

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ: О НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Л.В. Акуленко,

заведующая кафедрой медицинской генетики Московского государственного
медико-стоматологического университета, профессор, доктор медицинских наук

Весьма значимый вклад в неблагоприятные демографические тенденции вносит рак органов женской репродуктивной системы (РОЖРС), включая рак молочной железы, яичников, эндометрия. Заболеваемость и смертность от этих новообразований стремительно растут. 5–10% больных РОЖРС наследуют от родителей мутации в генах, обуславливающих предрасположенность к этим новообразованиям. Вероятность развития рака у здоровых родственниц этих больных (сестер, дочерей) может достигать 100%. Вместе с тем доказано, что наследственная предрасположенность не является фатальной неизбежностью развития рака. Определенные диагностические и лечебно-профилактические меры могут обеспечить как его выявление в ранних стадиях, а значит, и успех в лечении, так и предупреждение его развития. Для этого необходимо создание в практическом здравоохранении целостной системы единства первичной, вторичной и третичной профилактики наследственного рака.

Ключевые слова: канцерогенез, гены *BRCA1* и *BRCA2*, профилактическая мастэктомия, профилактическая оофорэктомия.

CLINICAL LECTURE. HEREDITARY CANCER OF REPRODUCTIVE SYSTEM OF WOMEN

L.V. Akulenko

The Moscow State Mediko-Stomatologic University

New approaches to prophylactic of BRCA1, 2-associated breast and ovarian cancers and medico-genetics consulting

Keywords: carcinogenesis, *BRCA1/2* mutation carriers, breast, ovarian cancers.

Введение

В конце XX века рак органов женской репродуктивной системы (РОЖРС), включая рак молочной железы (РМЖ), рак яичников (РЯ) и рак эндометрия (РЭ), стал одним из главных факторов отрицательных демографических тенденций во всем мире. В России за период с 1990 по 2000 годы прирост стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ составил 32,5%, РЭ — 28%, РЯ — 12%. Столь печальные статистические тенденции определяют профилактику РОЖРС как приоритетное направление в здравоохранении всех стран мира.

По мнению экспертов ВОЗ, имеющиеся сегодня знания позволяют предупредить, по меньшей мере, одну треть ежегодно регистрируемых случаев злокачественных новообразований. Это положение касается прежде всего лиц с наследственным онкориском.

Как известно, 10–18% больных РОЖРС страдают семейными и наследственными формами этих новообразований. В конце XX века были открыты и клонированы гены (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2* и др.), герминальные мутации в которых обуславливают наследственную предрасположенность к этим видам рака. Генетический риск развития аналогичных заболеваний для

ближайших родственников таких больных (сестер, дочерей) составляет 50%, что у большинства может достигать 100% вероятности его реализации. Это обстоятельство требует незамедлительной организации специализированной медико-генетической помощи весьма значительному по численности контингенту женского населения, представляющей собой единство трех форм профилактики рака: первичной, вторичной и третичной.

Для создания и эффективной работы специализированных генетических консультаций необходима тесная связь с практическими врачами, которые, к сожалению, еще не осведомлены об особенностях этого вида медицинской помощи. В статье представлены обобщенные данные мировой литературы, включая собственные исследования, дающие в доступной форме любому врачу полное представление о современных достижениях и перспективах в решении проблемы ранней диагностики и профилактики наследственного РМЖ, РЯ и РЭ.

Общие понятия о генетических механизмах канцерогенеза

Канцерогенез — многофакторный и многостадийный процесс, включающий в себя цепь генетических

и эпигенетических повреждений клетки, приводящих в конечном итоге к выключению механизмов ответа клетки на нормальные ростовые ограничения со стороны организма-хозяина. Вначале клетка накапливает различные генетические изменения (мутации) вследствие хромосомных перестроек, амплификаций, точечных мутаций или вирусной интеграции. Эти события способствуют превращению нормальных генов (протоонкогенов) в онкогены. Достаточно изменения (мутации) одного аллеля протоонкогена, чтобы он превратился в онкоген.

Протоонкогены в норме выполняют ключевые функции регуляции клеточной пролиферации, стимулируя эти процессы. Противоположную функцию выполняют гены-супрессоры, так называемые «антионкогены». Именно эти семейства генов подвержены различным генетическим поломкам, которые, в свою очередь, могут стать причиной бесконтрольного размножения клетки. Онкогены ведут себя как доминантные трансформирующие гены, а гены-супрессоры, напротив, как рецессивный признак, проявляясь только в гомозиготном состоянии. К нарушению пролиферации и дифференцировки клетки может привести инактивация обоих аллелей гомологичных генов-супрессоров.

Процесс канцерогенеза проходит 5 стадий.

