

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СЫВОРОТОЧНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Рябчиков¹, И.А. Дудина², И.К. Воротников¹, Д.А. Денчик¹, А.С. Шушарин¹, Э.И. Абдуллаева²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Денис Анатольевич Рябчиков dr.denisr@mail.ru

В настоящее время маммография — основной скрининговый метод диагностики рака молочной железы (РМЖ); но процесс канцерогенеза начинается задолго до появления визуализируемого новообразования. Поэтому для успешной ранней диагностики РМЖ у населения необходим системный подход, который будет затрагивать все этапы развития опухоли. В статье на примере РМЖ — социально значимого заболевания — обсуждаются перспективы интеграции недавних научных достижений онкогенетики и протеомики со стандартными методами. Рассмотрены возможности применения генетических исследований, сывороточных онкомаркеров и лучевых методов при ранней диагностике РМЖ, а также представлены потенциальные варианты, которые могут быть использованы при ведении таких пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, ранняя диагностика, онкомаркеры, скрининг, профилактика

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-14-22

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF GENETIC AND SERUM ONCOMARKERS IN EARLY DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER

D.A. Ryabchikov¹, I.A. Dudina², I.K. Vorotnikov¹, D.A. Denchik¹, A.S. Shusharin¹, E.I. Abdullaeva²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Sechenov University, Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Currently, mammography is the main screening method for diagnosing breast cancer (BC); but the process of carcinogenesis begins long before the appearance of a visualized tumor. For successful early diagnosis of breast cancer, a systematic approach is required, that includes all stages of tumor development. On the example of BC we consider the possibilities of integrating the recent scientific achievements of oncogenetics and proteomics with standard methods. In this article we investigate the possibilities of using genetic research, serum cancer markers and radiation methods for early diagnosis of BC. This article also presents potential options for managing high-risk development of this disease.

Key words: breast cancer, early diagnosis, oncomarkers, screening, prevention

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место по заболеваемости и смертности в структуре онкопатологий у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется более 1,4 млн впервые выявленных случаев рака данной локализации; в России в 2016 г. было зафиксировано 87,1 случая впервые выявленного РМЖ на 100 000 женского населения [1]. Наиболее высокий процент летальности отмечается у пациентов с III и IV стадиями РМЖ, но и при ранних стадиях проблема прогрессирования и, как следствие,

высокой смертности актуальна [2]. Как правило, женщины узнают о своем диагнозе после проведенной маммографии на приеме у врача, к которому обращаются с жалобами на обнаружение уплотнения при самообследовании. Увеличение заболеваемости, омоложение, семейность — угрожающие тенденции последнего десятилетия. Считается, что контролировать (уменьшать) рост РМЖ невозможно, поэтому повышение эффективности ранней диагностики — важнейший и начальный этап преодоления проблемы высокой смертности, что и определяет в большинстве случаев благоприятный прогноз.

В последние десятилетия для пациентов с онкологическими заболеваниями разрабатываются персонализированные подходы к лечению. После окончания проекта «Геном человека» в 2003 г. стало ясно, что популяционный подход к лечению заболеваний, особенно онкологических, часто бывает неэффективным ввиду большого разнообразия геномных, протеомных, транскриптомных вариантов среди пациентов. Персонализированная медицина предлагает совершенно новый подход, основанный на индивидуальных характеристиках каждого человека. Несмотря на распространенное мнение о заведомо высокой стоимости необходимого оборудования и сложности технологий, доказано, что в конечном счете использование персонализированного подхода ведет к существенной экономии расходов на медицинскую помощь (при правильно поставленном диагнозе и соответствующем выборе тактики лечения затраты резко сокращаются) [3]. Но такой подход работает только на больших группах пациентов, что требует введения новых технологий в повседневную практику.

Ученые всего мира сходятся во мнении, что не существует единого эффективного метода диагностики, онкомаркера при РМЖ, как, например, простатический специфический антиген при раке предстательной железы. Поэтому для успешной ранней диагностики РМЖ у населения необходим системный подход, включающий как выявление пациентов на доклинической стадии, так и определение групп высокого риска развития этой патологии в будущем. В данной статье на примере РМЖ — социально значимого заболевания — обсуждаются перспективы интеграции недавних научных достижений онкогенетики и протеомики со стандартными методами. Рассмотрены возможности применения генетических исследований, сывороточных онкомаркеров и лучевых методов при ранней диагностике РМЖ.

Генетическое тестирование и консультация

Все случаи РМЖ по этиологии можно разделить на 3 группы: спорадические (70–75 %), наследственно обусловленные (5–10 %) и семейные (15–20 %) [4]. Таким образом, пациенты с наследственной или семейной формой РМЖ встречаются в 20–30 % случаев. Генетическое тестирование и консультация направлены именно на выявление этой группы больных, так как на сегодняшний день проведено большое количество исследований и детерминированы некоторые гены, обуславливающие предрасположенность к развитию РМЖ.

Последние 20 лет изучение генетических аспектов РМЖ в большей части было направлено на анализ *BRCA1*- и *BRCA2*-мутаций. Поэтому касательно *BRCA*-ассоциированного РМЖ научное сообщество

имеет достаточно большое количество систематизированной информации. Но только 20–30 % случаев наследственно обусловленного и семейного РМЖ связано с *BRCA*-мутациями. Это составляет примерно 5–7 % из возможных 25 %, которые можно идентифицировать методами генетического тестирования и консультации [4]. Но существуют и другие гены, клинически значимые мутации в которых определяют риски развития РМЖ и прогноз при наличии этого новообразования [5–8]. Наиболее перспективными генами являются: *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN* и, конечно, *BRCA1* и *BRCA2*. Исследуемые гены можно разделить на 2 группы: высокопенетрантные (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*) и умеренно-пенетрантные (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*). Рассмотрим роль каждого гена в развитии РМЖ и проведем стратификацию рисков.

