

*И.М. Онофрийчук^{1,2}, А.Д. Зикирходжаев^{1,2}, Э.К. Сарибекян¹, А.В. Трегулова¹,
Г.М. Затиров²*

Возможность выполнения органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы при носительстве мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов (РУДН)», Москва

В настоящее время успехи системной лекарственной терапии при раке молочной железы (РМЖ) демонстрируют высокую чувствительность и эффективность, в связи с чем появилась возможность все чаще использовать органосохраняющее лечение. Пациенты с генетически ассоциированным РМЖ представляют собой отдельную клиническую группу, в лечении которых должно быть учтено носительство герминально значимых мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*. До сих пор остается дискуссионным возможность выполнения резекции молочной железы у таких больных. Ведь мы зачастую говорим у подобных пациентов не только о необходимости выполнения мастэктомии, но и о профилактической мастэктомии с контрлатеральной стороны для минимизации рисков развития рака. Допустимо ли выполнение органосохраняющего лечения у таких пациентов? В данной статье проведен анализ опыта работы известных иностранных онкологов, а также проанализирован собственный опыт отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственный рак, мутации, ген *BRCA1*, ген *BRCA2*, ген *CHEK2*

Введение

Учитывая успехи неoadъювантной полихимиотерапии и гормональной терапии при раке молочной железы (РМЖ), а также обязательное проведение лучевой терапии при органосохраня-

ющем лечении, перед онкологами расширяется спектр показаний к выполнению данных операций. Могут ли входить в эту категорию больные ранним РМЖ с носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*? До сих пор данная тематика научных работ вызывает много дискуссий.

Так, по данным большинства онкологических рекомендаций по лечению злокачественных опухолей молочных желез [1–4] у пациентов с герминально значимой мутацией в генах *BRCA1*, *BRCA2* рекомендовано выполнение мастэктомии, более того, также необходимо при согласии пациентки выполнение профилактической мастэктомии с контрлатеральной стороны для минимизации рисков развития рака. Согласно клиническим рекомендациям ESMO, органосохраняющие операции не являются абсолютным противопоказанием в лечении BRCA-ассоциированного РМЖ при условии комплексного подхода в лечении. В рекомендациях американского общества онкологов NCCN сообщается, что у женщин с генетической предрасположенностью к РМЖ возможен повышенный риск ипсилатерального рецидива или рака контрлатеральной молочной железы при органосохраняющем лечении и для снижения этих рисков, как вариант выбора, рекомендовано выполнение профилактической двусторонней мастэктомии. По данным литературы в среднем интервал между развитием одного и второго РМЖ составляет 5 лет, а в 30% случаев через 10 лет происходит развитие РМЖ с контрлатеральной стороны, в связи с чем профилактическая мастэктомия может снизить этот риск вдвое [5–9].

Результаты широко известного исследования EMBRACE еще в 2013 г. [10] показали всему миру, что при наличии мутации гена *BRCA1* риск развития РМЖ к 70 годам возрастает до 60%, а рака контрлатеральной молочной железы до 83%. И, соответственно, при наличии мутации в гене *BRCA2* риск развития РМЖ — 55%,

рака контрлатеральной молочной железы — 62%. Таким образом, данная категория больных требует тщательного динамического контроля и соответствующего лечения.

Также необходимо учитывать такой фактор риска, как возраст больных РМЖ. Чаще всего пациенты с мутациями генов *BRCA1/2* это женщины молодого возраста. По данным авторов исследования Mavaddat N. [11] более 70% случаев РМЖ с *BRCA1* мутацией являются пациентами в возрасте до 40 лет и, как правило, это трижды негативный тип по иммуногистохимической характеристике опухоли. Оба фактора являются неблагоприятными для прогноза заболевания.

В другом межинститутском крупном исследовании выполнен анализ 10-летней выживаемости больных РМЖ с носительством мутации *BRCA1/2* и стадией опухолевого процесса I–II после органосохраняющего лечения [12]. Исследование показало одинаковую общую выживаемость между больными с генетически-ассоциированным и спорадическим РМЖ после выполнения таких операций с последующей лучевой терапией. Однако при наличии мутации в гене *BRCA1/2* уровень ипсилатерального рецидива в 2 раза выше.