Стадия 1. Первичная мутация гена, которая активизирует ростовые факторы, стимулирующие деление клетки и дающие ей метаболическое преимущество, а также инактивирует функции антионкогенов и другие генетические структуры, отвечающие за контроль над клеткой со стороны других клеток.

Стадия 2. Селективный рост клона из одной клетки, получившей в результате первичной мутации ростовые преимущества и подверженности последующим мутациям.

Стадия 3. Селекция клеток, получивших ростовые преимущества, способствующая переходу от доброкачественной гиперплазии тканей к автономному злокачественному росту.

Стадия 4. Появление множественных злокачественных клонов в результате дополнительных генных мутаций, обеспечивающих еще большую автономию от контролирующего действия гормонов и ростовых факторов.

Стадия 5. Появление сверхчувствительности злокачественных клеток к дополнительным генным мутациям, которые позволяют приобретать им свойства инвазии и автономного метастазирования.

Факторы, вызывающие генные мутации, которые, в свою очередь, приводят к малигнизации клетки, называют канцерогенами. Существует несколько классов канцерогенов:

- наследственные генетические дефекты, обуславливающие различные наследственные синдромы, ассоциированные с развитием злокачественных новообразований;
- ксенобиотики: промышленные, профессиональные, бытовые вредности (асбестовые волокна, бензолы, табак, алкоголь);
- хроническое воспаление (неспецифический язвенный колит и др.);

- ятрогенные факторы (цитостатики, облучение, эстрогены и др.);
- ионизирующая радиация;
- естественные пищевые загрязнители (токсины плесени, грибы и др.).

Общие понятия о наследственном и спорадическом раке

О возможном существовании наследственных форм рака впервые предположил А. Warthin еще в 1913 году. Он описал четыре семьи, в которых рак желудка наблюдался в пяти поколениях в соответствии с сегрегацией простого менделирующего признака. Автор впервые ввел специальный термин в отношении таких случаев — «раковая семья».

В 40–50-х годах XX в. количество публикаций, констатирующих факт семейной агрегации рака, как одной и той же, так и разных анатомических локализаций, заметно увеличилось. Некоторые клиницисты интуитивно расценивали подобные ситуации как показание для профилактической операции у непораженных членов семьи. Например, выполнялась мастэктомия или оофорэктомия здоровым женщинам, достигшим возраста 35 лет и имевшим детей, чьи матери и/или сестры страдали раком молочной железы или яичников. Иногда такая процедура действительно оправдывала себя, поскольку позволяла выявить начальные признаки малигнизации в удаленных органах.

В эти же годы был установлен наследственный характер редких синдромов, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований: Гарднера, Коудена, Пейтца-Егерса, невоид-базальноклеточной карциномы, нейрофиброматоза и др.

Анализируя накопленные сведения, лишь некоторые авторы отстаивали мнение о существовании наследственного предрасположения к злокачественным новообразованиям. Большинство же исследователей объясняли феномен «раковой семьи» как статистический артефакт, связанный с избирательностью сообщений. С их точки зрения, семейная агрегация рака в некоторых семьях происходит случайно из-за широкой распространенности злокачественных новообразований в популяции или влияния определенных внутрисемейных факторов и никак не связана с наследственностью.

Для выяснения вопроса об истинной роли наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований требовались специальные генетические исследования, которые были проведены в 60–90-х годах XX в. В результате анализа тысяч родословных было показано, что в семьях пробандов, страдающих раком определенных локализаций, аналогичные опухоли встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции или контрольной группе.

В 1972 г. Knudson A. и Strong I. выдвинули гипотезу о многоступенчатом мутационном процессе, лежащем в основе малигнизации клетки. На основе анализа данных литературы о детских эмбриональных новообразованиях авторы пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными

и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков. Соматическая же мутация унаследованной быть не может. Авторы предположили, что *герминальная* мутация обуславливает наследственное предрасположение к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходима как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на уровне соматической клетки — зиготы или «постзиготы». Спустя 11 лет гипотеза о необходимости двух мутаций для малигнизации клетки была подтверждена в эксперименте.

К настоящему времени доказано, что опухоли практически всех анатомических локализаций могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими). Наследственные формы рака составляют 5–10% от всех случаев рака конкретных локализаций. В основе их происхождения лежат герминальные генные мутации, которые могут передаваться из поколения в поколение как простой менделирующий признак.

Наследственные опухоли проявляют тенденцию скапливаться в семьях — отсюда и термин «семейный рак». Около 18% здоровых лиц имеют двух и более родственников, пораженных раком. Однако не во всех таких семьях опухоли имеют наследственный характер. В некоторых семьях рак может «скапливаться» и случайно.