Еще в 1994 г. было установлено, что семейные случаи РМЖ связаны с мутациями гена — супрессора опухоли *BRCA1* (*BR*east *C*ancer *1*), нормальный продукт которого отвечает за репарацию поврежденной ДНК. Аналогичная функция годом позже была обнаружена и у гена *BRCA2* (*BR*east *C*ancer *2*). Также известно, что белковый продукт гена *BRCA1* участвует в созревании, дифференцировке, трансформации стволовой клетки в эстрогенпозитивную [9]. Поэтому *BRCA*-ассоциированный РМЖ часто является трижды негативным и отличается более агрессивным течением, нетипичной метастатической картиной, отсутствием целенаправленной терапии в сравнении с остальными молекулярными типами РМЖ [10]. Распространенность *BRCA1* колеблется от 1:500 до 1:1000, *BRCA2* — от 1:250 до 1:500 и различается в зависимости от исследуемой этнической группы (например, в популяции евреев-ашкенази частота мутаций составляет 1/40). *BRCA1* и *BRCA2* — высокопенетрантные гены, поэтому риск развития РМЖ в раннем возрасте (до 40 лет) намного выше и далее постоянно увеличивается (до 74–87 % к 80 годам) [11, 12]. Для сравнения, риск развития РМЖ в 50 лет без *BRCA*-мутаций — 5 %, при наличии одной из клинически значимых мутаций в этих генах — почти 50 % (рис. 1).

P53 — ключевой белок — супрессор опухолевого роста, кодируемый геном *TP53*. В 50 % случаев рака любой локализации встречаются мутации этого гена, но их значение в большинстве случаев однозначно не определено [14]. При анализе мутации *TP53* важно определить ее этиологию — генеративная или соматическая.

Синдром Ли–Фраумени, обусловленный генеративной мутацией, клинически характеризуется высокой частотой появления различных типов опухолей в раннем возрасте (саркомы мягких тканей, РМЖ, остеогенные саркомы, опухоли головного мозга и надпочечников). Он имеет аутосомно-доминантный тип

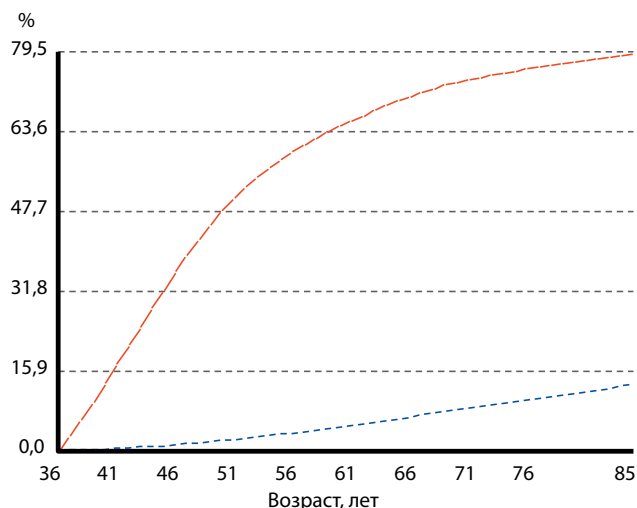


Рис. 1. Риск развития РМЖ при диком типе гена *BRCA* (синий пунктир) и при его мутациях (красный пунктир) (адаптировано из [13])

наследования и высокую пенетрантность: у 26–53 % пациенток обнаруживается РМЖ до 45 лет [6]. РМЖ при синдроме Ли–Фраумени — самая часто встречающаяся опухоль у женщин в возрасте от 20 до 40 лет [15, 16]. Риск развития РМЖ до 40 лет, по разным оценкам, при этом синдроме выше в 18–25 раз. Тем не менее общий вклад генеративных мутаций *TP53* в развитие РМЖ среди всех пациентов ничтожно мал, а при ранних случаях (до 40 лет) распространенность РМЖ, обусловленного синдромом Ли–Фраумени, составляет не более 0,5–3,0 % [6, 17]. По другим данным, генеративная мутация *TP53* (синдром Ли–Фраумени/критерий Chompret) может способствовать развитию до 17 % всех семейных случаев РМЖ [18].

Соматические мутации *TP53* обнаруживаются в 20–60 % случаев РМЖ [5, 6, 19–21], потеря гетерозиготности — в 30–42 % [19]. В эпоху геномного секвенирования роль соматических мутаций *TP53* была пересмотрена. Более 20 % мутаций происходит за пределами ДНК-связывающего домена, поэтому их влияние на канцерогенез маловероятно [22]. Наиболее изучена прогностическая роль соматических мутаций [20, 23, 24]. В случае выявления мутации *TP53* в обязательном порядке должен быть увеличен объем диагностических тестов.

PTEN-мутация также связана с высоким риском развития РМЖ. Существует множество вариантов клинически значимых генеративных мутаций в этом гене, некоторые из которых объединены в синдромы. Синдром Коудена является редким (1:1 000 000) ауто-сомно-доминантным заболеванием. Он характеризуется множественным образованием гамартром, а также высокой частотой развития РМЖ, рака эндометрия матки и щитовидной железы (рис. 2) [5]. Также при мутации в этом гене возникают поражения слизистых

оболочек и кожи, пороки щитовидной железы, фиброзно-кистозная мастопатия, гамартмы желудочно-кишечного тракта. При наличии *PTEN*-мутации вероятность появления РМЖ в течение жизни достигает 67–85 % [24, 25].

