



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению у больных раком молочной железы с наличием BRCA-мутации

J. Balmaña¹, O. Diez^{2,3}, I. Rubio⁴ & M. Castiglione⁵

¹Department of Medical Oncology;

²Oncogenetics Laboratory, University Hospital Vall d'Hebron;

³Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO);

⁴Breast Cancer Surgical Unit, Breast Cancer Center, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Заболееваемость

- Частота наследственной предрасположенности к раку молочной железы составляет около 25% всех случаев рака молочной железы. Приблизительно 5-10% случаев рака молочной железы и яичников вызваны мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN. Гены BRCA1 и BRCA2 высоко чувствительны при раке молочной железы, в то время как мутации в CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 характерны для промежуточного риска возникновения рака молочной железы. Объединенные исследования идентифицировали другие общие варианты, связанные с низким риском возникновения рака молочной железы. Тем не менее, более 70% генетической предрасположенности к раку молочной железы остаются необъяснимыми.
- Распространенность носителей мутации гена BRCA, в общем, по популяции составляет от 1/800 до 1/1000. Это обуславливает повышение риска развития рака молочной железы на 15%-20%. Распространенность мутаций генов BRCA1 или BRCA2 значительно различается у этнических групп в географических регионах. Специфические мутации и рецидивы мутаций в зависимости от популяции были описаны в Исландии, Нидерландах, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канаде, странах Центральной и Восточной Европы и среди потомков евреев, выходцев из Германии.
- Частота мутаций BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и яичников, изначально не дифференцированных по признаку наследственности либо возраста, в общей массе мала: <1-7% приходится на BRCA1 и 1-3% — BRCA2. Большая распространенность связана со случаями рака молочной железы или яичников в семейном анамнезе, молодым возрастом на момент начала заболевания, раком груди у мужчин либо множественностью опухолей (двусторонний рак молочной железы или рак молочной железы и яичников у одного и того же пациента). По данным, основанным на объединенных случаях, не дифференцированных по признаку наследственности, предполагается, что средний кумулятивный риск носителей BRCA1 мутации в возрасте 70 лет составил 65% (доверительный интервал (CI) 44% — 78%) для рака молочной железы и 39% (CI 18%-54%) для рака яичников. Доложенные оценки для BRCA2 составили 45% (31%-56%) и 11% (2.4%-19%).
- Повышенный риск развития рака груди у мужчин отмечен при мутациях обоих генов, главным образом BRCA 2 (6%). Повышение риска рака предстательной железы, особенно у мужчин моложе 65лет. Другими типами рака с повышенным риском являются рак поджелудочной железы (до 2%), рак желудка и рак головы и шеи.

Направление на тестирование BRCA

- В разных странах критерии генетического тестирования могут варьировать в зависимости от распространенности мутаций. Широко применяемые критерии для направления на генетическое исследование включают в себя: а) три или более случая рака молочной железы и/или яичников, среди близких родственников, при этом по крайней мере один в возрасте менее 50 лет; б) два случая рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет; в) рак груди у мужчины и рак молочной железы у женщины, изначально диагностированный в молодом возрасте; г) среди потомков евреев, выходцев из Германии, рак молочной железы в возрасте < 60 лет, возникновение билатерального рака молочной железы в молодом возрасте, рак груди и яичников у одного пациента [IV, C].
- В некоторых странах критерии исследования основываются на 10% – 20% вероятности обнаружения мутаций, основанной на прогнозирующих моделях, таких как BRCAPro, BOADICEA или Manchester Score, в то время, как менее определенные критерии включают потенциальную выгоду в терапевтическом или оперативном лечении пациента или его/ее родственниками.
- Морфологические особенности рака молочной железы, такие как медулярная карцинома и тройной негативный фенотип (рецепторы эстрогенов и отсутствие гиперэкспрессии HER-2/neu). Во всех случаях, генетическое исследование должно быть выполнено у взрослых, как правило, > 25 лет, после получения генетической консультации и информированного согласия. Пациентов с выявленными генетическими мутациями следует поддерживать в вопросах получения генетической консультации для близких членов семьи.
- Большинство клинически опасных мутаций — это мутации, связанные с усечением белка, малое количество это бессмысленные мутации. Некоторые мутации определяются технически, но прямое ДНК секвенирование «золотой» стандарт. Геномный ДНК, извлеченный из крови используется как графарет, кодирующий экзоны с фланкирующим интронным секвенированием. В дополнении у 2-12% семей с высоким риском могут наблюдаться большие геномные изменения, рекомендуются специальные методы для обнаружения дупликаций или делеций одного или более экзонов такие как мультиплексная ПЦР [III, B].

Снижение рисков: нехирургические превентивные меры

Наблюдение

- Наблюдение с точки зрения возникновения рака груди у носителей BRCA включает ежемесячные самопроверки, клиническое обследование груди раз или два в год, а также раз в год маммографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочной железы, начиная с 25-30 лет [IIa, B]. Пока еще нет доступных данных, чтобы определить, что более эффективно в молодом возрасте — поочередно маммография и МРТ каждые 6 месяцев либо оба обследования раз в год, учитывая высокую степень появления рака в промежутках между обследованиями.

Профилактическая химиотерапия

- Адьювантный тамоксифен сокращает риск контралатерального рака груди у носителей мутаций гена BRCA [III, B], тогда как преимущества тамоксифена для предотвращения первичного рака молочной железы не были доказаны [Ib, A].

