

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ЯК МОЖНА ОЦІНИТИ РИЗИК ЗАХВОРЮВАННЯ З АНАМНЕЗУ ТА ЩО МИ МОЖЕМО СКАЗАТИ СВОЇМ ПАЦІЄНТАМ

F. R. Shrabel.

Breast Cancer: What the history can tell you about the risk — and what you can tell your patient. Consultant, 1998 (Sept.):2083-2097

Страх перед раком грудної залози (РГЗ) є поширеним явищем серед жінок. Під впливом публікацій у засобах масової інформації про підвищення рівня захворюваності та велику кількість факторів ризику все більше жінок звертається за порадами до лікарів. Однак які жінки не мають підстав для хвилювань, а які повинні обстежуватися частіше та піддаватися агресивнішим скринінговим методам діагностики, включно з генетичним тестуванням? Якщо ж таке тестування є показаним, тоді як слід його проводити, щоб не викликати ще більшого страху перед хворобою?

У цій статті ми обговоримо, як найліпше в амбулаторних умовах виявити жінок, які мають високий ризик захворіти на рак грудної залози. Ми опишемо підходи до спостереження, варіанти вибору для жінок із виявленими генетичними мутаціями і розглянемо вплив основних факторів ризику на ведення цього захворювання.

Виявлення факторів ризику

Етіологія раку грудної залози багатофакторна. Низка факторів ризику вказує на підвищену схильність до захворювання на РГЗ (табл. 1).

Основні фактори ризику.

Найвагомішими серед них є вік, стать, рак грудної залози в анамнезі (у другій грудній залозі), сімейний анамнез раку грудної залози та неінвазивна карцинома (долькова карцинома *in situ*). Крім того, променева терапія в анамнезі (як у лікованих від лімфогранульоматозу), доброякісні зміни у грудній залозі з атиповою протоковою гіперплазією, ожиріння, а також такі індивідуальні репродуктивні фактори, як раннє менархе, пізній вік при перших пологах та пізня менопауза,

Таблиця 1.
Фактори ризику
раку грудної залози

Похилий вік.
Жіноча стать.
Рак грудної залози в анамнезі.
Сімейний анамнез раку грудної залози.
Неінвазивна карцинома (долькова карцинома <i>in situ</i>).
Раннє менархе.
Пізня менопауза.
Відсутність вагітності або пізня перша вагітність.
Доброякісні зміни грудної залози з атиповою протоковою гіперплазією.
Поширена кістозна мастопатія.
Променева терапія в анамнезі.
Прийом естрогенів.
Ожиріння.

є факторами, що свідчать про вищий, ніж у середньому, ризик появи раку грудної залози в жінки.

Багату на жири дієту та експозицію до певних хімічних речовин, таких як інсектицид дихлородифенілтрихлороетан (ДДТ) та його метаболіти, також пов'язували з ризиком раку грудної залози, однак чи є вони факторами ризику, все ще невідомо. Генетичні фактори, такі як наявність мутацій генів BRCA1 чи BRCA2 і спадковий анамнез сімейного раку грудної залози, важливі для невеликої групи жінок, однак їх важко інтерпретувати та коригувати (див. далі підрозділ "Оцінка факторів ризику").

Вплив ключових факторів ризику. Вік, як відомо, є фактором ризику, що не піддається впливу, однак необхідно пам'ятати, що ризик захворювання на рак грудної залози значно зростає з віком жінки — від приблизно 1 на 20 000 у віці 25 років до 1 на 9 у віці 85 років (частота 1 з 9 є кумулятивним показником за увесь період життя до віку 85 років). Стать є фактором ризику, оскільки переважна більшість раків грудної залози трапляється у жінок, хоча невелика частина випадків захворювання припадає на чоловіків. Жінки з анамнезом РГЗ у минулому мають підвищений ризик розвитку раку у другій грудній залозі (приблизно на 1% щорічно).

Відносний ризик захворювання у жінок, матері яких мали РГЗ у віці до 60 років, становить 2; цей ризик зростає до 4—6 у випадку, коли двоє родичів першого порядку хворіли на рак грудної залози. Крім того, більш ніж 20% жінок із цим діагнозом мають обтяжений сімейний анамнез. Чим молодший був вік родича на момент встановлення діагнозу, тим більший відносний ризик захворювання. Наявність у сім'ї родича першого порядку з діагнозом двостороннього раку грудної залози, встановленого у віці до 40 років, становить відносний ризик захворювання, що дорівнює 10.

