

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

Значение статуса BRCA1/2 для профилактики и лечения

Дмитрий Шапочка

Вступление

Наследственный рак молочной железы и яичников (РМЖ/РЯ) является наиболее распространенным наследственным опухолевым синдромом, т. е. заболеванием, которое заключается в носительстве генетического дефекта, который колоссально повышает риск развития онкологического заболевания. Наследственно-обусловленный рак составляет 5–10% случаев РМЖ и 10–15% РЯ. Интересен факт, что частота встречаемости носителей в популяции довольно высока и составляет 1–2%.

Скрининг группы риска необходим главным образом для выявления здоровых носителей наследственных мутаций, чтобы обеспечить эффективную профилактику и раннюю диагностику онкозаболевания. Однако, выявление наследственных мутаций среди онкологических пациентов также является очень важным элементом диагностики, поскольку это влияет на тактику их дальнейшего лечения.

Биология наследственного рака

Семейные формы рака человечество наблюдало с давних времен, однако только недавно стали открываться гене-

тические причины повышенной частоты онкологических заболеваний в некоторых семьях. В 1994 году был открыт первый ген, ответственный за возникновение РМЖ – BRCA1 (*Breast Cancer 1*) (Miki Y., et al., 1994: 66-71.), а через год еще один – BRCA2 (Wooster R., et al., 1995: 789-792).

Эти гены являются классическими опухолевыми супрессорами и активно участвуют в процессах репарации, т. е. исправления ошибок в ДНК, играя ключевую роль в одном из механизмов канцерогенеза (Gudmundsdottir K., Ashworth A., 2006: 5864-5874; Narod S. A., Foulkes W. D., 2004: 665-676).

Существует 2 принципиально разных пути канцерогенеза. Первый основан на возникновении драйверных мутаций в онкогенах, которые являются стимуляторами роста и размножения клеток. Онкогены имеют доминантный тип наследования, т. е. активирующая мутация в одном аллеле данного гена приводит к изменению функционирования клетки и усилению ее роста и пролиферации.

Мутации в онкогенах приводят к возникновению спорадического рака и в подавляющем большинстве случаев являются соматическими, т. е. возникающими в клетках тела (не гаметах), проявляющимися только у данного организма и не передающимися по наследству.

Биологической причиной того, что данные мутации не могут быть наследственными, является то, что даже их гетерозиготное носительство (т. е. присутствие одного мутантного и одного нормального аллеля «дикого типа») приводит к нарушению функционирования клетки и внутриутробного развития, поэтому организмы с наследственными мутациями в онкогенах должны погибать на ранних этапах эмбриогенеза.

Но стоит отметить, что в последние годы были описаны случаи выявления наследственной мутации T790M в онкогене EGFR, ассоциированной с высоким риском развития рака легкого (Yu, Helena A. et al., 2014: 554–558; Oxnard GR, et al., 2012:1049-1052). Биологическое объяснение подобному явлению еще предстоит выяснить.

Однако большинство наследственно-обусловленных онкологических заболеваний связаны с вторым путем канцерогенеза, ключевую роль в котором играют гены-супрессоры опухолевого роста. На сегодняшний день известно большое число генов-супрессоров, мутации в которых повышают риск развития тех или иных типов рака. Наиболее клинически важными из них являются BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, MLH1, MSH2, CHEK2 и др.

Общий принцип, который лежит в основе данного типа канцерогенеза, состоит в том, что наследственная мутация инактивирует один аллель гена, который тем или иным путем препятствует злокачественному перерождению клетки. Вторая, нормальная копия гена, компенсирует эту утрату, сохраняя нормальное функционирование клеток и организма в целом.

Однако, в нашем теле постоянно возникают мутации и высока вероятность возникновения инактивирующей мутации во второй копии гена, которая и может привести к инициации опухолевого роста.

