



№ 16 от 12 октября 2010

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ОВАРИЭКТОМИЯ У НОСИТЕЛЬНИЦ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ BRCA

Введение.

Рак молочных желез и рак яичников являются второй и пятой по частоте причиной онкологической смертности у женщин в Западных странах. В большинстве случаев, эти заболевания носят спорадический характер и только у 7–10% женщин бывают обусловлены неблагоприятной наследственностью, а именно носительством генетических мутаций BRCA1 и BRCA2, при этом риск развития рака молочных желез в течение жизни составляет 54–85% и 45%, соответственно, а риск развития рака яичников - 18–60% и 11–27%, соответственно. Для носительниц мутации BRCA1 характерно также незначительное повышение риска рака фаллопиевых труб и первичной карциномы брюшины, у носительниц мутации BRCA2 риск развития последней формы рака ниже, чем у носительниц BRCA1. Выявлена корреляция между мутацией BRCA1 и серозной папиллярной карциномой матки, но риск развития этой формы рака составляет всего 1-2 случая на 1000 носительниц BRCA мутаций.

В эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследованиях выявлено, что эстрогены могут играть важную роль в развитии и прогрессировании рака молочных желез вследствие стимуляции процессов клеточной пролиферации. Воздействие эстрогенов на изменение риска рака молочных желез у носительниц мутаций BRCA пока остается не ясным, хотя имеются данные о биологической взаимосвязи эстрогенов и белков BRCA. При использовании экспериментальных моделей экспрессия BRCA1 может усиливаться под воздействием эстрадиола и, наоборот, ген BRCA1 способен оказывать влияние на регуляторные эффекты эстрогенового рецептора α (ЭР α).

Профилактическая овариэктомия и риск рака яичников

Данные огромного числа исследований свидетельствуют о том, что профилактическая билатеральная овариэктомия *снижает риск рака яичников*. T.R. Rebbeck и соавт. [Rebbeck et al. N Engl J Med 2002;346: 1616–1622] проанализировали частоту случаев рака яичников среди 551 носительницы мутаций BRCA, при этом 259 пациенток подверглись профилактической билатеральной овариэктомии и 292 участницы с интактными яичниками составили контрольную группу, период наблюдения составил не менее 8 лет. У 6 женщин, которые подверглись профилактической билатеральной овариэктомии (2.3%), на момент проведения операции был обнаружен рак яичников I стадии, а у двух (0.8%) через 3.8 и 8.6 лет после проведения профилактического хирургического вмешательства была диагностирована первичная серозная карцинома брюшины. После удаления яичников и фаллопиевых труб злокачественный процесс может развиваться в области брюшины, что отражает общую эмбриологическую природу перитонеальной формы рака и эпителиального рака яичников. В контрольной группе у 58 (19.9%) женщин развился рак яичников в течение периода наблюдения. Таким образом, если исключить шесть женщин, у которых рак яичников был обнаружен в момент операции, профилактическая овариэктомия способствовала *значимому снижению риска целомического эпителиального рака* (отношение риска (OR)=0.04; 95% ДИ=0.01–0.16).

R.I. Oliver и соавт. [Olivier RI et al. Br J Cancer 2004;90:1492–1497] изучали гистопатологические находки среди женщин с высоким риском рака яичников: у 38 женщин (26 с BRCA1, 3 с BRCA2 и у 9 женщин с неблагоприятной наследственностью по раку молочных желез/раку яичников, соответственно) была произведена профилактическая *билатеральная овариэктомия*, а у 90 женщин (58 с BRCA1, 6 с BRCA2, одна с BRCA1/ BRCA2 и 25 с неблагоприятной наследственностью по раку молочных желез/раку яичников, соответственно) - профилактическая *билатеральная сальпинго-овариэктомия*. В первой группе не было выявлено ни одного случая субклинической карциномы, в то время как у 5-ти женщин (8.6%) из 58 носительниц BRCA1 мутаций второй группы опухоль была обнаружена, при этом *все случаи рака были диагностированы только при гистологическом исследовании*. Из 38 пациенток, подвергнувшихся профилактической билатеральной овариэктомии, у 3 носительниц BRCA1 мутаций развилась папиллярно-серозная карцинома брюшины в течение последующих 45 месяцев, в среднем. Ни одного случая перитонеальной карциномы не было выявлено у 90 женщин после сальпинго-овариэктомии в течение 12 месяцев наблюдения, в среднем.