В другом систематическом обзоре 18 крупных исследований [13], оценивающих возможность выполнения резекций у больных РМЖ, сопряженных с носительством мутации в генах *BRCA1/2*, авторы подчеркивают, что такая опция на сегодняшний день возможна, однако у такой группы больных увеличивается риск локо-регионального рецидива, но для его снижения можно использовать такие опции как системная лекарственная и лучевая терапия.

Интересный факт, что лишь в одном исследовании [14] авторы сообщили, что органосохраняющее лечение может быть выполнено у мутированных больных, однако надо учитывать их психоэмоциональное состояние, поскольку женщина знает, что относится к группе с повышенным риском развития как РМЖ, так и рака яичников. Авторами также рекомендовано выполнение МРТ молочных желез для последующего динамического контроля.

В крупном систематическом обзоре на аналогичную тему под руководством Antonis Valachis [15] проанализировано 755 источников, из которых для анализа отобрано 23. Авторы поставили ряд важных вопросов: что лучше, органосохраняющее лечение или мастэктомия у больных РМЖ и носительниц мутаций; какие преимущества у двусторонней профилактической мастэктомии; что можно отнести к факторам риска в выборе более агрессивного метода хирургического лечения? Этот мета-анализ показывает онкологическую безопасность органосохраня-

щего лечения у пациенток с наличием мутации в гене *BRCA1/2* и выделяет потенциальные факторы риска, которые могут привести к развитию ипсилатерального рецидива. Для его снижения авторы рекомендуют назначение адъювантной полихимиотерапии, гормональной терапии, лучевой терапии и выполнение профилактической овариэктомии. К тому же следует как фактор риска рассматривать молодой возраст больных РМЖ.

Риск возникновения РМЖ при носительстве мутации в гене *CHEK2* вызывает много вопросов. Существуют исследования доказывающие, что при носительстве такой мутации у женщины риск возрастает лишь на 1% и может быть аналогичен риску при наличии карциномы *in situ* [16]. В проведенном анализе на базе Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России [17] авторы выявили, что показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с носительством мутации гена *CHEK2* соотносятся с таким же риском развития рака, как и при спорадическом РМЖ. Риск развития рака контрлатеральной молочной железы в такой группе пациентов не превышает показатель для спорадического РМЖ и составляет 4,1 vs 4,8% соответственно. В связи с этим многие онкологи допускают выполнение органосохраняющих операций на молочной железе у больных с мутациями в гене *CHEK2* аналогично группе больных со спорадическим РМЖ.

Собственный опыт

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации ведется научно-исследовательский протокол, согласно которому у больных РМЖ, сопряженным с носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, выполняется мастэктомия, а также профилактическая мастэктомия с контрлатеральной стороны. В научный протокол помимо данной группы входит группа больных с наличием поражения ткани молочной железы, предшествующей развитию РМЖ и носительством мутации, а также группа женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом в сочетании с наличием мутации в генах. Всем этим группам больных выполняется двусторонняя мастэктомия с реконструкцией после консультации онколога, генетика и клинического психолога.

В связи с этим в настоящее время в отделении достаточно редко онкологи прибегают к вы-

полнению резекций у пациентов с развившемся РМЖ, сопряженным с носительством мутации. За период с 2013 по 2021 гг. выполнено 2 случая таких операций, сопряженных с носительством мутации в гене *BRCA1*. Средний период наблюдения составил 42 мес. В обоих случаях пациентки молодого возраста, ранняя стадия РМЖ, люминальный тип В, *her2/neu* — негативный согласно иммуногистохимической характеристике опухоли. В одном случае — пациентка без прогрессирования заболевания по настоящее время. Во втором случае возникло прогрессирование процесса через 48 мес с множественным метастатическим поражением костей скелета и легких. В настоящее время пациентка находится на смене линии гормональной терапии.