Если говорить о генах BRCA1 и BRCA2, которые являются белками системы репарации двунитевых раз-

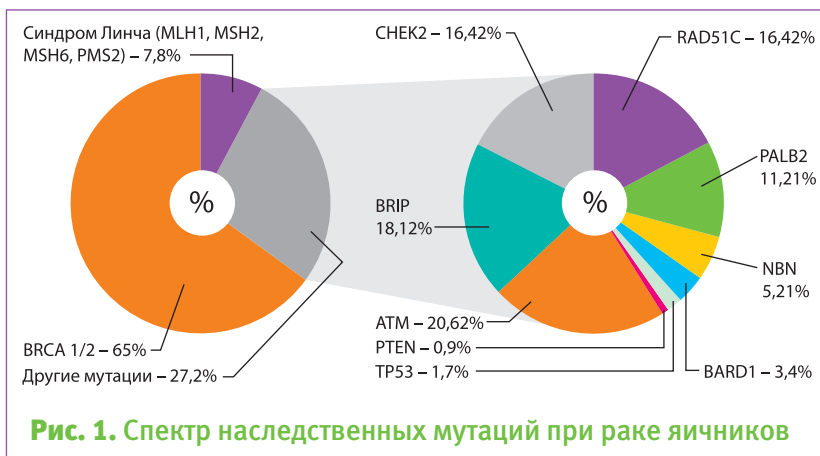


Рис. 1. Спектр наследственных мутаций при раке яичников



рывов ДНК, то вторая мутация приводит к накоплению ошибок в клетке.

В большинстве случаев активируются гены контроля клеточного цикла, которые блокируют дальнейший рост клеток с генетическими аномалиями и индуцируют запрограммированную гибель клетки – апоптоз. Но мутации могут произойти и в генах регуляции клеточного цикла и запуска апоптоза (например, P53), таким образом уводя клетку от гибели и способствуя дальнейшему увеличению генетической нестабильности.

На данном этапе еще остается вторая линия обороны – система иммунной защиты от злокачественных клеток, которая может обнаружить и уничтожить появившиеся аномальные клетки. Но, несмотря на эти механизмы защиты, а также учитывая частоту возникновения мутаций, количество клеток в организме и продолжительность жизни человека, вероятность развития опухоли у носителей мутаций в гене супрессоре крайне высока.

Эпидемиология наследственного рака

Как уже упоминалось, частота носительства мутаций, ассоциированных с высоким риском РМЖ и РЯ, довольно

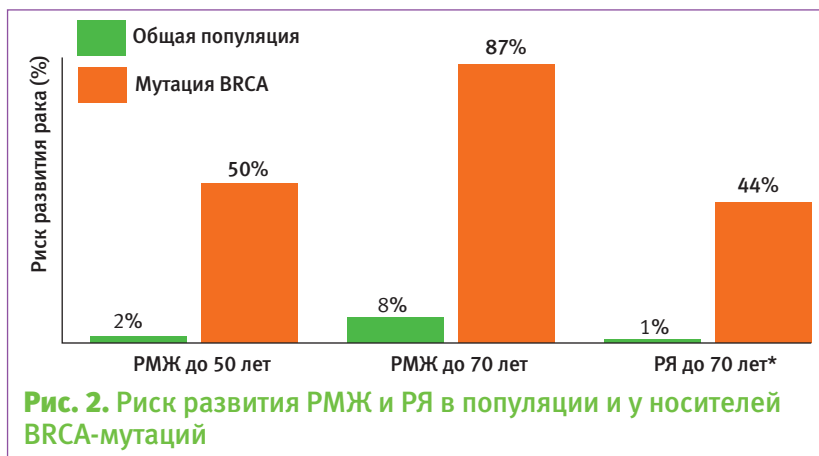
высока среди населения и особенно возрастает в популяции онкологических больных. Наиболее распространены мутации в генах BRCA1 и BRCA2, однако носители мутаций в этих генах не составляют и половины популяции с повышенным онкологическим риском. У остального контингента риск развития рака повышен за счет мутаций в других генах (Ford D, et al., 1998:676-689; Thomas S., et al., 2002: 1480-149; Narod S.A., Foulkes W.D., 2004: 665-676) (рис. 1).

Каково же реальное влияние данных мутаций на риск развития рака? Если говорить о генах BRCA1 и BRCA2, то они повышают риск развития ПМЖ до 87%

и РЯ до 50% в течении жизни (Chen S, Parmigiani G., 2007:1329-1333.; King MC, et al., 2003: 643-6) (рис. 2).

Также, у пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ значительно повышается риск развития второй опухоли (Malone K. E., et al., 2010:2404-2410; Metcalfe K. A. et al., 2005: 222-226.) (рис. 3).

Помимо этого, онкологический риск повышается и у мужчин-носителей мутаций BRCA. Так, данные мутации существенно повышают риск рака простаты и грудной железы (Liede A, et al., J Clin Oncol 2004: 22735-742; YuChuanTai, et al., J Natl Cancer Inst., 2007: 1811-1814.) (рис. 4).