К настоящему времени четко идентифицирован наследственный опухолевый фенотип, который можно определить по следующим признакам:

- молодой возраст пациентов ко времени клинического проявления опухоли;
- первично-множественное поражение разных органов;
- двустороннее поражение парных органов;
- менделевский тип наследования.

Следует отметить, что не все эти признаки могут встречаться одновременно. Возможны большие вариации в их проявлении даже среди членов одной семьи. Тем не менее, без учета этих кардинальных признаков распознавание наследственных форм рака не представляется возможным.

Классификация семейного (наследственного) РОЖРС

К настоящему времени идентифицировано 8 наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению РОЖРС. Три из них проявляются семейной предрасположенностью к раку одной и той же локализации:

- семейный РЯ;
- семейный РЭ;
- семейный РМЖ.

Пять синдромов характеризуются системной предрасположенностью к возникновению РМЖ, РЯ, РЭ и рака других локализаций:

- синдром семейного РМЖ/РЯ;
- синдром семейного РМЖ/РЯ/РЭ;
- синдром семейного РМЖ/РЭ/РЯ/рака толстой кишки (синдром Lynch2);
- синдром семейного РМЖ/РЭ/рака органов желудочно-кишечного тракта/рака легких;
- синдром семейного РЭ/рака органов желудочно-кишечного тракта.

К наследственным формам также относится РОЖРС у лиц с наследственными синдромами: Пейтца Егерса, Гарднера, Коудена (множественные гамартомы), базально-клеточного невуса, нейрофиброматоза.

Все указанные варианты наследственного РОЖРС являются генетически гетерогенными с точки зрения конкретных генных дефектов, лежащих в основе их происхождения.

Молекулярно-генетические аспекты наследственного РОЖРС

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований наследственных форм рака яичников и молочной железы явилось открытие генов BRCA1 (Breast Cancer Associated gene) и BRCA2, герминальные мутации которых обуславливают наследственное предрасположение к этим новообразованиям.

Ген BRCA1 был выделен в 1994 г. в области хромосомы 17q21. Спустя два года был клонирован второй ген — BRCA2 в области хромосомы 13q12. Первоначально потери нормальных (не мутированных) аллелей участков хромосом, содержащих гены BRCA1 и BRCA2, были выявлены в образцах тканей опухолей молочной железы и яичников, полученных от больных членов семей с синдромами семейного рака молочной железы и семейного рака яичников и молочной железы. Эти находки позволили классифицировать эти гены как гены-супрессоры опухоли в соответствии с гипотезой Кнудсона.

К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции генов BRCA1 и BRCA2. В частности, установлено, что они участвуют в контроле целостности генома. Потеря такой роли вследствие инактивации гена может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток.

В настоящее время идентифицировано более 800 мутаций, обнаруживаемых во всех участках генов BRCA1 и BRCA2. Выявлены популяционные особенности распространенности определенных мутаций. Большинство авторов пришли к заключению, что герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичников в 80–90% при двух синдромах — синдроме семейного рака молочной железы и синдроме семейного рака молочной железы/яичников. Также установлено, что в семьях с мутациями гена BRCA1 повышена вероятность появления рака яичников, в то время как мутации гена BRCA2 характерны для семей с заболеваниями только раком молочной железы.

Вместе с тем выяснилось, что герминальные мутации BRCA1 и BRCA2 не объясняют весь спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной

системы. У 20–55% больных с другими семейными синдромами эти гены не выявляются. Кроме генов BRCA1 и BRCA2, по-видимому, существуют и другие гены, мутации в которых также участвуют в генезе этих новообразований.

Одним из наиболее распространенных синдромов наследственного рака органов женской репродуктивной системы является синдром Lynch 2. Выявлен ряд мутаций генов, связанных с этим синдромом, которые в норме исправляют поломки ДНК — hMLH 1 и hMLH 2.

Определена группа мутаций гена-супрессора p53, расположена в коротком плече хромосомы 17, имеющих отношение к формированию предрасположенности к РОЖРС, в частности, при переходе аденомы в аденокарциному в тканях толстой кишки, молочной железы, яичников, легких. Этому гену в настоящее время отводится важная роль в индукции и прогрессии опухолевого роста рака молочной железы. В норме ген-супрессор p53 участвует в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена p53 регистрируется практически во всех видах опухолей. Этот ген стал одним из первых генов, утрата нормальной функции которого обнаружена при наследственном онкосиндроме Ли-Фраумени.

