

---

---

---

## **СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ОЦЕНКА И ТРЕТИРАНЕ НА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ КЪМ КАРЦИННОМ НА ГЪРДА И ЯЙЧНИК**

---

---

**проф. д-р Драга Тончева, дбн<sup>1</sup>**

**проф. д-р Иван Гавrilov, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по медицинска генетика Медицински университет – София,

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София



# СЪВРЕМЕНИ СТАНДАРТИ ЗА ОЦЕНКА И ТРЕТИРАНЕ НА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ КЪМ КАРЦИННОМ НА ГЪРДА И ЯЙЧНИК

---

*проф. д-р Драга Тончева, дбн<sup>1</sup>*  
*проф. д-р Иван Гавrilов, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София

## ОБЗОР

*Молекулярната диагностика е неразделна част от рутинната клинична практика при пациенти с карцином на гърда (КГ). През последните десетилетия са разкрити в детайли много генетични промени, свързани с повишаване на риска от развитие на КГ, както и с евентуалната му прогресия. Обсъжда се ролята на мутациите в BRCA1-, BRCA2- и други гени при КГ и овариален карцином. Статията представя обзор върху значението на фамилните предиспозиции, оценката на фамилните и генетичните фактори за развитие на КГ и овариален карцином, наследствените карциномни синдроми и поведението при доказан фамилен/генетичен риск.*

## Увод

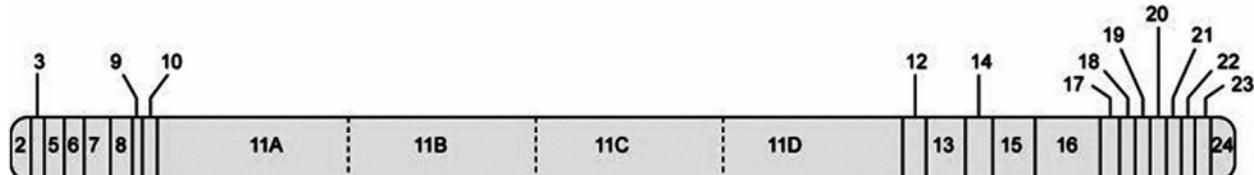
**K**арциномът на гърда (КГ) може да бъде спорадичен или наследствен. Спорадичните форми се развиват вследствие на фактори от околната среда, които предизвикват генетични дефекти в соматичните клетки, без конкретна генетична предразположеност към болестта. Наследствените форми се дължат на наследяване на герминативни мутации от родители, предразполагащи към формиране на карцином. Смята се, че 5-10% от всички случаи се дължат на наследствена генетична компонента. Поради наличие на патологична мутация още при раждане, наследствен-

ният КГ се развива в по-ранна възраст – под 40-50 години. Установено е, че наследствените форми най-често не са по-агресивни и по-инвазивни от спорадичните.

## Наследствени карциномни синдроми

Наследствените карциномни синдроми с автозомно-доминантно наследяване на предразположеност към КГ се демонстрират в няколко форми.

*Наследствен карцином на гърда/яйчик при мутации в BRCA1- или BRCA2-гени.* Дължи се на герминативни мутации във високопенетрантните гени



Фигура 1. Структура на гена *BRCA1* (BIC, 2013). В изображението не е включен некодиращият екзон 1, както и погрешно описаният псевдоекзон 4. Размерите на всеки от екзоните са приблизителни, но дават представа за реалната големина на всеки от тях.

*BRCA1* и *BRCA2*. Патологичните мутации в двата гена се предават по доминантен път, т.е. едно наследено копие на мутирал ген е достатъчно, за да доведе до създаване на генетична предразположеност към КГ. Патологични мутации в *BRCA1* и *BRCA2* се асоциират и с овариален карцином (ОК) при близо 10% от случаите. Затова при нарушения в тези гени се говори за наследствен КГ/ОК, който е съпровожден с фамилна обремененост, включваща прояви и на двете болести в една фамилия.

