

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
С.-Петербург

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

Е.Н. Имянитов

**Наследственные
опухолевые синдромы
являются самой
частой разновидностью
медико-генетической
патологии**

Под термином «наследственный опухолевый синдром» подразумевается присутствие генного дефекта, который ассоциирован с практически фатальным риском возникновения новообразования в определенном органе. Эта группа заболеваний является самой частой медико-генетической патологией: если встречаемость «классических» наследственных болезней исчисляется единичными случаями среди сотен тысяч индивидуумов, то частота носителей «раковых» мутаций как минимум на 2 порядка выше – даже неполный перечень ДНК-тестов, доступных на сегодняшний день, позволяет найти явные признаки онкологической предрасположенности у 1-2% людей.

Механизмы реализации онкологической предрасположенности

Почему носители некоторых мутаций почти всегда становятся жертвами онкологического заболевания? В основе объяснения этому феномену лежат представления о т.н. 2-ударной инактивации гена, высказанные А. Knudson еще в 1971 г. Каждый человек содержит двойной набор генов – одна копия наследуется от матери, а другая – от отца. В случае носительства мутации в «раковом» гене каждая клетка организма остается всего с одной его копией; этого, как правило, вполне достаточно для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Тем не менее, возникает фатальная вероятность того, что в одной из клеток органа-мишени произойдет вторая мутация, которая затронет оставшийся аллель гена и приведет к полной инактивации последнего. Именно это событие и является катастрофическим: гены наследственных раков участвуют в сдерживании клеточного деления, контроле систем поддержания целостности генома, регуляции процесса экспрессии, поэтому утрата даже одного фермента с подобными функциями является необратимой ступенькой в процессе злокачественной трансформации [8, 25, 26].

2-ударная модель реализации наследственной онкологической предрасположенности длительное время считалась неоспоримой догмой медицинской генетики. В последние годы стали накапливаться сведения о том, что данный механизм не является универсальным. В частности, если ранее считалось, что клетки с одной копией гена BRCA1 функционируют примерно так же, как и нормальные клетки, то новейшие экспериментальные данные выявляют признаки пограничного уменьшения эффективности репарации ДНК при 2-кратном снижении «дозы» этого гена. Более того, по крайней мере часть BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы *de facto* демонстрирует сохранность оставшегося аллеля данного гена [9, 24]. Соматическая инактивация второго аллеля не является характерной для новых разновидностей наследственных раков – опухолей, возникающих у носителей мутаций в генах CHEK2, NBS1 и BLM [38]. Очень важно подчеркнуть, что именно 2-ударная мутационная модель является обоснованием использования специфических препаратов для лечения семейных опухолей – производных платины и PARP-ингибиторов [19]. Сомнения в универсальности этого механизма могут иметь практические последствия – не исключено, что соматический статус мутированного гена должен учитываться при планировании лекарственной терапии.

Клинические характеристики наследственных опухолей

Индивидуальный риск возникновения рака на протяжении жизни весьма велик – он достигает уровня 40-50%. Однако, большинство опухолей манифестируют в глубоком пожилом возрасте – для накопления критического количества мутаций, ассоциированных с полной картиной злокачественного фенотипа, необходимо время. У пациентов с наследственными раковыми синдромами одна из таких мутаций уже унаследована от родителей – таким образом, «путь к раку» становится короче на 1 событие. Отсюда следуют не только сам факт онкологической предрасположенности, но и особенности проявления злокачественного фенотипа. Наследственные опухоли зачастую характеризуются ранним возрастом возникновения – они развиваются примерно на 20-25 лет раньше, чем «обычные», спорадические раки. Количество новообразований также может различаться. Здоровый человек, если и заболевает раком, то происходит это во второй половине жизни – времени для развития новой опухоли уже не остается, поэтому успешно излеченные онкологические больные чаще всего умирают от других геронтологических патологий. Пациенты с наследственными раковыми синдромами характеризуются не только ранним возрастом появления первой опухоли, но и резко повышенным уровнем онкологической предрасположенности – получается, что в случае эффективного контроля исходного неопластического процесса у них наблюдается фатальный риск возникновения новых неоплазм. В частности, у BRCA1-носительницы, перенесшей мастэктомию по поводу рака молочной железы (РМЖ), вероятность возникновения контралатеральной карциномы в последующие 10 лет достигает 50%! Наследственные опухоли, в отличие от спорадических, ассоциированы с мутацией в определенном гене – именно поэтому они демонстрируют меньшую гетерогенность фенотипов по сравнению с «обычными» карциномами и отличаются определенными морфологическими и иммуногистохимическими особенностями. Например, для BRCA1-ассоциированных новообразований молочной железы характерен «трижды негативный» рецепторный статус, яичника – серозный гистологический тип. И, наконец, большинство наследственных раков поражают свои жертвы после пика репродуктивной активности – таким образом, носительство соответствующего генного дефекта практически не отражается на шансах оставить потомство. Следовательно, носители раковых мутаций характеризуются семейным онкологическим анамнезом [2, 4, 12, 13, 22, 26].