Получены интересные данные о полиморфизме гена, расположенного на коротком плече хромосомы 10, кодирующего фермент цитохрома P450c17a. Этот фермент в норме потенцирует действие ключевых катализаторов стероидогенеза, в частности, 17a-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Он имеет два аллеля, один из которых обуславливает повышенную скорость процессов транскрипции. Гомозиготное носительство данного аллеля связано с более ранним наступлением менархе, усилением метаболизма стероидов и увеличением риска возникновения рака молочной железы.

Вместе с тем действие генов предрасположенности к РОЖРС в значительной мере находится под влиянием других генов — генов-модификаторов, поскольку канцерогенез является результатом взаимодействия многих генов, в котором онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль. Другие гены, в том числе и гены детоксикации, играют роль модификаторов функций главных генов.

Клинические особенности наследственного РОЖРС

В серии собственных исследований было установлено, что семейные формы РОЖРС, в частности рак яичников (РЯ) и рак молочной железы (РМЖ), имеют клинические особенности, отличающие их от спорадических форм этих новообразований.

Конституциональной особенностью женщин, наследственно предрасположенных к развитию РЯ и РМЖ, является более раннее половое созревание (наступление менархе до 12 лет).

В анамнезе у больных наследственными формами РОЖРС достоверно чаще регистрируются эндокринные расстройства (сахарный диабет, климактерический синдром), воспалительные и диспластические процессы в органах репродуктивной системы (диффузные и узловые формы мастопатии, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза).

Семейные формы РЯ и РМЖ возникают в более раннем возрасте: РЯ — в среднем в $48,5 \pm 2,6$ лет (спорадические, в $58,3 \pm 3,2$ лет); РМЖ — в среднем в $45,0 \pm 2,8$ лет (спорадические в $50,9 \pm 1,9$ лет).

При семейном РЯ и РМЖ часто наблюдается билатеральный первично-множественный процесс и более ограниченная распространенность опухолевого процесса при той же стадии.

Общая выживаемость больных семейными формами РЯ и РМЖ является достоверно лучшей по сравнению выживаемостью больных спорадическими формами этих новообразований независимо от стадии и примененных методов лечения:

- 5-летняя выживаемость при РЯ — 44% против 16% соответственно; при РМЖ — 100% против 68,8% больных соответственно;
- 10-летняя выживаемость при РМЖ составляет 90,0% против 36,4% больных соответственно;
- 15-летняя выживаемость при РМЖ составляет 83,3% против 21,8% больных соответственно.

Нами установлено, что выживаемость больных семейными формами РЯ и РМЖ, менструировавших ко времени клинического проявления заболевания, является значительно лучшей по сравнению с таковой у больных, находившихся к этому времени в постменопаузе. При спорадическом РЯ отмечается обратная тенденция — выживаемость больных, менструировавших ко времени клинического дебюта заболевания, значительно ниже по сравнению с теми, кто находился в постменопаузе. Вероятно, сохраненная менструальная функция играет значимую роль в поддержании противоопухолевого гомеостаза.

Современные принципы и возможности ранней диагностики и профилактики семейного РОЖРС

В онкологии понятие «профилактика» рассматривается в трех аспектах: *первичная, вторичная и третичная.*

● Первичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на ликвидацию факторов, способствующих развитию рака. В связи с тем, что многие экзогенные факторы, связанные с неблагоприятной экологической обстановкой, устранить практически невозможно, говорить о возможностях первичной профилактики в настоящее время нецелесообразно, хотя и в этом отношении существуют некоторые перспективы.

● Вторичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на снижение риска и выявление рака в начальных стадиях. Стратегия вторичной профилактики онкологических заболеваний строится на применении специфических оздоровительных мер, направленных на повышение естественной резистентности организма. Отказ от курения, соблюдение диеты, способствующей уменьшению риска, добавление микроэлементов в пищу, коррекция гормонального дисбаланса, санация очагов воспаления, доброкачественных опухолей и предраковых заболеваний могут играть свою роль на любой стадии канцерогенеза.

● Третичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на стабилизацию опухолевого процесса у радикально леченных больных.

Следует отметить, что к настоящему времени все еще не создана даже теоретическая модель общей системы ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний, несмотря на все усилия эпидемиологов, клиницистов и организаторов здравоохранения. В то же время уже четко разработаны организационно-методические принципы системы ранней диагностики и профилактики наследственных форм рака именно на примере семейного РОЖРС. Эта система должна строиться на проведении поэтапных мероприятий, включая:

1) выявление среди населения семей, отягощенных РОЖРС и их регистрацию;

2) идентификацию среди них лиц с наследственным онкологическим риском;

3) специализированный клинический мониторинг за состоянием здоровья лиц с наследственной детерминацией онкологического риска.