В крупном проспективном исследовании, включавшем 1828 носительниц BRCA мутаций, отношение риска (ОР) для связанного с BRCA рака после проведения профилактической билатеральной сальпинго-овариэктомии составило 0.20 (95% ДИ=0.07–0.58) [Finch A et al. JAMA 2006;296:185–192]. Следует особо подчеркнуть, что подсчитанная кумулятивная частота первичного перитонеального рака составила 4.3% в течение 20 лет после проведения профилактического хирургического лечения. N.D. Kauff и соавт. [Kauff ND et al. J Clin Oncol 2008;26:1331–1337], проанализировавшие 1079 случаев носительства BRCA мутаций обнаружили, что профилактическая билатеральная сальпинго-овариэктомия значительно снижает риск развития гинекологического рака, связанного с носительством BRCA1 мутаций (ОР=0.15; 95% ДИ: 0.04–0.56), но не «защищает» от гинекологического рака, связанного с носительством мутации BRCA2. Мета-анализ 10 исследований с участием носительниц BRCA мутаций после профилактической билатеральной сальпинго-овариэктомии показал значимое снижение риска рака фаллопиевых труб (ОР=0.21; 95% ДИ=0.12–0.39). К сожалению, эти данные были недостаточны, чтобы продемонстрировать отдельно результаты у носительниц BRCA1 и BRCA2 мутаций [Rebeck TR et al. J Natl Cancer Inst 2009;101:80–87].

Профилактическая овариэктомия и риск рака молочных желез.

Билатеральная овариэктомия *снижает риск рака молочных желез* ≈ на 50% у носительниц мутаций BRCA. Результаты исследования T.R. Rebeck и соавт. (см. выше) показали, что малигнизация развивалась в 21.2% случаях у женщин, подвергнувшихся билатеральной овариэктомии, против 42.3% женщин с интактными яичниками (ОР=0.47; 95% ДИ=0.29–0.77). Согласно данным N.D. Kauff и соавт. (см. выше), сальпинго-овариэктомия приводила к 72%-му снижению связанного с носительством мутации BRCA2 рака молочных желез (ОР=0.28; 95% ДИ=0.08–0.92), при этом у носительниц мутаций BRCA1 статистически значимый защитный эффект не был обнаружен (ОР=0.61; 95% ДИ=0.30–1.22). Защитное влияние профилактической овариэктомии в отношении развития рака молочных желез у носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2 может различаться, возможно, вследствие значительных морфологических и молекулярных отличий (*опухоли у носительниц BRCA2 чаще являются ЭР-положительными, а у носительниц BRCA1 чаще диагностируются ЭР-негативные формы*). Тем не менее, в исследовании случай-контроль A. Eisen и соавт. [Eisen A et al. J Clin Oncol 2005;23:7491–7496] проведение билатеральной овариэктомии коррелировало со снижением риска развития рака молочных желез на 56% у носительниц BRCA1 мутаций (отношение шансов (ОШ)=0.44; 95% ДИ=0.29–0.66) и на 46% у носительниц BRCA2 мутаций (ОШ=0.57; 95% ДИ=0.28–1.15). Снижение риска было более выраженным, если

овариэктомия выполнялась у женщин моложе 40 лет (ОШ=0.36; 95% ДИ=0.20–0.64 для BRCA1 носительниц), по сравнению с женщинами более старшего возраста (ОШ=0.53; 95% ДИ=0.30–0.91). Результаты недавно мета-анализа [Rebbeck TR et al. J Natl Cancer Inst 2009;101:80–87] также показали, что проведение сальпинго-овариэктомии коррелировало со статистически значимым снижением риска рака молочных желез, как для носительниц BRCA1 мутаций (ОР=0.47; 95% ДИ=0.35–0.64), так и BRCA2 мутаций (ОР=0.47; 95% ДИ=0.26–0.84). В проспективном когортном исследовании с участием 155 носительниц мутаций BRCA, подвергшихся билатеральной сальпинго-овариэктомии, и 271 женщины контрольной группы S.M. Domchek и соавт. [Domchek et al. Lancet Oncol 2006;7:223–229.] обнаружили, что показатель отношения рисков (ОР) для смертности от рака молочных желез у женщин первой группы составил 0.10 (95% ДИ=0.02–0.71) и для смертности от рака яичников - 0.05 (95% ДИ= 0.01–0.46).