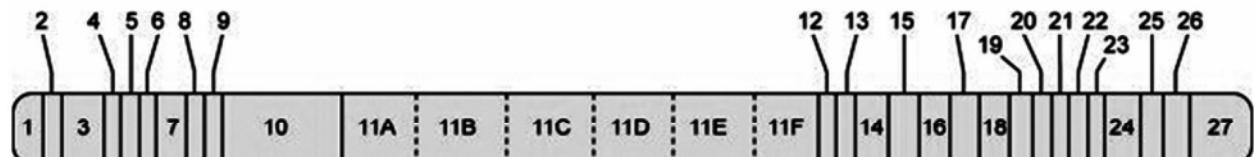
*BRCA1*-генът (breast cancer 1, early onset) е разположен в хромозомен район 17q21 и е съставен от 24 екзона (Фиг. 1). Екзон 1 не е кодиращ, тъй като старт кодонът се намира в екзон 2. Екзон 4 се смята за некодиращ и не се включва в нормални транскрипти на гена. Екзон 11 е необичайно голям и представлява почти половината дължина на *BRCA1*-транскрипта. Генът кодира белтък, съдържащ 1863 аминокиселини.

*BRCA2* (breast cancer 2, early onset) е разположен в хромозомен район 13q12.3 и е съставен от 27 екзона (Фиг. 2). Както при *BRCA1*, първият екзон на *BRCA2* също не е кодиращ, а единадесетият също е по-голям от останалите. Кодираният белтък е с доста

по-голяма дължина – 3418 аминокиселини.

*BRCA1* и *BRCA2* са тумор-супресорни гени. Главната функция на продуктите им е да поддържат геномния интегритет чрез регулация на различни клетъчни процеси, чието нарушение може да доведе до злокачествена трансформация на клетките.

Белтъкът *BRCA1* играе много важна роля в клетката. Една от основните функции на протеина е да извършва поправка на двойноверижни разкъсвания чрез хомоложна рекомбинация посредством асоцииране с RAD51 и с други белтъци от различни репарационни механизми. Смята се, че *BRCA1* действа като транскрипционен регулатор чрез директно взаимодействие с РНК-полимераза II и с редица други транскрипционни фактори. Той влияе и на епигенетично ниво чрез ремоделиране на хроматина посредством двата си BRCT-домейна в близост до С-края. Регулирайки транскрипцията, *BRCA1* може да влияе и на клетъчния цикъл и да го спре при наличие на повреди в ДНК, за да бъдат успешно поправени. *BRCA1* играе роля и в убиквитинирането чрез другия си функционален домейн – силно консервиран цинк-свързващ домейн (ring finger), който осигурява на



Фигура 2. Структура на ген *BRCA2* (BIC, 2013). Размерите на всеки екзон са приблизителни, но дават представа за реалната големина на всеки от тях.

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

белтъка убиквитин-лигандно действие чрез взаимодействие с BARD1. BRCA1-медирираната сигнална пътека цялостно поддържа геномна стабилност и туморна супресия при наличие на повреди в ДНК.

BRCA2 участва в регулацията на RAD51-медирирана поправка на двойно-верижни разкъсвания чрез хомоложна рекомбинация. Той се свързва се с RAD51 чрез С-края си и осемте си BRC домейна. Тези домейни са силно консервирали между много видове и са ключови за функцията на белтъка. Чрез образуването на комплекс, BRCA2 транспортира RAD51 в ядрото и го насочва към места с двойноверижни разкъсвания (Davies et al., 2001). Друга функция на BRCA2 е да стабилизира репликационната вилка, като по този начин допълнително предотвратява разкъсвания в ДНК. Освен това белтъкът играе роля в клетъчната пролиферация и регулирането на клетъчния цикъл чрез взаимодействие с BUBR1 и BRAF35. Демонстрирано е, че BRCA2 има и транскрипционен домейн и при формиране на комплекс с друг туморен супресор SMAD2, може да регулира експресията на различни гени.

Поради важната роля за поддържане на геномната стабилност, мутациите в BRCA1 и BRCA2 често предразполагат към туморогенеза. Патологичните мутации в BRCA1 и BRCA2 имат различна пенетрантност. Може би поради по-големия спектър от функции, мутациите в BRCA1 със загуба на функция имат по-лош ефект от тези в BRCA2. Статистическо проучване показва, че носители на патологична мутация в BRCA1 имат от 47% до 66% риск от развитие на КГ и 35% до 46% за развитие на ОК. За носители на мутации в BRCA2 рисъкът е съответно 40-57% за КГ и 13-23% за ОК.