Зародышевые и соматические мутации гена *PTEN* при спорадических случаях РМЖ редки [6, 21]. Потеря гетерозиготности в локусе *PTEN* встречается в 11–41 % спорадических случаев РМЖ [6], но роль этих изменений не установлена [6, 19].

PALB2-мутация ассоциирована с повышенным риском развития РМЖ и опухолей поджелудочной железы. Среди всех вышеперечисленных мутаций ее роль была обнаружена сравнительно недавно — в 2007 г., поэтому информация о распространенности *PALB2*-мутации и риске развития РМЖ неоднозначна. В связи с этим необходимо отнести данный ген к умеренно-пенетрантным, хотя некоторые исследователи сравнивают пенетрантность *PALB2* с *BRCA2* [27]. Интересно отметить, что белковый продукт гена *BRCA2* является связывающимся партнером для белка гена *PALB2* [28].

Большинство исследований указывают, что риск развития РМЖ в 2–6 раз выше при наличии мутации в гене *PALB2* [29]. По другим данным, риск РМЖ для женщин — носителей мутации *PALB2* по сравнению с населением в целом в 8–9 раз выше среди лиц моложе 40 лет, в 6–8 раз — среди женщин от 40 до 60 лет и в 5 раз — после 60 лет [30]. Абсолютный риск РМЖ для носителей *PALB2*-мутаций в 70 лет составляет 33 %, а при отягощенном семейном онкологическом анамнезе (2 и более случая РМЖ до 50 лет) — 58 % (рис. 3) [30]. Последние исследования указывают на значительную роль гена *PALB2* для группы пациентов с наследственным *BRCA*-негативным РМЖ [31].

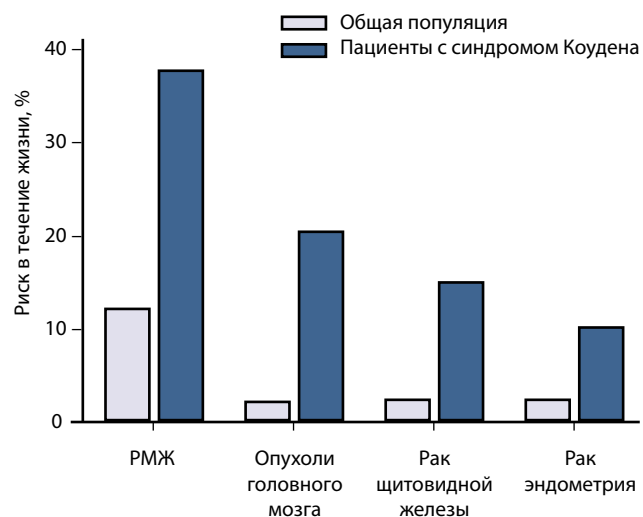


Рис. 2. Риски развития РМЖ и других онкологических заболеваний при синдроме Коудена в сравнении с общей популяцией (адаптировано из [26])

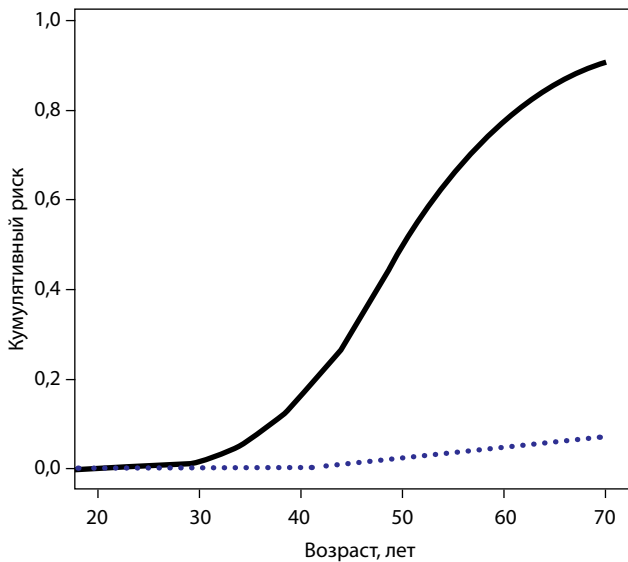


Рис. 3. Риск развития РМЖ при *PALB2*-мутации (сплошная линия) в сравнении с общей популяцией (пунктир) (адаптировано из [32])

При *CHEK2*-мутации риск развития РМЖ составляет 23–48 % [7]. Причем при наличии семейного онкологического анамнеза риск выше в 4–5 раз, а при его отсутствии – в 2–3 раза. Это подтверждает гипотезу, что пенетрантность *CHEK2*-мутаций в семьях высокого риска модифицируется другими генетическими нарушениями и/или факторами внешней среды [6, 9]. Среди семейных случаев РМЖ, не связанных с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*, распространенность *CHEK2*-мутации составляет от 4,9 до 11,4 % в зависимости от общего количества случаев РМЖ в семьях [6].

ATM-мутации, по разным оценкам, увеличивают риск развития РМЖ до 17–52 % (рис. 4). Носители гомозиготных или гетерозиготных мутаций в гене *ATM* страдают от редкого рецессивного заболевания – атаксии-телеангиэктазии, которое характеризуется мозжечковой атаксией, дилатацией кровеносных сосудов глаз и кожи, иммунодефицитом, а также повышенной восприимчивостью к онкологическим заболеваниям [33]. Причем у гетерозиготных носителей риск развития злокачественных новообразований выше, чем у гомозиготных [33].

