

ПРОФИЛАКТИКА BRCA-АССОЦИИРОВАННЫХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

С.М. Портной, Л.Н. Любченко, С.Н. Блохин, В.А. Соболевский, Б.О. Толокнов, К.И. Жордания, А.Н. Грицай, О.А. Анурова, А.Л. Арзуманян, Ю.А. Будик, А.И. Василенко, К.П. Лактионов, И.К. Воротников

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Данная работа посвящена изучению особенностей тактики лечения больных раком молочной железы (PMЖ) и яичников (РЯ) и вопросам профилактики PMЖ у женщин — носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2. В работе показаны морфологические особенности опухолей у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2, отличия в клиническом течении, чувствительности к химиотерапии, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости больных BRCA-ассоциированным PMЖ и спорадическим PMЖ. В результате проведенного исследования показана целесообразность проведения профилактических операций: удаление придатков матки и профилактической мастэктомии как здоровым женщинам — носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так и больным PMЖ.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный рак молочной железы, профилактика рака молочной железы, профилактика рака яичников.

PROPHYLACTIC OF BRCA1, 2-ASSOCIATED BREAST AND OVARIAN CANCERS

S.M. Portnoy, L.N. Lubchenko, S.N. Blochin, V.A. Sobolevsky, B.O. Toloknov, K.I. Zhordania, A.N. Gritsay, O.A. Anurova, A.L. Arzumanyan, Yu.A. Budic, A.I. Vasilenko, K.P. Laktionov, I.K. Vorotnikov

Advances in understanding molecular and genetic mechanisms underlying cancer promise an «individualized» management of the disease. Women with a BRCA1 or BRCA2 germ-line mutation are at very high risk of breast and/or ovarian cancer. Because high-quality data are lacking from randomized trials, prevention strategies and treatment of patients with BRCA-associated breast cancer are complex.

Keywords: BRCA1, 2-associated breast cancer, prophylactic of breast cancer, prophylactic of ovarian cancer.

Частота наследственного PMЖ составляет, по различным оценкам, от 5 до 15%. Вклад мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в общую заболеваемость PMЖ менее 2% [1].

Материалы исследования были представлены на XIV Российском онкологическом конгрессе 23–25 ноября 2010.

Мутации этих генов обуславливают чрезвычайно высокий риск развития PMЖ и РЯ, нарастающий с возрастом (табл. 1 и рис. 1 и 2).

Морфологические особенности. Значительно чаще, чем при спорадическом раке, у носителей мутаций BRCA1/2 наблюдается III степень злокачественности и РЭ-негативные опухоли [2]. Данные, представленные Е. Honrado и соавт. [17], являются обобщением результатов исследований, полученных в 9 работах (табл. 2 и 3). Можно отметить, что у носителей мутаций BRCA1 большинство опухолей имеют высокую степень

Таблица 1

Риск развития PMЖ и РЯ, по данным Breast Cancer Linkage Consortium [4]

Патология	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
PMЖ	80–85%	80–95%	2%
РЯ	60%	27%	1%
Контралатеральный PMЖ	64%	56%	4,8%
Второй первичный РЯ	18%	8%	1,8%

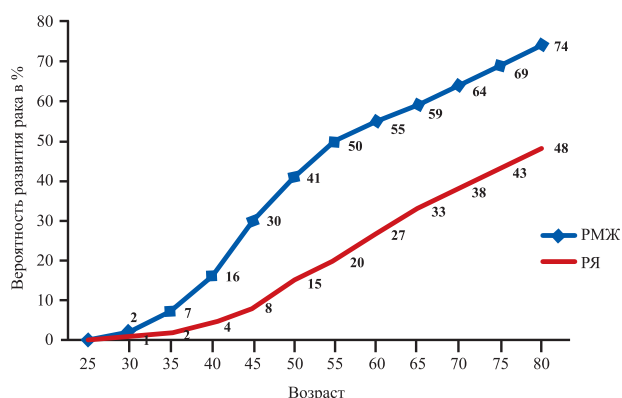


Рис. 1. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA1 [3]

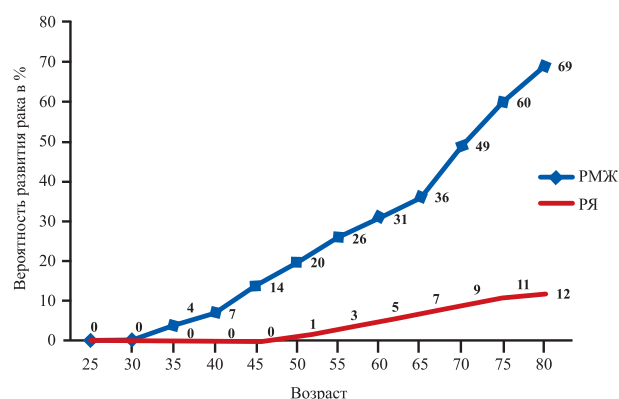


Рис. 2. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA2 [3]

