

Наследственные опухолевые синдромы

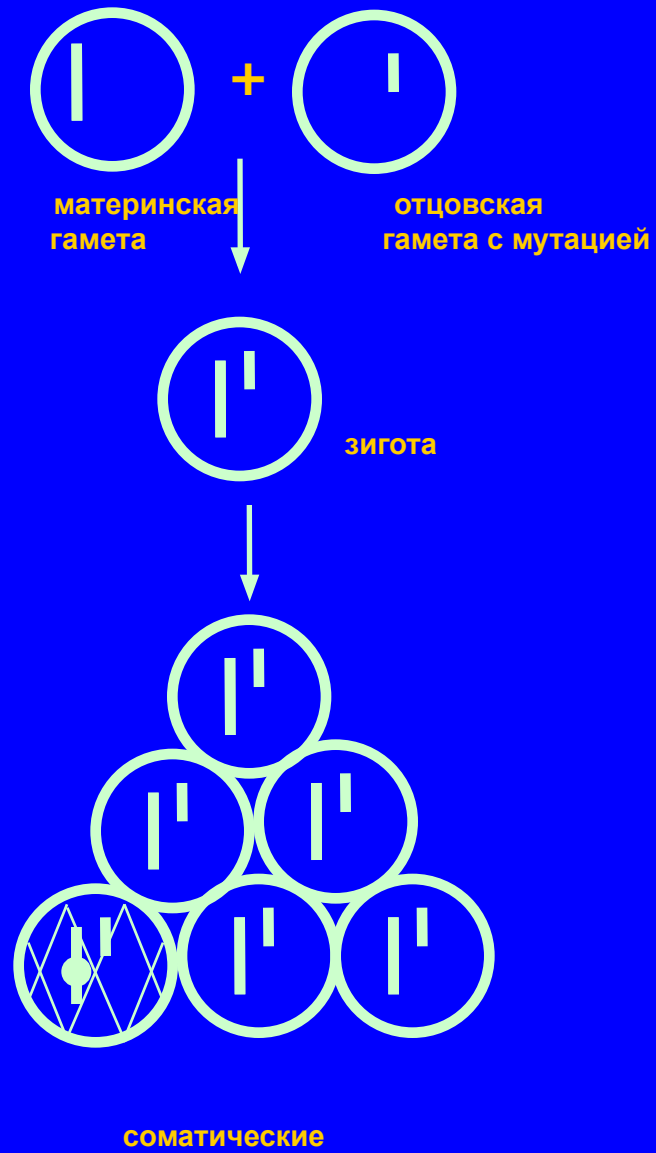
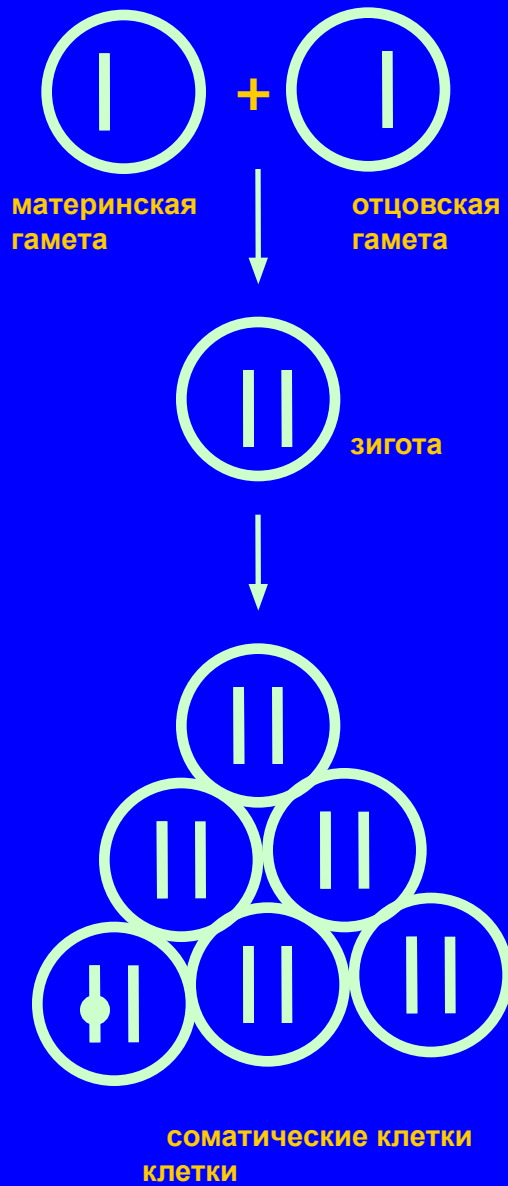
**Наследственный рак
молочной железы
(наследственный рак
молочной железы / яичника)**

