

Профилактическая аднексэктомия у носителей мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (обзор литературы)

Т.А. Шендрикова, К.П. Лактионов, А.И. Василенко

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

Контакты: Татьяна Анатольевна Шендрикова shendrikova.tatyana@gmail.com

*Развитие генетики в области изучения предрасположенности к злокачественным новообразованиям, в частности к развитию рака яичников и рака молочных желез, а также опыт проведения профилактических операций для снижения рисков развития данных заболеваний дали возможность использовать профилактические двусторонние тубовариоэктомии в качестве основного метода у носителей мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Целью данной работы является демонстрация ключевых исследований в данном направлении.*

Ключевые слова: *BRCA1/2-мутация, профилактическая тубовариоэктомия*

Prophylactic adnexectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers (a review of literature)

T.A. Shendrikova, K.P. Laktionov, A.I. Vasilenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The development of genetics in the study of predisposition to malignancies, to ovarian and breast cancers in particular, as well as the experience of prophylactic surgery to reduce the risks of these diseases have permitted prophylactic bilateral tube ovariectomy to be used as a main technique in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. The purpose of this investigation is to demonstrate key studies in this area.*

Key words: *BRCA1 and BRCA2 mutation, prophylactic tube ovariectomy*

Рак яичников (РЯ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической патологии женского населения. В 2010 г. в Российской Федерации число вновь выявленных больных РЯ составило 13 093 человека, умерших от данной патологии — 7820. Прирост числа вновь выявленных больных РЯ в России за период с 2005 по 2010 г. составил 6,1 %.

Несмотря на усовершенствование методов диагностики, установление диагноза РЯ на ранних стадиях удается лишь у 1/3 вновь заболевших. Так, в 2010 г. на I–II стадии диагноз установлен у 35,3 %, на III стадии — у 40,7 %, на IV стадии — у 21,7 % заболевших [1].

Фундаментальные открытия в области генетики установили роль наличия мутации в генах-онкосупрессорах *BRCA1/2*, участвующих в репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, в предрасположенности к развитию РЯ и раку молочной железы (РМЖ). По данным Breast Cancer Linkage Consortium, риск развития РЯ при наличии мутации в генах *BRCA1/2* составляет от 27 до 60 %, РМЖ — от 80 до 95 %, тогда как в общей популяции риск не превышает 2 % [2].

Увеличение объема информации о РЯ, данные о наличии генетической предрасположенности к этому заболеванию, а также проводимые исследования, включающие тысячи женщин, привели к более широкому рассмотрению профилактической сальпингоовариэктомии как метода выбора для женщин с мутацией в генах *BRCA1* и/или *BRCA2*. Случаи выявления

неоплазий на момент профилактической сальпингоовариэктомии у носителей мутаций *BRCA1/2* колеблются в пределах 4–12 % [3].

Однако, несмотря на успехи, достигнутые в области генетического тестирования, не у всех женщин с семейной историей РЯ и РМЖ удается подтвердить наличие мутации. Тем не менее риски развития данных патологий у этой группы выше по сравнению с общепопуляционными [4].

По данным R. Manchandra et al., инвазивный РЯ и/или рак маточных труб встречается чаще в группе носителей мутации *BRCA* — 5,1 % (95 % ДИ 1,9–10,83) по сравнению с группой женщин с неизвестным генетическим статусом — 1,05 % (95 % ДИ 0,13–3,73) [5].

Одним из первых исследований, изучавших результаты профилактической овариоэктомии у носительниц мутации *BRCA1/2* как метода снижения риска развития РЯ и РМЖ, явилась работа T.R. Rebbeck et al. В исследование были включены женщины из 11 североамериканских и европейских реестров с подтвержденной мутацией ($n = 551$). В группе исследования проводилась профилактическая овариоэктомия ($n = 259$), в группу контроля вошли женщины с обоими придатками без признаков болезни на момент включения ($n = 292$). Рандомизация проводилась слепым методом. Некоторым пациенткам была предложена профилактическая овариоэктомия в зависимости от типа мутации в генах *BRCA1/2*, лечебного учрежде-

ния, возраста женщин в течение 5 лет с момента ее выявления. Медиана наблюдения в послеоперационном периоде составила 8,2–8,8 года; средний возраст на момент проведения операции – 42 года. У 6 (2,3 %) женщин интраоперационно был диагностирован РЯ I стадии. У 2 (0,8 %) женщин из группы профилактической овариоэктомии развился папиллярный серозный перитонеальный рак, на момент проведения операции признаки заболевания отсутствовали. Время от овариоэктомии до постановки диагноза первичного перитонеального рака у одной женщины составило 3,8 года, у другой – 8,6 года. У 58 (19,9 %) пациенток из контрольной группы за время наблюдения 8,8 года был обнаружен РЯ; в 11 % случаев была диагностирована I стадия, в 16 % – II стадия, в 65 % – III стадия, в 9 % – IV стадия.