Исследования спорадического и семейного РМЖ не смогли однозначно продемонстрировать повышенную распространенность генеративных *ATM*-мутаций по сравнению с контрольной группой. Последние данные указывают, что 2 % семейных случаев РМЖ связано с мутацией в этом гене, хотя точная частота ассоциации остается неизвестной [35, 36]. М. Fernet и соавт. высказали предположение, что существование 2 различных классов *ATM*-мутаций («усеченные» и миссенс) могло бы объяснить некоторые противоречивые данные [37].

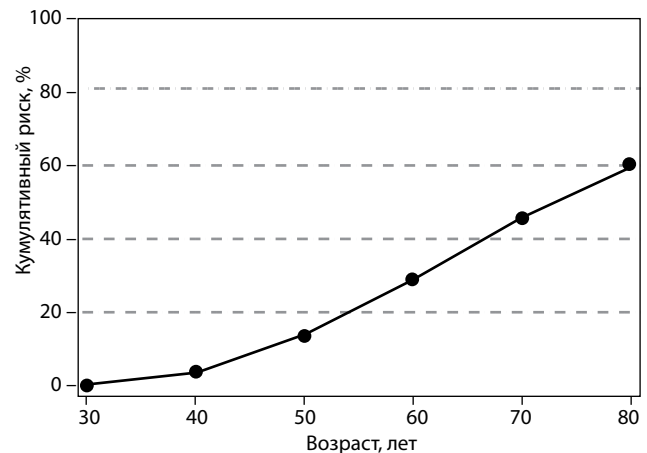


Рис. 4. Риск развития РМЖ при *ATM*-мутации (адаптировано из [34])

Таким образом, первый этап может быть направлен на выявление генеративных мутаций 7 генов, увеличивающих риск развития РМЖ преимущественно наследственной и семейной этиологии. Кроме того, следует выделить группу пациентов с соматическими мутациями при спорадическом РМЖ, которых также можно отдифференцировать. Поэтому проведение генетического исследования рекомендуется всем больным без исключения.

По оценкам анализируемой литературы, расширение панели генов в сравнении с исследованием только *BRCA1* и *BRCA2* позволит минимум в 2 раза увеличить число пациентов, у которых РМЖ будет диагностирован на ранней стадии.

Лица без выявленного РМЖ, но с положительными результатами генетического тестирования должны быть отнесены к группе высокого риска. Автоматически в нее попадают и женщины с отягощенным семейным онкологическим анамнезом (1 случай РМЖ/рака яичников в 1-й линии родства, 2 и более случаев РМЖ/рака яичников во 2-й и 3-й линиях родства) независимо от результатов генетического тестирования. Пациентки с признаками гиперплазии эпителия молочной железы также имеют повышенный риск развития РМЖ: в 4–5 раз при атипичной гиперплазии и в 2 раза при обычной [38].

Возможные подходы к уменьшению высоких рисков развития рака молочной железы

На сегодняшний день не существует специфических методов профилактики РМЖ. В качестве средств минимизации рисков изучаются возможности использования следующих стратегий.

1. *Терапевтический подход*: не существует общепринятых клинических рекомендаций по терапевтической профилактике РМЖ, поэтому во многих исследованиях в качестве превентивных агентов рассматриваются различные лекарственные средства как неселективной, так и таргетной направленности.

Опубликовано большое число исследований о пользе широко применяемых лекарственных препаратов в качестве средств профилактики РМЖ. Например, в 2011 г. был опубликован метаанализ, который показал, что долгосрочное потребление аспирина (в течение 5 лет и более) связано с 10 % снижением риска развития РМЖ [39]. Расширенное наблюдение продемонстрировало, что общая смертность от онкологических заболеваний примерно на 20 % ниже среди людей, регулярно принимающих аспирин [40]. По мнению авторов, такой эффект связан с неселективным ингибированием циклооксигеназы-2, которая гиперэкспрессируется при РМЖ [41]. Помимо аспирина в качестве профилактических средств рассматриваются препараты из группы ретиноидов, статинов, а также метформин [42].

Ингибиторы PARP — новый класс лекарственных средств, которые исследуются как перспективные препараты для целенаправленного лечения и профилактики трижды негативного РМЖ, особенно связанного с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями. Тем не менее информация об использовании ингибиторов PARP в качестве агентов профилактики ограничена [42]. Известно о доклинических результатах, демонстрирующих значительное замедление развития опухоли, причем при приеме малых доз препарата [43]. Отсутствие результатов клинических исследований не позволяет использовать ингибиторы PARP на практике, но в связи с огромным потенциалом они требуют особого внимания.

2. *Хирургический подход*: двухсторонняя подкожная мастэктомия с последующей маммопластикой снижает риск развития РМЖ на 90–95 %.

На сегодняшний день в России не существует единого стандарта хирургической профилактики РМЖ у женщин с высоким риском развития заболевания. Возможно выполнение превентивной мастэктомии при желании пациента и при наличии *BRCA*-мутации, но в анамнезе обязательно должен быть контралатеральный РМЖ. По рекомендациям American Cancer Society, лечебно-профилактическая операция показана при наличии мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциация American Society of Plastic Surgeons расширяет показания и для пациентов с мутациями в генах *PTEN* и *TP53*. National Comprehensive Cancer Network также рекомендует данный тип оперативного вмешательства при атипичной гиперплазии и диффузных микрокальцинатах.

