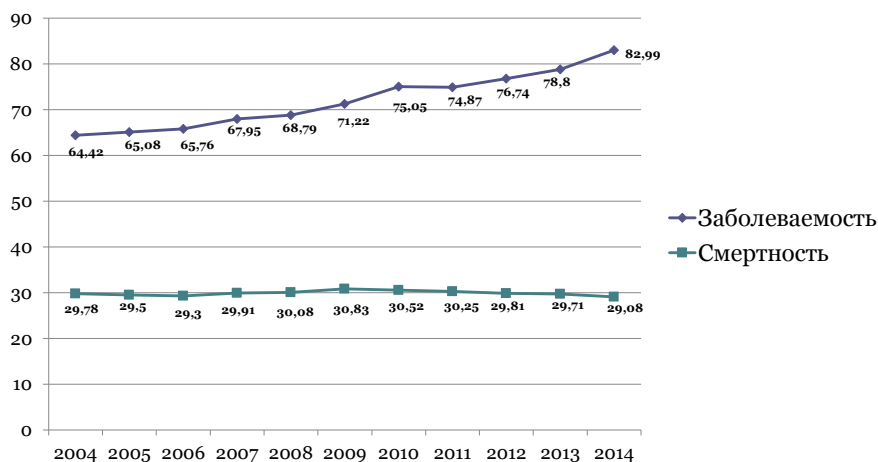


Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова  
Минздрава России»

## Профилактика рака молочной железы: взгляд клинициста

Родионов Валерий Витальевич  
Заведующий отделением  
патологии молочной железы

### Динамика заболеваемости и смертности от РМЖ в России



## Факторы риска рака молочной железы



## Ключевые факторы риска РМЖ

- Наследственные/генетические факторы
- Пролиферативные процессы
- Маммографическая плотность

## Риск рака молочной железы и рака яичников у носителей мутаций BRCA 1,2

Мутация генов	Риск развития к 80 годам		
	рака молочной железы		рака яичников
	отсутствие семейного анамнеза	наличие семейного анамнеза	
BRCA1	67%	87%	66%
BRCA2	45%	84%	12%

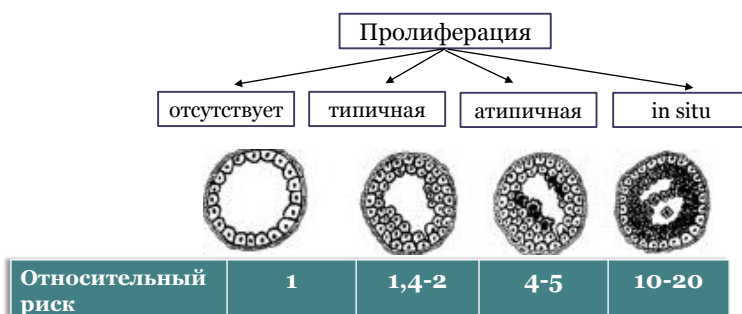
Hartmann L.N., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med., 2016; 374:454-468.

## Ключевые факторы риска РМЖ

- Наследственные/генетические факторы
- Пролиферативные процессы
- Маммографическая плотность

## Факторы риска

- **Пролиферативные процессы:**
- Атипичная протоковая гиперплазия (ADH) – интраэпителиальная неоплазия
- Атипичная дольковая гиперплазия (ALH) } дольковая
- Дольковый рак in situ (LCIS) } неоплазия



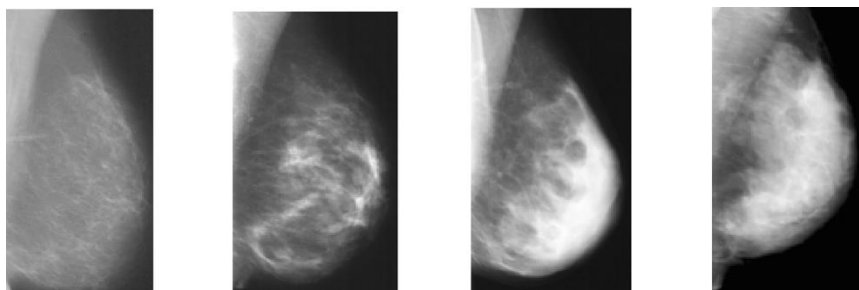
Arpino G., Laucirica R., Elledge R.M. Premalignant and in situ breast disease; biology and clinical implications // Ann. Intern. Med., 2005, 143:446-457

