

В фокусе внимания наследственная предрасположенность к раку грудной железы

Выявление наследственной предрасположенности к раку грудной железы (РГЖ) стало существенным научным достижением, способным оказать влияние на эффективность профилактики этого серьезного и распространенного заболевания. Очевидно, что высокий генетический риск обуславливает необходимость использования профилактических мер у здоровых женщин, являющихся носителями ряда мутаций, и специфику лечебных интервенций у заболевших.



О проблеме наследственной предрасположенности к РГЖ, современных возможностях профилактики и особенностях его лечения нашему корреспонденту рассказал заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины (ННЦРМ) НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко.

Насколько распространена наследственная предрасположенность к развитию РГЖ, с какими генетическими особенностями она связана?

— Сегодня наследственная предрасположенность признана одним из основных факторов риска развития РГЖ. В целом, наследственный РГЖ составляет до 10% всех случаев заболевания. Но если для женщин из общей популяции риск заболеть РГЖ в течение жизни составляет около 12%, то для пациенток с наличием наследственной предрасположенности он может достигать 87%. Прорывом в изучении наследственных форм РГЖ стало открытие в 1990-х гг. высокопенетрантных генов BRCA1 и BRCA2, ответственных за супрессию опухолевого роста и имеющих аутосомно-доминантный тип наследования. Показано, что значительная часть наследственных форм РГЖ обусловлена мутациями именно в этих генах. Следует отметить, что в зависимости от генетических особенностей передаваемая наследственность может быть отягощена в разной степени. Для носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 характерен наиболее высокий риск, который достигает 60-70 и 45-50% соответственно. В то же время мутации генов предрасположенности средней пенетрантности (CHEK2, BRIP1, PALB2, ATM) определяют повышение риска в 2-5 раз, а полиморфные варианты генов низкой пенетрантности, таких как FGFR2, MAP3K1, LSP1, могут увеличивать индивидуальный риск в 2 раза. Следует помнить, что женщины — носители мутаций генов BRCA1 и BRCA2 характеризуются также повышенной вероятностью развития рака яичников (РЯ): для носителей мутаций BRCA1 она составляет 40%, для носителей мутаций BRCA2 — около 20%, что значительно больше 2% популяционного риска для этого заболевания. Учитывая сочетание рисков РГЖ и РЯ, общая вероятность возникновения онкологического заболевания у таких женщин необычайно высока. При других комбинациях неблагоприятных генетических факторов риск будет повышен в значительно меньшей степени.

Каким образом выделяют из общей популяции женщин, относящихся к группе риска?

— Считается, что поводом для обращения к медицинским генетикам для оценки индивидуального наследуемого риска развития рака в связи с тем, что он может быть существенно повышен, является ряд фактов из анамнеза или семейной истории пациентки. Это РГЖ или РЯ, диагностированный в раннем возрасте; диагностирование РГЖ у мужчины; множественные случаи наличия рака одной локализации у родственников; билатеральные или множественные первичные онкологические заболевания; случаи рака в двух и более поколениях; обнаружение у кого-либо из родственников мутации, предрасполагающей к развитию онкопатологии; принадлежность к этносу, для представителей которого характерен повышенный риск рака. Однако выявление мутаций, ответственных за повышенный риск развития РГЖ, является затратной и наукоемкой задачей. Гены BRCA1 и BRCA2 являются достаточно большими, что значительно усложняет тестирование их мутационного статуса. В гене BRCA1 идентифицировано более 1500, а в гене BRCA2 — более 1800 различных мутаций. Проведение полного секвенирования генов для исключения всех мутаций BRCA1 и BRCA2 — крайне дорогостоящая процедура не только для Украины, но и других стран,

цена одного такого исследования в США достигает 3 тыс. долларов. Если принять во внимание относительно низкую распространенность мутаций в общей популяции, составляющей 0,12% для гена BRCA1 и 0,044% для гена BRCA2, становится очевидным, что проводить данное генетическое исследование на наличие мутаций наследственного рака всем женщинам невозможно. Поэтому прежде чем его осуществлять, оценивается вероятность их носительства. Алгоритм действий выглядит следующим образом: проводится генетическое консультирование с заполнением и анализом опросника для установления риска носительства мутации генов BRCA1 и BRCA2; в случае установления высокой вероятности носительства мутации осуществляется генетическое тестирование; при выявлении мутации генов BRCA1 и BRCA2 проводится генетическое консультирование в отношении рисков, целесообразности и возможности их снижения; затем инициируются процедуры ранней диагностики заболевания и/или снижения его риска, а случае развития соответствующим образом модифицируется лечение.

