

© Е. М. Бит-Сава, 2014
УДК 618.19-006.6-056.7-089:636.082.12

Е. М. Бит-Сава^{1, 2}

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Кафедра факультетской хирургии с курсом эндовидеохирургии и сердечно-сосудистой хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ; ² кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. — проф. М. Б. Белогурова), ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, профилактическая контралатеральная мастэктомия, профилактическая билатеральная сальпингофорэктомия

Введение. Несмотря на ранний скрининг, рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать I место в мире у женщин в структуре онкологической заболеваемости. Среди злокачественных новообразований в Санкт-Петербурге на 100 тыс. женского населения приходится 54,7 случаев РМЖ, что составляет 22,9% от общей онкологической заболеваемости женского населения [1]. На сегодняшний день известны гены, мутации в которых приводят к возникновению наследственного рака молочной железы (НРМЖ) и рака яичника (РЯ), наиболее изученными из которых являются BRCA1, BRCA2, p53, RAD50, CHEK2, Nbs1, MSH2, MLH1, ATM, BLM и др. Риск развития РМЖ до 80 лет при наличии высокопенетрантных мутаций в гене BRCA1 достигает 90%, мутации гена BRCA2 — 80% [7, 12, 17]. Согласно представленным результатам, на ESMO при мутации BRCA1 кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам достигает 65%, РЯ — 39%, при мутации BRCA2 — 45 и 11% соответственно [4]. По данным крупнейшего анализа 10 исследований J. Chen и соавт., среди носителей мутации BRCA1 кумулятивный риск развития РМЖ до 70 лет составил 57%, а РЯ — 40% [6, 9–13, 18]. С 1960 г. в клинике Мейо (США) выполнялись

профилактические операции при семейном РМЖ: проведенные анализы М. Н. Frost и соавт. [5], L. C. Hartmann и соавт. позволили доказать, что выполнение профилактической контралатеральной мастэктомии (ПКМ) уменьшает риск рака второй молочной железы на 93–96% [2]. Авторами при гистологическом анализе после ПКМ у 1% женщин выявлен инвазивный протоковый рак, у 39% — протоковая атипическая гиперплазия, у 37% — дольковая атипическая гиперплазия, у 15% — протоковый рак in situ, у 25% — дольковый рак in situ [2]. В настоящее время основным определяющим фактором в стратегии профилактики является тактика, используемая в стране проживания пробанда, к примеру, в США и Канаде в 49% случаев носительства мутации BRCA1 и BRCA2 проводятся профилактические операции, тогда как в Израиле — только в 5% [6]. Со снижением риска РМЖ, РЯ, рака тела матки у пременопаузальных носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2 связано также проведение профилактической билатеральной сальпингофорэктомии (ПБС) [3, 7, 8, 18]. В ретроспективном исследовании M. Salhab и соавт. [16] при периоде наблюдения 9 лет статистически достоверно продемонстрирована эффективность проведения ПБС у 551 носительницы мутаций в генах BRCA, так риск развития РМЖ снижался на 53% и РЯ — на 96% [15]. Таким образом, заболеваемость РЯ и РМЖ значительно выше среди тех женщин

Сведения об авторе:

Бит-Сава Елена Михайловна (e-mail: bit-sava@mail.ru), кафедра факультетской хирургии с курсом эндовидеохирургии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8; кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

с мутациями в генах репарации ДНК, которые выбрали в качестве профилактических мер динамическое наблюдение, нежели профилактические операции [3, 6–11, 18]. В настоящее время ПБС может быть выполнена лапароскопическим способом с минимальной инвазивностью, наименьшими осложнениями в послеоперационном периоде и коротким койко-днём, ПКМ проводится с одномоментной реконструктивно-пластической операцией, что не ухудшает качество жизни пациентов. С 3 февраля 2011 г. в нашей стране мутации в генах BRCA1 или BRCA2, наличие гистологически подтверждённого моностерального РМЖ или РМЖ в анамнезе являются показанием для проведения профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией.

