной железы с разрастаниями ангиосаркомы низкой степени злокачественности.

По данным УЗИ органов брюшной полости, рентгенологического исследования органов грудной клетки, патологических изменений не выявлено. При УЗИ органов малого таза у правого ребра матки выявлена дермоидная киста размером 4,8×4,0×6,0 см.

Пациентка Н. обсуждена на консилиуме, с учетом малого размера опухолевого узла по данным исследований на первом этапе лечения решено выполнить операцию.

Больной была выполнена мастэктомия слева с сохранением кожи с одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом и экспандером-

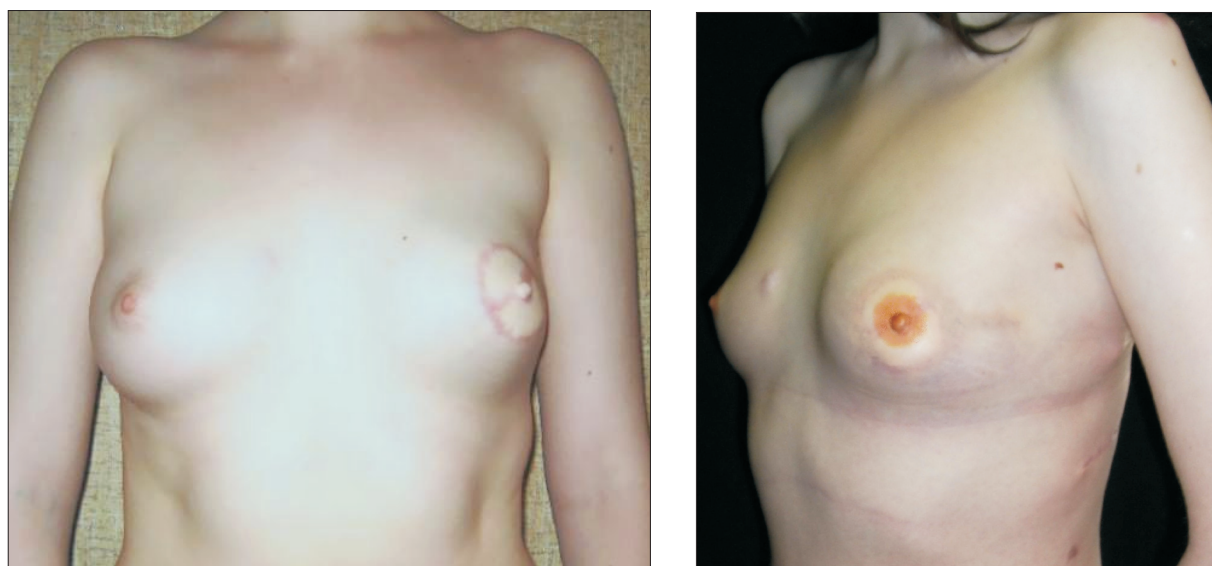
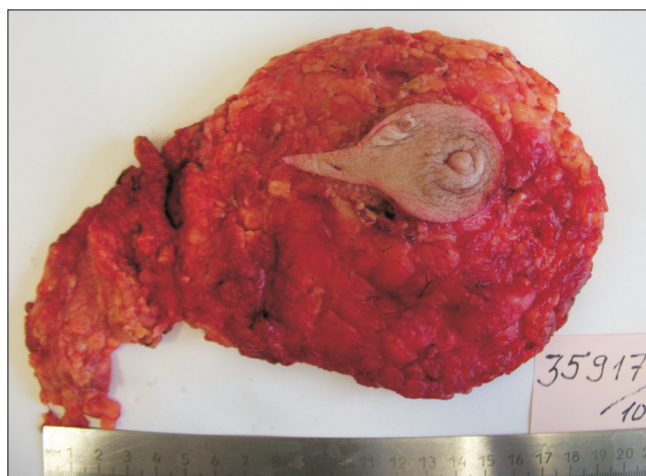
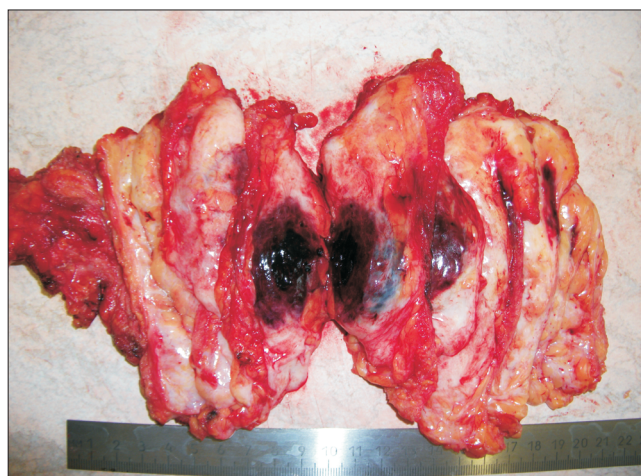