Для оценки вероятности носительства мутации BRCA1 и BRCA2 разработан целый ряд математических алгоритмов расчета (BRCAPRO, Манчестерская балльная система Couch (также известна как Penn I), Penn II, Myriad, IBIS, BOADICEA). Наиболее эффективные модели основаны на использовании клинико-генетических критериев и балльных систем, с одной стороны, и эмпирического подхода — с другой. Эти модели учитывают персональную и семейную историю развития РГЖ (включая случаи РГЖ у мужчин), рака других локализаций, распространенность мутаций в разных популяциях и этнических группах (например, риск наследственных мутаций у евреев-ашкенази превышает 2%), а также разные типы наследования. В процессе оценки проводится беседа с женщиной либо ее представителем для изучения обстоятельств жизни, семейного анамнеза и т. д. Далее программа рассчитывает уровень предрасположенности к наследственной форме рака. В США считается, что генетическое тестирование обоснованно, если риск носительства мутации BRCA1 и BRCA2 составляет 10% и более, тогда как в рекомендациях Национального института здоровья Великобритании этот порог повышен до 20%. Подобные различия связаны со степенью финансирования для проведения тестирования, поскольку снижение порога вероятности носительства требует существенного увеличения бюджета программы.

Однако известно, что для представителей разных этнических групп является характерным носительство определенных аллельных вариантов генов BRCA1 и BRCA2. Наиболее четко это прослеживается в популяции евреев-ашкенази. Для них специфичными являются две мутации в гене BRCA1 (185delAG и 5382insC) и одна мутация гена BRCA2 (6174delT), насчитывающие более 90% всех мутаций в этой популяции. И стоимость генетического тестирования носительства ограниченно количества определенных мутаций на два порядка ниже таковой полного секвенирования генов BRCA1 и BRCA2. Мутации, характерные для евреев-ашкенази, также занимают основные позиции в спектре мутаций BRCA1 и BRCA2 в белорусской, русской, польской и украинской популяциях, что свидетельствует о значительном вкладе «эффекта основателя» и у восточных славян. До того момента, когда использование платформы секвенирования следующего поколения позволит сделать полное исключение какой-либо мутации генов BRCA1 и BRCA2 доступным для проведения масштабного скрининга, тестирование, по крайней мере, мутаций 185delAG и 5382insC гена BRCA1 и 6174delT гена BRCA2 может при относительно небольших затратах позволить достичь достаточно высокой эффективности в формировании групп высокого риска наследственного РГЖ и РЯ.

Следует отметить, что важным аспектом выявления женщин, относящихся к группе риска заболевания РГЖ и РЯ, является психологическая составляющая. Кроме того, как и любое другое генетическое исследование, оно должно исключать возможность дискриминации по генетическому признаку.

Каковы современные подходы к профилактике наследственного РГЖ у носителей мутаций?

— Результаты генетических исследований в развитых странах привели к тому, что были созданы центры генетического консультирования и тестирования, базы данных носителей мутаций; разрабатываются стратегии ведения лиц с высоким риском развития РГЖ; проводятся профилактические мероприятия. Все это позволило улучшить раннюю диагностику РГЖ и снизить смертность. В настоящее время существует несколько подходов к профилактике данного заболевания, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Комплекс специфических профилактических процедур для лиц с повышенным риском наследственного РГЖ включает тщательное динамическое наблюдение для ранней диагностики рака, проведение хирургического вмешательства либо специфической химиотерапевтической профилактики. Женщинам — носителям мутаций рекомендуется проходить регулярных профилактических осмотров у маммолога, а также начинать использовать радиологические методы при скрининге на предмет РГЖ с более раннего возраста (с 35 лет), чем у лиц из общей популяции. Пациенткам — носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2 для скрининга рекомендовано использовать МРТ, как и другим категориям женщин, у которых риск РГЖ на протяжении жизни превышает 20%. Показано, что для раннего выявления РГЖ у женщин группы высокого риска МРТ имеет существенные преимущества по сравнению с маммографией, это связано с чувствительностью методов, которая составляет 71-100% и 16-40% соответственно. Снижающие риск хирургические стратегии включают профилактическую двухстороннюю мастэктомию, профилактическую контралатеральную мастэктомию для заболевших РГЖ и профилактическую двухстороннюю сальпингоофорэктомию. Профилактическая двухсторонняя мастэктомию уменьшает вероятность развития РГЖ более чем на 95% и, как следствие, снижает смертность от РГЖ на 90%. Однако она не рекомендована женщинам моложе 25 лет. Остается дискуссионным вопрос, насколько в каждом конкретном случае целесообразен выбор такой травматичной опции. По данным литературы, в США женщины — носители мутаций генов BRCA1 и BRCA2 чаще отдают предпочтение проведению сальпингоофорэктомию, что оказывается психологически менее травматичным, однако, в свою очередь, сопряжено с осложнениями, связанными с гормональным дисбалансом. Пациенткам после операции требуется осуществление заместительной гормональной терапии до достижения возраста 50 лет. Поскольку более половины случаев РГЖ, которые предопределены мутациями генов BRCA1 и BRCA2, манифестируют в возрасте до 40 лет, проведение операции после 50 лет уже не имеет смысла. Сальпингоофорэктомию, осуществленная в возрасте до 40 лет, редуцирует вероятность РЯ у женщин, находящихся под риском, на 90%, РГЖ у носителей мутации BRCA1 на 64%, у носителей мутации BRCA2 на 31%. Как правило, женщинам трудно решиться на операцию в возрасте до 35 лет из-за желания сохранить фертильность и боязни хирургической менопаузы, поэтому большая часть оперативных вмешательств выполняется женщинам в возрасте 35-40 лет.