злокачественности, высокую пролиферативную активность клеток, спонтанные некрозы, отсутствие РЭ и РП, отсутствие HER2neu. Опухоли носителей мутаций BRCA2 имеют такие же характеристики в основном, что и спорадические опухоли, за исключением меньшей частоты гиперэкспрессии HER2neu.

Клинические особенности. Результаты органосохраняющих операций у носителей мутаций BRCA1/2 являются подтверждением первичной множественности опухолей у этих больных. По данным Haffty B.G. с соавторами при средней длительности наблюдения 12 лет частота вторых РМЖ составила: ипсилатеральных — 49%, контралатеральных — 42% [14]. Garcia-Etienne С.А. с соавторами за 10-летний период наблюдения зарегистрировали ипсилатеральный рак у 27% носителей мутаций и у 4% больных без мутаций этих генов; частота контралатерального рака составила 25% и 1% соответственно [13]. Pierce L.J. с соавторами сообщают о 23,5% частоте местного рецидива при 15-летнем наблюдении, причем адьювантная ХТ снижала эту частоту вдвое (11,9%). Частота контралатерального рака превышала 40% вне зависимости от проведения адьювантной терапии [24].

По данным Л.Н. Любченко и соавторов [2] предоперационная химиотерапия (ХТ) у носителей мутаций BRCA1/2 значительно эффективнее (у 75–100% больных получена III–IV степень патоморфоза), чем при спорадическом раке

(только в 8% случаев наблюдалась III–IV степень патоморфоза). Эти данные подтверждают Р.О. Charpuis и соавторы [9]: после 3–4 курсов антрациклин-содержащей ХТ клинический полный эффект наблюдали у 93% больных РМЖ I–III стадий с мутациями BRCA1/2 и у 30% больных без мутаций ($p=0,0009$); полный морфологический эффект был получен в 44% и в 4% соответственно, ($p=0,009$). При лечении пациентов только III стадии также антрациклин-содержащими режимами не было получено столь выраженного эффекта: полный морфологический регресс получен в 13% при мутациях BRCA1 и ни у одной больной с мутацией BRCA2 [19]. Совершенно исключительную чувствительность опухоли к препаратам платины у носителей мутаций BRCA1 описывают Byrski T. с соавторами [7, 8]. Из 102 больных, получавших предоперационную ХТ, полный морфологический регресс был получен в 24%, в том числе при лечении по схеме CMF — в 7%, АТ — в 8%, АС или FAC — в 22%, цисплатином — в 83% (у 10 из 12 больных).

При ХТ диссеминированного РМЖ антрациклин-содержащими режимами ($n = 147$) и по схеме CMF ($n = 68$) по сравнению с больными спорадическим РМЖ, у больных BRCA2-ассоциированным раком чаще наблюдался клинический эффект (89% против 50%; $p=0,001$), больше было время до прогрессирования и общая выживаемость. У больных BRCA1-ассоциированным раком наблюдалась тенденция к более частому эффекту (66% против 50%; 22).

Таблица 2

Частота (в %) морфологических форм РМЖ у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 [17]

Морфологические формы	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
Протоковый инф. рак	74	71	69
Дольковый инф.	7	13	12
Медуллярный	18	3	3
3 ст. злокачественности	71	39	36
Высокая митотическая активность	74	45	33
Спонтанные некрозы	71	21	23

Частота (в %) экспрессии молекулярных маркеров у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 [17]

Молекулярные маркеры	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
РЭ +	21	65	66
РП +	20	49	56
HER 2 neu +	7	6	18
Ki-67 +	56	21	22
p53 +	45	27	27
Cyclin D1 +	30	56	79
Ck5/6 +	65	7	8

Безрецидивная и общая выживаемость. BRCA1-ассоциированный РМЖ и спорадический РМЖ имеют аналогичные показатели безрецидивной и общей выживаемости [5]. По данным Любченко Л.Н. (рис. 3), BRCA2-ассоциированный РМЖ имеет статистически значимо более высокие показатели выживаемости по сравнению с BRCA1-ассоциированным РМЖ и спорадическим РМЖ [1].