Также в данном исследовании рассматривалось влияние профилактической овариоэктомии на снижение рисков развития РМЖ. При формировании исследуемой группы были исключены женщины, которые имели РМЖ в анамнезе (в том числе *carcinoma in situ*); перенесшие мастэктомию; у кого на момент выполнения профилактической овариоэктомии диагностирован РМЖ. Исследуемая группа составила 99 человек. Из группы контроля исключены женщины с ранее перенесенной овариоэктомией и/или РМЖ. Группа контроля составила 142 женщины. В исследуемой группе РМЖ развился у 21 женщины, в группе контроля – у 60. В исследованных группах средний возраст на момент постановки диагноза составил 50,8 года [6].

Одним из самых больших исследований по профилактической овариоэктомии, опубликованным в феврале 2014 г., является исследование с участием 5783 женщин с наличием мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2*, отобранных для исследования в 43 центрах Канады, США, Австрии, Франции, Италии, Норвегии и Польши в период с 1995 по 2011 г. В среднем период наблюдения составил 5,6 года. За этот период количество женщин, выбравших профилактическую овариоэктомию, составило 3513 человек, наблюдение – 2270. За период наблюдения зарегистрировано 186 новых случаев РЯ, рака фаллопиевых труб и первичного перитонеального рака, включающих 108 случаев РЯ с клинически интактными яичниками (благодаря скринингу – трансвагинальное ультразвуковое исследование, исследование уровня СА125), из них 98 – у носителей мутации *BRCA1* (относительный риск (ОР) 0,91 %), 10 – *BRCA2* (ОР 0,30 %); 46 случаев, диагностированных гистологически (27 случаев РЯ, 18 – рак фаллопиевых труб, 1 – первичный перитонеальный рак); 32 случая первичного перитонеального рака после выполнения профилактической овариоэктомии. В группе женщин с верификацией диагноза во время профилактической овариоэктомии 5-летняя выживаемость оказалась значительно выше по сравнению

с группой пациенток, у которых диагноз верифицирован клинически (91,6 % против 54,4 %; $p < 0,01$). У женщин с перитонеальным раком 5-летняя выживаемость составила 38,4 % [7].

Другим исследованием, изучающим значение профилактической сальпингоофорэктомии для снижения риска развития *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированного РМЖ и гинекологического рака (РЯ, рак фаллопиевых труб, первичный перитонеальный рак), явилось первое многоцентровое проспективное исследование под руководством д.м.н. N.D. Kauff (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США), проведенное в целях оценки влияния хирургической профилактики на возникновение *BRCA*-ассоциированного РМЖ и гинекологического рака, когда носители *BRCA2*-мутации оцениваются отдельно от носителей *BRCA1*-мутации. Период исследования составил с 1.11.1994 г. по 1.12.2004 г.

Из 1079 пациенток в исследование включались женщины не моложе 30 лет с подтвержденной мутацией в генах *BRCA1*, *BRCA2*, не ранее чем через 6 мес после проведения генетического тестирования, у которых был хотя бы один яичник, отсутствовал *BRCA*-ассоциированный гинекологический рак ($n = 792$). Из исследования были исключены женщины, подвергнутые профилактической аднексэктомии (ПАЭ), у которых на момент операции или в течение первых 6 мес развился гинекологический рак, и пациентки с наличием мутации в обоих генах (*BRCA1*, *BRCA2*).

Среднее время наблюдения составило 40,3 мес. В группе с мутацией в гене *BRCA1* гинекологический рак после ПАЭ развился у 3 женщин, в группе наблюдения за этот же отрезок времени гинекологический рак развился у 10 пациенток (ОР 0,15; 95 % ДИ 0,04–0,56). В группе с мутацией в гене *BRCA2* случаев гинекологического рака после ПАЭ зарегистрировано не было, в группе наблюдения гинекологический рак развился у 2 женщин (табл. 1).