Оцінка факторів ризику

Більшість факторів ризику раку грудної залози додають пацієнту відносний ризик захворювання від 1,5 до 4, що вважають середнім рівнем ризику. Більшість окремих факторів ризику не є дуже сильними маркерами. Однак окремо взята жінка має сукупність факторів ризику, одні з яких є важливими, а інші менш вагомими, а тому реальна оцінка ризику захворювання є комплексним завданням. Розроблено два методи, які дозволяють клініцисту оцінити кумулятивний ризик захворювання на рак грудної залози на основі поєднання окремих факторів ризику у певної жінки.

Модель Гейла. У моделі Гейла у формулу розрахунку відносного ризику захворювання на РГЗ протягом усього життя входять такі показники, як вік пацієнтки на момент розрахунку, вік появи першої менструації, кількість доброякісних біопсій грудної залози (будь-яка гістологія), вік при перших пологах живого плоду, а також кількість родичів першого порядку, хворих на рак грудної залози. Цифри відносного ризику було зібрано у складних таблицях, однак їх цінність було підтверджено лише для жінок білої раси, які щорічно проходять мамографію. Крім того, метод розрахунку за Гейлом може не відображати правильно ризик унаслідок генетичних мутацій. З цих причин, як звичайно, є важко обговорювати результати оцінки ризику цим методом у конкретних та практичних поняттях.

Модель Клауса. Модель Клауса, яка є повнішою, ніж модель Гейла, враховує вік кожного родича першого та другого порядку на момент діагностики у них РГЗ, а тому її результати є більш корисними для клініциста. Модель Клауса дозволяє розрахувати не лише кумулятивну ймовірність захворювання на рак грудної залози до досягнення певного віку, а й ймовірність розвитку захворювання у період від теперішнього віку до якогось моменту у майбутньому. Такі дані є

більш практичними, ніж пожиттєвий відносний ризик, але все ж за їх допомогою важко обґрунтувати конкретні рекомендації та практичні заходи. Однак ця модель може недооцінити вплив мутацій генів BRCA1 і BRCA2 у жінок, які їх успадкували, та переоцінити вплив цих мутацій у пацієнтів, які не успадкували їх. Підбиваючи підсумок, треба сказати, що модель Клауса є корисною для консультування жінок із сімей із середнім ризиком захворювання на РГЗ.

Розуміння генетичного ризику у пацієнтів. Як може клініцист (на відміну від дослідника, озброєного потужним комп'ютером) виявити жінку з високим ризиком захворювання на РГЗ? Найліпшим методом є оцінка особистого та сімейного анамнезу. Тепер цей процес є набагато докладнішим, ніж він був ще покоління тому. Наприклад, колись було достатньо зробити запис про наявність обтяженого спадкового анамнезу щодо раку грудної залози. Тепер необхідно розпитати пацієнтку про сімейний анамнез захворювання на рак яйників (РЯ), ободової кишки та передміхурової залози. Важливо також записати вік, у якому ці захворювання діагностовано в родичів. Крім того, доцільно також підтвердити діагноз раку, оскільки пацієнт може не знати, який тип злоякісного новоутвору був причиною смерті його родича.

Також важливо з'ясувати кількість родичів жіночої статі, які не хворіли на злоякісні новоутвори. Наприклад, якщо дві тітки по материнській лінії мали РГЗ, цей факт є менш вагомим у випадку, якщо це були лише дві із шести тіток цієї пацієнтки.

Важливість генетичної схильності. Загалом, генетична схильність до раку зумовлена трьома механізмами: активацією протоонкогенів, інактивацією тумор-супресорних генів та нездатністю ДНК виправляти власні пошкодження. Частка раків грудної залози, зумовлених генетичними мутаціями, становить лише невеликий відсоток жінок, хворих на РГЗ. Жінки з такими генетичними мутаціями мають надзвичайно високий ризик, порівняно із загальним населенням.

При збиранні сімейного анамнезу можуть з'ясуватися деякі ознаки, що з високою імовірністю свідчать про можливість успадкованої схильності до РГЗ (табл. 2).