Профилактические операции. Для оценки сальпинго-оофорэктомии как средства профилактики РМЖ и РЯ сошлемся на результаты мета-анализа, проведенного недавно Rebbeck TR и соавторами [26]. Исследование оперирует тысячами включенных в исследование женщин с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, некоторым производилось удаление придатков матки, а другим — нет, что позволило оценить значение операции. Итак, сальпинго-оофорэктомия снижает риск развития РМЖ на 53% у носителей мутаций гена BRCA1, такой же эффект — 53% получен и у носителей мутаций гена BRCA2. Указанная операция также приводит к снижению риска РЯ у носителей мутаций генов BRCA1/2 на 79%.

Эффективность профилактических мастэктомий по предотвращению РМЖ прежде всего была оценена в работах, исходящих из клиники Мэйо, где профилакти-

ческие мастэктомии выполняются с 1960 г. (преимущественно в виде подкожной мастэктомии). Эффективность двусторонней профилактической мастэктомии изучалась в двух группах: в группе с высоким риском и в группе с умеренным риском развития РМЖ. Итак, в группе с умеренным риском ожидалось 37,4 случая РМЖ (расчет с использованием модели Гейла), наблюдалось 4, выявлено снижение риска развития болезни — 89,5%. В группе с высоким риском развития РМЖ 3 случая рака развились у 214 оперированных женщин; из 403 сестер, не подвергшихся профилактической мастэктомии, рак развился у 156, снижение риска развития болезни — 96%. Кроме того, профилактическая мастэктомия сопровождалась снижением смерти от РМЖ не менее, чем на 90% [15].

У больных односторонним РМЖ анализируется эффективность контралатеральной профилактической мастэктомии у больных из семей, в которых наблюдался РМЖ и/или РЯ [23]. У 388 больных репродуктивного периода (<50 лет) ожидалось 106,2 случая РМЖ, наблюдалось 6, снижение риска развития болезни — 94,4%. У 357 больных в менопаузе (>50 лет) ожидалось 50,3 случая РМЖ, наблюдалось 2; снижение риска развития болезни — 96,0%.

Снижение риска развития РМЖ при различных мерах профилактики

Меры профилактики	У носителей мутаций		В общей популяции
	BRCA1	BRCA2	
Роды до 20 лет	Риск развития рака в возрасте до 40 лет повышается в 1,71 раза по сравнению с нерожавшими [20]		Риск развития рака в 2–3 раза ниже, чем у рожавших после 30 лет [6]
Тамоксифен	Тенденция к повышению риска [21]	Выраженное (62%), но статистически незначимое снижение риска [21]	43% [12]
	ASCO Guideline: нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать тамоксифен с целью профилактики у носителей мутаций [27]		
Ралоксифен	ASCO Guideline: нет данных, чтобы рекомендовать ралоксифен с целью профилактики РМЖ у носителей мутаций [27]		~33% [28]

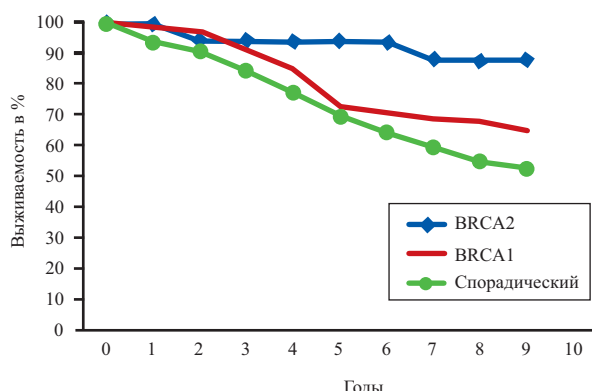


Рис. 3. Выживаемость больных BRCA-ассоциированным и спорадическим РМЖ [1]

Позже у женщин, вошедших в первое сравнение (двусторонняя профилактическая мастэктомия), дополнительно было оценено влияние операции на риск развития РМЖ у носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Снижение риска составило 89,5–100% [16]. Об эффективности двусторонней профилактической мастэктомии равной 90–100%, сообщают также T.R. Rebbeck [25] и S.M. Domchek [10] с соавторами.

Профилактическая мастэктомия выполнена 18 женщинам, носителям мутаций BRCA1 (n=17) или BRCA2 (n=1). В одном случае это была двусторонняя профилактическая мастэктомия у здоровой женщины, в 17 — удаление контралатеральной молочной железы у больных РМЖ. Тринадцати пациенткам была выполнена одномоментная двусторонняя реконструкция. В сроки от 2 месяцев до 8 лет ни в одном случае не наблюдалось развитие нового РМЖ. Одна больная умерла от возврата болезни, остальные прослежены и живы без рецидива.