Также в данном исследовании оценивалось влияние ПАЭ на возникновение РМЖ. В группе с мутацией в гене *BRCA1* количество случаев РМЖ после ПАЭ составило 15, в группе наблюдения – 19 (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,30–1,22). В группе с мутацией в гене *BRCA2* РМЖ после ПАЭ зарегистрирован у 4 женщин, в группе наблюдения – у 9 (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,08–0,9) (табл. 2). При исследовании гормонального статуса РМЖ было отмечено, что раки с негативным статусом рецепторов эстрогена (РЭ) чаще встречались у женщин, перенесших ПАЭ (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,48–2,51; $p = 0,85$) (табл. 3) [8].

При выполнении двусторонней профилактической тубовариоэктомии (ДПТОВЭ) внутрибрюшинное цитологическое исследование расширяет возможности получения прогностической информации [5].

При изучении проводимых исследований по хирургической профилактике гинекологического рака

Таблица 1. ОР развития BRCA-ассоциированного гинекологического рака после ПАЭ

Мутация	Число больных	Число женщин, выбравших ПАЭ	Средняя длительность наблюдения (мес)	Число гинекологических раков после ПАЭ	Число женщин, выбравших наблюдение	Средняя длительность наблюдения (мес)	Число гинекологических раков	ОР	95 % ДИ
BRCA1 + BRCA2	792	509	40,3	3	283	37,6	12	0,12	0,03–0,41
BRCA1	498	325	41,4	3	173	40,1	10	0,15	0,04–0,56
BRCA2	294	184	39,0	0	110	33,7	2	0,00	Не оценен

Таблица 2. ОР развития BRCA-ассоциированного РМЖ после ПАЭ

Мутация	Число больных	Число женщин, выбравших ПАЭ	Средняя длительность наблюдения (мес)	Число случаев РМЖ после ПАЭ	Число женщин, выбравших наблюдение	Средняя длительность наблюдения (мес)	Число случаев РМЖ во время наблюдения	ОР	95 % ДИ
BRCA1 + BRCA2	597	303	36,4	19	294	33,2	28	0,53	0,29–0,96
BRCA1	368	190	36,3	15	178	34,0	19	0,61	0,30–1,22
BRCA2	229	113	36,6	4	116	31,9	9	0,28	0,08–0,9

Таблица 3. ОР развития инвазивного РЭ+ и РЭ– РМЖ после ПАЭ

Выбор метода	Число пациентов	Инвазивный РЭ+ РМЖ			Инвазивный РЭ– РМЖ		
		число случаев	ОР	95 % ДИ; p	число случаев	ОР	95 % ДИ; p
ПАЭ	300	2	0,22	0,05–1,05; 0,58	14	1,10	0,48–2,51; 0,85
Наблюдение	288	7	1,0	Референсные значения	11	1,0	Референсные значения

у носительниц мутации в генах BRCA1/2 нами был отмечен тот факт, что нет единого мнения об объемах операции (в одном случае говорится о выполнении аднексэктомии, в другом – об овариоэктомии).

В последние 10 лет пристальное внимание уделяется вопросу первоисточника серозного РЯ. Ряд авторов выдвигает предположение о первичном развитии процесса в бахромчатом эпителии маточных труб, так называемых серозных интраэпителиальных маточных карциномах, которые морфологически и генетически схожи с серозным РЯ [9–12].

М. J. Mingels et al. провели исследование гистопатологических находок в эпителии фаллопиевых труб после двусторонней тубовариоэктомии у женщин с BRCA-мутациями и в группе контроля. В исследовании были включены 226 носительниц мутаций в генах BRCA1/2 (BRCA1: n = 149, BRCA2: n = 77) и 105 женщин без мутации в данных генах. После двусторонней туб-

овариоэктомии carcinoma in situ обнаружена у 14 женщин, инвазивный рак – у 2. Все случаи рака были зарегистрированы в группе носителей мутации, тогда как в группе контроля не было обнаружено ни одного случая злокачественного поражения маточных труб (табл. 4).