Снижение рисков: профилактические хирургические методы

- **Профилактическая двусторонняя мастэктомия** — наиболее эффективная из известных на сегодня стратегий по сокращению риска развития рака груди у

носителей мутации гена [III, B], хотя не отмечены преимущества в выживании, и многие женщины не считают эту стратегию приемлемой по косметическим соображениям. Контралатеральная профилактическая мастэктомия — вариант к рассмотрению для носителей мутации BRCA с раком груди в раннем возрасте и односторонней мастэктомией [IV, C].

- Типы профилактической мастэктомии могут быть от тотальной мастэктомии до кожносохраняющей и сосковосохраняющей мастэктомии. Различные варианты реконструкции молочной железы должны быть обсуждены с пациентом и включая преимущество и риски для каждого.
- На сегодняшний день недостаточно доказательств для рутинного выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла у пациентов, подвергшихся профилактической мастэктомии.

Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия

- Операция связана со снижением риска рака молочной железы у носителей мутации гена BRCA в пременопаузе, риска снижения рецидива ипсилатерального рака молочной железы после органосохранной операции и лучевой терапии, риска снижения рака яичников и гинекологических опухолей, а также имеются доказательства снижения общей смертности.[III, B]. Двусторонняя сальпингоовариэктомия рекомендована после 35 лет и в тех случаях, когда беременность больше не планируется [IV, C].
- Кратковременная гормонозаместительная терапия после двусторонней сальпингоовариэктомии, по-видимому, не снижает общих преимуществ данной стратегии для уменьшения риска заболевания раком молочной железы [III, B].

Модификаторы риска

- Риск BRCA-ассоциированного рака молочной железы может быть изменен внешними факторами. Гормональные и репродуктивные факторы, такие как беременность (количество беременностей и возраст в первую беременность), грудное вскармливание и оральные противозачаточные средства связаны с риском модификации у носителей мутации BRCA. Количество родов в анамнезе, кажется, снижает риск развития рака молочной железы у женщин с мутациями BRCA в общей популяции. [III, B].

Лечение рака молочной железы

- Органосохранная операция и лучевая терапия у носителей BRCA мутаций, которые подверглись профилактической овариэктомии, ассоциирована с подобной формой развития рецидивного рака молочной железы по сравнению с контролем в течение 10 лет. Риск развития контралатерального рака молочной железы у носителей BRCA выше по сравнению со спорадическим контролем, независимо от гормонального вмешательства.
- Решение о хирургическом лечении рака молочной железы у носителей мутации BRCA должно основываться на тех же параметрах, как и при спорадических случаях диагностики рака, при этом принимая во внимание более высокую степень риска двустороннего рака молочной железы, и ипсилатерального рецидива если за органосохранным оперативным лечением следует лучевая терапия без выполнения овариэктомии [III, B].

Системное лечение

- Согласно последним данным, общий прогноз рака молочной железы у носителей BRCA мутаций такой же, как и при спорадическом раке молочной железы, а отсутствие мутации BRCA1/2, считается прогнозирующим фактором химиочувствительности опухоли [III, B].

- Продолжается II фаза рандомизированного клинического исследования по изучению чувствительности к платино-содержащей химиотерапии при BRCA ассоциированных метастатических опухолях по сравнению с таксан-содержащими режимами.
- Ингибиторы PARP используются как единственные терапевтические агенты для пациентов с BRCA ассоциированным раком молочной железы и яичников. Эти препараты ингибируют путь репарации однонитевого разрыва ДНК и приводят к апоптозу в BRCA дефицитных опухолевых клетках, которые уже имеют дефицит в гомологичной рекомбинантной репарации. Некоторые клинические исследования II фазы изучают недостаток специфической репарации ДНК в BRCA ассоциированных опухолях с использованием ингибиторов PARP при метастатическом процессе.
- Два клинических исследования II фазы с применением орального ингибитора PARP — олапариба при местно распространенном раке молочной железы и раке яичников с BRCA мутацией недавно показали поддерживающий клинический эффект при применении 400мг препарата непрерывно (процент ответивших: 41% и 33%, и безрецидивная выживаемость составила 5.7 и 5.8 месяцев, соответственно).
- До сих пор не имеется окончательных выводов о лучших режимах химиотерапии для пациентов с BRCA ассоциированным раком молочной железы [III, V]. В настоящее время при выборе адъювантного лечения для больных раком молочной железы с наличием BRCA мутации должны использоваться стандартные прогностические факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 937–948.
2. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–689.
3. Pharoah PD, Antoniou A, Easton D, Ponder B. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 2796–2803.
4. Antoniou A, Pharoah PD, 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: 1117–1130.
5. Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1379–1388.
6. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427–437.
7. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006; 118: 2281–2284.
8. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–164.
9. Gerber B, Krause A, Dieterich M et al. The oncologic safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009; 249: 461–468.
10. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006; 107: 1440–1447.
11. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437–2443.
12. Andrieu N, Goldgar D, Easton D et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 535–544.
13. Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen SL et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223–229.
14. Kauff N, Domcheck SM, Friebel TM et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynaecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331–1337.
15. Domcheck SM, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene* 2006; 25: 5825–5831.

16. Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154–162.
17. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17079–17084.
18. Drew Y, Calvert H. The potential of PARP inhibitors in genetic breast and ovarian cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 136–145.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2007 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: М. А. Скрыпникова