Не всяка мутация в BRCA1 и BRCA2 е злокачествена. Ефектът им може да варира от безвреден до патологичен. Според зася-

гането на нормалната функционалност на белтъка, предразположеността към развитие на КГ варира. Генетичната предразположеност към КГ се доказва чрез изследване на секвенциите на BRCA1 и BRCA2, които са едни от най-често секвенираните гени в света поради широкото разпространение на болестта.

**Синдром на Li-Fraumeni.** Той е рядка автозомнодоминантна наследствена болест, известна като SBLA-синдром (sarcoma, breast, leukaemia and adrenal gland). Дължи се на мутации в TP53 ген.

**Синдром на Cowden.** Той се характеризира с карциноми на гърда, ендометрийум, щитовидна жлеза, бъбреки, дебело и право черво, папиломи, хамартоми и други. Дължи се на мутации в PTEN-ген.

**Други генетични синдроми.** В Табл. 1. е представена информация за гените, асоциираните с тях синдроми, локализация на карциномите и допълнителни данни.

### Поведение при наследствен карцином на гърда

Анамnestичните данни за фамилност са един от най-съществените рискови фактори<sup>1-5, 12</sup> при КГ – установява се при 25% от всички случаи<sup>13</sup>. Мутациите в гените BRCA1/2 се считат за отговорни в около 10% от всички случаи с КГ. Когато рисъкът е повишен, има по-голяма вероятност от развитие на болест за определен период от време под въздействието на сбор от рискови фактори с установлен канцерогенен ефект. Жените, носителки на BRCA1/2-мутации, имат доживотен риск за заболяване от КГ между 45% и 80% и доживотен риск за ОК от 10% до 40%. С оценка на индивидуалния рисък се цели да се прецизира подхода на онколога при всяка жена и съобразно степента на нейния рисък да се приложат активни профилактични мероприятия, гарантиращи

Таблица 1. Други генетични синдроми с различни клинични прояви, които в отделни случаи се съчетават с КГ.

Гени	Асоциирани синдроми	Локализация на карциноми	Допълнителна информация
<i>PTEN</i> Риск – 25-50% (38-46 години)	Синдром на <i>Cowden</i> PTEN-хамартом Карциномен синдром	Гърда Щитовидна жлеза Ендометриум Колоректален Бъбреци	G1-хамартоми и ганглионеврони; Немедуларен тироиден карцином; Лейомиоми на матка
<i>TP53</i> 2-7% <33 години 22-38% – билатерален тумор Риск – 90%	Синдром на <i>Li-Fraumeni</i>	Гърда Колоректален Мозък	Меки тъкани и остеосаркоми; Мозъчни тумори; Адренокортикален карцином.
<i>STK11</i> Риск 8% (40 години) Риск 30% (65години)	Синдром на <i>Peutz-Jeghers</i>	Гърда Мозък Колоректален Стомах Панкреас Яйчници	G1-хамартоматозни полипи; Цервикални тумори
<i>CDH1</i> Риск – 39-60%	Наследствен дифузен карцином на стомаха	Гърда Стомах Колоректален	Дифузен карцином на стомаха Карцином на дебело черво
<i>RAD50</i>		Гърда Яйчник	
<i>RAD51C</i>	Анемия на <i>Fanconi</i>	Гърда/яйчник	
<i>PALB2</i>	Анемия на <i>Fanconi</i>	Гърда/яйчник Панкреас	
<i>BARD1</i>		Гърда Яйчник	
<i>MRE11A</i>	Атаксия-teleangiектазия	Гърда Яйчник	Повишена чувствителност към лъчетерапия
<i>CHEK2</i> 3-5% Риск 37-59% фамилна анамнеза		Гърда Колоректален Простата	Саркоми Мозъчни тумори Карцином на щитовидна жлеза и бъбреци
<i>NBN</i>	Чуплив синдром на <i>Nijmegen</i>	Гърда Яйчник	
<i>ATM</i> Риск – 2-10 пъти	Атаксия-teleangiектазия	Гърда/яйчник Панкреас	Повишена чувствителност към лъчетерапия
<i>BRIP1</i>	Анемия на <i>Fanconi</i>	Гърда/яйчник	
<i>MUTYH</i>	Полипоза	Гърда Колоректален	Карцином на стомах, яйчник, ендометриум, черен дроб

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

ранна диагностика, по-ефективно лечение и по-висока преживяемост с по-добро качество на живот.

**Оценка на риск.** Първоначален източник на информация за наследена генетична предразположеност е родословното дърво. Установяването на болни в три генерации по майчина и бащина линия (предиспозицията се унаследява автозомнодоминантно при жени и мъже) е от съществено значение за изчисляване на индивидуален рисък. Следваща стъпка е оценка на генетичен рисък, който може да се определи по два начина: (i) с помощта на определени математически модели за оценка на риска за развитие на карцином на гърда; (ii) чрез прилагане на молекулярногенетични методи за откриване на мутации в *BRCA1/2* и други гени, свързани с КГ и ОК. Най-често използвани модели за оценка на риск при носители на *BRCA1/2*-мутации са моделите на *Gail* и *Claus*.

Математическият модел на *Mitchell Gail* включва анамнестични данни относно седем показателя: предшестващо заболяване на гърда (инвазивен карцином, дуктален или лобуларен *in situ* карцином), настояща възраст, възраст на менархе и първо раждане, брой родственици от първа линия с КГ, брой и резултат (атипична хиперплазия) от предшестващи биопсии на гърда, расова и етническа принадлежност. При попълването на тези данни в специализиран модул, разработен от National Cancer Institute<sup>5</sup>, индивидуалният рисък се отчита автоматично в проценти, което определя подхода за профилактика и диагностика.

Моделът на *Claus*<sup>6</sup> е лесен за употреба и позволява оценка на рисък при фамилен КГ, като изисква и възраст на диагностициране на болестта при родственици от първа и втора линия. При установяване на автозомнодоминантен модел на наследяване, се отчита трикратно повишен рисък от фамилен КГ. Моделът *BRCAPRO*<sup>7</sup> е инструмент

за оценка на риска при високорисковите семейства с доказани *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации, резултатът от който налага медико-генетични консултации в специализирани генетични центрове.

Моделът *BOADICEA*<sup>8</sup> оценява генетичната предразположеност за КГ и ОК. Тя се обяснява с мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, заедно с полигенни компоненти и техния общ мултиплективен ефект.

За разлика от другите математически модели, моделът на *Tyrer-Cuzick* взема предвид фамилна анамнеза, хормонални фактори, доброкачествени болести на гърда и тяхното взаимодействие. Той се явява най-пълен и точен модел за предсказване на рисък от КГ.<sup>9, 14</sup>

**Оценка на фамилни фактори.** Те са критерии за оценка на генетичния рисък.<sup>10</sup> Първо в съображение влиза фамилна анамнеза със следните критерии: (i) два и повече случая на КГ от една и съща страна на семейство (майчина или бащина); (ii) един и повече случаи на ОК от същата страна на семейството (майчина или бащина); (iii) родственик от първа или втора линия с КГ на възраст  $\leq 45$  години; (iv) комбинация на КГ с един или повече от следните: карцином на щитовидна жлеза, сарком, адренокортикален карцином, ендометриален карцином, карцином на панкреас, мозъчни тумори, карцином на стомах, кожни болести (синдром на *Cowden*), макроцефалия или левкемия/лимфом от същата страна на семейството; (v) член на семейството с установени мутации в гени, свързани с КГ; (vi) произход от високорискови популации (евреи Ашkenази); (vii) мъже с КГ; (viii) злокачествени болести на яйчник, фалопиеви тръби и перитонеум.

Жени, които имат един или повече от посочените критерии, подлежат на допълнителна оценка на рисък, базирана на медико-генетична консултация. Жени, които имат

доживотен риск > 20% (оценен по модели на *Claus*, *BOADICEA*, *BRCAPRO* и *Tyrer-Cuzick*) и генетична предиспозиция на наследници (установени мутации в *BRCA1/2*, *pTEN*, *p53* и др.), се насочват за консултация за редукция на риска, според тяхното желание. Жени, които нямат фамилна анамнеза, но имат индивидуални рискови фактори и са провеждали лъчелечение под 30-годишна възраст и/или са имали лобуларен карцином *in situ*, или имат петгодишен индивидуален риск от КГ над 1.7% (по модел на *Claus*), подлежат на консултация за редукция на риска.

**Оценка на генетични фактори.** Извършва се медикогенетична консултация и се снема детайлна фамилна, медицинска и хирургична анамнеза с физикален преглед. В зависимост от резултатите се преценява дали при жената има съмнение за наследствен КГ/OK, ако отговаря на следните критерии: (i) фамилна анамнеза за установена *BRCA1/2*-мутация; (ii) лична анамнеза за КГ с едно или повече от следните: (a) възраст на диагноза ≤ 45 години; (b) диагноза ≤ 50 години с ≥ 1 близък кръвен родственик с КГ или OK под 50 години; (c) диагноза, без значение възрастта, с ≥ 2 близки кръвни родственици с КГ или OK; (d) близък кръвен родственик от мъжки пол с КГ; (e) анамнеза за епителен тумор на яйчник, фалопиева тръба или перитонеум; (f) произход от определена етническа група (евреи Ашкенази); (g) анамнестични данни за кръвни родственици от първа или втора линия с един от горните критерии.

### Риск-базирано поведение при наследствен карцином на гърда/овариален карцином

Ако липсват горепосочените критерии от рискови фактори за наследствен карцином, жената се насочва за скрининг според

стандарта. Ако са изпълнени критериите, се препоръчва оценка на риск и консултиране с изследване за мутации на *BRCA1/2*. При липса на такива жената се насочва за скрининг според стандартите, а при наличие – на жената се препоръчва: (i) обучение за самоизследване на гърдите от 18-годишна възраст; (ii) клиничен преглед от мамолог на всеки 6 месеца, започвайки от 25-годишна възраст; (iii) ежегодна мамография или магниторезонансна томография (МРТ) от 25-годишна възраст; (iv) риск-редуциращи действия (индивидуална преценка за риск-редуцираща мастектомия, салпингоовариектомия на възраст 35-40 години или след раждане и обсъждане на краткотрайна хормонозаместителна терапия).

При жени, които отказват риск-редуцираща салпингоовариектомия, се препоръчва трансвагинална ехография и изследване на CA-125 на всеки 6 месеца, започвайки от 35-годишна възраст или 5-10 години преди най-ранната възраст, на която е диагностициран OK при член на семейството. Обсъждат се възможности за химиопревенция за КГ и OK, както и приложение на нови методи за образна диагностика (позитронноемисионна томография/компютър-томография, магниторезонансна томография).

При всички случаи на жени с доказан фамилен/генетичен риск се препоръчва индивидуална риск-редуцираща интервенция<sup>11</sup>, която включва: (i) жени, които желаят риск-редуцираща терапия и имат повече от 10 години очаквана продължителност на живот, подлежат на скрининг за КГ според стандартите; (ii) при абнормна мамография се насочват за клинична диагноза; (iii) при нормална мамография има три варианта: (a) риск-редуцираща билатерална мастектомия със/без реконструкция и клинично проследяване; (b) риск-редуцираща билатерална салпингоовариектомия (прилага се

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

само при известна или силно подозирана *BRCA1/2*-мутация) с патологоанатомична оценка на препарати и клинично проследяване; (c) риск-редуциращи агенти на пременопаузални (*tamoxifen*) и постменопаузални жени (*tamoxifen*, *raloxifen* или *exemestane*) и последващо клинично проследяване според стандартите за скрининг и диагностика на КГ (ежегодно МРТ), ежегодни гинекологични прегледи, проследяване за странични ефекти при профилактика с *tamoxifen*.

### Заключение

Изложеният по-горе риск-базиран алгоритъм на поведение представлява стандарт (според препоръки на NCCN и ESMO), доказал ефективност относно болестност, ранна диагностика и преживяемост. Тези стандарти са приложими в България при правилен подход от страна на онкологи, развита мрежа за медикогенетична консултация с възможност за генетични изследвания, правно регламентирани от Министерство на здравеопазване и финансово обезпечени от Национална здравноосигурителна каса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barnett GC, et al. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310-3316
2. Гаврилов И. и съвт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза. В: Черноземски И, Карапов С, Валерианова З (ред.). Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009, стр. 154-189
3. Albain KS, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-56
4. Li CI, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5312-5318
5. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx#gail>
6. Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk: Clinical Tools for advising patients. *MedGenMed* 2004; 6(1):8
7. Bonadonna V, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation risk by risk counselors and the computer model BRCAPro. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1582
8. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8):1580-1590
9. Amir E, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003; 40:807-814
10. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2010. BR/OV-1, HBOC-1,2, HBOC-A1of2.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2012. BRISK1-6
12. Гаврилов И., Начева М. Рак на млечната жлеза с медико-генетична консултация. Ръководство. Издателство „Захарий Стоянов”, София, 2013
13. Balmana J, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v20-v22
14. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007; 9:213