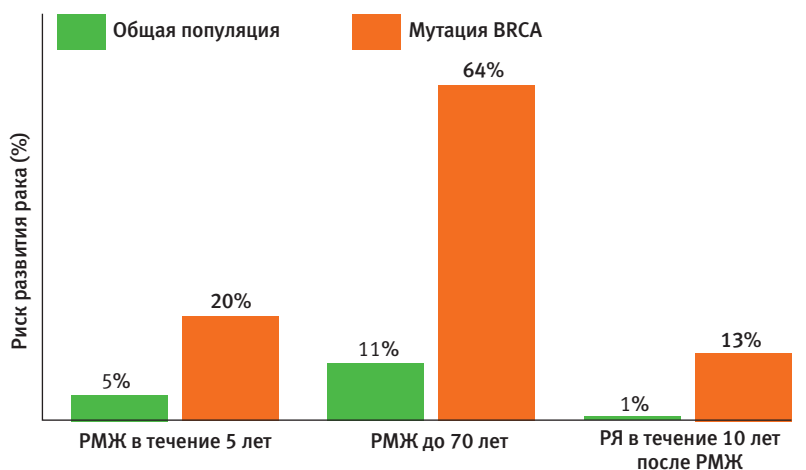


Рис. 3. Риск развития контралатерального РМЖ и РЯ у пациентов с РМЖ в популяции и у носителей BRCA-мутаций

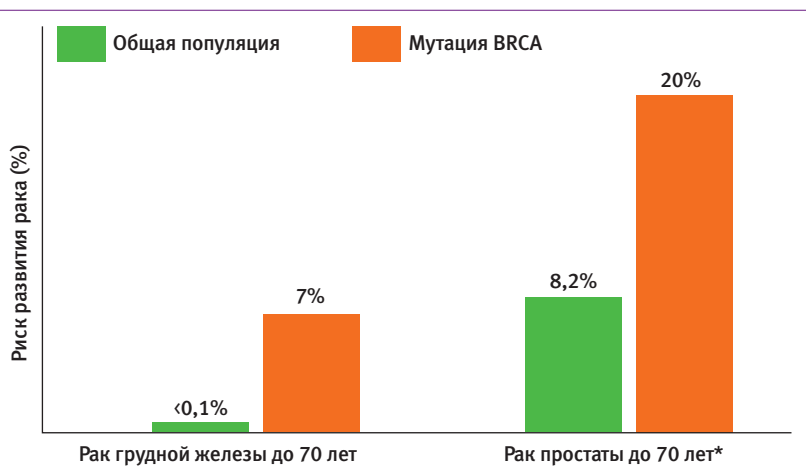


Рис. 4. Риск развития РГЖ и рака простаты у мужчин в популяции и у носителей BRCA-мутаций

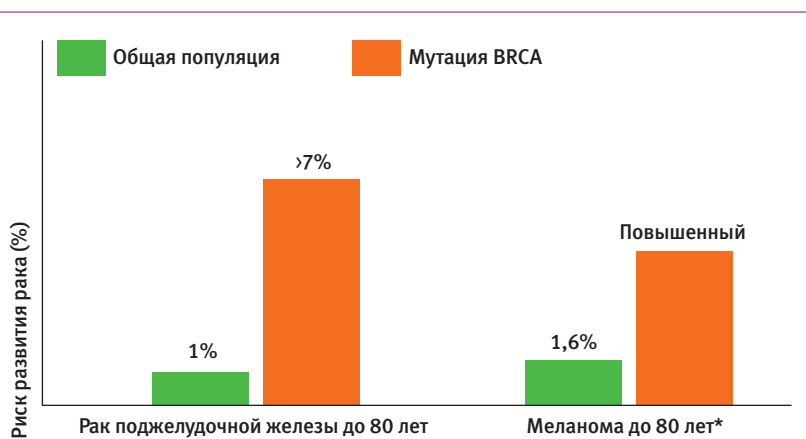


Рис. 5. Риск развития рака поджелудочной железы и меланомы в популяции и у носителей BRCA-мутаций

*Повышение риска доказано только для носителей BRCA2-мутации

Носители BRCA-мутаций обоих полов также имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы и меланомы (Van Asperen CJ, et al., 2005: 711-719; Brose MS, et al., 2002: 1365 – 72) (Рис. 5).

Другие гены, ответственные за повышение риска развития РМЖ и РЯ, также повышают риск развития специфичных для них типов рака (Рис. 6).