Однією з таких ознак є наявність у сім'ї численних родичів, хворих на РГЗ, або споріднені новоутвори з автосомно-домінантним типом успадкування у багатьох поколіннях. Іншою такою ознакою є наявність родичів, у яких діагноз раку (будь-якого) було встановлено у відносно молодому віці порівняно з середнім віком хворих із цими пухлинами. Крім того, сімейний анамнез мультицентричних раків, двостороннього ураження пухлиною або множинних первинних новоутворів підтверджує можливість спадкового раку.

Якщо зовнішні фактори ризику відсутні, тоді такі сімейні фактори набувають більшої ваги. У протилежному випадку, якщо сімейний анамнез можна пов'язати з очевидним впливом відомого карциногена, то висновки про сімейний тип захворювання не можна вважати обґрунтованими. Наприклад, факт смерті з причини раку ле-

Таблиця 2.
Дані сімейного анамнезу,
що вказують на високий ризик РГЗ

Численні родичі з РГЗ або спорідненими злоякісними пухлинами.
Автосомно-домінантний тип успадкування, що проявляється в декількох поколіннях.
Родичі, хворі на рак (будь-якої локалізації), діагностований у молодому віці.
Мультицентричні раки.
Двостороннє ураження.
Множинні первинні раки.
Відсутність факторів зовнішнього середовища, які пояснювали б високу захворюваність у сім'ї.

ген у трьох родичів пацієнта не можна вважати важливим доказом, якщо пацієнт чітко пам'ятає, що всі три з них курили тютюн.

Найпоширенішими генетичними синдромами, при яких спостерігається підвищений ризик захворювання на РГЗ, є атаксія-телеангіектазія, синдром Лі-Фраумені та успадковані мутації генів BRCA1 і BRCA2 (табл. 3).

Таблиця 3.
Основні генетичні синдроми, які мають зв'язок з РГЗ

<p>Синдром атаксії-телеангіектазії. Автосомно-рецесивний тип успадкування. Надзвичайно висока захворюваність на рак у сім'ї. До проявів належать: <i>Мозочкова атаксія;</i> <i>Окулокутанні телеангіектазії;</i> <i>Підвищена чутливість до опромінення;</i> <i>Множинні солідні та гематологічні новоутвори.</i></p>
<p>Синдром Лі-Фраумені. Автосомно-домінантний тип успадкування. Наявність багатьох випадків захворювання на рак у сім'ї. До проявів належать: <i>Саркоми;</i> <i>Пухлини мозку;</i> <i>Гематологічні новоутвори;</i> <i>Адренкортикальна карцинома.</i></p>
<p>Успадкована мутація гена BRCA1. Зв'язок із РГЗ та РЯ. Кумулятивний життєвий ризик РГЗ становить 80—90%. Кумулятивний життєвий ризик РЯ становить 40—60%.</p>
<p>Успадкована мутація гена BRCA2. Сильніший зв'язок із РГЗ, ніж із РЯ. Кумулятивний життєвий ризик РГЗ становить приблизно 80—90%. Є також причиною раку грудної залози в чоловіків.</p>

Атаксія-телеангіектазія. При цьому автосомно-рецесивному синдромі спостерігається дуже висока частота захворювання на рак у сім'ї. Відносний ризик захворіти на рак грудної залози є надзвичайно високим — від 60 до 180, порівняно із загальною популяцією. Генетичний дефект, який міститься у хромосомі 11q21, призводить до нестабільності ДНК та втрати здатності ДНК виправляти власні пошкодження.

Члени таких сімей хворіють на різні злоякісні новоутвори, включно з лейкеміями, лімфомами та численними пухлинами м'яких тканин, у тому числі і на РГЗ. Іншими компонентами цього синдрому є мозочкова атаксія, окулокутанні телеангіектазії та радіаційна гіперчутливість. Залишається невідомим, чи таким жінкам є показаним регулярне мамографічне обстеження через їхню підвищену чутливість до опромінення.

Синдром Лі-Фраумені. Пацієнти з цим синдромом, який передається за автосомно-домінантним типом, часто повідомляють про різноманітні типи злоякісних новотворів, що спостерігались у їх сім'ї. Такими пухлинами часто є саркоми м'яких тканин, пухлини головного мозку, лейкемії, лімфоми, а також аденокарцинома та РГЗ. Генетичний дефект полягає у мутації гена *p53*, який виконує тумор-супресорну функцію.