Значимой и перспективной опцией профилактики наследственного РГЖ является прием химиотерапевтических препаратов. В настоящее время доказано, что применение препарата тамоксифен (антагонист рецепторов эстрогенов) достоверно снижает риск развития РГЖ у женщин из группы высокого риска. Эффективность профилактики РГЖ тамоксифеном в целом была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном исследовании IBIS I. В отношении профилактики BRCA-позитивного РГЖ с помощью данного препарата показано, что он снижает риск развития контралатерального заболевания на 70%. В одном из исследований тамоксифен использовали для профилактики первичного РГЖ в небольшой группе женщин с мутацией гена BRCA. Обнаружено, что препарат снизил риск на 62% у носителей мутации BRCA2, но не изменил таковой у носителей мутации BRCA1. Очевидно, что подтверждение эффективности препарата для носителей мутации BRCA1 требует отдельного исследования. В то же время длительный прием тамоксифена может сопровождаться рядом нежелательных явлений, что осложняет его профилактическое применение. Особенностью использования препарата для носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2 является то, что эти женщины находятся под значительным риском

развития РГЖ длительный период — в возрасте с 25 до 70 лет. Пятилетний курс профилактического приема снижает вероятность на 15 лет — на 5 лет приема и на последующие 10 лет. Очевидно, что одного профилактического курса для таких пациенток недостаточно для пожизненного снижения риска. Альтернативой тамоксифену для женщин в постменопаузальном периоде может быть ралоксифен. Однако исследования в отношении его эффективности для носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2 не проводились, хотя известно, что в общей популяции, по данным исследования STAR, препарат превосходит тамоксифен в отношении снижения риска РГЖ на 25%. В настоящее время осуществляется исследование IBIS II, посвященное изучению эффективности высоко-селективного ингибитора ароматазы анастрозола в профилактике РГЖ. В настоящее время анастрозол применяют для лечения больных с распространенными формами РГЖ. По мнению ученых, данный препарат может более чем на 50% снизить риск развития РГЖ у женщин в постменопаузальный период при минимальном отрицательном воздействии на организм. Исследование IBIS II будет продолжаться в течение 10 лет в 40 клинических центрах разных стран мира, в том числе в 20 центрах Великобритании. Предполагается включение в это исследование 10 тыс. здоровых женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, не принимающих средства для заместительной гормональной терапии и относящихся к группе повышенного риска развития РГЖ, связанного с наследственной предрасположенностью.

Безусловно, при выборе метода профилактики решающим является предпочтение самой женщины. Это непростой психологический момент, и в нашем центре этой задачей занимается не только медицинский генетик и онколог, но и психолог.

В чем заключаются особенности лечения больных РГЖ, у которых выявлены мутации генов BRCA1, BRCA2?