Вопрос об использовании превентивной двухсторонней подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией в группе высокого риска при отсутствии РМЖ в анамнезе окончательно не решен. Несмотря на высокий риск развития заболевания и, как следствие, проведение комбинированного лечения, удаление ткани молочной железы при отсутствии злокачественного новообразования неправомерно.

Но за рубежом, несмотря на радикальность метода, с каждым годом количество женщин, выбирающих эту стратегию профилактики, возрастает. Профилактическая двухсторонняя овариэктомия также может быть рекомендована в особых случаях [44].

3. *Диагностический подход*: ежемесячное самообследование (не является эффективным методом ранней диагностики; не снижает показатели заболеваемости, но повышает выявляемость); ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография или магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с 35 лет 1 раз в год. При наследственных и семейных случаях заболевания необходимо рекомендовать обследование остальных членов семьи [33].

Лабораторные исследования сывороточных онкомаркеров

Классическим онкомаркером выбора при диагностике РМЖ является СА-15-3. Его чувствительность (Se) и специфичность (Sp) составляют 56–65 и 90–94 % соответственно [45]. На первый взгляд может показаться, что результаты благоприятные. Но в контексте скрининга РМЖ, где главная цель — выявить заболевание на начальных этапах в большой группе населения или определить факторы риска его развития, данный маркер совершенно неинформативен. Концентрация СА-15-3 прямо пропорциональна размеру опухоли, количеству вовлеченных лимфатических узлов, возрасту пациента. На ранней (I) стадии, при которой уже присутствует опухолевое образование, Se СА-15-3 составляет не более 10–13 % (рис. 5) [46–48]. Онкомаркер СА-15-3 может быть использован при мониторинге терапии, диагностике рецидивов, оценке прогноза, но результативный скрининг с ним невозможен.

СЕА и ТРА — альтернативные маркеры РМЖ. Se СЕА и ТРА равна 40–44 и 67 %, Sp — 95 и 82 %

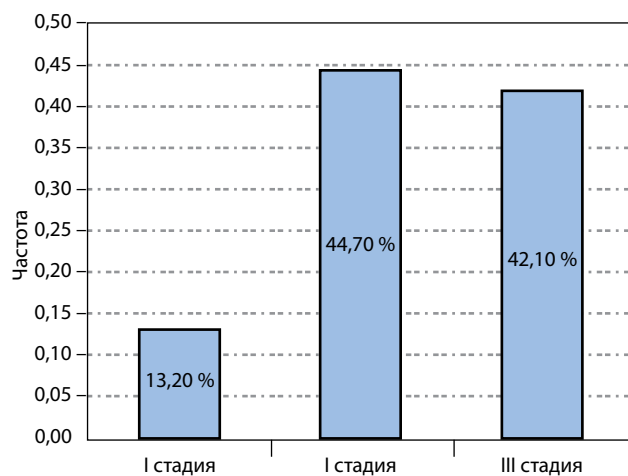


Рис. 5. Частота повышения уровня СА-15-3 при различных стадиях РМЖ (адаптировано из [48])

соответственно [46, 49]. В большинстве исследований эти онкомаркеры оказались эффективны при диагностике рецидивов, мониторинге и оценке лечения, но, как и в случае с СА-15-3, применение их в ранней диагностике РМЖ ограничено. Различные комбинации СА-15-3, СЕА и ТРА также не дают желаемого результата: незначительно улучшают Se (СА-15-3 + СЕА до 25 %), но снижают Sp.

Итак, на сегодняшний день все используемые белковые онкомаркеры не могут быть рекомендованы для раннего выявления РМЖ в системе скрининга. Их применение может быть оправдано только при мониторинге терапии, наблюдении после операции, оценке прогноза и диагностике РМЖ преимущественно на поздних стадиях.

S. Ławicki и соавт. в 2016 г. опубликовали исследование, в котором целенаправленно изучались онкомаркеры, эффективные при диагностике РМЖ на I стадии [50]. Оказалось, что VEGF среди исследуемых онкомаркеров (MMP-9, TIMP-1, VEGF, CA-15-3) имеет наилучшую Se (51 %) при Sp 96 %. VEGF считается важным фактором стимуляции лимфо- и ангиогенеза при многих патологических состояниях, в частности при злокачественных новообразованиях. Высокие уровни экспрессии VEGF и его матричной ДНК были обнаружены и при РМЖ [51, 52]. Se других онкомаркеров оказалась ниже и составила при I стадии 26 % для MMP-9 и 6 % для TIMP-1 при Sp 96 %. Невысокий уровень MMP-9 связан с его функцией: он разрушает коллаген IV типа базальной мембраны вблизи опухолевых клеток, что способствует росту опухоли и метастазированию. Авторы также оценили возможности совместного использования нескольких онкомаркеров. Наилучшей является комбинация VEGF + CA-15-3. При использовании этой схемы можно увеличить Se до 61 % при минимальной потере Sp (90 %). Комбинация всех 4 онкомаркеров (VEGF + CA-15-3 + MMP-9 + TIMP-1) повышает Se до 71 %, но снижает Sp до 80 % [50]. Несмотря на некоторые успехи в изучении сывороточных онкомаркеров, в настоящее время не существует онкомаркера или их комбинации, которые были бы эффективны при скрининге РМЖ у населения.