## Ключевые факторы риска РМЖ

- Наследственные/генетические факторы
- Пролиферативные процессы
- Маммографическая плотность

## Факторы риска

- **Повышенная маммографическая плотность в постменопаузе:**



Плотность	<10%	10-24%	25-49%	50-79%	>80%
Относительный риск	1	1,8 (1,4-2,2)	2,1 (1,6-2,6)	2,4 (1,8-3,3)	4,7 (3,0-7,4)

McCormack V.A., dosSantos S.I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk; a meta-analysis // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev., 2006, 15:1159-1169

## Методы профилактики

- Тщательное наблюдение
- Химиопрофилактика
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни



## Кому что?

### Зависит от:

- Факторов риска
- Степени риска
- Возраста
- Менопаузального статуса
- Сопутствующих заболеваний
- Предпочтения пациентки

## Прогностические модели

### Модифицированная NSABP модель Гейла (Gail model):

- Возраст пациента
- Раса
- Возраст менархе
- Возраст первого родов
- Число родов в линии родства с инвазивной карциномой молочной железы
- Число родов в линии родства с карциномой молочной железы
- Наличие атипичной гиперплазии

**Высокий риск – 5-летний риск РМЖ  $\geq 1,7\%$**

## Прогностические модели

### Модель Тирер-Кузик (Tyrrer-Cuzick model):

- Возраст пациента
- ИМТ
- Возраст менархе
- Возраст менопаузы
- Возраст первых родов
- Применение МГТ
- Число родственниц с инвазивным раком молочной железы на момент постановки диагноза
- Наличие билатерального РМЖ
- Наличие рака яичников
- Наличие рака молочной железы
- Наличие атипичной гиперплазии и LCIS
- Наличие мутации генов BRCA 1,2; BRCA1
- Маммографическая плотность

Высокий риск – увеличение пожизненного риска РМЖ на  $\geq 20\%$

## Методы профилактики рака молочной железы

- Наблюдение
- Риск-редуцирующая терапия
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни

## Методы профилактики рака молочной железы

- Наблюдение
- Риск-редуцирующая терапия
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни

## Рекомендации по наблюдению (Приказ МЗ РФ №572 от 01.11.2012)

- Консультация гинеколога 1 раз в год, начиная с 18 лет
- УЗИ молочных желез 1 раз в год, начиная с 18 до 35 лет ежегодно, далее по показаниям
- Маммография 1 раз в год, начиная с 35 до 50 лет 1 раз в 2 года, после 50 лет – 1 раз в год



## Рекомендации по наблюдению из группы высокого риска

- Самообследование молочных желез – 1 раз в месяц с 18 лет
- Консультации гинеколога – 1 раз в 6-12 мес. с 18 лет
- Маммография – 1 раз в год с 30 лет
- МРТ молочных желез – 1 раз в год с 25 лет

## Методы профилактики наследственного рака молочной железы

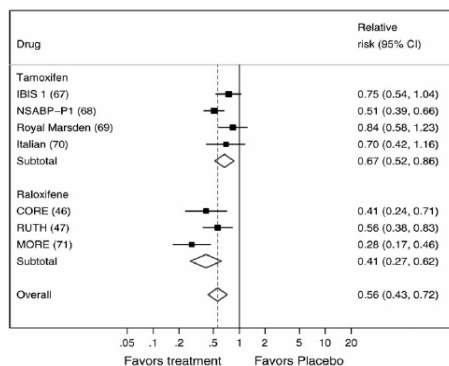
- Наблюдение
- Риск-редуцирующая терапия
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни

## Химиопрофилактика: мета-анализ (n=35.525)

Исследование, год	Критерии включения	Число женщин
<b>Тамоксифен</b>		
IBIS-1, 2002	Женщины в возрасте 35-70 с повышенным риском РМЖ	7144
NSABP-P1, 1998	Женщины 60 лет и старше или в возрасте 35-59 лет с риском РМЖ $\geq 1,66\%$ (по модели Гейла) или при наличии LCIS	13 388
Royal Marsden, 1998	Женщины в возрасте 30-70 лет при наличии РМЖ у одного или более родственников 1 линии родства	2471
Italian, 1998	Женщины в возрасте 35-70 лет после гистерэктомии	5378
<b>Ралоксифен</b>		
MORE, 2001	Женщины в постменопаузе с остеопорозом	7705 5219/2576
CORE, 2004	Женщины из исследования MORE, согласившиеся продолжить приём препарата ещё в течение 4 лет	4011 2725/1286
RUTH, 2006	Женщины в постменопаузе с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний	10 101

Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398

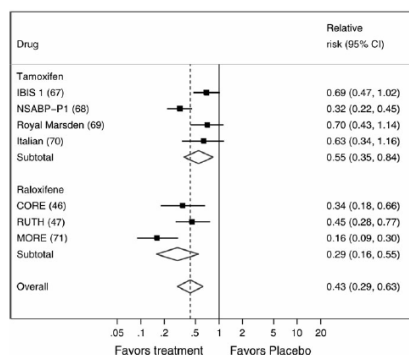
## Химиопрофилактика: снижение риска рака молочной железы



**Риск-редуцирующая терапия снижает риск рака молочной железы на 44%**

Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398

## Химиопрофилактика: снижение риска ЭР+ рака молочной железы



**Риск-редуцирующая терапия снижает риск ЭР+ рака молочной железы на 57%**

Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398

## Химиопрофилактика: осложнения

Побочный эффект	Ежегодный риск/1.000		Отношение рисков (95% ДИ)
	Тамоксифен 20 мг/сут.	Ралоксифен 60 мг/сут.	
Рак эндометрия	2,00	1,25	0,62 (0,35-1,08)
Тромбоз глубоких вен	2,29	1,69	0,74 (0,53-1,03)
Инсульт	1,39	1,33	0,96 (0,64-1,43)
ТЭЛА	1,41	0,90	0,64 (0,41-1,00)
Переломы	2,73	2,51	0,92 (0,68-1,22)
ИБС	3,00	3,29	1,10 (0,85-1,43)
Катаракта	12,30	9,72	0,79 (0,68-0,92)
Катаракта, требующая хирургического лечения	8,03	6,62	0,82 (0,68-0,99)

Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398

## Химиопрофилактика: ингибиторы ароматазы

Автор, год	Критерии включения	Число женщин	Относит. риск РМЖ (95% ДИ)
<b>Экземестан</b>			
Goss P.E., et al. 2011	Женщины в постменопаузе $\geq 35$ лет при наличии одного из факторов риска: возраст $\geq 60$ лет, риск РМЖ $\geq 1,66\%$ (по модели Гейла), наличие атипичной протоковой или дольковой гиперплазии, LCIS или DCIS после мастэктомии	4560 2285/2275	0,35 (0,18-0,70)
<b>Анастрозол</b>			
Cuzick J., et al. 2014	Женщины в постменопаузе в возрасте 40-60 с повышенным риском РМЖ в $\geq 2$ раза	3864 1920/1944	0,47 (0,32-0,68)

Goss P.E., Ingle J.N., Ales-Martinez J.E., et al. Exemestane for breast-cancer prevention in post-menopausal women. N. Engl. J. Med., 2011, 64:2381–2391.  
Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F., et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk post-menopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2014, 383:1041–1048.

## Химиопрофилактика рака молочной железы: рекомендации (NCCN)

- **Показания к проведению химиопрофилактики:** женщины в пре- и постменопаузе  $\geq 35$  лет, с 5-летним риском РМЖ  $\geq 1,7\%$  (по модели Гейла), наличием LCIS
- **Тамоксифен** в дозе 20 мг/сут. назначается женщинам в пре- и постменопаузе в течение 5 лет
- **Ралоксифен** в дозе 60 мг/сут. назначается женщинам в постменопаузе в течение 5 лет. С учетом меньшей токсичности ралоксифен является препаратом выбора для пациенток с интактной маткой

National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017.