В зависимости от локализации carcinoma in situ обнаружена в фимбриальном отделе трубы в 9 случаях, в нефимбриальном (истмус, ампулярный отдел) – в 5. Оба инвазивных рака обнаружены в фимбриальном отделе маточной трубы (табл. 5) [13].

Закономерно возникает вопрос: кому же проводить генетический анализ для выявления генетической мутации? Л. Н. Любченко в своей работе по изучению наследственного РМЖ и/или РЯ рекомендует проводить генетическое консультирование при ранней манифестации болезни (до 45 лет), при наличии в семье одного и более родственников I–II степени родства с наличием

Таблица 4. Гистопатологические находки в эпителии фаллопиевых труб после двусторонней тубовариоэктомии у женщин с *BRCA*-мутациями и в группе контроля

Трубный эпителий	<i>BRCA1</i> (n = 149)		<i>BRCA2</i> (n = 77)		<i>BRCA1/2</i> (n = 226)		Группа контроля (n = 105)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Доброкачественные образования	80	53,7	36	46,8	116	51,3	44	41,9
Гиперплазия	29	19,5	14	18,2	43	19,0	37	35,2
Минимальная эпителиальная атипия	31	20,8	20	26,0	51	22,6	24	27,9
<i>Carcinoma in situ</i>	9	6,0	5	6,5	14	6,2	0	0,0
Инвазивный рак	0	0	2	2,6	2	0,9	0	0,0

Таблица 5. Поражение трубного эпителия при *BRCA*-мутациях в зависимости от локализации: фимбрии или истмус, ампулярный отдел (не фимбрии)

Трубный эпителий	<i>BRCA1/2</i>				Группа контроля			
	фимбрии (n = 50)		не фимбрии (n = 59)		фимбрии (n = 23)		не фимбрии (n = 38)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперплазия	15	34,9	28	65,1	10	27,0	27	73,0
Минимальная эпителиальная атипия	24	47,1	27	52,9	13	54,2	11	45,8
<i>Carcinoma in situ</i>	9	64,3	5	35,7	—	—	—	—
Инвазивный рак	2	100,0	0	0	—	—	—	—

злокачественных опухолей, в том числе первично-множественных, при наличии специфической синдромальной патологии и если в семье был случай РМЖ у мужчин, при двустороннем поражении парных органов (синдром Линча, Ли–Фраумени и др.) [14].

Выводы

1. У носительниц мутации в генах *BRCA1/2* предпочтительно выполнение ДПТОЭ, так как имеется риск развития рака фаллопиевых труб.

2. При 95 % ДИ снижение относительных рисков при ДПТОЭ для *BRCA*-ассоциированного РЯ

составляет 85 %, для *BRCA*-ассоциированного РМЖ – 25 % [6].

3. Выполнение ДПТОЭ у женщин с наличием *BRCA*-мутации рекомендуется сразу после выполнения детородной функции [15].

4. ДПТОЭ может помочь в идентификации ранних стадий РЯ у женщин с наличием мутаций генов *BRCA1/2*.

5. Протективное воздействие ДПТОЭ для снижения рисков гинекологического рака и РМЖ различается у носительниц мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. М., 2012. 307 с.
 2. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др. Профилактика *BRCA*-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные. Онкогинекология 2012;(1):68–72.

3. Powell C.B., Swisher E.M., Cass I. et al. Long term follow up of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2013;129(2):364–71.
 4. National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC) (2011) Familial Risk Assessment – Breast and Ovarian Cancer (FRABOC). <http://www.nbocc.org.au/fraboc/>.

5. Manchanda R., Abdelraheem A., Johnson M. et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118(7):814–24.
 6. Timothy R. Rebbeck, Ph.D., Henry T. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616–22.

7. Finch A.P., Lubinski J., Møller P. et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2014 [Epub ahead of print].
8. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebe T.M. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1331–7.
9. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):241–6.
10. Reade C.J., McVey R.M., Tone A.A. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(2):133–40.
11. Tone A.A., Salvador S., Finlayson S.J. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(5):296–306.
12. Levanon K., Crum C., Drapkin R. New Insights Into the Pathogenesis of Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Impact. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5284–93.
13. Mingels M.J., Roelofsen T, van der Laak J.A. et al. Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Ginecol Onkol* 2012;127(1):88–93.
14. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 50 с.
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;10:28.