Первый этап включает комплекс организационных мер, направленных к тому, чтобы привлечь семьи, отягощенные РОЖРС, к генетическому консультированию. В качестве показаний для этого следует использовать известные клинико-генеалогические признаки наследственного РОЖРС, в частности:

- отягощенный семейный анамнез (наличие двух и более родственников, пораженных РОЖРС любой локализации);
- вертикальный вид передачи заболевания в семье (мать-дочь);
- наличие в семье больных с первично-множественными опухолями, включая двустороннее поражение парных органов;
- наличие в семье лиц, заболевших в молодом возрасте — до 40 лет;
- наличие в семье больных с необычно благоприятным течением заболевания, даже при запущенных стадиях;
- наличие в семье признаков наследственных синдромов Гарднера, Пейтца-Егерса, невоид базальноклеточной карциномы и др.

Идентификация лиц с наследственной детерминацией предрасположения к РОЖРС реально может осуществляться только на уровне специализированного генетического консультирования. Именно на этом уровне может быть установлен правильный генетический диагноз, определен достоверный генетический прогноз, а также строго соблюдены этические и психологические нормы сообщения консультируемым о наследственном риске развития рака.

Установление генетического диагноза основывается на применении клинико-генеалогического и синдромологического методов. Уточнение генетического диагноза осуществляется с помощью молекулярно-генетических методов. С этой целью оправданным подходом является выявление мутаций 185delAG (BRCA1), 5382insC (BRCA1), 2080delA (BRCA1), 4154delA (BRCA1) и 6174delT (BRCA2), мутаций в генах hMLH 1 и hMLH 2, а также других известных генных мутаций, имеющих отношение к наследственному предрасположению к РОЖРС.

Генетический прогноз является основой для выбора индивидуальной тактики и алгоритма последующего клинического мониторинга. Основными критериями

отбора лиц для профилактического мониторинга являются:

1) соответствие семейной ситуации проявлениям известных синдромов наследственного РОЖРС;

2) 1-я и 2-я степень родства с пораженными раком членами семьи;

3) носительство генов предрасположения к РОЖРС (абсолютное показание);

4) возраст женщин (18–55 лет).

Специализированный клинический мониторинг направлен на раннюю диагностику рака у лиц с генетически детерминированным риском и его предупреждение. На этом этапе следует использовать весь арсенал современных диагностических и лечебно-оздоровительных мероприятий, в частности:

1) наиболее достоверные методы выявления опухолевой и предопухолевой патологии женской репродуктивной системы: физикальное исследование органов малого таза и молочных желез; определение опухолевых маркеров; маммографию; компьютерную томографию; ядерно-магнитный резонанс; позитронно-эмиссионную томографию; трансабдоминальную и трансвагинальную сонографию с доплерометрией кровотока;

2) рекомендации по реализации репродуктивной функции;

3) соблюдение диеты, способствующей уменьшению риска (Американским раковым обществом было предложено шесть основных принципов питания, соблюдение которых дает реальный противораковый эффект: уменьшение потребления высококалорийной пищи; уменьшение потребления жира; включение в ежедневный пищевой рацион различных овощей и фруктов; потребление пищи, обогащенной клетчаткой (цельные зерна злаковых, овощи, фрукты); ограничение потребления алкогольных напитков; ограничение потребления копченой и нитрит-содержащей пищи.);

4) коррекцию гормонального профиля.

Задачи, связанные с разработкой новых технологий ранней диагностики и профилактики РОЖРС, сегодня приобретают первостепенное значение во всем мире. В настоящее время определены четыре главных стратегических аспекта:

1) разработка скрининговых программ с использованием молекулярно-генетических методов;

2) разработка показаний к выполнению профилактических хирургических вмешательств (оофорэктомия и мастэктомия);

3) разработка показаний для использования лекарственных препаратов, в частности, оральных контрацептивов, агонистов гонадных релизинг-гормонов, антиоксидантов и др.;

4) разработка методов генной терапии.

Что же касается нынешнего состояния проблемы, то, к сожалению, приходится констатировать, что с помощью клинического обследования органов женской репродуктивной системы РЯ, например, удастся выявить только в 15% случаев.

Такие методы, как КТ, ЯМР, позитронно-эмиссионная томография позволяют с высокой точностью определить объем и распространенность опухолевого процесса,

оценить эффективность проводимой терапии и выявить рецидив опухоли, однако эти методы неприемлемы для проведения скрининга из-за своей дороговизны.

Наиболее приемлемым методом является лишь сонография, однако и данный метод, являясь высокочувствительным и специфичным, позволяет установить наличие рака яичников I стадии только в 1,5–2% всех наблюдений.