Наследственные раковые синдромы

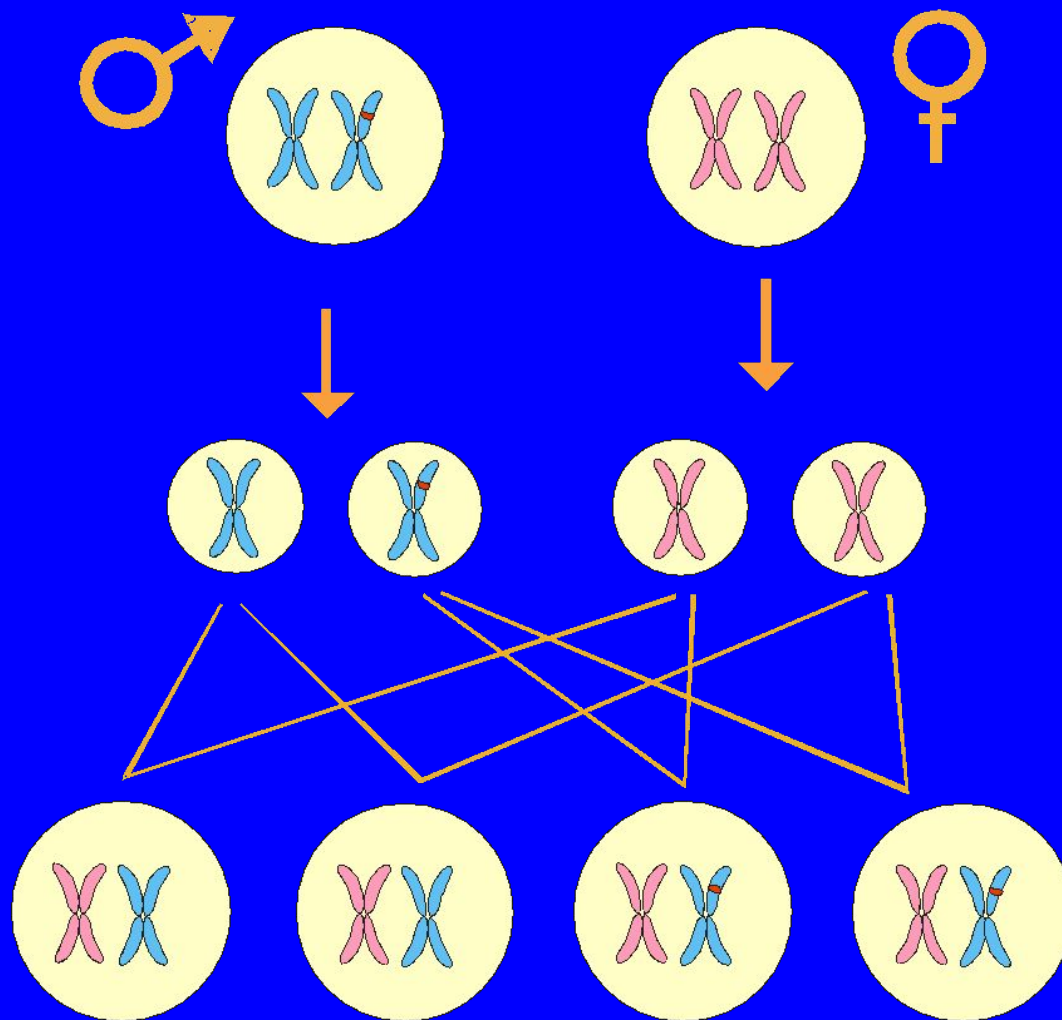
- Заметный объект медицинской генетики (значительно чаще «классических» наследственных заболеваний)
- В отличие от многих других наследственных заболеваний, поддаются лечению!
- Рак молочной железы/яичников; толстой кишки/эндометрия; щитовидной железы

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

- САМАЯ РАСПРОСТРАНЁННАЯ
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ
(> 1% ПОПУЛЯЦИИ)
- ФАТАЛЬНО ВЫСОКАЯ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ОПУХОЛЯМ
- НАИБОЛЕЕ ЧАСТО: **РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ / ЯИЧНИКОВ; РАК ТОЛСТОЙ
КИШКИ / ЭНДОМЕТРИЯ; ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**



Принцип передачи доминантной мутации от гетерозиготы



Affected
Father



Normal
Mother



Affected
Female Child



Normal
Male Child



Affected
Male Child



Normal
Female Child



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

- НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНАМНЕЗ
- МОЛОДОЙ ВОЗРАСТ
- ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

- ПАЦИЕНТЫ: РИСК ВТОРОЙ ОПУХОЛИ,
МОДИФИКАЦИЯ ПЛАНА ЛЕЧЕНИЯ
- ЗДОРОВЫЕ РОДСТВЕННИКИ ПАЦИЕНТОВ:
РИСК ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