Злоякісні новотвори з'являються у підлітковому віці у близько 30% членів таких сімей. РГЗ в пацієнтів з синдромом Лі-Фраумені частіше буває мультицентричним і двостороннім, порівняно із загальною популяцією.

BRCA1 синдром. Ця генетична мутація є найбільш вивченою. Вона є причиною успадкованого вродженого синдрому раку грудної залози та раку яйників. Аналіз ДНК, отриманої від жінок з автосомно-домінантним типом захворюваності на РГЗ у багатьох поколіннях та з високою частотою раку яйників, дав можливість виділити, клонувати та розшифрувати ген *BRCA1*, що міститься у хромосомі 17q.

Ген *BRCA1*, імовірно, є причиною від 3% до 5% усіх раків грудної залози в загального населення (у групах високого та низького ризику). У групах жінок із високою схильністю до захворювання на РГЗ та РЯ, а також у жінок, які хворіють на РГЗ у молодому віці, ген *BRCA1* є відповідальним за ще більшу частку цих пухлин. Згідно з одним із досліджень, 6,2% з 193 хворих на РГЗ у віці до 35 років мали успадковану мутацію гена *BRCA1*, а серед жінок з РГЗ у віці до 45 років, які мали родичів першого порядку з таким же діагнозом, успадкована мутація цього гена була в 7,2% з 208 жінок.

BRCA1 — дуже великий ген (має більше 5500 нуклеотидів), нині виявлено щонайменше 130 різних його мутацій. Частота появи його мутацій у загальній популяції становить близько 1 на 200—400 осіб. Жінки з мутацією цього гена мають 80—90% кумулятивний ризик захворіти протягом життя на РГЗ та 40—60% ризик захворіти на РЯ.

Яке ж значення має мутація гена *BRCA1* у жінок без анамнезу раку грудної залози та раку яйників? В одному із досліджень із 5000 чоловіків та жінок єврейської національності носіями мутацій генів *BRCA1* чи *BRCA2* були 2,3% осіб. У цій групі лише 18% учасників дослідження мали сімейний анамнез РГЗ або РЯ. Ризик захворіти на рак до досягнення віку 70 років у цих жінок був меншим, ніж у жінок із наявністю мутації гена та обтяженим сімейним анамнезом. Ризик захворіти на РГЗ становив 56%, рак яйників та рак передміхурової залози 16%, а ризик появи раку ободової кишки не був підвищеним. Ці величини є набагато менші, ніж ті, що характерні для жінок із сімей високого ризику.

Синдром *BRCA2*. Кумулятивний ризик захворіти на РГЗ у жінки з мутацією гена *BRCA2* становить 87%. Однак жінки з мутацією гена *BRCA2* мають нижчу схильність захворіти на РЯ, ніж пацієнтки з мутацією гена *BRCA1*. Згідно з деякими оцінками, 70% членів сімей з високою частотою РГЗ без мутації гена *BRCA1* мають успадковану мутацію гена *BRCA2*.

Критерії виявлення сімей з дефектом гена *BRCA2* є подібними до критеріїв для *BRCA1* — двостороннє ураження, ранні випадки захворювання та наявність щонайменше трьох хворих жінок в одній лінії. Успадковані мутації гена *BRCA2* є причиною появи РГЗ в молодому віці набагато рідше, ніж мутації гена *BRCA1*. Рак грудної залози може також виникати у носіїв мутації цього гена чоловічої статі — кумулятивний ризик захворювання у них становить близько 6% протягом усього життя.

Варіанти вибору для жінок із високим ризиком

Жінкам із високим ризиком захворювання необхідно надавати освітню інформацію про методи раннього виявлення та скринінг РГЗ. Крім того, вони потребу-

ють підтримки з боку лікаря. Це може бути найліпшим, що лікар може запропонувати жінці, якій повідомлено про високий ризик захворіти на РГЗ.

Скринінг. Скринінгові програми необхідно пропонувати жінкам із високим ризиком РГЗ. Ці програми мають значні переваги, оскільки дають можливість виявити захворювання у ранній стадії та, відповідно, поліпшити прогноз. Вони також дозволяють застосувати ефективніші та менш агресивні методи лікування. Крім того, вони викликають певне заспокоєння тих жінок, у яких результат обстеження був негативним.