К сожалению, пока не найден идеальный опухолевый маркер для диагностики ни РЯ, ни РМЖ, ни РЭ. Наиболее изученным является антиген гликопротеиновой структуры Ca-125, локализованный на поверхности эпителиальных новообразований яичников, однако определение его уровня позволяет диагностировать I стадию рака яичников только в 50% случаев.

Хирургические методы профилактики РОЖРС у носительниц патологических генов также не обеспечивают надежной гарантии. Так, Тобасман J.K. еще в 1982 г. сообщил о развитии канцероматоза брюшины, не отличающегося по гистологической структуре от рака яичников, выявленного в среднем через 5 лет после выполненной профилактической оофорэктомии у 11% больных, отнесенных к группе наследственного риска развития РЯ. Исследователи еще не пришли к единому мнению по поводу того, в каком возрасте необходимо выполнять профилактическую оофорэктомию, так как РЯ редко развивается в возрасте до 45 лет (11 на 100 000 женщин в группе риска), а риск развития осложнений, связанных с посткастрационным синдромом, может превышать риск развития рака.

Длительная заместительная терапия гормональными препаратами, по мнению некоторых авторов, ведет к увеличению риска развития РМЖ, особенно у носительниц патологического гена BRCA1. Другие авторы считают, что непрерывная терапия эстрогенами и прогестинами, наоборот, резко снижает риск развития повторного рака молочной железы у пациенток, уже имевших его в анамнезе.

В настоящее время наиболее ясной представляется система профилактики в отношении наследственно обусловленных опухолей яичников. Она включает в себя:

- 1) формирование групп риска;
- 2) назначение таким пациенткам оральных контрацептивов по достижении ими полового созревания, вплоть до планируемого зачатия;
- 3) полноценную лактацию, по окончании которой вновь назначаются оральные контрацептивы;
- 4) по достижении возраста 35 лет и выполнении детородной функции профилактическую оофорэктомию с последующим назначением заместительной гормональной терапии.

Система же профилактики РМЖ в отношении носительниц патологических генов включает в себя:

- 1) профилактику в виде реализованной репродуктивной функции и диеты с пониженным содержанием жиров животного происхождения;
- 2) скрининг: клиническое обследование молочных желез; определение уровня опухолевых маркеров; маммография и другие указанные выше методы;

- 3) профилактическую мастэктомию;
- 4) коррекцию нарушений гормонального гомеостаза.

В настоящее время доказано, что носительство генов наследственной предрасположенности к РОЖРС не является фатальной неизбежностью развития опухоли. Определенные диагностические и лечебно-профилактические меры могут обеспечить как выявление опухолей в ранних стадиях и успех в лечении, так и предупреждение их развития.

Молекулярно-генетические методы существенно увеличили шансы предиктивного тестирования на наличие наследственной предрасположенности к РОЖРС. Для этих целей уже разработаны и относительно дешевые скрининговые методы ДНК-диагностики, и более сложные и дорогостоящие методы уточняющей ДНК-диагностики (тест прямого секвенирования всех кодирующих последовательностей генов в сочетании с методом детекции мутации по аномальному белковому продукту гена). Весьма перспективным для этих целей представляется использование метода биочипов, позволяющего оперативно, в течение нескольких минут провести тестирование всех известных мутаций этих генов.

Сегодня появился метод фармакологической компенсации некоторых генных дефектов, предрасполагающих к развитию РОЖРС. Так, отечественной фармацевтической компанией «МираксБиоФарма» (ныне «Ильмикс-Групп») создан негормональный продукт растительного происхождения — препарат ПРОМИСАН®, обладающий эффективностью лекарственного средства и безопасностью биологически активной добавки (БАД). Основными действующими компонентами препарата являются вещества природного происхождения: содержащийся в овощах семейства крестоцветных пищевой индол — индол 3 карбинол (I3C) — и наиболее активный из катехинов зеленого чая — эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). В экспериментальных, клинических и ширококомасштабных эпидемиологических исследованиях противоопухолевая активность ПРОМИСАНа® показана в отношении опухолевых и предопухолевых заболеваний органов женской репродуктивной системы. Создание препарата ПРОМИСАН® открыло новые возможности для первичной, вторичной и третичной профилактики наследственного РОЖРС.

Задача первичной профилактики РОЖРС сегодня может решаться и в отношении будущих поколенийотягощенных семей. Членам таких семей, планирующим потомство, может быть предложено использование вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационной генетической диагностикой носительства известных мутаций, ответственных за наследственное предрасположение к РОЖРС.