Так, к примеру, пациенты с синдромом наследственного аденоматозного полипоза кишечника и синдромом Линча составляют всего 6–10% всех случаев колоректального рака, но при этом риск его развития у носителей мутаций APC и генах системы репарации ошибок комплементарности (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), связанных с данными синдромами, составляет соответственно 95% и 80%.

Генетическое обследование населения главным образом направлено на выявление группы риска, для которой необходимо применение интенсивного скрининга с целью предотвращения, или раннего выявления соответствующих онкологических заболеваний.

Какое же количество носителей мутаций мы можем ожидать в Украине? Согласно данным национального канцер-реестра Украины относительно заболеваемости и данных мировой статистики по доле наследственно-обусловленных опухолей, ежегодно на территории Украины диагностируется >1300 случаев РМЖ и >500 РЯ, связанных с наследственными мутациями. Общее количество наследственно-обусловленных опухолей в Украине предположительно составляет >6500 случаев в год (Бюл. Нац. канцер-реестру України, 2015: 1-53) (Табл. 1).

Учитывая то, что у данных пациентов есть родственники, которые также могут быть носителями мутации, эффективный скрининг этой группы населения позволит снизить общую заболеваемость онкологическими заболеваниями и сэкономить деньги на их лечение.

Тактика выявления носителей мутаций

Показания к тестированию на наследственную предрасположенность представлены многими международными

Табл. 1. Влияние наследственных мутаций на риск развития различных типов рака

Тип рака	PMЖ	Рак яичников	Рак тела матки	Колоректальный рак	Меланома	Рак поджел. железы	Рак желудка	Рак простаты
BRCA1	•	•				•		•
BRCA2	•	•			•	•		•
MLH1			•	•		•	•	
MSH2			•	•		•	•	
MSH6			•	•			•	
PMS2			•	•				
EPCAM			•	•			•	
APC				•			•	
MUTYH				•				
MITF					•			
BAP 1					•			
CDKN2A					•			
CDK4					•			
TP53	•	•	•	•	•	•	•	•
PTEN	•		•	•	•			
STK11	•	•	•	•		•	•	
CDH1	•						•	
BMPR1A				•		•	•	
SMAD4				•		•	•	
GREM1				•				
POLD1				•				
POLE				•				
PALB2	•	•				•		
CHEK2	•			•				•
ATM	•					•		
NBN	•							•
BARD1	•	•						
BRIP1	•	•						
RAD51C		•						
RAD51D		•						

медицинскими организациями и разработаны для различных нозологий, в том числе PMЖ и РЯ (www.nccn.org).

Рекомендации NCCN (PMЖ и РЯ)

1. Наличие мутации BRCA у кровного родственника;
2. ≥ 2 опухоли МЖ (билатеральный рак, или ≥ 2 отдельных опухоли в одной МЖ), у пациентки или родственника;
3. ≥ 2 родственников по отцовской, или материнской линии с PMЖ;
4. Рак яичника (включая рак маточной трубы и первичный перитонеальный рак);
5. PMЖ в молодом возрасте (до 50 лет);
6. Трижды-негативный (ER- PR- Her2-) PMЖ;
7. PMЖ в возрасте ≤ 45 лет у родственника первой или второй степени родства.

8. Три и более злокачественных опухолей в личном или семейном анамнезе следующих локализаций: рак поджелудочной железы, эндометрия, предстательной железы (Глисон ≥ 7), надпочечников (адренокортикальный), щитовидной железы, почки, желудка, саркома, меланома, опухоли мозга, макроцефалия.
9. Принадлежность к популяции с высоким риском носительства мутации.
10. Рак грудной железы у мужчин в личном и/или семейном анамнезе.

Если обобщить, то исследование показано лицам с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, пациентам молодого возраста, с первично-множественным раком, и всем пациентам с раком яичников. Учитывая преобладание в популяции 2-х мутаций в гене BRCA1 (185delAG и 5182insC) и 1-й в BRCA2 (6174delT),

экономически оправдано на первом этапе скрининга лиц, отвечающих критериям для прохождения тестирования, проводить исследование данных трех мутаций, что позволит выявить около 20–30% всех носителей риск-повышающих мутаций (Zhang L, et al., 2009: 176-181). При отрицательном результате первого этапа скрининга лиц, отвечающих критериям для тестирования, рекомендуется полноэкзонное секвенирование генов BRCA1, BRCA2, а также других генов, повышающих риск развития рака. На сегодняшний день максимально полное доступное в Украине исследование включает 30 генов, представленных на рис. 6.