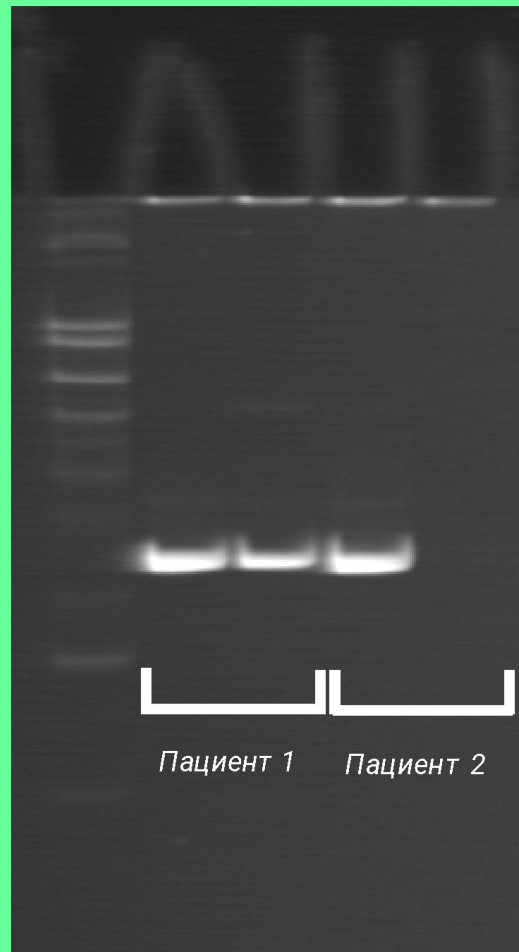
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РМЖ / РЯ

- 5-10% ВСЕХ ПАЦИЕНТОК с РМЖ, 20-25% ПАЦИЕНТОК с РЯ
- Гены репарации ДНК (BRCA1, BRCA2):
пенетрантность > 85% (фатальные!)
- В России: + CHEK2, NBS1 (но пенетрантность ниже)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РМЖ / РЯ в РОССИИ

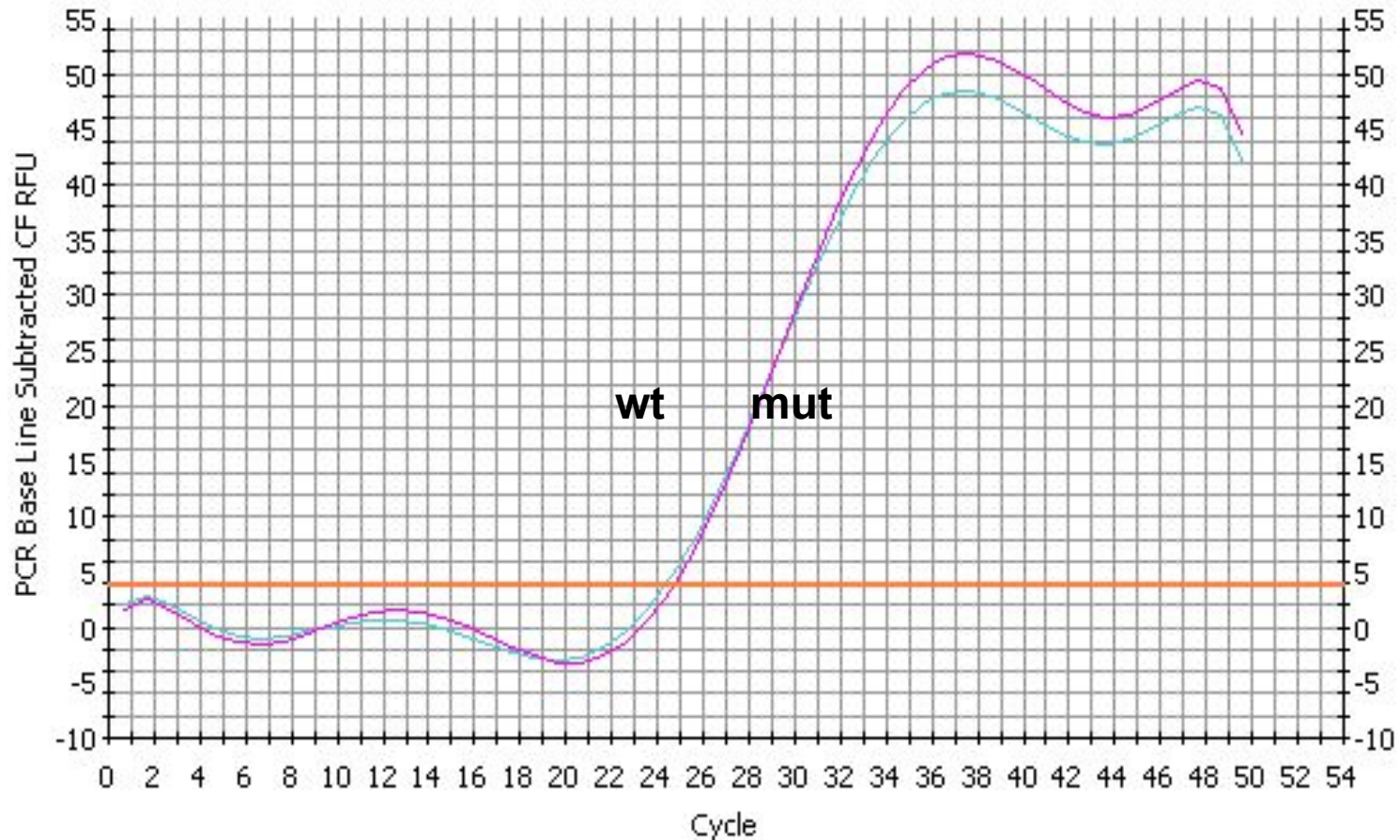
- Удивительная гомогенность мутаций (BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA; почти нет мутаций BRCA2)
- Дополнительные гены для РМЖ (CHEK2, NBS1)
- Доступность лабораторной диагностики (?)