Материал и методы. В исследование включены 36 больных с местно-распространённым НРМЖ, у которых была выполнена мастэктомия по Пейти или по Маддену. Органосохраняющая операция в объёме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией проведена 8 больным с ранним и 2 — местно-распространённым НРМЖ с полным клиническим регрессом на фоне неoadъювантной полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м²). Оценку эффективности неoadъювантной полихимиотерапии рассчитывали согласно RECIST (2008 г.). В амбулаторном режиме проводили скрининг отдалённых метастазов: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, сканирование костей, магнитно-резонансный томографический скрининг отдалённых метастазов, при локализации опухоли во внутренних квадрантах выполняли сцинтиграфию загрудинных лимфатических узлов. Все больные были консультированы по результатам молекулярно-генетического анализа и генеалогического исследования врачом-генетиком. Реконструктивно-пластические и профилактические операции выполняли больным с подтверждённым молекулярно-генетическим анализом наличия мутации гена предрасположенности к РМЖ (BRCA1, BRCA2, CHEK2) с помощью методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) или полного секвенирования ДНК. Профилактическая контралатеральная подкожная мастэктомия (ПКПМ) была выполнена у 8 больных, в 6 случаях — с одномоментной маммопластикой. Реконструктивно-пластические операции выполнены у 4 больных с моностеральным НРМЖ. В качестве аллотрансплантатов применяли эндопротезы «Becker-35» или тканевые расширители с последующей заменой на силиконовые имплантаты соответствующего размера. При реконструктивно-пластической операции собственными тканями в комбинации с аллотрансплантатами или без неё использовали мышцы передней грудной и брюшной стенки (большая грудная, наружная косая, прямая мышца живота) и кожно-мышечный лоскут на основе широчайшей мышцы спины. Билатеральную профилактическую лапароскопическую сальпингоофорэктомию (БПЛО) проводили в отсроченном порядке в гинекологических отделениях. Тактику противоопухолевого системного и местного лечения определяли в соответствии со стандартами оказания специализированной онкологической помощи.

Результаты и обсуждение. Среди больных с BRCA15382insC-ассоциированным РМЖ мастэктомия по Пейти или мастэктомия по Маддену проведены у 25 больных, органосохраняющая операция — у 10 больных. Основными характеристиками НРМЖ являются заболеваемость в молодом возрасте (до 45 лет), первично-множественный характер опухолевого процесса. Так, частота «молочно-яичникового синдрома» составила 7,6% при НРМЖ и 1,2% — при спорадическом РМЖ. Рак во второй молочной железе также возникает чаще и раньше; так при спорадическом РМЖ ежегодно риск составляет 1%, при BRCA-ассоциированном — 4% [8]. ПКПМ с одномоментной реконструктивно-пластической операцией выполнена 5 больным с моностеральным BRCA15382insC-ассоциированным РМЖ в возрасте до 45 лет. У 2 больных проведены ПКПМ и БПЛО. Согласно обобщённым данным ретроспективного исследования первичной документации более 2000 больных с НРМЖ А.М. Geiger и соавт. [6] выявили, что кумулятивный риск опухоли во второй молочной железе достигал 47,4%. В нашей работе встречаемость БРМЖ при наличии мутации в генах BRCA1 и 2 составила 19%, что в 15 раз выше по сравнению со спорадическим («ненаследственным») РМЖ. Наиболее часто встречающейся мутацией была 5382insC в гене BRCA1, при которой билатеральные опухоли встречались в 17,9%. У больных с CHEK2-ассоциированным РМЖ БРМЖ встречался в 14,3% и реже — с мутацией BLM — в 7,1%. В ходе проводимого исследования у 1 больной 34 лет с метахронным БРМЖ проведена билатеральная подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой через 1 год после комплексного лечения рака второй молочной железы и профилактической лапароскопической овариэктомии в другом учреждении (результаты гистологического исследования яичников не представлены). У 2 больных с моностеральным BRCA15382insC-ассоциированным РМЖ в возрасте 41 и 45 лет выполнена ДПЛО (без атипических клеток при патоморфологическом исследовании), от профилактической контралатеральной мастэктомии пациентки отказались. В связи с представленными результатами зарубежных авторов у носителей мутаций BRCA1 развиваются не только опухоли молочных желёз и яичников, но и маточных труб, высок риск перитонеального рака, в связи с чем рекомендуется в профилактических целях выполнять билатеральную сальпингоофорэктомию [3, 7, 8, 13, 14]. По данным N.D. Kauff и соавт. [8], билатеральная сальпингоофорэктомия снижает вероятность возникновения РМЖ у