Необходимо ли проведение гистерэктомии в ходе профилактической овариэктомии?

Продолжается активное обсуждение вопроса о необходимости проведения гистерэктомии в момент сальпинго-овариэктомии, поскольку даже в случае проведения тщательной перевязки фаллопиевых труб, остается небольшая интерстициально расположенная в дне матки часть обеих труб. Результаты большинства клинико-патологических исследований свидетельствуют о том, что в 92% случаев карцинома развивается в области дистального отдела или в середине фаллопиевых труб [Alvarado-Cabrero I, et al. Gynecol Oncol 1999;72:367–379]. Согласно мнению некоторых авторов [Levine DA et al. J Clin Oncol 2003;21:4222–4227], существует мало достоверных данных о необходимости обязательного проведения гистерэктомии для профилактики рака фаллопиевых труб. Однако рассмотреть возможность проведения гистерэктомии следует по другим причинам: (1) снижение риска рака эндометрия, связанного с назначением тамоксифена после проведенного оперативного вмешательства по поводу рака молочных желез [Beiner ME, et al. Gynecol Oncol 2007;104:7–10]; (2) нивелирование, хотя и крайне низкого, риска развития серозной папиллярной карциномы матки [Lavie O et al. Gynecol Oncol 2005;99:486–488; Biron-Shental T et al. Eur J Surg Oncol 2006;32:1097–1100]; (3) возможность назначения монотерапии эстрогенами у пациенток с высоким риском рака молочных желез, к которым относятся носительницы BRCA мутаций.

Выбор ЗГТ у носительниц мутаций BRCA после хирургического вмешательства

Хирургическая менопауза у молодых женщин может сопровождаться тяжелыми приливами, сухостью во влагалище, сексуальной дисфункцией, нарушением сна и когнитивными изменениями, которые негативно сказываются на качестве жизни. Негормональные методы терапии могут снизить только незначительные проявления эстрогенного дефицита и не влияют на главные риски для здоровья в долгосрочной перспективе, такие как постменопаузальный остеопороз и атеросклероз. Средства, воздействующие на ЦНС (венлафаксин, пароксетин и габапентин), считаются наиболее приемлемыми для лечения приливов у женщин, выживших после рака молочных желез. Венлафаксин снижает число приливов, но часто вызывает токсические эффекты, приводящие к отказу от дальнейшей терапии, кроме того, он не эффективен у ряда женщин. ЗГТ представляет золотой стандарт для лечения менопаузальных симптомов, но ее использование может представлять опасность у женщин с повышенным риском рака молочных желез, например, у носительниц мутации BRCA.

В Датском наблюдательном исследовании, включавшем 162 женщины в пременопаузе с высоким риском наследственного рака яичников после билатеральной сальпинго-овариэктомии, проводили опрос по 18 пунктам, в том числе, отражающим наличие менопаузальных симптомов и сексуальных расстройств [Madalinska JB et al. J Clin Oncol 2006;24:3576–3582.90]. При подсчете среднего показателя у пользователей ЗГТ отмечалось статистически значимое снижение климактерических симптомов по

сравнению с не-пользователями ($p < 0.05$). В обеих группах показатели сексуальной функции, такие как удовольствие, дискомфорт и сексуальная активность, были сходными. В проспективном многоцентровом когортном исследовании у носительниц мутаций BRCA определяли частоту рака молочных желез, при этом у 155 из них была произведена билатеральная овариэктомия, а 307 женщин были с интактными яичниками, средний период наблюдения составил 3.6 года [Rebbeck TR. et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7804–781091]. Было выявлено, что профилактическое хирургическое вмешательство значительно снизило риск развития рака молочных желез (отношение риска (OR)=0.40; 95% ДИ=0.18–0.92) и при этом кратковременная ЗГТ различного типа не снижала этот защитный эффект (OR=0.37; 95% =0.14–0.96).