Аллель-специфическая ПЦР: мутация *BRCA1* 5382insC



~0% в популяции
3.7% РМЖ
10% «наследственного» РМЖ

ПЦР в режиме реального времени



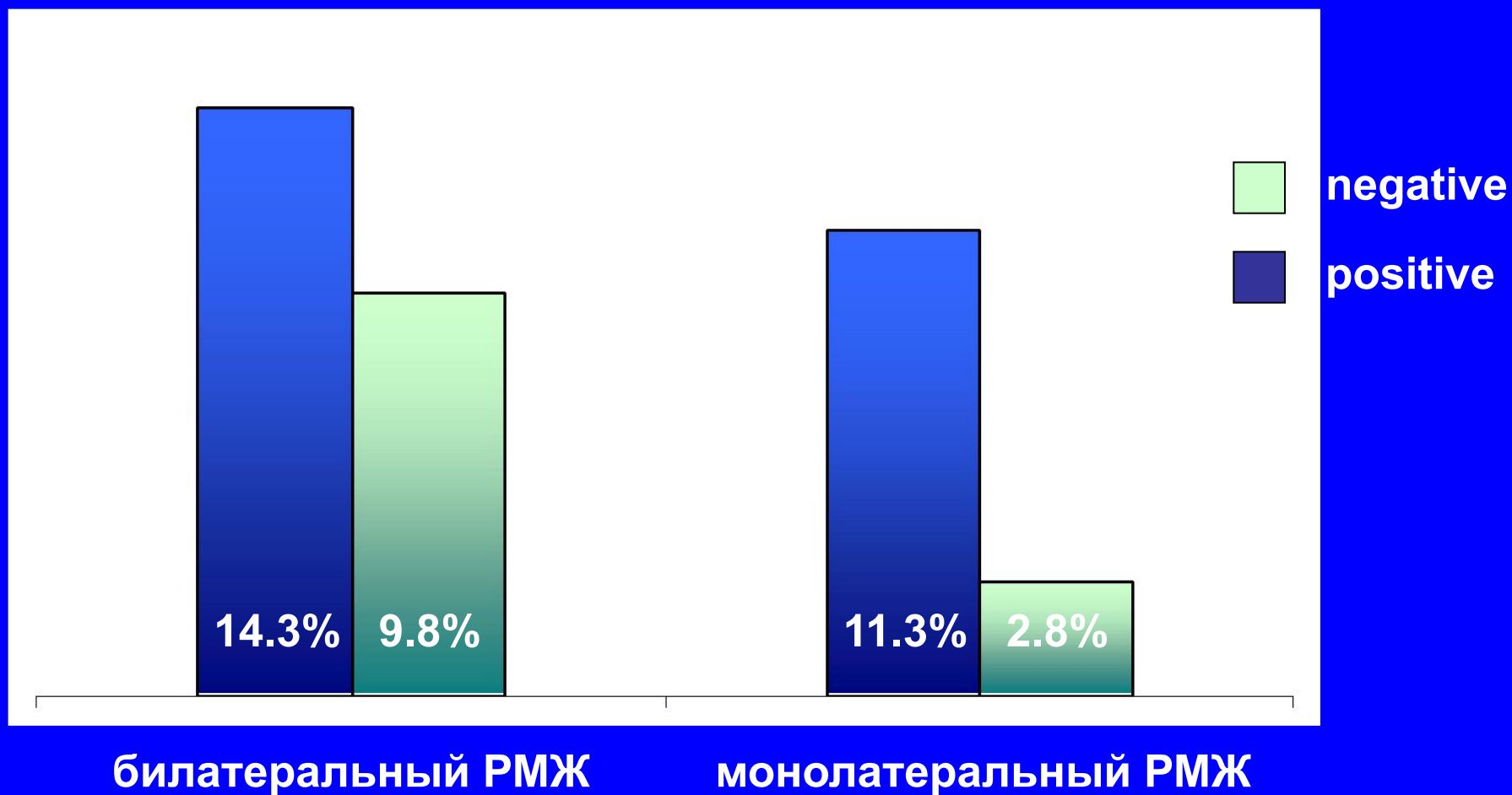
Heterozygous carrier of BRCA1 5382insC mutation. $\Delta C_t = 0.5$
(threshold cycles: 24.4 and 24.9, respectively).