— Существуют определенные клинические особенности BRCA-позитивного РГЖ: это более молодой возраст в момент манифестации заболевания, высокая степень злокачественности опухоли, формирование выраженного лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли. Кроме того, BRCA1-ассоциированный РГЖ чаще имеет медулярное или инфильтративно-протоковое строение и в 80% случаев тройной негативный рецепторный статус, в то время как BRCA2-ассоциированный РГЖ чаще имеет дольковое и тубулярно-дольковое строение и позитивность в отношении экспрессии рецептора эстрогена. И если до недавнего времени подходы к лечению больных РГЖ были приблизительно одинаковыми независимо от наличия или отсутствия мутаций, сегодня существует тенденция к все большей индивидуализации терапии. Отличия в подходах к лечению женщин с наследственным РГЖ существуют как в отношении выбора химиотерапии, так и на этапе хирургического вмешательства. Существующие методы медико-генетического консультирования и генетического тестирования позволяют быстро получить информацию о наличии или отсутствии у больной РГЖ мутаций генов BRCA1 и BRCA2, что не требует отсрочки в инициации и проведении лечения, но позволит его необходимым образом модифицировать.

Доказано, что при развитии опухоли в одной грудной железе в возрасте до 40 лет риск последующего развития контралатерального рака на протяжении 15 лет у носительниц мутаций достигает 58%. Сальпингоофорэктомия снижает эту вероятность на 52%. В Северной Америке для предотвращения контралатерального РГЖ у носительниц мутаций чаще используется билатеральная мастэктомия. Ранее считалось, что органосохраняющее лечение у женщин — носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 нецелесообразно. Однако не получено данных, что риск рецидивирования в этом случае больше, чем при органосохраняющей операции по поводу РГЖ в общей популяции. Следует заметить, что одной из семи медицинских технологий, упомянутых на сайте Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва, РФ), является профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2.

Результаты ранних исследований, касающихся особенностей лечения РГЖ в зависимости от мутационного статуса BRCA1 и BRCA2, показывали более низкую выживаемость пациенток — носительниц мутаций по сравнению с общей группой при использовании хирургического лечения и лучевой терапии. В то же время включение химиотерапии в программу комплексного лечения приводило к выравниванию показателей выживаемости пациенток из общей популяции и женщин из группы риска. Определено, что адъювантная химиотерапия существенно улучшает прогноз больных BRCA1-ассоциированным РГЖ и поэтому должна быть частью

общего плана лечения. Более того, было продемонстрировано, что при использовании адекватной адъювантной химиотерапии выживаемость пациенток с BRCA1-ассоциированным РГЖ может быть даже лучшей, чем у больных РГЖ в общей популяции. Десятилетнее выживание составило 71% для пациенток с BRCA1-ассоциированным РГЖ и 46% — для больных спорадического контроля. Современные тенденции свидетельствуют о том, что мутационный статус больной РГЖ в отношении генов BRCA1 и BRCA2 будет все больше учитываться при выборе конкретной схемы химиотерапии. К сожалению, существует мало исследований, посвященных данной проблеме, но определенные выводы уже можно сделать. По крайней мере, исследования неадъювантных режимов показывают, что у больных с ранними стадиями РГЖ и носительством мутаций BRCA1 следует отдавать предпочтение режимам химиотерапии, которые содержат комбинацию антрациклина и таксана. Для носителей патогенных мутаций они оказались даже более эффективными, чем при спорадическом РГЖ, с достижением полного патологического ответа в 46 против 22% случаев соответственно. В то же время использование таксанов в монотерапии при назначении в неадъювантном режиме для носителей мутации BRCA1 было менее эффективным. Высокий результат показало использование цисплатина. Не исключено, что высокая чувствительность BRCA1-ассоциированной опухоли к цисплатине предопределена в большей степени ее преимущественной тройной негативностью фенотипа. В том случае, если больная с наличием мутации BRCA1 является эстрогенпозитивной, таксаны демонстрируют свое обычное действие. Эффективны они и для лечения метастатического BRCA-ассоциированного РГЖ. Ограниченное количество исследований не позволяет сделать выводы в отношении эффективности использования таргетной терапии при РГЖ у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2. Очевидно, что проблема выбора оптимальных подходов к лечению больных наследственным РГЖ требует дальнейшего изучения.

Какова ситуация в отношении организации генетического тестирования, профилактики и лечения наследственного РГЖ у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС?

— В нашей стране в качестве дополнительного фактора риска развития РГЖ следует отметить радиационное облучение, связанное с чернобыльской катастрофой. На сегодняшний день получены свидетельства того, что женщины, принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, имеют достоверно повышенный риск развития РГЖ. Нам пока не известно, суммируются ли риски заболевания РГЖ, связанные с наличием носительства патогенной мутации и радиационным облучением. Такая вероятность существует, поскольку гены BRCA1 и BRCA2 ответственны за процесс репарации ДНК.