Лабораторная диагностика РМЖ должна включать использование как стандартных, так и новых онкомаркеров. Применение онкомаркеров СА-15-3 и СЕА эффективно при выявлении поздних, запущенных стадий РМЖ, когда концентрация маркеров повышена у большей части пациентов, а также при подозрении на злокачественные новообразования иной локализации (СЕА не является органоспецифическим онкомаркером — может быть повышен при карциномах пищеварительного тракта, раке легкого, опухолях головы и шеи). Использование онкомаркера VEGF (оценка совместно с СА-15-3)

информативно при ранней диагностике РМЖ (около 50 % пациентов)

Инструментальные методы

При всех положительных свойствах генетических и сывороточных онкомаркеров их главный минус — отсутствие наглядности, способности к визуализации и, как следствие, невозможность полной морфологической оценки опухоли. Основным и повсеместно применяемым скрининговым методом диагностики РМЖ является маммография. В крупных исследованиях была доказана ее эффективность — снижение смертности в исследуемой группе. Но маммография имеет важные ограничения, не позволяющие использовать ее в качестве «идеального» метода: молодой возраст пациента, повышенная плотность, неполнота охвата зон [53].

УЗИ молочных желез было предложено в качестве дополнительного инструмента скрининга РМЖ. В Японии было проведено рандомизированное контролируемое исследование J-START, результаты которого показали, что Se в исследуемой группе (маммография + УЗИ) составила 91 % против 77 % в контрольной группе (маммография) при Sp 87 % против 91 % [54]. Увеличение количества ложноположительных результатов — основная проблема УЗИ молочных желез.

Заключение

В данной статье систематизированы основные генетические и белковые онкомаркеры, которые, по данным литературы, могут повысить выявляемость РМЖ на доклинической стадии. Трехэтапный подход к ранней диагностике РМЖ затрагивает все этапы развития опухоли: от возникновения патологических мутаций и появления опухолевых клеток до визуализируемого образования. Поэтому данные методики позволяют не только диагностировать опухоль на доклинической стадии, но и определять риски развития заболевания для каждого конкретного случая.

В 2013 г. был создан международный междисциплинарный исследовательский проект под названием «Персонализированная стратификация риска для профилактики и раннего выявления РМЖ», цель которого — разработка всеобъемлющего инструмента прогнозирования рисков развития РМЖ у женщин, рассчитанных на основании генетического исследования и некоторых других индивидуальных характеристик [55]. Связано это с тем, что в настоящее время в общепринятых клинических рекомендациях рассматриваются варианты воздействия только при очень высоком риске, таком как отягощенный семейный анамнез и клинически значимые мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Этого недостаточно, так

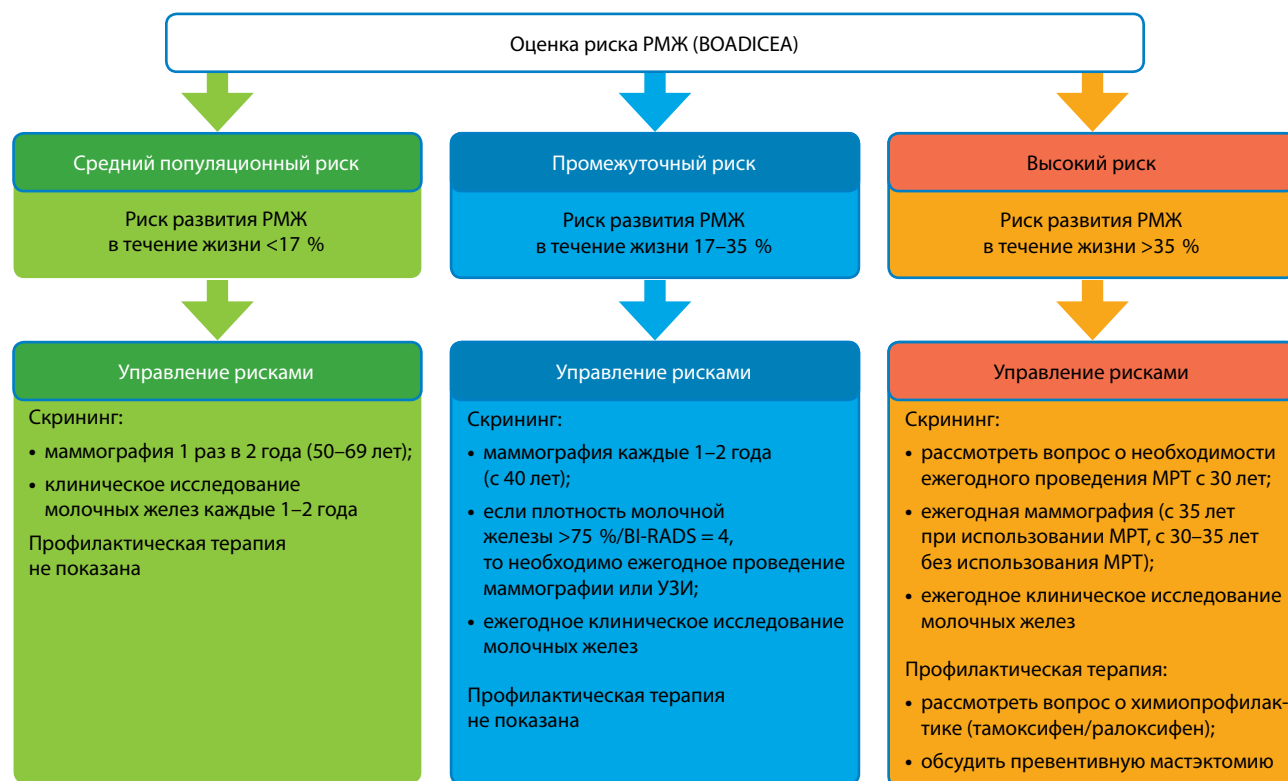


Рис. 6. Стратификация риска развития РМЖ и особенности ведения пациентов по методике BOADICEA (адаптировано из [55])