BRCA1, 5382insC

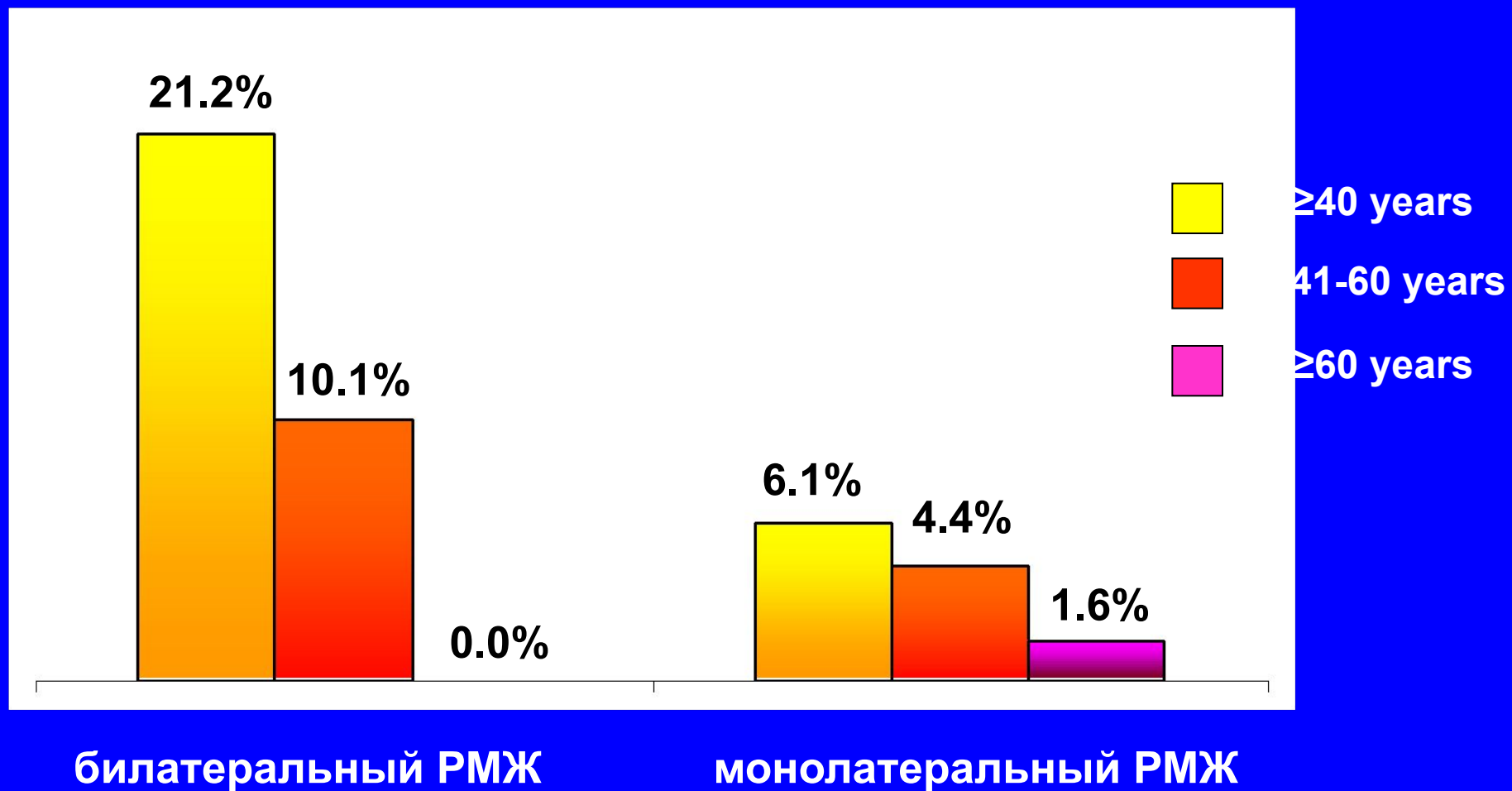
Обследовано 1823 женщины

- БРМЖ: 15/144 (10.4%)
- РМЖ: 32/857 (3.7%) (РМЖ у сестры или матери: 11.3%; \leq 40 лет: 6.3%)
- Здоровые женщины среднего возраста: 0/478 (0%)
- Пожилые онкологически здоровые женщины: 0/344 (0%)