Исследованиями, проведенными нами в ННЦРМ, определено, что частота мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у больных РГЖ, которые пострадали вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, не отличается от таковой у пациенток в общей популяции и сопоставима с данными зарубежных публикаций. В настоящее время начато проведение генетического скрининга женщин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Таких пациенток не очень много (около 23 тыс.), поэтому выявление в их числе носительниц мутаций с их последующим медико-генетическим консультированием и ведением является реальной задачей и перспективно в отношении снижения заболеваемости. В ННЦРМ отработаны методика медико-генетического консультирования таких женщин, алгоритмы определения вероятности носительства ими мутаций генов BRCA1 и BRCA2 и проведения генетического тестирования в отношении наиболее распространенных мутаций; создана база данных носителей патогенных мутаций. Большим преимуществом нашего центра является то, что этот процесс организован при поддержке опытных клинических и лабораторных генетиков, психологов, химиотерапевтов и хирургов-онкологов, что позволяет обеспечить комплексное решение всех проблем, связанных с наследственным РГЖ. В целом выявление носительства мутаций BRCA и проведение профилактических мероприятий у женщин из группы риска являются эффективным комплексным инструментом в снижении заболеваемости и смертности. Если вспомнить, что ежегодно в Украине определяются около 16 тыс. случаев РГЖ (из них около 6% случаев приходится на наследственные формы, предопределенные BRCA-мутациями), выявление данной категории женщин и осуществление специфической профилактики способны существенно повлиять на статистику заболеваемости и смертности от РГЖ в нашей стране.

Подготовила Катерина Котенко



ІНФОРМАЦІЯ

Выбор метода контрацепции у женщин с онкологической патологией

Онкологические заболевания все чаще развиваются у женщин репродуктивного возраста. Современные терапевтические методы позволяют добиться выздоровления многих пациенток с такими патологиями и сохранить их репродуктивное здоровье, но лечение связано с высоким риском нарушений развития плода, а незапланированная беременность является риском для женщины. В то же время сексуальная активность — важная составляющая поддержания высокого уровня жизни в период лечения. В связи с этим необходимо информировать пациенток об адекватных методах предупреждения беременности.

Следует отметить, что лучевая терапия и химиотерапия значительно снижают вероятность зачатия, но сами по себе не приводят к полному ее устранению. Существуют методы, позволяющие оценить детородную способность женщины во время различных вариантов лечения, но даже при самых минимальных ее показателях контрацепция имеет значение. Обществом планирования семьи (The Society of Family Planning, SFP) были разработаны рекомендации по контрацепции для женщин, страдающих онкологическими заболеваниями. Выбор конкретного метода контрацепции зависит от проводимого лечения и вида заболевания. Наибольшее количество противопоказаний существует к применению гормональных препаратов (оральных контрацептивов). В качестве основных положений, ограничивающих применение оральных контрацептивов у онкологических пациенток, выделяют следующие.

- Противопоказаны при лечении рака грудной железы, т. к. их применение может повышать риск прогрессирования данного заболевания.
- Нежелательны у большинства пациенток, проходящих лучевую и химиотерапию, т. к. во время такого лечения повышен риск тромботических осложнений.
- Применение оральных контрацептивов может значительно повышать риск тромбозов (в первую очередь в сосудах нижних конечностей).
- У пациенток, у которых наблюдается снижение иммунитета на фоне химио- и лучевой терапии, применение внутриматочных спиралей опасно, т. к. может привести к инфекционным осложнениям.
- У пациенток с выраженной анемией использование оральных контрацептивов (при отсутствии вышеуказанных противопоказаний), напротив, может быть рациональным, поскольку препараты снижают кровопотерю во время менструаций. В таких случаях допустимо применение только прогестинсодержащих препаратов.
- У женщин, получающих терапию тамоксифеном, методом выбора для контрацепции являются левоноргестрелсодержащие гормональные внутриматочные спирали, применение которых может снижать вызываемую тамоксифеном пролиферацию эндометрия.

Соблюдение методов контрацепции обязательно на протяжении всего периода лечения и, как минимум, в течение 6 мес после его окончания. Во всех ситуациях нет противопоказаний к классической механической контрацепции с использованием презервативов.

В области выбора оптимальных методов контрацепции для онкологических пациенток все еще остается много нерешенных вопросов. В то же время специалисты подчеркивают, что наличие онкологического заболевания и его лечение не являются противопоказанием для ведения половой жизни, которая важна для поддержания здоровой эмоциональной и психологической обстановки в семье, настроенности на выздоровление.

Подготовила Катерина Котенко