как большое число пациентов попадает в «слепое окно», которое включает женщин с другими, реже встречающимися мутациями в высокопенетрантных генах, мутациями в умеренно-пенетрантных генах, а также пациентов с повышенной плотностью молочной железы. Результатом работы проекта стало создание нового инструмента оценки риска – BOADICEA, который комплексно учитывает анамнез жизни, онкологический анамнез, плотность молочной железы, результаты генетического исследования (па-

нель более чем из 10 генов). Рекомендации по оценке рисков, полученные в результате данного анализа, представлены на рис. 6.

Совершенно точно, что для уменьшения смертности от онкологических заболеваний требуется тесное сотрудничество передовой науки и практической медицины. Необходимо проведение клинических исследований, а при их успешном завершении – внедрение новых методов скрининговых программ и оценки рисков в повседневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Социально значимые заболевания населения России в 2016 году (статистические материалы). Под ред. А.Д. Каприна и др. М., 2017.
- Рябчиков Д.А., Портной С.М., Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В. Прогнозирование эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием иммуногистохимических маркеров. Онкогинекология 2012;(3):56–61.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2012;67(12):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v67i12.474>.
- Lynch H.T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: Practical pursuit for clinical translation. Ann Surg Oncol 2012;19(6):1723–31. DOI: 10.1245/s10434-012-2256-z. PMID: 22434244.
- Buys S.S., Sandbach J.F., Gammon A. et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer 2017;123(10):1721–30. DOI: 10.1002/cncr.30498. PMID: 28085182.
- Oldenburg R.A., Meijers-Heijboer H., Cornelisse C.J. et al. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? Crit Rev Oncol Hematol 2007;63(2):125–49. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.12.004. PMID: 17498966.
- Rosenthal E.T., Evans B., Kidd J. et al. Increased identification of candidates for high-risk breast cancer screening through expanded genetic testing. J Am Coll Radiol 2017;14(4):561–8.

- DOI: 10.1016/j.jacr.2016.10.003.
PMID: 28011157.
8. Kleibl Z., Kristensen V.N. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016;28:136–44. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.006. PMID: 27318168.
 9. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2013;1(55):75–81.
 10. Aysola K., Desai A., Welch C. et al. Triple negative breast cancer – an overview. *Hereditary Genet* 2013;2013(Suppl 2):001. DOI: 10.4172/2161-1041.S2-001.
 11. Lee A.J., Cunningham A.P., Tischkowitz M. et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2 and ATM into the BOADICEA Breast Cancer Risk Model. *Genet Med* 2016;18(12):1190–8. DOI: 10.1038/gim.2016.31. PMID: 27464310.
 12. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К. и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии 2014;1(2):16–25. DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
 13. Collins I.M., Bickerstaffe A., Ranaweera T. et al. iPrevent®: a tailored, web-based, decision support tool for breast cancer risk assessment and management. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156(1):171–82. DOI: 10.1007/s10549-016-3726-y. PMID: 26909793.
 14. Ozaki T., Nakagawara A. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers (Basel)* 2011;3(1):994–1013. DOI: 10.3390/cancers3010994. PMID: 24212651.
 15. Mai P.L., Best A.F., Peters J.A. et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122(23):3673–81. DOI: 10.1002/cncr.30248. PMID: 27496084.
 16. Pederson H.J., Padia S.A., May M., Grobmyer S. Managing patients at genetic risk of breast cancer. *Cleve Clin J Med* 2016;83(3):199–206. DOI: 10.3949/ccjm.83a.14057. PMID: 26974991.
 17. Laloo F., Varley J., Moran A. et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1143–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.032. PMID: 16644204.
 18. Gonzalez K.D., Noltner K.A., Buzin C.H. et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1250–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6959. PMID: 19204208.
 19. de Jong M.M., Nolte I.M., te Meerman G.J. et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002;39(4):225–42. PMID: 11950848.
 20. Silwal-Pandit L., Vollan H.K., Chin S.F. et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2014;20(13):3569–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2943. PMID: 24803582.
 21. Encinas G., Maistro S., Pasini F.S. et al. Somatic mutations in breast and serous ovarian cancer young patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2015;61(5):474–83. DOI: 10.1590/1806-9282.61.05.474. PMID: 26603012.
 22. Hainaut P., Pfeifer G.P. Somatic TP53 mutations in the era of genome sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(11). DOI: 10.1101/cshperspect.a026179. PMID: 27503997.
 23. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(1):a001008. DOI: 10.1101/cshperspect.a001008. PMID: 20182602.
 24. Murányka B., Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. *Oncotarget* 2016;7(40):64910–20. DOI: 10.18632/oncotarget.11912. PMID: 27626311.
 25. Ngew J., Sesock K., Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):1–8. DOI: 10.1007/s10549-015-3665-z. PMID: 26700035.
 26. Yakubov E., Ghoochani A., Buslei R. et al. Hidden association of Cowden syndrome, PTEN mutation and meningioma frequency. *Oncoscience* 2016;3(5–6):149–55. DOI: 10.18632/oncoscience.305. PMID: 27489861.
 27. Kraus C., Hoyer J., Vasileiou G. et al. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *Int J Cancer* 2017;140(1):95–102. DOI: 10.1002/ijc.30428. PMID: 27616075.
 28. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324(5924):217. DOI: 10.1126/science.1171202. PMID: 19264984.
 29. Hartley T., Cavallone L., Sabbaghian N. et al. Mutation analysis of PALB2 in BRCA1 and BRCA2-negative breast and/or ovarian cancer families from Eastern Ontario, Canada. *Hered Cancer Clin Pract* 2014;12(1):19. DOI: 10.1186/1897-4287-12-19. PMID: 25225577.
 30. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382. PMID: 25099575.
 31. Janatova M., Kleibl Z., Stribrna J. et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1- and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(12):2323–32. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0745-T. PMID: 24136930.
 32. Southey M.C., Teo Z.L., Dowty J.G. et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R109. DOI: 10.1186/bcr2796. PMID: 21182766.
 33. Gatti R., Perlman S. Ataxia-telangiectasia. *GeneReviews*® 1999. PMID: 20301790.
 34. Goldgar D.E., Healey S., Dowty J.G. et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(4):R73. DOI: 10.1186/bcr2919. PMID: 21787400.
 35. Eliade M., Skrzypski J., Baurand A. et al. The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families? *Oncotarget* 2017;8(2):1957–71. DOI: 10.18632/oncotarget.12699. PMID: 27779110.
 36. Tavera-Tapia A., Pérez-Cabornero L., Macías J.A. et al. Almost 2 % of Spanish breast cancer families are associated to germline pathogenic mutations in the ATM gene. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161(3):597–604. DOI: 10.1007/s10549-016-4058-7. PMID: 27913932.
 37. Fernet M., Moullan N., Lauge A. et al. Cellular responses to ionising radiation of AT heterozygotes: differences between missense and truncating mutation