## Химиопрофилактика: проблемы

Характер морфологических изменений	Относительный риск РМЖ (95% ДИ)
LCIS	0,44 (0,16-1,06)
Атипическая гиперплазия	0,14 (0,03-0,47)
ЭР-позитивный рак молочной железы	0,31 (0,22-0,45)
ЭР-негативный рак молочной железы	1,22 (0,74-2,03)

Тамоксифен не снижает риск  
ЭР-негативного рака молочной железы

Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-1388.

## Химиопрофилактика: проблемы

### Мета-анализ (24 статьи, 21.000 женщин):

- Только 1 из 6 женщин принимает препараты для химиопрофилактики
- Факторы, увеличивающие вероятность приёма препаратов:
  - ✓ Высокий объективный риск
  - ✓ Биопсии молочной железы в анамнезе
  - ✓ Низкая частота побочных эффектов
  - ✓ Пожилой возраст
  - ✓ Убедительные аргументы со стороны врача
  - ✓ Постоянный мониторинг

Smith S.G., Sestac I., Forster A., et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis // Annals of Oncology. 27, 2016, p. 575-590.

## Методы профилактики наследственного рака молочной железы

- Наблюдение
- Риск-редуцирующая терапия
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни

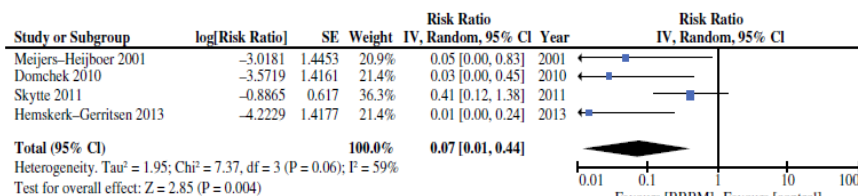
## Риск-редуцирующая мастэктомия

Исследование, автор, год	Дизайн	Критерии отбора	Число женщин	Срок наблюдения, лет	Исход
Mayo Clinic; Hartmann et al., 1999	Ретроспективное	Женщины с высоким семейным риском РМЖ	214 с ПМЭ, 403 без ПМЭ	14	3 РМЖ в группе «ПМЭ+» и 38 в группе «ПМЭ-» ОР РМЖ 0,08
Mayo Clinic; Hartmann et al., 2001	Ретроспективное	Носители BRCA 1,2 мутаций	214 с ПМЭ, 403 без ПМЭ	13,4	0 РМЖ в группе «ПМЭ+»
Rotterdam; Meijers-Heijboer et al., 2001	Проспективное	Носители BRCA 1,2 мутаций	76 с ПМЭ, 63 без ПМЭ	2,9	0 РМЖ в группе «ПМЭ+» и 8 в группе «ПМЭ-»
PROSE Study Group; Rebbeck et al., 2004	Ретроспективное	Носители BRCA 1,2 мутаций	102 с ПМЭ, 378 без ПМЭ	4,5	2 РМЖ в группе «ПМЭ+» и 184 в группе «ПМЭ-» ОР РМЖ 0,05-0,09

**РРМЭ снижает риск рака молочной железы более, чем на 90%**

Hartmann L.N., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med., 2016; 374:454-468.

## РРМЭ у носителей BRCA 1,2 мутаций: мета-анализ (n=2635)



РРМЭ снижает риск рака молочной железы на 93%

De Felice F, Marchetti C, Mussela A, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis // Ann. Surg. Oncol., 2015, 22(9):2876-80.