Американське товариство раку рекомендує починати щорічне мамографічне обстеження у віці 40 років. Обтяжений сімейний анамнез появи РГЗ до настання менопаузи є показом до початку скринінгу у молодшому віці. Вважають, що скринінгове обстеження слід починати у віці, на 5 років меншому від найбільш раннього віку появи РГЗ в родича першого порядку.

У лікарнях Колумбійського університету започатковано програму високого ризику РГЗ, яка включає клінічне спостереження, раннє виявлення, комп'ютеризовану систему обліку, освіту, наукові дослідження та психологічну підтримку. Ця програма називається "Жінки з ризиком". Вважають, що жінка має високий ризик захворювання, якщо в неї є один або більше родичів першого порядку з РГЗ до настання менопаузи, два або більше родичів першого порядку з РГЗ після менопаузи, атипова чи долькова гіперплазія або поширена кістозна мастопатія грудної залози. У групі з 1400 жінок, які брали участь у цій програмі, 58 випадків РГЗ було діагностовано у 55 пацієнток протягом 6-річного періоду.

Порівняно із загальною групою жінок без спеціального добору, РГЗ у досліджуваній групі високого ризику виявляли на більш ранніх стадіях. У жінок, які перебували під постійним спостереженням, РГЗ частіше діагностували у першій стадії та у стадії раку *in situ*, ніж у жінок із контрольної групи. У цій групі також частіше застосовували органозберігаючі хірургічні операції.

Генетичне тестування. Якщо генетичне тестування є доступним, необхідно пояснити жінці, чому їй варто розглянути цю можливість. Однією з причин є виявлення жінок із надзвичайно високим ризиком. Іншою важливою причиною є психологічне заспокоєння тих жінок, у яких генетичне тестування підтвердило відсутність сімейної мутації.

Однак лише психологічні фактори є недостатніми показами для генетичного тестування чи будь-якого іншого медичного втручання. Необхідно ретельно визначити, кому таке генетичне тестування може дати користь. Для цього немає строгих правил, хоча загальні рекомендації відомі (табл. 4).

Таблиця 4.

Коли необхідно розглянути можливість генетичного тестування на предмет мутацій генів BRCA1 та BRCA2

<p>Жінки мають надзвичайно високий ризик захворіти на РГЗ і є кандидатами для генетичного тестування за таких умов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Мають не менше трьох родичів з РГЗ, діагностованим до 60 років. ◆ Мають не менше трьох родичів з РГЗ або РЯ чи з обома пухлинами. ◆ Мають сестру та матір з РГЗ, РЯ, які було діагностовано до 45 років. ◆ Мали РГЗ в анамнезі, який було виявлено до 35 років.

У Колумбійському університеті дотримуються певних правил, які дають змогу отримати позитивний результат у близько 30% жінок. Кандидати на обстеження повинні відповідати таким вимогам:

- ◆ Мати не менше трьох родичів з РГЗ, діагностованим до 60 років.
- ◆ Мати не менше трьох родичів з РГЗ або РЯ.
- ◆ Мати сестру та матір з РГЗ, РЯ чи обома раками, які були діагностовано до 45 років.
- ◆ Мати РГЗ в анамнезі, який було виявлено до 35 років.

Для жінок зі Східної Європи або нащадків євреїв Ашкеназі ці вимоги є дещо модифікованими:

- ◆ Наявність у сім'ї двох або більше хворих на РГЗ, один із яких діагностований у віці до 50 років.
- ◆ Наявність РГЗ в анамнезі у віці до 40 років.
- ◆ Наявність РЯ в анамнезі у віці до 50 років.
- ◆ Чіткий обтяжений сімейний анамнез захворювання на РЯ.

Рекомендації, які ґрунтуються на сучасних епідеміологічних даних про частоту мутацій BRCA1 у США, підтверджують ці критерії. Згідно з останніми даними, скринінгові дослідження не є показаними у загальній популяції, однак проведення генетичного тестування можна застосувати в жінок з обтяженим сімейним анамнезом щодо РГЗ та РЯ або в жінок із тих сімей, у яких є щонайменше чотири жінки з діагнозом РГЗ у будь-якому віці. Ці висновки ґрунтуються на даних, що з 211 хворих на РГЗ мутації генів мали 3,3% жінок, а частота виявлення мутації гена BRCA1 становить 23% у сім'ях з анамнезом РЯ та 33% у сім'ях з обтяженим анамнезом щодо РЯ та РГЗ.