Еще в 1983 г. была разработана аналитическая модель Markov (Markov decision analytic model) для подсчета влияния профилактической овариэктомии и ЗГТ на рак молочных желез, рак яичников, ИБС, остеопороз и венозную тромбоэмболию [Beck J, Pauker S. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419–458.]. Согласно этой модели носительницы мутаций BRCA, которые подверглись профилактической овариэктомии между 30 и 40 годами, получают значительную пользу в отношении увеличения продолжительности жизни, в не зависимости от того, принимали ли они ЗГТ после проведенного хирургического лечения или нет [Armstrong K et al. *J Clin Oncol* 2004;22:1045–1054]. Эта выгода снижается с повышением возраста женщины, в котором операция была произведена: от 4.65 лет у 30-летних женщин, не получавших ЗГТ, до 2.63 лет у 40-летних женщин, получавших ЗГТ в течение жизни. С.А. Gabriel и соавт. [Gabriel SA et al. *Fam Cancer* 2009;8:23–28] ретроспективно изучали данные 73 носительниц мутаций BRCA после билатеральной сальпинго-овариэктомии между 1972 и 2005 г.г., не имевших в анамнезе рака молочных желез или яичников на момент проведения хирургического вмешательства, из них 40 женщин (55%) подверглись также тотальной гистерэктомии. Всего 33 (45%) получали ЗГТ после проведенного профилактического хирургического лечения, не было выявлено существенных различий между числом пользователей ЗГТ после гистерэктомии или с интактной маткой (43% vs. 48%). К. Armstrong и соавт. (см. выше) полагают, что у таких пациенток ЗГТ может быть назначена приблизительно до возраста естественной менопаузы. Во всяком случае, доступные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что кратковременная ЗГТ, назначенная с целью купирования менопаузальных симптомов, не оказывает негативного влияния на снижение риска рака молочных желез после профилактической сальпинго-овариэктомии.

Поскольку существуют данные наблюдательных и клинических исследований о повышении риска рака молочных желез у женщин, получающих комбинированную эстроген-прогестагенную терапию по сравнению с монотерапией эстрогенами в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в постменопаузе, следует тщательно отнестись к выбору типа комбинированного препарата у женщин с интактной маткой. Результаты недавно проведенных исследований показали, что натуральный прогестерон в комбинации с эстрогеном оказывает меньший эффект или вообще не влияет на риск рака молочных желез по сравнению с синтетическими прогестинами. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что дроспиренон более безопасен по сравнению с медроксипрогестерона-ацетатом в отношении нормальных и раковых клеток молочной железы (снижение пролиферации эпителиальных клеток и образования добавочных протоков в ткани молочных желе; ингибирование экспрессии ряда генов в клетках рака молочных желез и способности этих клеток к миграции/инвазии и др.) (С. Otto et al. *Endocrinology* 2008;149(8):3952-59; T. Simoncini and A. R. Genazzani. *Climacteric* 2010;13:22–33).

Заключение

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о том, что профилактическое хирургическое лечение, т.е. билатеральная овариэктомия/сальпинго-овариэктомия, способствуют повышению уровня выживания носительниц мутаций BRCA по сравнению с теми женщинами, которые просто находились под врачебным наблюдением. Сальпинго-овариэктомия снижает риск целомического эпителиального рака на 80–95% и риск рака молочных желез ≈ на 50%. Носительницы мутаций BRCA1 и BRCA2 могут подвергнуться профилактической сальпинго-овариэктомии в возрасте 35–40 лет или после полного завершения репродуктивной функции. Баланс пользы и риска проведения одновременной гистерэктомии должен обсуждаться в каждом конкретном случае, принимая во внимание вышеприведенные аргументы. Если после проведения профилактической овариэктомии вопрос о назначении ЗГТ решен положительно, тщательно подбирается режим и длительность терапии. Многие авторы полагают, что при решении вопроса о возможном назначении гормональной терапии врачу следует, в большей мере, следует опираться на вопросы, связанные с качеством жизни пациентки.

Информационное письмо подготовлено секретарем АГЭ, к.м.н. Л.М. Ильиной на основе следующей статьи:

A. GADDUCCI, N. BIGLIA, S. COSIO, P. SISMONDI, & A.R. GENAZZANI
Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy (REVIEW). Gynecological Endocrinology, August 2010; 26(8): 568–577