В «здоровой» молочной железе (в том числе по данным маммографии), удаленной профилактически, с высокой частотой находят предраковые изменения и преинва-

зивный рак: протоковая атипическая гиперплазия — 39%, дольковая атипическая гиперплазия — 37%, протоковый рак in situ — 15%, дольковый рак in situ — 25%, инвазивный рак — 1% [18]. По нашим данным, протоковый рак in situ с микроинвазией наблюдался в 6%, дольковый рак in situ — в 6%, протоковая или дольковая атипическая гиперплазия — в 11%, пролиферативные формы мастопатии без атипии — в 33% случаев.

В наших наблюдениях профилактическая аднексэктомия выполнена 8 женщинам с мутациями BRCA1, в том числе 7 больным РМЖ. При длительности наблюдения 1–8 лет ни в одном случае не наблюдалось развития РЯ. Одна больная умерла от диссеминации РМЖ, остальные живы без рецидива болезни.

Заключение. Выявление мутаций генов BRCA1 и BRCA2 позволяет проводить целенаправленные варианты лечения и профилактики РМЖ в зависимости от индивидуального генотипа.

Хирургическое лечение РМЖ может быть направлено на решение одной или двух целей. Цель № 1 — лечение имеющейся болезни. Цель № 2 — профилактика развития следующих опухолей. В зависимости от физической и психологической готовности больной объем операций может колебаться от радикальной резекции до одномоментного выполнения: модифицированной радикальной мастэктомии (на стороне болезни), профилактической мастэктомии (контралатеральной), профилактического удаления придатков матки, двусторонней реконструкции молочных желез.

Больным РМЖ с мутацией BRCA1 показано проведение химиотерапии, включающей лечение в полных дозах, наиболее эффективный режим пока не определен.

Как здоровым женщинам — носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так и больным РМЖ оправданно предложение профилактического удаления придатков матки и профилактической мастэктомии. Профилактические операции эффективно защищают женщин от развития РМЖ и РЯ.

Литература

1. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат дисс. д.м.н. М., 2009. 50 с.
2. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Шабанов М.И. и др. Влияние герминальных мутаций гена BRCA1 на фенотипическое проявление рака молочной железы. Тезисы IV Российской онкологической конференции. Москва, 21–23 ноября 2000. С. 84–85.
3. Antoniou A., Pharoah P., Narod S., et al. 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. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5): 1117–1130.
4. Breast Cancer Linkage Consortium. Carrier risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999. 91: 1310–1316.
5. Brekelmans C.T., Seynaeve C., Menke-Pluymers M., et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol.* 2006. 17(3):391–400.
6. Brinton L.A. & Devesa S.S. Incidence, Demographics, and Environmental Factors. In: Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E., et al., eds.: *Diseases of the Breast.* Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996. P. 159–168.
7. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010. 28(3):375–379.
8. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. 115(2):359–363.
9. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet.* 2002. 39(8):608–610.

10. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010. 304(9):967-975.
11. Easton D., Pharaoh P., Eccles D. BRCA1 and BRCA2. In: Oxford desk reference. Clinical genetics. Oxford University Press. 2009. P. 426–429.
12. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97, 22, 1652–1662.
13. Garcia-Etienne C.A., Barile M., Gentilini O.D. et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(12): 3380-3387.
14. Haffty B.G., Harold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*. 2002; 359 (9316):1471–1477.
15. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2):77–84.
16. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(21):1633-1637.
17. Honrado E., Benitez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology*. 2005, 18, 1305–1320.
18. Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L.M. et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1):41-45.
19. Hubert A., Mali B., Hamburger T. et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Fam Cancer*. 2009;8(3):173–177.
20. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P. et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*, 1999, 354(9193), 1846–1850.
21. King M.-C., Wieand S., Hale K. et al. 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. *JAMA*. 2001; 286:2251–2256.
22. Kriege M., Seynaeve C., Meijers-Heijboer H. et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009; 27(23):3764–3771.
23. McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(19):3938-3943.
24. Pierce L.J., Phillips K.A., Griffith K.A. et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121(2):389-398.
25. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22,6:1055-1062.
26. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(2): 80–87.
27. Visvanathan K., Chlebowski R.T., Hurley P. et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 19, 3235-3258.
28. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer *Cancer Prev Res* 2010; 3(6), 696–706.