Тактика після генетичного тестування. Для жінки, в якій виявлена генетична мутація, що має зв'язок із РГЗ, є три варіанти на вибір — інтенсивне спостереження, профілактична двостороння мастектомія та хіміопрофілактика. Незважаючи на великий страх захворіти, не кожна жінка погоджується на проведення профілактичної мастектомії до встановлення діагнозу. Ретельне спостереження та раннє виявлення дозволяють значно збільшити шанси сприятливого кінцевого результату і є ліпшим вибором, ніж профілактичне оперативне втручання для багатьох жінок. Ретельне спостереження включає щомісячне самообстеження, регулярну мамографію та обстеження лікарем кожні 6 місяців.

Треба сказати, що немає переконливих даних, що самообстеження грудної залози є ефективним методом виявлення РГЗ на ранніх стадіях. Клінічне обстеження грудної залози лікарем є, імовірно, ефективнішим. У жінок, які вже мали одну злоякісну пухлину грудної залози, клінічні обстеження грудної залози та мамографія виявляють РГЗ без регіонарних метастазів набагато частіше, ніж це було у випадку першого раку. Клінічне обстеження грудної залози для виявлення ранніх стадій РГЗ є особливо важливим у жінок молодого віку.

У медичній літературі є мало даних про результати профілактичної двосторонньої мастектомії. Факторами, які мають вплив на вибір цього варіанта, є ризик захворювання, незручності чи труднощі, пов'язані з ретельним спостереженням (включаючи самообстеження, клінічне обстеження та мамографію), толерантність пацієнтки до ризику захворювання та її толерантність до наслідків хірургічного втручання (з реконструкцією або без неї).

У дослідженні, проведеному в клініці Мейо за останні 30 років, 34% з 950 жінок, хворих на РГЗ, мали сильно обтяжений сімейний анамнез та погодилися на проведення профілактичної двосторонньої мастектомії. Однак, у 89% із них було проведено підшкірну мастектомію, яку нині вважають неоптимальною, оскільки

вона залишає значну кількість тканини грудної залози. Частота появи РГЗ після такої операції була нижчою, ніж сподівались, і відповідала зниженню ризику РГЗ на 91%. Якщо б хірургічне втручання виконували за сучасною методикою, зниження ризику могло би бути ще більшим.

Сучасні дані свідчать, що виконання профілактичної двосторонньої мастектомії у жінки віком 30 років із мутаціями генів BRCA1 чи BRCA2 збільшить тривалість її життя на 2,9—5,3 років. Ці підрахунки ґрунтуються на 85% зниженні ризику РГЗ після такої операції.

Дані про можливість хіміопрофілактики також обмежені. Незважаючи на те, що немає середників, які б могли знижувати ризик виникнення раку при наявності генетичної схильності, є надія на винайдення певних форм хіміопрофілактики. Нині досліджують такі напрями, як застосування ретиноїдів, дієта з низьким вмістом жирів, фізичні вправи та інші профілактичні заходи з використанням медикаментів, дієти та зміни стилю життя.

Хіміопрофілактика агоністами гонадотропін-релізинггормону (які пригнічують овуляцію) у поєднанні з малими дозами естрогенів та періодичним призначенням прогестерону дає можливість знизити пожиттєвий ризик РГЗ на 31% після 5 років такої профілактики, а при довшому її застосуванні це зниження ще суттєвіше.

Тамоксифен (інгібітор естрогенових рецепторів), який успішно використовують для лікування РГЗ, також проявляє властивість знижувати частоту появи РГЗ у другій грудній залозі. Для підтвердження цього факту проведено дослідження ефективності тамоксифену як хіміопрофілактичного засобу в жінок із високим ризиком захворювання на РГЗ. Попередні результати (ще не опубліковані) свідчать про значне зниження захворюваності на РГЗ в лікованій групі. Однак у жінок, які приймали тамоксифен для профілактики РГЗ, спостерігалось підвищення частоти виникнення раку ендометрію та тромботичних ускладнень, у тому числі дві фатальні емболії легеневої артерії. Рекомендації Національного інституту раку можуть допомогти нам у доборі жінок із високим ризиком захворювання на РГЗ, яким слід призначати тамоксифен із профілактичною метою, однак в усіх випадках необхідно докладно обговорити всі переваги та недоліки такого лікування з пацієнткою.