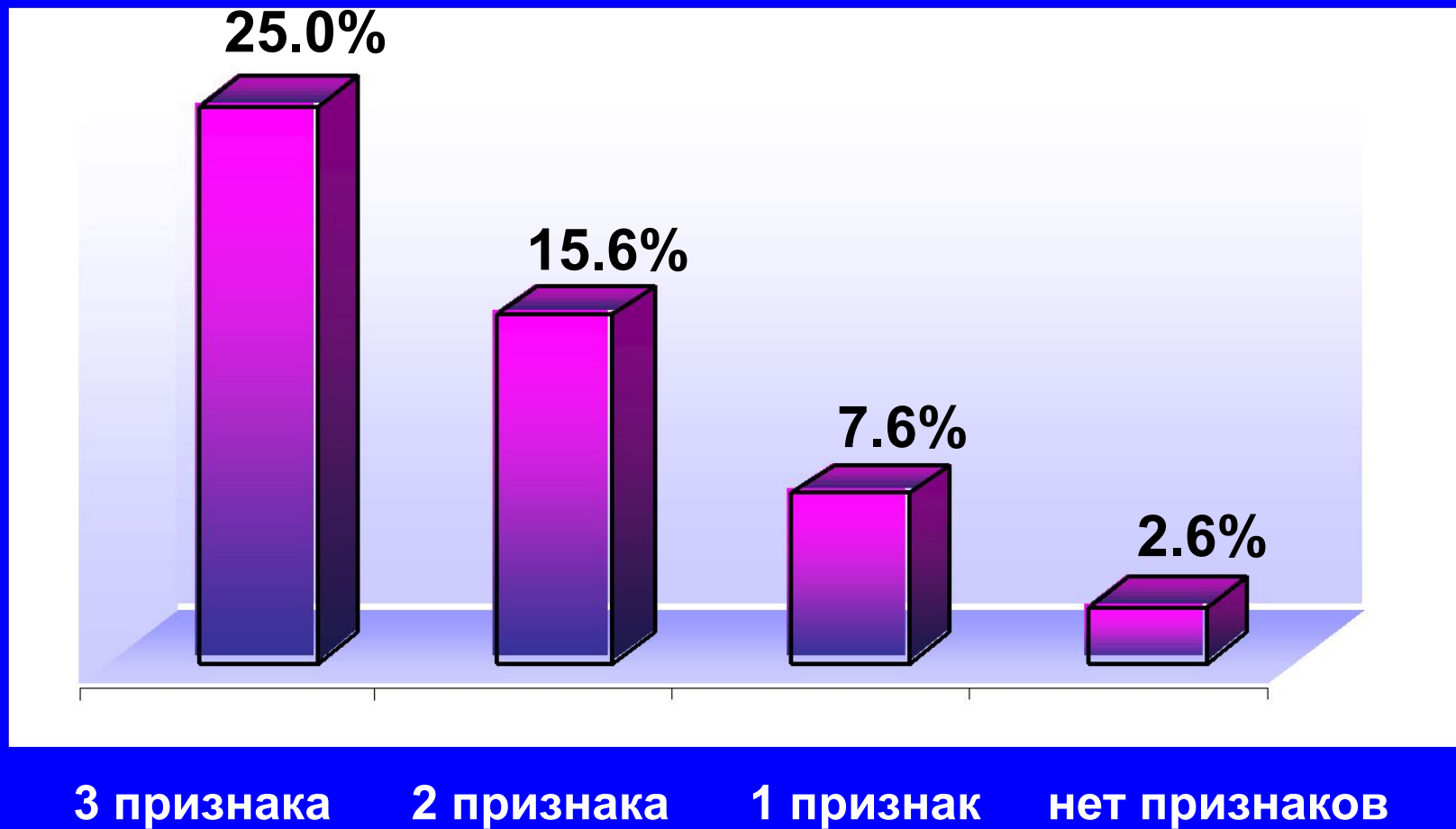
BRCA1 5382insC и семейный анамнез (PMЖ или РЯ у матери или сестры)