За период с 2013 по 2021 гг. выполнено 10 случаев органосохраняющих операций, сопряженных с носительством мутации в гене *CHEK2*. Средний период наблюдения составил 30 мес. У 8 пациенток прогрессирования заболевания не выявлено. В одном случае (IIA ст., люминальный А тип опухоли) через 25 мес отмечено прогрессирование заболевания (метастазирование в головной мозг и печень) и летальный исход. Во втором случае (I ст., нелюминальный, *her2/neu*-позитивный тип опухоли) через 48 мес прогрессирование заболевания — поражение головного мозга. В настоящее время пациентка на системном лекарственном лечении и облучении головного мозга.

Таким образом, пациентам с наличием мутации в гене *CHEK2* может быть выполнено органосохраняющее лечение, однако требуется большая выборка пациентов для формирования каких-либо выводов.

Клинический пример № 1. Пациентка С., 40 лет. Диагноз: ПММР: 1) Рак правой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0. Тройной негативный тип. Состояние после хирургического лечения в 2000 г. 2) Рак левой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0. Тройной негативный тип. Состояние после комплексного лечения в 2014–2015 гг. Носитель мутации гена *BRCA1*, *CHEK2*.

Из анамнеза известно, что у пациентки в 2000 г. по поводу рака правой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0 тройной негативный тип выполнена радикальная резекция молочной железы с последующей лучевой терапией (рис. 1, 2). Семейный анамнез не отягощен.

Далее пациентка проходила контрольное обследование, в 2014 г. установлен диагноз — рак левой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0, тройной негативный тип. Пациентке предложено выполнить генетическое исследование, по данным которого выявлено носительство мутации

гена *BRCA1* и гена *CHEK2*. Однако пациентка от выполнения двусторонней мастэктомии отказалась. В 2014–2015 гг. выполнено комплексное лечение (резекция левой молочной железы, лучевая терапия). В настоящее время пациентка без рецидива и прогрессирования заболевания и удовлетворена эстетическим результатом (рис. 3).



Рис. 1. Фото пациентки С. до первой операции



Рис. 2. Фото пациентки С. после первой операции и лучевой терапии



Рис. 3. Фото пациентки С. после комплексного лечения в 2015 г.



Рис. 4. Фото пациентки Д.
а — до операции; б — после подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом;
в — после профилактической подкожной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом

Клинический пример № 2. Пациентка Д., 30 лет. Диагноз: Рак левой молочной железы IIВ ст. сT2N0M0G3, усT1aN0M0PR, урT0N0M0, люминальный тип — В, Her2-негативный. Носитель мутации *BRCA1*. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического лечения от 11.08.2021 г.

Из анамнеза известно, что у пациентки после лактации в 2021 г. выявлено новообразование в левой молочной железе. Обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для дальнейшего обследования и лечения. Установлен диагноз рак левой молочной железы IIВ ст. сT2N0M0G3., люминальный тип — В, Her2-негативный. Носитель мутации *BRCA1*. В семье у бабушки РМЖ. На первом этапе комплексного лечения пациентке выполнена неoadъювантная полихимиотерапия с положительной динамикой. Далее, учитывая РМЖ, возникший на фоне лактации, молодой возраст, а также отягощенный семейный анамнез, пациентке выполнена подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом, БСЛУ, профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом (рис. 4, а–в).

В настоящее время пациентка без рецидива и прогрессирования заболевания и удовлетворена эстетическим результатом больше, чем до операции.

Заключение

На сегодняшний день успехи системной лекарственной терапии при РМЖ демонстрируют высокую эффективность, в связи с чем появилась возможность все чаще использовать органосохраняющее лечение у таких пациентов. Однако, больные с генетически ассоциированным раком представляют собой отдельную клиническую группу, в лечении которых должен быть учтен

ряд других важных факторов, имеющих прогностическое значение. К таким факторам можно отнести возраст, стадию заболевания, размер молочных желез, прогностически неблагоприятные по иммуногистохимической характеристике опухоли молочной железы, наследственность, согласие пациентки и ее психоэмоциональная составляющая, а также возможность выполнения в качестве последующего скрининга МРТ молочных желез. Хирург-онколог должен также предупреждать пациентку о возможных рисках осложнений, связанных с реконструктивно-пластическими операциями, при отказе пациентки от выполнения резекции молочной железы. Внимательный сбор анамнеза пациентки, ее личное желание, ее страхи, наследственные факторы, тщательное предоперационное обследование также помогут правильно выбрать объем операции у пациенток с ранним РМЖ и носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*.

Вклад авторов:

Онофрийчук И.М. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Зикиряходжаев А.Д. — руководитель научного проекта;
Сарибекян Э.К. — соруководитель научного проекта;
Трегубова А.В. — получение данных для анализа;
Запиров Г.М. — анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации американского общества онкологов (NCCN) лечения злокачественных новообразований в 2021 г. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology] Доступно по: <https://www.nccn.org>
2. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09. [Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. Malignant Tumors // Practical Guidelines RUSSCO. 2021; 11. 09 (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации по диагностике// Р и лечению опухолей (взрослые) АОР, 2021. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/>
4. Клинические рекомендации европейского общества онкологов (ESMO) лечения злокачественных новообразований в 2021 г. [Prevention and screening in brca mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: esmo clinical practice guidelines] Доступно по: <https://www.esmo.org/>
5. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В. и др. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака // Вопросы онкологии. 2017;63(2):190–198. [Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V. et al. Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention // Voprosy oncologii. 2017;63(2):190–198. (In Russ.)]
6. McGuire V, Felberg A, Mills M et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations // American Journal of Epidemiology. 2004;160(7):613–618.
7. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // J Clin Oncol. 2004;22:2328–2335.
8. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // British journal of cancer. 2011;104(9):1384–1392.
9. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis // BMJ (Clinical research ed.). 2014;348:226.
10. Nasim Mavaddat, Susan Peock et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE // J Natl Cancer Inst;2013;105:812–822.
11. Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk // Am J Hum Genet. 2020 Nov 5;107(5):837–848. doi:10.1016/j.ajhg.2020.09.001
12. Pierce LP, 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(16):2437–43. doi:10.1200/JCO.2005.02.7888
13. Co M, Liu T, Leung J et al. Breast Conserving. Surgery in BRCA mutation carriers — A Systematic Review, Clinical Breast Cancer. 2019. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.014>
14. Trimboli RM, Schiafno S, Sardanelli F. In BRCA mutation carriers breast conserving surgery may not be the best choice // Breast Cancer Res Treat. 2019;178(1):245–246. doi:10.1007/s10549-019-05373-y
15. Antonis Valachis, Andreas D, Nearchou, Pehr Lind. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res Treat. 2014;144(3):443–55. doi:10.1007/s10549-014-2890-1
16. Desmond A, Kurian AV, Gabree M et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment // JAMA Oncol. 2015;1(7):943–951.
17. Солодкий В.А., Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А. и др. CHEK2-ассоциированный рак молочной железы // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики. 2019;19(2):40–51. [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A. et al. CHEK2-mutation associated breast cancer // Vestnik rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii. 2019;19(2):40–51 (In Russ.)]

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

*I.M. Onofriychuk^{1,2}, A.D. Zikiryahodzhaev^{1,2},
E.K. Saribekyan¹, A.V. Tregubova¹, G.M. Zapirov²*

Breast conserving surgery in BRCA1, BRCA2, CHEK2- mutation associated breast cancer

¹ P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Nowadays, the success of chemotherapy for breast cancer demonstrates high sensitivity and effectiveness, and therefore it has become possible to increasingly use breast conserving surgery treatment. Genetically associated breast cancer patients it is a separate clinical group, the treatment of which should take into account the carriage of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2 genes. Until now, the possibility of breast conserving surgery in such patients remains debatable. After all, we often talk in such patients not only about the need to perform a mastectomy, but also about a prophylactic mastectomy from the contralateral side to minimize the risks of cancer. Is it acceptable to perform breast conserving treatment in such patients? This article analyzes the experience of well-known foreign oncologists, as well as analyzes their own experience of the Department of Oncology and Radiology RUDN University, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Key words: breast cancer, hereditary cancer, mutation, gene BRCA1, gene BRCA2, gene CHEK2