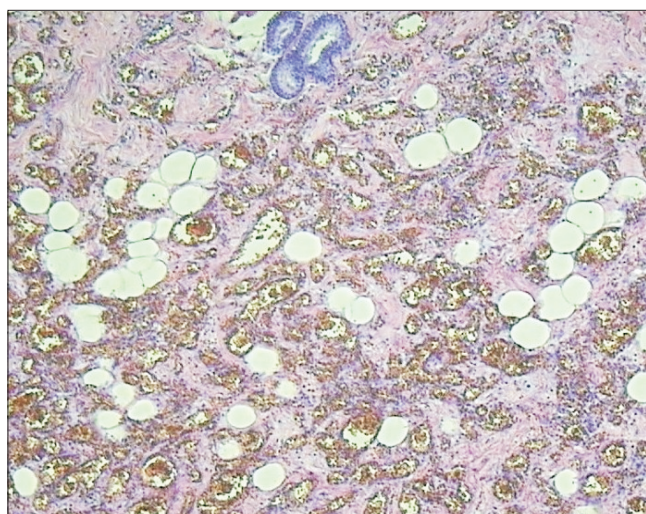
Рис. 7. Фото пациентки Н. после операции. Левая молочная железа удалена, сохранена кожа. Дефект замещен экспандером-эндопротезом Беккера объемом 195сс и торакодорзальным лоскутом



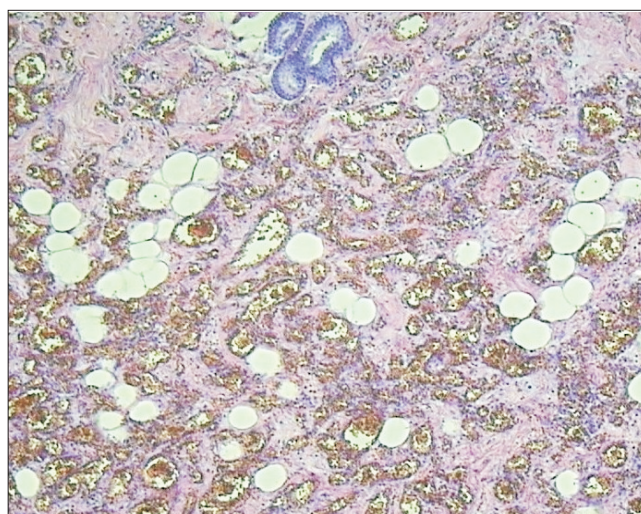
а



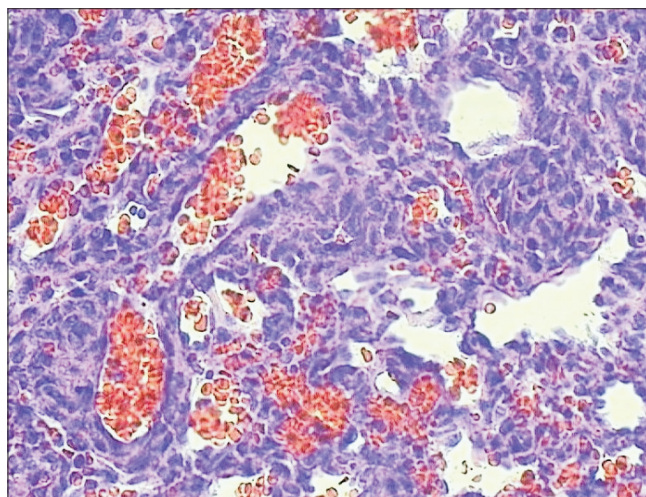
б



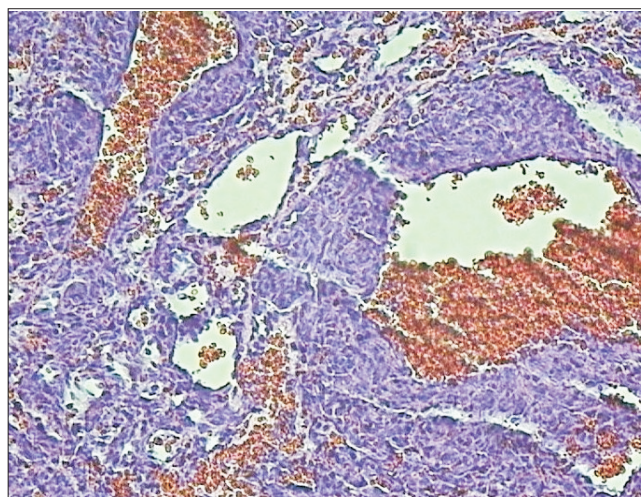
в



г



д



е

Рис. 8. Ангиосаркома левой молочной железы больной Н. а, б — макропрепарат, в–е — микроскопическая картина (гематоксилин и эозин; $\times 100, 200, 400$).