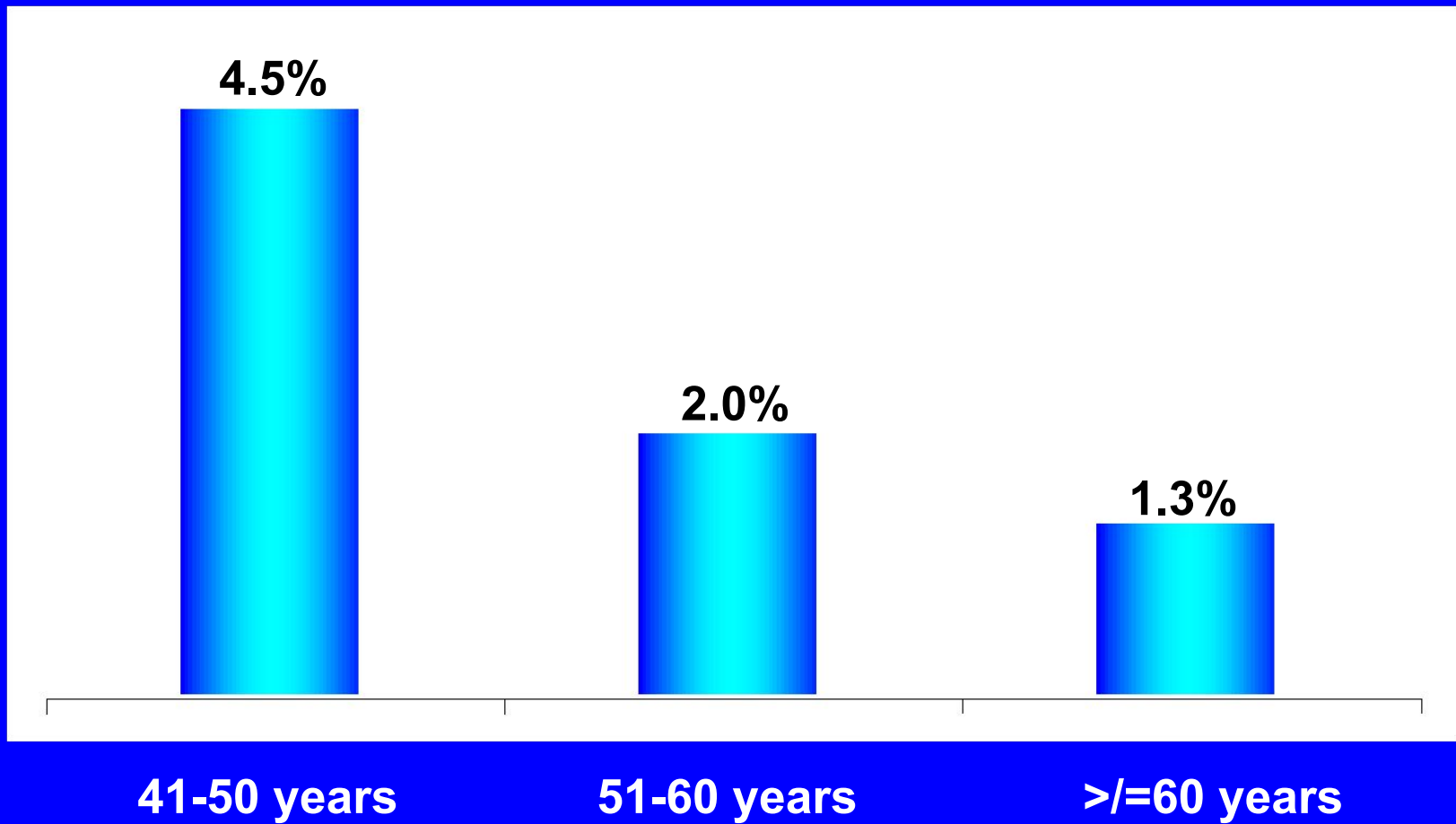
BRCA1 5382insC и возраст пациенток



Количество клинических признаков семейного РМЖ и вероятность обнаружения BRCA1 5382insC мутации



Встречаемость BRCA1 5382insC мутаций у больных РМЖ без явных клинических признаков наследственного характера заболевания



СНЕК2, 1100delC

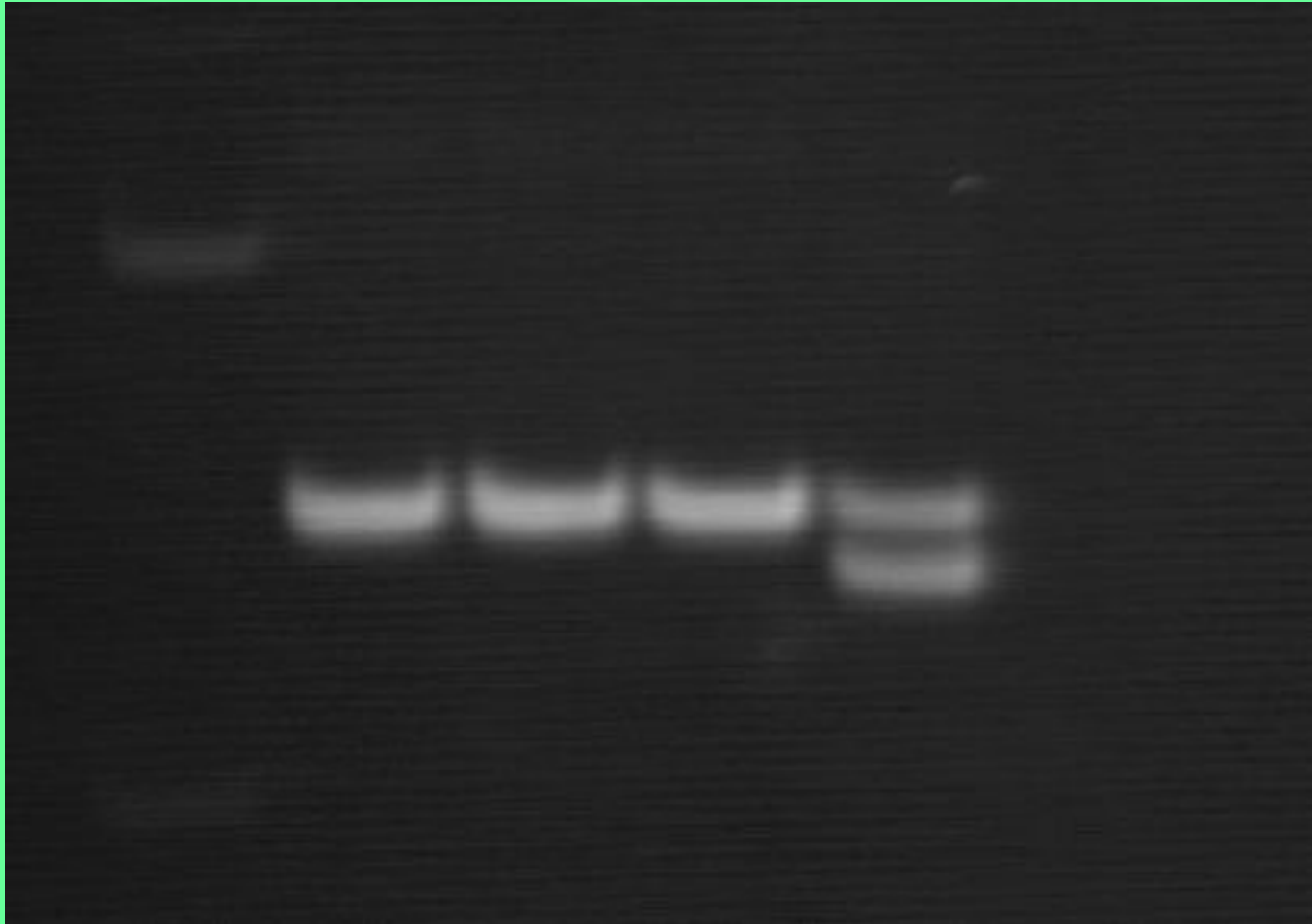
Обследовано 1636 женщин

- БРМЖ: 8/155 (5.2%)
- РМЖ: 14/660 (2.1%)
- Здоровые женщины среднего возраста: 1/448 (0.2%)
- Пожилые онкологически здоровые женщины: 0/373 (0%)