носительниц мутации в BRCA1 на 39% и на 72% — в случае мутации в гене BRCA2 [7]. T.R.Rebbeck и соавт. [15], на основе результатов мета-анализа десяти исследований, посвящённых изучению основных клинических характеристик и наследственных аспектов РМЖ и РЯ, ассоциированных с founder-мутациями, заключили, что ПБС была связана со статистически значимым снижением риска РМЖ, РЯ и маточных (фаллопиевых) труб [14]. Чуть позже в проспективном исследовании авторы статистически достоверно продемонстрировали, что смертность от РМЖ снижается на 90%, от РЯ и рака маточных труб — на 95% [13]. В ходе проводимой работы, учитывая местно-распространённый опухолевый процесс (T2N2,T3N2M0) и отсутствие полных объективных ответов, у всех больных с BRCA14153delA-ассоциированным РМЖ (n=4) была выполнена мастэктомия по Пейти. У 1 больной через 3 года после комплексного лечения по поводу BRCA14153delA-ассоциированного РМЖ T1N1M0 проведены ПКПМ с мастопексией, реконструктивно-пластическая операция обеих молочных желез, спустя 5 лет выполнена ДПЛС. Мастэктомия по Пейти проведена у всех больных с CHEK2-ассоциированным РМЖ (n=6), у 2 больных — реконструктивно-пластическая операция с использованием аллотрансплантатов, профилактические операции не проводились, учитывая среднюю степень пенетрантности мутации CHEK2. Из двух случаев BRCA2-ассоциированного РМЖ у 1 больной проведена ПКПМ с одномоментной реконструкцией, у второй — мастэктомия по Пейти. За время наблюдения (6–9 лет) частота местного рецидива в результате проведения мастэктомии и органосохраняющей операции у больных с НРМЖ статистически достоверно не различалась (19,1 и 19,4% соответственно, $p>0,05$). Средний период наблюдения после реконструктивно-пластических операций составил 3 года, профилактических операций — 1–3 года, отдалённых метастазов и местного рецидива не выявлено. Осложнений после ПКПМ и реконструктивно-пластических операций не было, эстетический результат — стабильный. Несмотря на весьма впечатляющие протективные результаты, по данным зарубежных авторов, от ПБС при BRCA-ассоциированном РМЖ и РЯ до настоящего времени не проведён сравнительный анализ величины снижения риска РМЖ и РЯ между носителями мутаций CHEK2, BRCA2, BLM и различных мутаций в гене BRCA1 с учётом степени их пенетрантности, в связи с чем выбор наиболее подходящих профилактических мер снижения риска BRCA-ассоциированных опу-

холей является весьма сложным. Риск развития рака, выживаемость и качество жизни в целом являются ключевыми критериями для принятия решений [16]. Снижение риска развития злокачественной опухоли до 96% в результате проведения превентивных операций является самым главным аргументом. Решение о проведении подобных операций, как правило, определяется в индивидуальном порядке с учётом социальных, эмоциональных факторов. Столь важный вопрос диктует необходимость проведения дальнейших клинических исследований для оценки значимости различных вариантов превентивных хирургических операций как среди носителей известных мутаций в BRCA1, так и других генов высокой пенетрантности к РМЖ и РЯ.