Успешное решение задач ранней диагностики эффективного лечения и профилактики наследственных форм РОЖРС станет возможным при условии создания организованной системы выявления и регистрации среди населения семей,отягощенных этими заболеваниями, и оказания им высококвалифицированной медицинской помощи с использованием всего комплекса диагностических и лечебно-профилактических методик.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Сб. «Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г.». М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85–106.
2. Акуленко Л.В., Жордания К.И., Козаченко В.П., Чимитдоржиева Т.Н., Вельшер Л.З., Усипбекова Г., Шабалина Н.В. Клинические особенности семейного рака органов женской репродуктивной системы. Высокие технологии в онкологии. Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000. Т. 2. С. 440–442.
3. Акуленко Л.В., Лильин Е.Т., Хохлова Н.А., Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Вельшер Л.З. В чьей компетенции решение проблемы ранней диагностики и профилактики семейного рака органов женской репродуктивной системы? Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога: Сб. научных трудов пленума межведомственного научного Совета по акушерству и гинекологии. Ижевск, 2000. С. 190–195.
4. Акуленко Л.В., Седова Т.Н., Дудник В.С., Шубина С.И., Якушкин О.Я. Принципы идентификации и генетического прогнозирования наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996.
5. Акуленко Л.В., Шабалина Н.В., Манухин И.Б. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы). Проблемы репродукции. Т. 6. № 1. 2000. С. 14–19.
6. Апанович Н.В., Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н., Апанович П.В., Гарькавцева Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпухин А.В. Определение протяженных делеций в гене BRCA1 при семейной форме рака молочной железы/яичников среди российских больных// Медицинская Генетика. 2009. № 9. С. 25–31.
7. Апанович Н.В., Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н., Апанович П.В., Гарькавцева Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпухин А.В. Исследование протяженных делеций в гене BRCA1 при семейной форме рака молочной железы/яичников// Матер. 7-й Международной конференции «Молекулярная генетика соматических клеток». Звенигород, 2009. С. 47–48.
8. Апанович Н.В., Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н., Апанович П.В., Гарькавцева Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпухин А.В. Исследование наследуемых протяженных делеций в гене BRCA1 при раке молочной железы/яичников// Материалы VI съезда мед. генетиков. Медицинская генетика. 2010. С. 10.
9. Гарькавцева Р.Ф., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Брюзгин В.В., Хайленко В.А., Карпухин А.В. Возможности клинического применения генодиагностики предрасположенности к раку молочной железы и профилактического лечения носителя этого заболевания// Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием /Сборник статей «Актуальные вопросы маммологии». М., 2001. С. 127–132.
10. Ильницкий А.П., Соловьев Ю.Н. Некоторые теоретические и организационные вопросы первичной профилактики рака. Первичная профилактика рака. М., 1986. С. 5–14.
11. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. Медицинская генетика. 2002. Т. 1. № 6. С. 254–261.
12. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Музаффарова Т.А., Смирнова Т.Ю., Цуканов А.С., Апанович Н.В., Кортаева А.А., Любченко Л.Н., Гинтер Е.К. Молекулярные особенности генов-супрессоров наследственных форм ряда частых онкологических заболеваний// Сборник материалов Всерос. конференции с международным участием «Молекулярная онкология». Новосибирск, 2008. С. 112–113.
13. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Попов А.С., Карпухин А.В., Гарькавцева Р.Ф. Наследственные формы рака молочной железы и яичников: ДНК-диагностика, клиничко-молекулярная патология и медико-генетическое консультирование // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 5. С. 220–221.
14. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Пароконная А.А., Лушникова А.А., Чевкина Е.М. Рак молочной железы и/или яичников в составе наследственного онкологического синдрома. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 59–63.
15. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Пароконная А.А., Стенина М.Б., Тюлядин С.А., Брюзгин В.В., Карпухин А.В., Гарькавцева Р.Ф. Редкие наследственные онкологические синдромы. Значение клиничко-молекулярной диагностики// Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 2. № 1. С. 93–94.
16. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Портной С.М., Брюзгин В.В., Карпухин А.В., Гарькавцева Р.Ф. Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактики // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 134–136.
17. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Крохина О.В., Соболевский В.А., Любченко Л.Н., Карпухин А.В. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетический и семейный анализ // Материалы VI съезда мед. генетиков. Медицинская генетика. 2010. С. 146.
18. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпухин А.В. Гетерогенность семей с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы по встречаемости мутаций в гене BRCA1// Медицинская генетика. 2003. Т. 2. № 11. С. 459–463.
19. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Шубин В.П., Портной С.М., Лушникова А.А., Анурова О.А., Любченко Л.Н., Карпухин А.В. Двухсторонний рак молочной железы в российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики // Молекулярная медицина. 2010. № 3. С. 38–42.
20. Профилактика рака и борьба с ним // Доклад Секретариата ВОЗ 58-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения // ВОЗ. Документ A58/16. 2005.

21. Смирнова Т.Ю., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Портной С.М., Жордания К.И., Гарькавцева Р.Ф., Карпухин А.В. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 4. С. 90–96.
22. Смирнова Т.Ю., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н., Тюлядин С.А., Гарькавцева Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпухин А.В. Высокая частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при раке яичников. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2007. № 144 (1). С. 83–85.
23. Anandakurmar C., Chew S., Wong Y.C. et al. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. // *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Apr; 7(4): 280–4.
24. Apanovich N.V., Pospekhova N.I., Loginova A.N., Lubchenko L.N., Apanovich P.V., Garkavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. The large BRCA1 new deletion revelation among Russian families with breast/ovarian cancer// *Eur. J. Hum. Gen.* 2010. V. 18, Suppl. P. 164–165.
25. Godard B., Foulkes W.D., Provencher D. et al. Risk faktor for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study // *Am. J. Obstet. Gynecol* 1998, 179, 403–410.
26. Hammond G.L., Bocchinfuso W.P., Orava M. et al. Serum distribution of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestodene // *Contraception* 1994 Oct; 50(4): 301–18.
27. Hulka B.S. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers // *Prog Clin Biol Res* 1997; 396: 17–29.
28. Jacobs I.J., Smith S.A., Wisema R.W., Futreal P.A., Harrington T., Osborne R.W., Leech V., Molyneux A., Berchuk A., Ponder B.A. et al. A deletion unit on chromosome 17 epithelial ovarian tumors distal to the familial breast/ovarian cancer locus. *Cancer Res.*, 1993, 53 (6), p. 1218–1221.
29. Jolly K.W., Malkin D., Douglass E.C., et al. Splice-site mutation of the p53 gene in family with hereditary breast-ovarian cancer // *Oncogene* 1994; 9: 97–102.
30. Karlan B.Y., Platt L.D. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection // *Cancer* 1995 Nov 15; 76 (10 Suppl): 2011–5.
31. Kasprzak L., Foulkes W.D., Shelling A.N. Hereditary ovarian carcinoma. Clinical review // *BMJ* 1999 Mar 20; 318: 786–789.
32. Kerlikowski K., Brown J.S., Grady D.G. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? // *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700–707.
33. Knudson A.G. Hereditary cancers: from discovery to intervention // *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17: 5–7.
34. Langdon S.P., Smyth J.F. Growth factors and ovarian cancer // *Endocrine-Related Cancer* 1998; 5: 283–291.
35. Mackley S.E., Creasman W.T. Ovarian cancer screening // *J Clin Oncol* 1995; 13: 783–793.
36. McKusik V.A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes genetic disorders. 11ed. Baltimore: John Hopkins' University Press, 1994.
37. Moore M.M. The role of specialized genetic counselling for the patient at risk for breast cancer // *Cancer Control: JMCC* 1998; 5(3s): 19–20.
38. Narod S.A., Feunteun J., Lynch H.T., Watson P. et al. Familial breast/ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet.*, 1991, 338 (8759), p. 82–83.
39. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer // *N Engl J Med* 1998; 339: 424–428.
40. Olsen J.H., Seerholm N., Boice J.D. et al. Cancer risk in close relatives of women with early-onset cancer — a population-based incidence study // *Br J Cancer* 1999 Feb; 79(3-4): 673–9.
41. Piver M.S., Goldberg J.M., Tsukada Y. et al. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry // *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17(3): 169–76.
42. Purdie D., Green A., Bain C. et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer // *International Journal of Cancer* 1995; 62:678–684.
43. Risch H.A. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol* 1996; 63: 254–257.
44. Schrag D., Kuntz K.M., Garber J.E. et al. Decision analysis: effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 and BRCA2 gene mutations // *N Engl J Med* 1997; 336: 1465–1471.
45. Smigel K. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk // *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 647–648.
46. Thompson D., Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2002. Vol. 11. N 4. p. 410–419.
47. Thompson D., Easton D. Variation in cancer risk, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, Vol. 68, p. 410–419.
48. Tobacman J.K., Green M.H., Tucker M.A. et al. Intra-abdominal canceromatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. // *Lancet* 1982; ii: 795–797.
49. Welsh P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast of breast and ovarian cancer. *Hum. Molec. Genet.*, 2001. Vol. 10. P. 705–713.

пр♀мисан

СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

- Блокирует деление опухолевых клеток и вызывает их гибель
- Повышает выработку противоопухолевых белков BRCA
- Безопасен при длительном применении



ILMIXGROUP
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

www.promisan.ru
www.ilmixgroup.ru

ЗАО «ИльмиксГрупп» 121059
Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел.: +7 (495) 721-20-58

Телефон горячей линии:
8-800-555-8-800