## Риск-редуцирующая тубовариэктомия

Исследование, автор, год	Дизайн	Число женщин РРОЭ+/РРОЭ-	Срок наблюдения, лет	ОР (95% ДИ)		
				BRCA1/BRCA2	BRCA1	BRCA2
Kauff et al., 2008	Проспективное	303/294	3	0,53 (0,29-0,96)	0,61 (0,30-1,22)	0,28 (0,08-0,92)
Domchek et al., 2010	Проспективное	336/1034	3	0,54 (0,37-0,79)	0,63 (0,41-0,96)	0,36 (0,16-0,82)
Mavadatt et al., 2013	Проспективное	309/679	3	0,62 (0,35-1,09)	0,52 (0,24-1,13)	0,79 (0,35-1,80)
Heemskerk-Gerritsen et al., 2015	Ретроспективное	346/476	3	1,09 (0,67-1,77)	1,21 (0,72-2,06)	0,45 (0,17-1,66)

РРОЭ снижает риск рака молочной железы более, чем на 50%

Hartmann L.N., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer // N. Engl. J. Med., 2016; 374:454-468.

OXFORD

JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(1): djw177  
doi: 10.1093/jnci/djw177  
First published online September 6, 2016  
Article

ARTICLE  
**Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers**

Joanne Kotsopoulos, Tomasz Huzarski, Jacek Gronwald, Christian F. Singer, Pal Moller, Henry T. Lynch, Susan Armel, Beth Karlan, William D. Foulkes, Susan L. Neuhausen, Leigha Senter, Nadine Tung, Jeffrey N. Weitzel, Andrea Eisen, Kelly Metcalfe, Charis Eng, Tuya Pal, Gareth Evans, Ping Sun, Jan Lubinski, Steven A. Narod, and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group

- Проспективное
- Мультицентровое (78 центров, 12 стран)
- Число пациентов - 3722
- Критерии включения:
  - ✓ Наличие мутаций BRCA 1,2
  - ✓ Отсутствие в анамнезе ЗНО
  - ✓ Интактные молочные железы
  - ✓ Наличие информации об овариэктомии (если она выполнялась)
- Средний срок наблюдения – 5,6 лет

Kotsopoulos J. et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(1)

## Овариоэктомия и риск развития РМЖ у носительниц мутаций BRCA1,2

	ОР	р
Все женщины		
Носительницы мутаций BRCA1		
РРОЭ выполнялась	0,65 (0,37-1,16)	0,76
РРОЭ не выполнялась	1,00	
Носительницы мутаций BRCA2		
РРОЭ выполнялась	0,65 (0,37-1,16)	0,14
РРОЭ не выполнялась	1,00	
Моложе 50 лет		
Носительницы мутаций BRCA1		
РРОЭ выполнялась	0,79 (0,55-1,13)	0,51
РРОЭ не выполнялась	1,00	
Носительницы мутаций BRCA2		
РРОЭ выполнялась	0,18 (0,005-0,63)	0,007
РРОЭ не выполнялась	1,00	

**Риск-редуцирующая овариоэктомия статистически достоверно снижает риск РМЖ у носительниц мутаций BRCA2 моложе 50 лет**

Kotsopoulos J. et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(1)



## Риск-редуцирующая мастэктомия: рекомендации

### **NCCN (National Comprehensive Cancer Network):**

- РРМЭ показана только женщинам с мутациями генов, ассоциированными с высоким риском РМЖ (BRCA 1/2, CDH1, ATM), с отягощенным семейным анамнезом, или, вероятно, с LCIS или в случае проведения лучевой терапии на грудную клетку в возрасте до 30 лет.
- Эффективность РРМЭ у женщин с мутациями других генов, ассоциированными с 2-х кратным или более риском РМЖ (PTEN, TP53, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, STK11), при отсутствии отягощенного семейного анамнеза неизвестна.

National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017.

## Оптимальный возраст для профилактических операций, (NCCN, 2017)

- Для РРОЭ: 35-40 лет, после реализации детородной функции
- Для РРМЭ: не определен

National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017.