Выводы. 1. При генетически детерминированной форме рака молочной железы фатально увеличивается риск развития метакронного рака во второй молочной железе и рака яичника у носителей герминальной мутации.

2. Частота БРМЖ увеличивается в 15 раз при наследственном раке и определяется не только степенью пенетрантности гена, но и локусом мутации, наиболее часто встречающейся является мутация 5382insC в BRCA1.

3. Частота местных рецидивов при наследственном РМЖ не зависит от объёма хирургического вмешательства (мастэктомия, органосохраняющая операция, реконструктивно-пластическая операция).

4. Профилактическая контралатеральная подкожная мастэктомия с одномоментными реконструктивно-пластическими операциями улучшает качество жизни больных РМЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Ч.1. СПб.: Коста, 2011. С. 220–221.
2. Adem C., Reynolds C., Soderberg C.L. et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Cancer*. 2003. Vol. 1, № 1. P. 1–11.
3. Domchek S.M., Friebe T.M., Neuhausen S.L. et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study // *Lancet Oncol*. 2006. № 7. P. 223–229.
4. ESMO. Guidelines Working Group // *Ann.Oncol*. 2010. № 21 (Suppl.5). P. 20–22.
5. Frost M.H., Hoskin T.L., Hartmann L.C. et al. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits // *Ann. Surg. Oncol*. 2011. Vol. 18, № 11. P.3110–3116.
6. Geiger A.M., West C.N., Nekhlyudov L. et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without

- contralateral prophylactic mastectomy // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1350–1356.
7. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 1331–1337.
 8. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 1609–1615.
 9. Kelly A. M., Lubinski J., Ghadirian P. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: The hereditary breast cancer clinical study group. CO March 1. 2008. Vol. 26, № 7. P. 1093–109.
 10. Meindl A., Ditsch N., Kast K. et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. Vol. 108, № 19. P. 323–330.
 11. Metcalfe K.A. Prophylactic bilateral mastectomy for breast cancer prevention // J. Womens Health (Larchmt). 2004. Vol. 13, № 7. P. 822–829.
 12. 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. Vol. 22. P. 1055–1062.
 13. 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. Vol. 101. P. 80–87.
 14. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 1616–1622.
 15. Salhab M., Bismohun S., Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery // BMC Womens Health. 2010. Vol. 28, № 10. P. 1186–1187.
 16. Tercyak K., Peshkin B.N., Brogan B.M. et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 5. P. 285–291.
 17. Tilanus - Linthorst M.M., Alves C., Seynaeve C. et al. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer // Br. J. Surg. 2006. Vol. 93. P. 961–968.
 18. Willsher P., Ali A., Jackson L. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease // ANZ.J. Surg. 2008. Vol. 78. P. 670–672.

Поступила в редакцию 18.06.2014 г.

Е.М. Бит-Сава^{1, 2}

GENETICAL ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH HEREDITARY BREAST CANCER

¹ Department of faculty surgery with course of endovideosurgery and cardiovascular surgery, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg; ² Department of oncology with course of X-ray diagnostics and radiation therapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Numerous available results of investigations confirmed the important role of prophylactic bilateral laparoscopic salpingo-oophorectomy and contralateral prophylactic subcutaneous mastectomy in decrease of risks of malignant tumors of the reproductive system when mutation carriers of BRCA1 and BRCA2 presented. Recommendations to surgical treatment of hereditary breast cancer are considered as a very difficult task which should be based on risks and advantages of prophylactic surgical interventions. Presented surgical operations could be applied in mutation carriers of reparation DNA genes and patients with hereditary breast cancer aimed to improve the indices of general survival rate and quality of life.

Key words: *hereditary breast cancer, prophylactic contralateral mastectomy, prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy*