

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и
трансляционной медицины»
(ФИЦ ФТМ)

РЕФЕРАТ - ПРЕЗЕНТАЦИЯ

«Поиск генетических маркеров первично-множественных злокачественных
неоплазий у женщин»

№	Ф.И.О. авторов, ученые степени и звания, должности по основному месту работы
1.	Гуляева Людмила Фёдоровна; доктор биологических наук, профессор; главный научный сотрудник – руководитель лаборатории Молекулярных механизмов канцерогенеза Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ) ФИЦ ФТМ (руководитель работы)
2.	Савкова Алина Всеволодовна, младший научный сотрудник лаборатории Молекулярных механизмов канцерогенеза НИИМББ ФИЦ ФТМ
3.	Алексеенок Ефим Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории Молекулярных механизмов канцерогенеза НИИМББ ФИЦ ФТМ

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН), то есть две и более неметастатические злокачественные опухоли, развившиеся у одного пациента в течение жизни, становятся всё более значимой медицинской и социально-экономической проблемой. Рост заболеваемости связывают с увеличением продолжительности жизни людей и общим старением населения, а также повышением эффективности лечения и диагностики ЗН. Все эти факторы особенно значимы ввиду наличия в популяции наследственных мутаций, связанных с высоким онкологическим риском.

Разработанный авторами протокол клинико-анамнестической и молекулярно-генетической диагностики может дать ответ на ключевой вопрос, обусловленный клинической необходимостью, для каждой конкретной пациентки: **«Являются ли развившиеся опухоли следствием появления соматических мутаций под воздействием средовых влияний или же следствием наличия у пациента некоторых наследуемых мутаций, связанных с онкологическим риском?»**

Согласно протоколу, первым этапом проводится клинико-анамнестический анализ. В ходе его проведения изучается медицинская документация и проводится беседа с пациенткой. Авторам представляются интересными следующие сведения:

1. Личный анамнез пациентки:

Возраст, индекс массы тела, перенесенные и хронические заболевания, род занятий и профессиональные вредности, место / места проживания, этническая принадлежность, применение гормональных и иммуносупрессирующих лекарственных средств, информация о гормональном статусе (возраст менархе и естественной менопаузы, количество и исход беременностей, наличие / отсутствие периода лактации, длительность менструального цикла, общая продолжительность фертильного периода).

2. Семейный анамнез (СА) (родословная):

Информация о количестве кровных родственников, страдающих ЗН, об их поле и возрасте на момент появления опухоли, о степени родства. Целесообразным представляется сбор сведений о родственниках 1, 2, 3 и 4 степеней родства.

3. Анамнез болезни (сбор информации о всех ЗН пациента):

Число опухолей; возраст их появления; локализация; период времени, прошедший от обнаружения предшествующего до обнаружения последующего ЗН; применённые методы лечения, в частности, терапия потенциально онкогенными препаратами, радиотерапия; гистологическая структура опухолей; иммуногистохимические характеристики опухолей.

В соответствии с результатами клинико-анамнестического анализа, решается вопрос о целесообразности проведения молекулярно-генетического тестирования. Наиболее простым с точки зрения практического применения является оценка отягощённости семейного анамнеза.

Критериемотягощенного семейного анамнеза выступает наличие двух и более ЗН у родственников 1, 2, 3 и 4 степеней родства. Пациентки с ПМЗН достоверно чаще имеютотягощенный ЗН семейный анамнез, чем женщины того же возраста без ЗН в анамнезе. Отношение шансов (ОШ) = $2,28 \pm 0,17$, 95 % ДИ (1,65 – 3,15).

При наличии неотягощенного СА (рис. 1.), ПМЗН с высокой долей вероятности развились из-за средовых влияний и были обусловлены соматическими мутациями. С практической точки зрения развитие новых ЗН у данного пациента маловероятно и не превышает общепопуляционного риска при условии устранения модифицируемых факторов риска (ФР). Молекулярно-генетический анализ в этом случае является избыточным и в рамках протокола не проводится. Пациентам этой группы даются персональные рекомендации по коррекции образа жизни, снижению массы тела, отказу от работы на вредных производствах. Это необходимо для уменьшения влияния модифицируемых ФР, продолжающих действовать к моменту сбора анамнеза. При отсутствии жалоб для этой группы больных не требуется проведение более частых и тщательных профосмотров, чем для других лиц со ЗН в анамнезе.

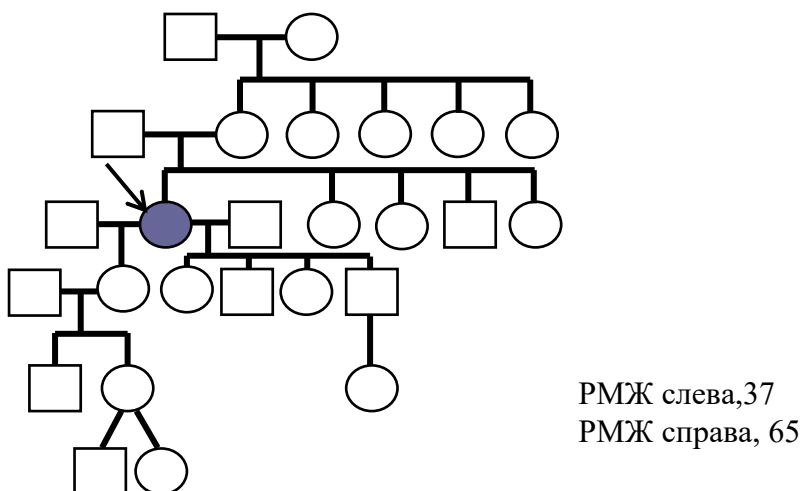


Рис. 1. Пример родословной, не отягощенной ЗН. Пробанд указан стрелкой. Приведены локализации и возраст обнаружения опухолей. РМЖ – рак молочной железы.

В случае отягощенного СА (рис. 2), развитие ЗН у пациента и его родственников может быть обусловлено наличием в семье герминальных мутаций, связанных с онкологическим риском, или их комбинаций. Генетическими особенностями пациентов обусловлены не только развитие ПМЗН и молодой возраст манифестации ЗН, но и продолжительность менструального кровотечения, фертильного периода, длительность метструального цикла. Генетические особенности прямо влияют на локализацию и характер поведения ЗН (степень дифференцировки, скорость роста, способность к инвазии и метастазированию). Таким пациентам требуется проведение генетического анализа, вид которого обусловлен локализациями ЗН в семье, гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухолей. Анализ требуется онкологически-больным и здоровым родственникам пациента.

Текущее или завершившееся влияние на организм дополнительных ФР из числа модифицируемых ещё более повышает вероятность новых ЗН. Рекомендации по коррекции образа жизни необходимо дать и в этом случае.

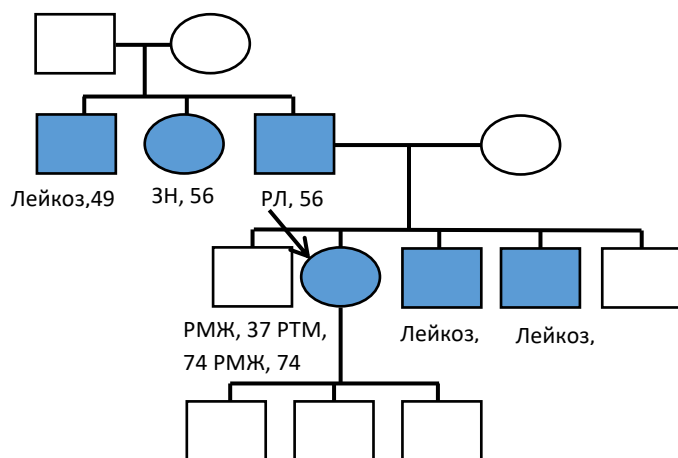


Рис 2. Пример родословной, отягощенной злокачественными опухолями. Пробанд с ПМЗН в анамнезе указан стрелкой. Приведены локализации и возраст обнаружения опухолей. РТМ – рак тела матки, РМЖ – рак молочной железы, РЛ – рак лёгкого.

Даже при отсутствии жалоб для таких пациентов должны проводиться более частые и тщательные профосмотры, вид которых зависит от ожидаемой локализации новой опухоли. Эта мера экономически целесообразна и должна быть внесена в стандарты диагностики, так как излечивающая терапия опухоли на ранней стадии занимает значительно меньше временных и финансовых ресурсов, чем комплексное лечение при поздних обращениях. Это позволяет излеченным пациентам быстрее вернуться к работе, сократить период реабилитации, увеличить прогнозируемую продолжительность жизни. Ниже представлена краткая схема из протокола, разработанного авторами на основе собственных исследований и данных литературы. Схема в течение двух с половиной лет применяется в клинической практике (рис. 3).

Следует отметить, что крайне редко встречаются пациенты (в нашем исследовании – 5 из 326, что составило 1,5 %), у которых развились ПМЗН при отсутствии онкогенных средовых влияний и неотягощенном семейном анамнезе. Это убеждает исследователей, что протокол разработан корректно и может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике. Основная схема протокола предполагает возможность выполнения нескольких видов генетического анализа для одного пациента. Так, все пациенты, для которых выполняются критерии синдрома наследственного РМЖ/РЯ должны быть обследованы на мутации в генах ферментов метаболизма эстрогенов.

В данном протоколе предполагается проведение генетического анализа только для 12 из более чем 25 наследственных онкологических синдромов, что обусловлено локализациями опухолей. Для больных (если таковые появятся), имевших специфические опухоли в анамнезе, например, ретинобластому, рекомендации будут даны без использования данной схемы.

Персональные результаты анализа предоставляются участницам исследования и их лечащим врачам с подробным комментарием о риске развития новых опухолей и их возможной локализации. Рекомендации о прохождении генетического тестирования на предмет выявления узкого круга обнаруженных мутаций получают также родственники обследованных пациентов.

Таким образом, нами разработан и апробирован протокол развёрнутого генетического тестирования для женщин с ПМЗН и их родственников. Протокол включает методы клинического, анамнестического и разные виды молекулярно-генетического анализа. Схема, графически отражающая суть протокола, нашла своё применение в практике врачей ГБУЗ НСО НОКОД, однако коммерческое применение к данному моменту не реализовано. Полученные нами результаты наглядно демонстрируют актуальность и сложность такой патологии, как ПМЗН. Множество изученных и ещё больше до сих пор не описанных генетических особенностей пациентов (различных мутаций и их сочетаний) способны влиять на возникновение, течение, скорость развития и успех терапии ЗН.

Расширенный генетический анализ позволяет не только предсказать появление и локализацию новых опухолей у онкологических больных, но и применить современные методы лечения (таргетную терапию, иммунотерапию). Согласно данным генетического анализа оценивается риск развития опухолей определённых локализаций, и выбираются дополнительные методы обследования: например, МРТ с контрастом и КТ для органов возможного появления опухоли, колоноскопия и т.п.; повышается частота профилактических осмотров, даются детальные рекомендации по коррекции модифицируемых факторов риска (диета, уровень физической активности, нормализация массы тела). Это позволяет излеченным пациентам быстрее вернуться к работе, сократить период реабилитации, увеличить прогнозируемую продолжительность жизни. Отдельно стоит вопрос о профилактическом удалении здоровых органов, не являющихся жизненно важными, у носителей высокопенетрантных мутаций. Генетический анализ полезен не только для заболевших, но и для молодых граждан, к моменту обследования не страдавших онкопатологией, но имеющихотягощенный семейный анамнез.

К настоящему времени благодаря проведённому клинико-анамнестическому и генетическому анализу клинические специалисты смогли выявить и удалить новые ЗН на ранней стадии у двух участниц исследования. Также новообразование первой стадии обнаружено у молодой родственницы пациентки, имевшей онкогенные мутации в генах *BRCA1* и *CYP19*. Все ЗН были полностью хирургически излечены, что позволило избежать дорогостоящей, токсичной и потенциально онкогенной терапии вновь обнаруженных опухолей. Разработанный подход позволил достигнуть быстрого и полного исцеления больных, сократить затраты на лечение и реабилитацию, а следовательно имеет положительный социальный и экономический эффект. Ввиду особенностей исследования авторы ожидают реализации этого эффекта в течение многих будущих лет.

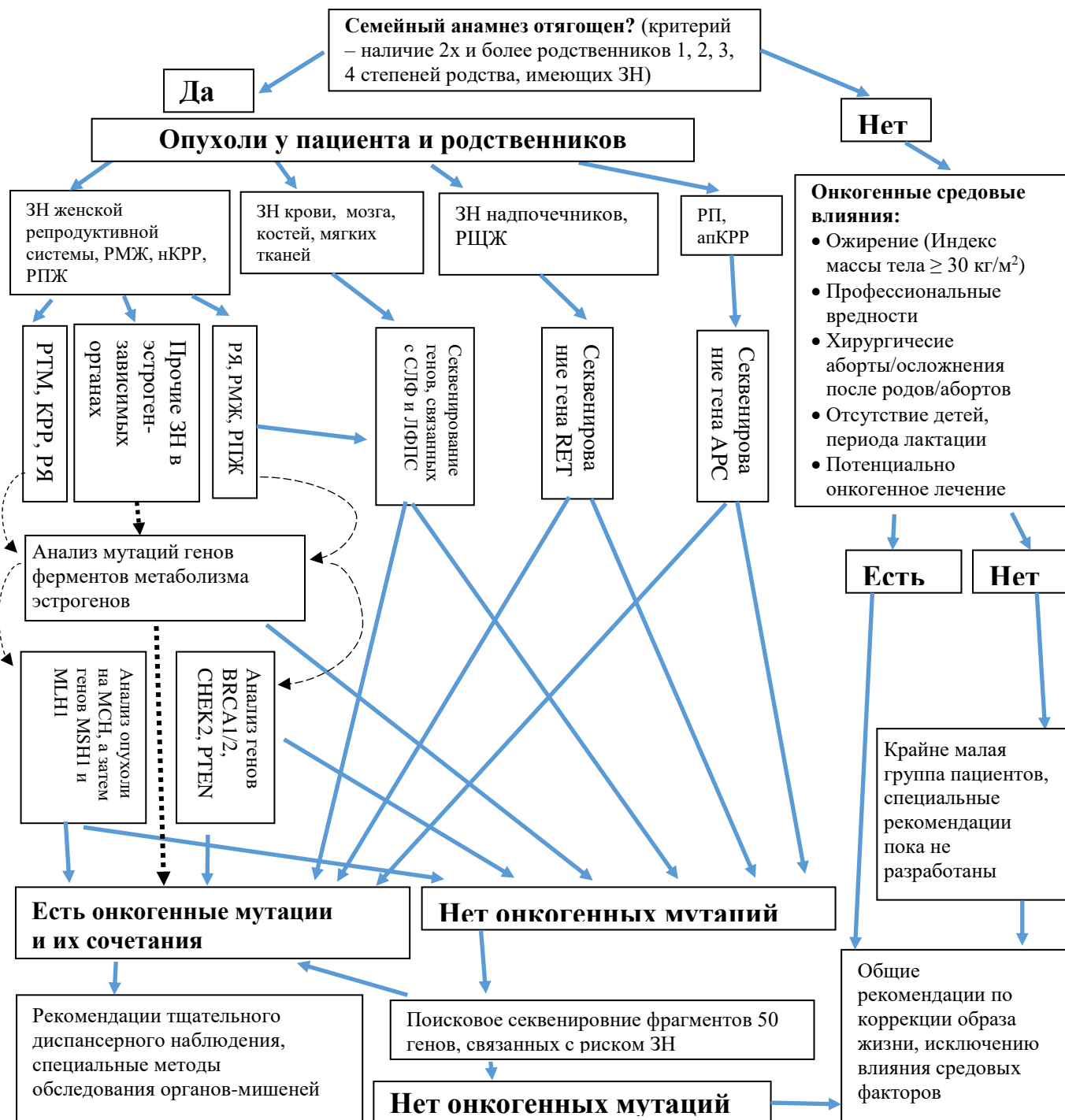


Рис. 3. Основная схема клинического протокола для выявления групп пациентов, требующих особых видов генетического анализа.

*Любой пункт схемы считается выполненным, если соблюдено хотя бы одно условие из перечня. Использованные сокращения: РТМ – рак тела матки, РП – рак почки, РЯ – рак яичника, нКРР – неполипозный колоректальный рак, апКРР – случаи КРР при аденоматозном полипозе, РПЖЖ – рак поджелудочной железы, РЩЖ – рак щитовидной железы, РЖ – рак желудка, ФМЭ – ферменты метаболизма эстрогенов, СЛФ – синдром Ли-Фраумени, ЛФПС – Ли-Фраумени-подобный синдром, МСН – микросателлитная нестабильность. «Маршрут» выбора методов анализа в левой части схемы проходит по стрелкам с идентичной штриховкой.