NBS1 657del5

- Nijmegen breakage syndrome
- Ген репарации ДНК
- Гомозиготы: тяжелейший иммунодефицит
- 0.5% славян являются носителями мутации

Делеция гена NBS1



0.5% популяци, 1-2% (наследственного) РМЖ

NBS1 657del5

- 2/173 БРМЖ (1.16%)
- 5/700 монолатеральных РМЖ (0.71%)
- 2/348 доноров среднего возраста (0.57%)
- 0/348 пожилых онкологически-здоровых женщин (0%)

BRCA1-ассоциированный РМЖ

- ТАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ
- РИСК ВТОРОЙ ОПУХОЛИ

BRCA1-ассоциированный РМЖ

- **Чувствительность к препаратам платины (Gorski et al., 2008: неоадьювантная монотерапия цисплатином - 9/10 полный морфологический ответ!!!)**
- **Очень убедительные предклинические данные!!!**

BRCA1-ассоциированный РМЖ

- Плохие результаты таксан-содержащих схем (2 независимых публикации)
- Убедительные предклинические данные (таксаны поражают только клетки с интактным BRCA1)
- Согласуется с (единичными) собственными наблюдениями
- Хороший эффект антрациклинов (но не в сочетании с таксанами!!!)

BRCA1-ассоциированный РМЖ

- Часто у молодых женщин
- Отказ от органосохраняющих операций

Рак яичника

- ~20% всех (!!!) пациенток
- В отличие от РМЖ, нет ассоциации с молодым возрастом, семейным анамнезом, первично-множественным характером опухолевого процесса
- Только BRCA1

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РМЖ / РЯ

- ВЗРОСЛЫЕ РОДСТВЕННИЦЫ –
ИНФОРМИРОВАНИЕ, ДНК-диагностика ?
- МОНИТОРИНГ ?
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ?
- МУЖЧИН ОБСЛЕДОВАТЬ НЕ НАДО

Мониторинг

- После 25-30 лет или после первой опухоли...
- Молочная железа, яичники
- Интервал – под ответственность врача (не реже 1 раза в год)
- Метод ... (низкая эффективность маммографии: предлагается МРТ!!!)
- Самообследование молочных желёз после 18 лет (?)
- Яичники: УЗИ, СА-125
- Значительное количество женщин всё равно погибли от РМЖ/РЯ !!!

Профилактические операции

- Мотивация: недостаточная эффективность мониторинга
- Стандарт медицины во всех развитых странах (Европа, США, Канада, Австралия, ..)
- Почти «панацея» (но бывают опухоли в остаточных клетках)
- Мастэктомия/протезирование: после 30-35 лет; технические трудности, риск осложнений, ущерб для качества жизни ит.д.
- Овариэктомия: после менопаузы / 40 лет считается абсолютно оправданной мерой

Химиопрофилактика

- Не существует средств с доказанным эффектом
- Нет рекомендаций по стилю жизни

BRCA-диагностика: собственный опыт

- **50% носительниц не имеют наследственного анамнеза**
- **5-7% больных РМЖ, 20% (!) больных РЯ**
- **Примерно 300 пациенток с BRCA-мутациями, но лишь ~10% приводят родственниц**
- **Психологические риски генетического консультирования преувеличены**

BRCA-диагностика: собственный опыт

- Как правило, игнорируется врачами
- Врачи (даже маммологи) ошибочно полагают, что BRCA-диагностика пока остаётся экспериментальной областью медицины
- Психологические риски генетического консультирования преувеличены
- Проблема профилактических операций игнорируется или извращается

ДНК-диагностика

- **Материал: кровь**
- **Консервант: ЭДТА**
- **Забор в любое время, независимо от приёма пищи**
- **Хранение: месяц при комнатной температуре или вечно в замороженном виде**
- **Можно не кровь, а парафиновые блоки**

Этические аспекты

- Проблема преувеличена...
- Впервые массовая диагностика взрослых людей
- Проблема страховой медицины
- Особенности врачебной тайны (соблюдаются права «первого» пациента) (?)
- Психическое здоровье обследуемых
- После 18 лет (?)

Показания к ДНК-диагностике

! Все (!) случаи РЯ (20-25%)

? Все (?) случаи РМЖ (5-6%)

! РМЖ: молодой возраст, билатеральность, семейный анамнез

! РМЖ: планирование органосохраняющей операции, планирование лекарственного лечения