- carriers. *Br J Cancer* 2004;90(4):866–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601549. PMID: 14970866.
38. Cuzick J., Sestak I., Thorat M.A. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. *Breast* 2015;24 Suppl 2:51–5. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.013. PMID: 26255741.
 39. Cuzick J., DeCensi A., Arun B. et al. Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. *Lancet Oncol* 2011;12(5):496–503. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70030-4. PMID: 21441069.
 40. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377(9759):31–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1. PMID: 21144578.
 41. Shim V., Gauthier M.L., Sudilovsky D. et al. Cyclooxygenase-2 expression is related to nuclear grade in ductal carcinoma in situ and is increased in its normal adjacent epithelium. *Cancer Res* 2003;63(10):2347–50. PMID: 12750248.
 42. Litzenburger B.C., Brown P.H. Advances in preventive therapy for estrogen-receptor-negative breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2014;6(2):96–109. DOI: 10.1007/s12609-014-0144-1. PMID: 24829621.
 43. To C., Kim E.-H., Royce D.B. et al. PARP inhibitors, veliparib and olaparib, are effective chemopreventive agents for delaying mammary tumor development in BRCA1-deficient mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(7):698–707. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0047. PMID: 24817481.
 44. Petrucelli N., Daly M.B., Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. *GeneReviews*® 2016. PMID: 20301425.
 45. Zheng H., Luo R.C. Diagnostic value of combined detection of TPS, CA153 and CEA in breast cancer. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;25(10):1293–4. PMID: 16234113.
 46. Chen Y., Zheng Y.H., Lin Y.Y. et al. Clinical and prognostic significance of preoperative serum CA153, CEA and TPS levels in patients with primary breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2011;33(11):842–6. PMID: 22335950.
 47. Duffy M.J. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006;52(3):345–51. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059832. PMID: 16410341.
 48. Keyhani M., Nasizadeh S., Dehghannejad A. Serum CA15-3 measurement in breast cancer patients before and after mastectomy. *Arch Iranian Med* 2005;8(4):263–6.
 49. Tang S., Zhou F., Sun Y. et al. CEA in breast ductal secretions as a promising biomarker for the diagnosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 2016;23(6):813–9. DOI: 10.1007/s12282-016-0680-9. PMID: 26898373.
 50. Ławicki S., Zajkowska M., Głazewska E.K. et al. Plasma levels and diagnostic utility of VEGF, MMP-9, and TIMP-1 in the diagnosis of patients with breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:911–9. DOI: 10.2147/OTT.S99959. PMID: 26966379.
 51. Schmidt M., Voelker H.U., Kapp M. et al. Expression of VEGFR-1 (Flt-1) in breast cancer is associated with VEGF expression and with node-negative tumour stage. *Anticancer Res* 2008;28(3A):1719–24. PMID: 18630531.
 52. Teramoto S., Arihiro K., Koseki M. et al. Role of vascular endothelial growth factor-C and -D mRNA in breast cancer. *Hiroshima J Med Sci* 2008;57(2):73–8. PMID: 18717190.
 53. Lee K., Kim H., Lee J.H. et al. Retrospective observation on contribution and limitations of screening for breast cancer with mammography in Korea: detection rate of breast cancer and incidence rate of interval cancer of the breast. *BMC Womens Health* 2016;16(1):72. DOI: 10.1186/s12905-016-0351-1. PMID: 27863517.
 54. Ohuchi N., Suzuki A., Sobue T. et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10016):341–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6. PMID: 26547101.
 55. Gagnon J., Lévesque E., Borduas F. et al. Recommendations on breast cancer screening and prevention in the context of implementing risk stratification: impending changes to current policies. *Curr Oncol* 2016;23(6):e615–25. DOI: 10.3747/co.23.2961. PMID: 28050152.