а, б — левая молочная железа размерами 16×15×5 см с лоскутом кожи центральной части размерами 7×4 см, соском. В центральном отделе, подсосковой области и в наружных квадрантах органа обнаруживается опухолевый узел без четких границ размерами 7,5×4,5×3,5 см темно-красного цвета, губчатого вида с розовато-красными зернистыми очагами диаметром 0,3–0,5 см по периферии;

в, г — высокодифференцированная опухоль;
д, е — низкодифференцированная опухоль.

эндопротезом Беккера (объемом 195 cc) (рис. 7). Осложнений хирургического лечения не было. Раны зажили первичным натяжением.

Гистологическое исследование операционного материала (№ 35917/10) (рис. 8): опухолевый узел молочной железы размерами 7,5×4,5×3,5 см имеет строение ангиосаркомы II степени злокачественности по системе FNCLCC: 75% участки высокодифференцированной и 25% участки умеренной степени дифференцировки опухоли, с умеренной митотической активностью (13 митозов в 10 полях зрения × 400) и без очагов некроза. Опухоль инфильтрирует центральный отдел, подсосковую область и 2/3 ткани соска, дерму ареолы до базального слоя эпидермиса, наружные квадранты молочной железы.

Пациентка обсуждалась на консилиуме на Российском онкологическом конгрессе с участием международных специалистов, была рекомендована адъювантная химиотерапия. После операции пациентке Н. проведено 4 курса химиотерапии по схеме гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии (суммарная доза 3000 мг), доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день (150 мг) на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 3 нед.

Пациентка Н. прослежена в течение 12 мес с момента установки диагноза без признаков прогрессирования.

Пациентки из близнецовой пары 22 лет с синхронно-диагностированными ангиосаркомами молочных желез проконсультированы онкогенетиком. В ходе проведения клинко-генетического обследования выполнено молекулярно-генетическое исследование в объеме определения первичной структуры кодирующей части генов *BRCA1/2* и *TP53* с целью исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания с использованием методов: ПЦР, конформационно-чувствительного электрофореза, секвенирования. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, у обеих пациенток близнецовой пары выявлены наследуемые: герминальная мутация *A518A* (с.1782A/T) в 10-м экзоне гена *BRCA2*, полиморфный вариант V269V (с.4035T/C) в 11-м экзоне гена *BRCA2*, полиморфный гаплотип в гетерозиготном состоянии в гене *BRCA1*:

- 1-й интрон – IVS1-103 T/C.; IVS1-115 T/C;
- 8-й интрон – IVS8-58 del T;
- 11-й экзон – D694N, P871L, E1038G, K1183R;
- 13-й экзон – S1436S (4428 T/C);
- 14-й интрон – IVS14-63C/G;
- 16-й экзон – S1613G.

В гене *TP53* был выявлен полиморфный вариант Int3dup16 в 3-м интроне в гетерозиготном состоянии. Все генетические варианты были подтверждены методом автоматического секвенирования. Полиморфные варианты генов *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*

зарегистрированы в международных базах данных BIG и IARC (www.iarc.fr; www.nhgri.nih.gov). Мутация *A518A* в 10-м экзоне гена *BRCA2* выявлена нами впервые. При анализе функционального значения мутации *A518A* с использованием программы NetGene2 (www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/) было показано возможное образование в 10-м экзоне гена *BRCA2* нового сайта сплайсинга с образованием последующего стоп-кодона.

В связи с наследуемым характером структурно-генетических перестроек ДНК-диагностика выполнена родственникам I степени родства (отцу и матери) с использованием стандартных молекулярно-генетических методик. Мутация *A518A* в гене *BRCA2* обнаружена у отца пациенток-близнецов (рис. 9).