Ралоксифен, який затверджений FDA як засіб для профілактики остеопорозу, є ще одним середником, що досліджується на предмет використання його для профілактики РГЗ. Ралоксифен не має впливу на матку, а тому його використання може дати можливість уникнути небажаних ефектів тамоксифену.

Відомо, що багата на клітковину дієта з низьким вмістом жирів знижує ризик хвороб серця та раку ободової кишки. Ефективність такого методу для РГЗ невідома, однак його можна сміливо рекомендувати завдяки іншим його відомим перевагам. Є припущення, що фізичне навантаження також може знижувати ризик захворювання на РГЗ. Необхідні подальші дослідження, які повинні визначити типи такого навантаження та вік, у якому воно матиме оптимальну ефективність.

Деякі питання про вплив мутацій генів BRCA1 та BRCA2 на ризик та перебіг РГЗ у жінок залишаються нез'ясованими. Наприклад, невідомим є вплив мутацій гена BRCA1 на результати органозберігаючих операцій на грудній залозі. Загалом сімейний анамнез РГЗ не має доведеного зв'язку з поганими результатами органозберігаючих операцій, однак роль генетичних мутацій необхідно оцінити прицільно. Взаємозв'язок між сімейним анамнезом, відомими генетичними мутаціями та факторами зовнішнього середовища також не повністю зрозумілий.

Висновки. Виявлення жінок із високим ризиком захворювання на РГЗ повинно бути частиною рутинного обстеження пацієнта. Жінок, у яких ризик захворювання на РГЗ є підвищеним, слід скеровувати до генетичних консультантів та інформувати про можливість генетичного тестування.

Клінічні поради

- ☑ Жінка має підвищений ризик захворіти на рак грудної залози, якщо вона старшого віку, мала РГЗ у другій грудній залозі, має родичів, хворих на РГЗ, має неінвазивну протокову або долькову карциному, піддавалась опроміненню, має надлишкову вагу тіла; у неї рано почались менструації, були перші пологи в немолодому віці, у неї пізно настала менопауза.
- ☑ Якщо в сім'ї жінки родичі часто хворіли на РГЗ, РЯ або обидві ці пухлини, тоді така жінка імовірніше має генетичну мутацію, яка є причиною появи цих пухлин. Мутація може торкатися генів BRCA1 чи BRCA2. Імовірність генетичного дефекту є ще більшою, якщо РГЗ або РЯ було діагностовано в родичів у відносно молодому віці.
- ☑ Успадкована мутація гена BRCA1 є причиною близько 3–5% випадків РГЗ у загальній популяції. Пожиттєвий ризик захворіти на РГЗ у жінки з мутацією генів BRCA1 чи BRCA2 становить більше 80%.
- ☑ Жінки, які є кандидатами для генетичного тестування на предмет мутацій генів BRCA1 та BRCA2, мають родичів, у яких було двостороннє ураження або ранні випадки захворювання. Такі жінки мають не менше трьох родичів, які захворіли на РГЗ або РЯ у віці до 60 років. Можливість проведення генетичного тестування слід розглянути в жінок з діагнозом РГЗ у віці до 35 років, а також при наявності в них матері й сестри з РГЗ, РЯ (або обома пухлинами), які діагностовано у віці до 45 років.
- ☑ Варіантами вибору для жінок із надзвичайно високим ризиком РГЗ, спричиненого успадкованими генетичними мутаціями, є інтенсивне спостереження, профілактична двостороння мастектомія та хіміопрофілактика.

Пацієнтку необхідно інформувати про їх генетичний статус, ризик захворювання, надати консультації щодо обстеження та про можливі методи лікування. Етичні, юридичні та соціальні аспекти генетичного тестування все ще вивчаються. Питання конфіденційності, особливо щодо медичного страхування та дискримінації на роботі, є надзвичайно важливими для пацієнтів, а юридичних гарантій усе ще не розроблено.

Негативні результати генетичного тестування не означають, що ризик мінімальний. Мають значення також інші генетичні та негенетичні фактори, багато з яких ще не вивчено. Нині немає достатньо підстав рекомендувати чи не рекомендувати профілактичну двосторонню мастектомію для зниження ризику захворювання на РГЗ.

Переклад Романа Шияна