Тактика наблюдения здоровых носителей наследственных мутаций

После получения положительного результата тестирования выбор дальнейшей тактики должен опреде-

Табл. 2. Количество наследственно-обусловленного рака в Украине

Тип рака	Ассоциированные наследственные синдромы	Доля наследственного рака	Среднее кол-во пациентов в год
Рак молочной железы	Синдром наследственного рака молочной железы и яичников, синдром Коудена, синдром Ли-Фраумени	5–10%	1375
Рак яичников	Синдром наследственного рака молочной железы и яичников, синдром Линча	15%	525
Рак тела матки	Синдром Линча	5%	315
Колоректальный рак	Семейный аденоматозный полипоз, смешанный наследственный полипоз, ювенильный полипозный синдром, синдром Линча, MUTYH-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца-Егерса	15%	2440
Меланома	Диспластический невусный синдром	10%	625
Рак поджелудочной железы	Синдром наследственного рака молочной железы и яичников, синдром Ли-Фраумени	5–10%	255
Рак желудка	Наследственный диффузный рак желудка, синдром Линча, синдром Пейтца-Егерса	5–10%	365
Рак простаты	Синдром наследственного рака молочной железы и яичников	5–10%	685
Среднее число пациентов с наследственно-обусловленным раком			>6500 человек в год

ляться индивидуально, совместно врачом и пациентом. Ответственность за информирование кровных родственников о носительстве наследственной мутации и их потенциальном риске также несет сам носитель мутации.

Наиболее полно тактика снижения риска развития РМЖ и РЯ разработана для носителей BRCA-мутаций. Это связано с тем, что для данных лиц накоплено наибольший массив доказательных данных относительно эффективности тех, или иных процедур.

В данной статье приводятся рекомендации NCCN по тактике наблюдения носителей наследственных мутаций, повышающих риск развития РМЖ и РЯ. Процедуры по снижению онкологического риска можно разделить на 3 группы: наблюдение (скрининг), профилактическая хирургия, лекарственная терапия (www.nccn.org).

Наиболее актуальной для Украины в силу моральной неготовности населения к профилактическим операциям является тактика наблюдения (Табл. 3). Процедуры, снижающие риск развития и повышающее раннее выявление РМЖ, включают

ежегодное клиническое обследование, а также МРТ или маммографию молочных желез, начиная с 25 лет, или раньше, с возраста в котором был выявлен РМЖ у родственницы. После 30 лет рекомендуется проведение МРТ в комплексе с маммографией.

Для профилактики РЯ NCCN рекомендует проведение ежегодного трансвагинального УЗИ в комплексе с определением в крови онкомаркера СА-125. Однако авторы отмечают, что данная тактика не приводит к существенному снижению риска обнаружения РЯ и рекомендуется только для носителей мутаций, которые отказались от профилактической сальпинго-оофоректомии.

Тактика наблюдения позволяет существенно снизить риск, в особенности РМЖ, но сильно зависит от соблюдения данных рекомендаций.

К сожалению, в нашей стране отсутствует не только практика активного приглашения группы риска на скрининг, но даже база носителей мутаций, которая необходима для организации такого скрининга. Поэтому снижение риска развития РМЖ и РЯ находится полностью в руках самих носителей мутаций и зачастую, даже при известном статусе носи-

тельства, данные лица не получают необходимого скрининга.

Очень высокую эффективность снижения риска РМЖ и РЯ у носителей наследственных мутаций дают профилактические операции. Однако, в нашей стране данная тактика воспринимается извращенно не только среди населения, но и в среде медицинского персонала. Профилактические операции воспринимаются как варварство и в большинстве случаев не рассматриваются как вариант выбора.

Тем не менее, двухсторонняя профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90%, а сальпинго-оофоректомия (СО) снижает риск как РМЖ (на 68%), так и РЯ (на 96%) (*Domchek SM, et al., 2010:967-975; Finch A, et al., JAMA. 2006:185-192*) (Рис. 8).