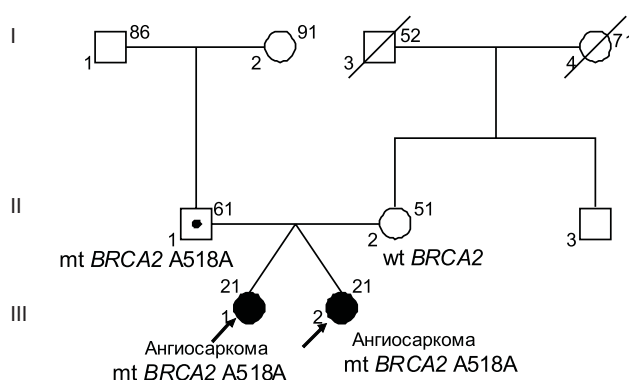


Рис. 9. Родословная пациенток

Обсуждение

Диагностика сарком молочной железы сложна. В описанном клиническом случае для верификации диагноза потребовалась трепан- или открытая биопсия опухоли. При маммографии и УЗИ отсутствуют специфические диагностические признаки ангиосаркомы. Тонкоигольная аспирационная биопсия малоинформативна. Точный диагноз может быть установлен лишь после гистологического исследования образцов опухоли. При физикальном обследовании часто недооценивается размер новообразования, имеющий прогностическое значение и определяющий тактику лечения. В данном случае размеры опухолей при исследовании операционных материалов значительно отличались от описанных при маммографии и УЗИ.

В публикациях последних лет, посвященных саркомам молочной железы, приводятся данные о выявляемых у больных мутациях в генах *BRCA2* и *TP53*. В нашем клиническом случае у пациенток-близнецов обнаружена мутация в гене *BRCA2* и полиморфные варианты генов *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*, которые явились этиопатогенетической причиной развития ангиосарком молочных желез.

Химиотерапия сарком мягких тканей в последние годы начинает претерпевать значительные изменения, появляются клинические перспективы новых лекарственных комбинаций. В данном случае при проведении неoadъювантной химиотерапии гемцитабином и таксотером достигнут лечебный патоморфоз II степени.

При различных методах воздействия на опухоль в сочетании с реконструктивной хирургией и реабилитацией возможно улучшать результаты лечения и качество жизни пациентов. В ближайшее время в РОНЦ им. Н. Н. Блохина планируется утверждение протокола по комбинированному лечению первичных ангиосарком молочной железы.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.512.11.2094

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Вестник РОНЦ. Том 20, №3 (77), прил. 1. Июль — сентябрь 2009 г. 58 с.
2. Katrina N. Glazebrook, Maureen J., Magut Carol Reynolds. Angiosarcoma of the Breast AJR: 190, February 2008.
3. Yang W.T., Hennessy B.T., Dryden M.J., Valero V., Hunt K.K., Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. Radiology. 2007, v. 242, p. 725-734.
4. West J.G., Jeffrey N. Weitzel, May Lin Tao, Michele Carpenter et al. BRCA-mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. Clinical Breast Cancer. 2008, v. 8, No. 6, p. 533-537.
5. Evans D.G., Wu C.L., Birch J.M. BRCA2: a cause of Li-Fraumeni-like Syndrome. J. Med. Genet. January. 2008, v. 45, No. 1.
6. Manoukias S., Peissel B., Pensotti V. et al. Germline mutations of TP53 and BRCA2 genes in breast cancer/sarcoma families. European journal of cancer. 43. 2007, p. 601-606.
7. www.iarc.fr.
8. www.nhgri.nih.gov.

Статья поступила 17.09.2011 г., принята к печати 20.10.2011 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

PRIMARY GENETICALLY ALTERED ANGIOSARCOMAS OF THE BREAST IN FEMALE TWINS. CASE REPORT

Budik Y.A., Lyubchenko L.N., Anurova O.A., Fedenko A.A., Sobolevsky V.A., Semyanihina A.V., Pospekhova N.I., Istomin I.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: Breast angiosarcoma, primary angiosarcoma, BRCA1, BRCA2, TP53

Soft tissue sarcomas are rare malignant tumors. Primary angiosarcomas of the breast account about 0, 04% of all malignant breast tumor cases. We present the case report of simultaneous development of primary angiosarcoma of the breast in the in 22 years old twins. The histological examination of the core biopsy specimen revealed the evidence of angiosarcoma. Each of the patients were treated with combined therapy. In one of the sisters, the tumor mass occupied almost the entire breast, wherefore the first phase Chemotherapy (CT) was administered 5 cycles of gemcitabine and docetaxel. Subsequently the mastectomy with simultaneous breast reconstruction was performed on the right side. Postoperatively another 3 cycles of CT were carried out according to the above described regimen. In the second patient, due to the small tumor size (less than 5cm), the skin-repairing mastectomy with simultaneous breast reconstruction was performed. 6 courses of adjuvant CT was given according to the specified regimen. The genomic analysis of both patients, revealed the germline mutation A518A (c.1782A/T) in the exone-10 and the polymorphism V269V (c.4035T/C) in the exone-11 of the BRCA2-genes. In addition, the polymorphism Int3dup16 was found in the third introne of the TP53-gene. The same mutation (A518A (c.1782A/T) was also detected in the twin's father. There was no PD after the 12 months of follow-up.