## Вероятность дожития до 70 лет у носительниц мутации BRCA1,2 (симуляционная модель Monte Carlo)

Вариант	Вероятность дожития (%) у носительниц мутации BRCA1 (вероятность смерти от РМЖ/РЯ)	Вероятность дожития (%) у носительниц мутации BRCA2 (вероятность смерти от РМЖ/РЯ)
Отсутствие мероприятий	53% (РМЖ=41%, РЯ=36%)	71% (РМЖ=36%, РЯ=20%)
ПОЭ в возрасте 40 лет	68% (РМЖ=45%, РЯ=12%)	77% (РМЖ=30%, РЯ=4%)
ПОЭ в возрасте 50 лет	61% (РМЖ=51%, РЯ=20%)	75% (РМЖ=42%, РЯ=6%)
ПМЭ в возрасте 25 лет	66% (РМЖ=5%, РЯ=58%)	79% (РМЖ=4%, РЯ=30%)
ПМЭ в возрасте 40 лет	64% (РМЖ=13%, РЯ=53%)	78% (РМЖ=9%, РЯ=28%)
Скрининг РМЖ	59% (РМЖ=26%, РЯ=46%)	75% (РМЖ=21%, РЯ=25%)
ПОЭ в возрасте 40 лет и ПМЭ в возрасте 25 лет	79% (РМЖ=6%, РЯ=21%)	83% (РМЖ=3%, РЯ=6%)

Kurian A.W., Sigal B.M., Plevritis S.K. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation. // J. Clin. Oncol. – 2009. – V.27. – P. 5887-5992.

## Хирургические осложнения после РРМЭ с одномоментной реконструкцией

Осложнение	Ранние осложнения (< 6 нед.)		Поздние осложнения (>6 нед.)	
	n (%)	хирургия	n (%)	хирургия
Кровотечение	10 (5,2)	10	-	-
Инфекция	5 (2,5)	3	4 (2)	4
Некроз	2 (1)	2	1 (0,5)	1
Пневмоторакс	2 (1)	-	-	-
Смещение имплантата	2 (1)	2	4 (2,5)	4
Капсулярная контрактура	-	-	14 (7,2)	8
Всего	21 (11)	17 (9)	23 (12)	17 (9)

Contant C.M.E. et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HBO/C) or proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation // EJSO, 2002; 28:627-632.

## Психологические аспекты РРМЭ

- 572 женщин, срок наблюдения 14,5 лет
- 74% женщин стали меньше беспокоить мысли о раке

Показатель	Количество женщин, %		
			
Решение выполнить РРМЭ	70	11	19
Сексуальная удовлетворенность	4	73	23
Ощущение женственности	8	67	25
Внешность	16	48	36

Frost M.N., Schaid D.J., Sellers T.A., et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy // JAMA, 2000; 284:319-324.

- *Снижение заболеваемости*
- *Улучшение качества жизни*



- *Хирургические риски*
- *Ухудшение качества жизни*



## Предлагаемый подход:

- Обязанность врача – проинформировать пациентку о риске рака молочной железы, преимуществах и недостатках риск-редуцирующей хирургии
- Право пациентки – самостоятельно принять решение

## Методы профилактики наследственного рака молочной железы

- Наблюдение
- Риск-редуцирующая терапия
- Риск-редуцирующая хирургия
- Здоровый образ жизни

## Профилактика рака молочной железы: стиль жизни



World Cancer Research Fund International: Cancer preventability estimates for food, nutrition, body fatness, and physical activity.  
[http://www.wcrf.org/cancer\\_statistics/preventability\\_estimates/preventability\\_estimates\\_food.php](http://www.wcrf.org/cancer_statistics/preventability_estimates/preventability_estimates_food.php)



## Профилактика рака молочной железы: общие рекомендации

- **Здоровый образ жизни** – всем женщинам
- **Риск-редуцирующая терапия** – женщинам с атипической пролиферацией, LCIS, повышенной маммографической плотностью, носителям мутаций BRCA2
- **Риск-редуцирующая хирургия** – носителям мутаций BRCA1, женщинам с чрезвычайно отягощенным семейным анамнезом (2 и более родственников первой линии родства)



## Профилактика рака молочной железы: общие проблемы

- Скептицизм
- Недостаточное внимание научным исследованиям
- Акцент на лечение, а не на профилактику
- Зависимость от социальных факторов, которые определяют уровень здоровья
- Необходимость мультидисциплинарного подхода
- Недостаточная мотивация и дисциплинированность женщин

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