В NCCN описаны особенности проведения риск-понижающей СО. Во-первых, проведение СО рекомендуется после рождения детей, но, предпочтительно, до 40 лет. Также есть хирургические особенности проведения данной операции у носителей мутаций. В них входит:

- удаление обоих яичников и маточных труб до уровня рогов матки;

Табл. 3. Рекомендации NCCN по скринингу РМЖ и РЯ у женщин-носителей BRCA-мутаций

	Процедура	Возраст	Периодичность
РМЖ	Настороженность	С 18 лет	
	Клиническое обследование МЖ	С 25 лет	Каждые 6–12 мес.
	МРТ и/или маммография	25–29 лет – МРТ (предпочтительно), или маммография С 30 лет – МРТ+маммография	Каждые 12 мес.
РЯ	Трансвагинальное УЗИ и определение СА-125*	30–35 лет	Индивидуально

* Согласно данным NCCN, трансвагинальное УЗИ и определение СА-125 не является эффективным скринингом для выявления рака яичников и рекомендуется в случае отказа пациента от риск-понижающей сальпинго-оофорэктомии

- лигирование сосудов яичника;
- тщательное исследование перитонеальной полости и брюшинных смывов;
- полное патоморфологическое исследование яичников и маточных труб с изготовлением серийных срезов;
- информирование патоморфолога об анамнезе пациента;

Данные рекомендации, особенно по поводу тщательного патоморфологического исследования операционного материала, не случайны. По разным данным, частота выявления скрытых опухолей яичника и маточных труб, которые не были обнаружены ни до, ни во время операции, составляет от 2 до 26% (ACOG, 2008:231-41).

Третий вариант снижения риска развития РМЖ и РЯ у носителей наследственных мутаций – лекарственная терапия, является наиболее противоречивым и дискуссионным вопросом. Так в некоторых исследованиях показано снижение риска развития контрлатерального РМЖ у носителей BRCA-мутаций, при этом отсутствуют достоверные данные относительно снижения первичного РМЖ при приеме тамоксифена.

Также исследуется влияние приема пероральных контрацептивов на риск развития РМЖ и РЯ. В нескольких крупных исследованиях показано значительное снижение риска развития РЯ на фоне приема контрацептивов. В то же время, имеются данные относительно увеличения риска РМЖ у носителей BRCA-мутаций, принимавших данные препараты.

Таким образом, пока действие лекарственной терапии окончательно

не доказано, предпочтительно проведение риск-понижающих профилактических операций в комплексе со скринингом, направленным на раннее выявление РМЖ и РЯ.

В руководстве NCCN рассмотрены также репродуктивные опции для носителей наследственных мутаций. Так, предложено информирование молодых лиц (мужчин и женщин) о возможности проведения предимплантационной диагностики с целью отбора эмбрионов без мутации. Также имеются данные о том, что носители мутации в гене BRCA2 имеют повышенный риск другого генетического заболевания – анемии Фанкони. Пациенты с анемией Фанкони имеют серьезные нарушения в системе свертывания крови, что вызывает значительные осложнения в протекании беременности и требует особого внимания акушеров-гинекологов.

Значение наследственных мутаций для пациентов с РМЖ и РЯ

Помимо того, что информация о наличии наследственных мутаций важна для здоровых носителей с целью профилактики онкологии, она также несет ценную информацию и для уже заболевших женщин, поскольку BRCA-ассоциированные опухоли имеют отличную от спорадических тактику химиотерапии.

Как уже было описано выше, гены BRCA входят в систему репарации ДНК и в наследственно-обусловленных опухолях повреждены оба аллеля данного гена. Соответственно, в таких опухолях должны быть эффективны агенты, которые вызывают повреждение ДНК (такие как платина), потому

что они будут приводить к накоплению летальных ошибок в опухолевых клетках. Клинические исследования подтвердили данное предположение и частичный или полный ответ на платино-содержащую терапию наблюдается более чем у 60% пациентов с BRCA-мутациями (Lee J M, et al., 2014: 106; Alsop K, et al., 2012: 2654–63; Pennington K, et al., 2014: 764–75).

Обнаружение BRCA-ассоциированных опухолей и выяснение функции BRCA в клетке дало также толчок к поиску новых мишеней для терапии среди белков, задействованных в системе репарации ДНК. Такие препараты должны блокировать альтернативный путь восстановления повреждений ДНК и, таким образом тоже приводить к их быстрому накоплению и гибели клеток с неактивным BRCA. Первым таким препаратом стал ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP), фермента, участвующего в репарации одноцепочечных разрывов ДНК. Данный препарат продемонстрировал хороший эффект при BRCA-ассоциированном РМЖ и РЯ и на сегодняшний день зарегистрирован для применения во второй линии терапии серозной карциномы яичника, изначально чувствительной к препаратам платины.

Поэтому выявление как здоровых носителей, так и пациентов с наследственно-обусловленными опухолями является чрезвычайно важным для снижения заболеваемости и повышения эффективности лечения РМЖ и РЯ.

Список литературы находится в редакции.