Представленные выше сведения имеют непосредственное практическое значение. Подавляющее большинство врачей уделяют должное внимание лишь одному признаку наследственного рака – наличию онкологических заболеваний у родственников пациента. Этот признак ни в коем случае нельзя считать обязательным маркером присутствия мутации. Например, самая частая разновидность наследственных опухолей – карциномы молочной же-

лезы и яичника – по понятным причинам встречаются только у женщин. Пациентки, которые унаследовали дефектный ген по отцовской линии, могут не иметь никакого семейного онкологического анамнеза вовсе. Крайне важно уделять внимание другим клиническим признакам наследственного рака – молодому возрасту больных, наличию множественных опухолей, присутствию характерных фенотипических характеристик. Например, в случае карцином молочной железы ДНК-тестирование должно назначаться не только женщинам, сообщившим о случаях РМЖ или рака яичника (РЯ) у своих родственников, но и пациенткам моложе 45-50 лет, индивидуумам с билатеральным поражением молочных желез, а также больным с «трижды негативными» опухолями [4, 13, 22, 34, 39, 40].

Вероятность онкологического заболевания у носителей мутаций (пенетрантность)

Мы неоднократно отмечали выше, что носительство мутаций в определенных генах связано с практически фатальным риском возникновения онкологического заболевания. Тем не менее, это положение нуждается в определенных комментариях. Действительно, одна и та же мутация у разных людей может проявляться несколько по-разному; наиболее очевидным примером является варибельность возраста начала онкологического заболевания. Например, одни носительницы мутации в гене BRCA1 доживают до среднего возраста без какой-либо патологии, в то время как у других первая карцинома диагностируется уже в 23-27 лет. Первоначальные расчеты показывали, что индивидуальный риск возникновения онкологического заболевания у носителей мутаций достигает 90% к возрасту 70 лет – подобные показатели считаются характерными для большинства известных раковых синдромов. Эти цифры позже стали подвергаться определенной критике. Дело в том, что все первые исследования пенетрантности «раковых» мутаций делались на основе анализа больших семей, характеризующихся крайне высоким числом онкологических больных. Более поздние работы, выполненные на тех носителях мутаций, которые были идентифицированы в ходе популяционного скрининга, выявили более скромные риски. Например, некоторые расчеты показывают, что носительство мутации в гене BRCA1 ассоциировано «все-го» с 60%-м риском рака молочной железы на протяжении первых 70 лет жизни; аналогичный показатель для BRCA2 не превышает даже 50%. Более того, относительно умеренная пенетрантность характерна для большинства новых генов наследственного рака – PALB2, CHEK2, NBS1, BLM и т.д. [3, 5, 9, 14, 28, 29, 31, 36, 41].

Расчет индивидуальных рисков, особенно в зависимости от возраста, составляет исключительно важную клиническую проблему. В частности, для некоторых разновидностей наследственного рака наиболее эффективным способом контроля заболевания является профилактическая операция – превентивное удаление еще здорово-

го органа. Разумеется, оправданность подобных вмешательств напрямую зависит от уровня риска, который прогнозируется по результатам генетического анализа.

Почему присутствие одних и тех же мутаций сопровождается катастрофическими последствиями у одних индивидуумов и не приводит к раннему развитию рака у других? Наблюдение за носителями подобных генетических дефектов не выявило особенностей стиля жизни, которые оказывали бы заметное влияние на вероятность проявления онкологического заболевания. По-видимому, решающую роль в модификации пенетрантности играют не столько факторы внешней среды, сколько особенности генетического фона индивидуума. Выявлены многочисленные вариации нуклеотидных последовательностей различных участков, которые увеличивают или уменьшают пенетрантность генов наследственного рака. К сожалению, все эти данные носят пока лишь предварительный характер и совершенно далеки от практического внедрения [33].

Основные наследственные опухолевые синдромы

Общее число основных наследственных опухолевых синдромов относительно невелико и исчисляется несколькими десятками нозологий.

Наиболее частым и известным является синдром наследственного рака молочной железы и яичников. На долю этого синдрома приходится не менее 5% заболеваемости РМЖ и 15% случаев РЯ. Он вызывается мутацией в генах BRCA1 или BRCA2, играющих роль в системе репарации двунитевых разрывов ДНК. Помимо опухолей репродуктивной сферы у женщин этот синдром ассоциирован с увеличением риска рака поджелудочной железы и желудка. За последние годы было открыто несколько новых генов наследственного рака молочной железы: PALB2, CHEK2, BRIP1, NBS1, BLM. Причастность последних к увеличению риска РЯ остается неясной [17, 31].

Второе место по встречаемости занимает наследственный неполипозный рак толстой кишки (т.н. синдром Линча); в зарубежной литературе данное заболевание обычно обозначается аббревиатурой HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer). Этот синдром вызван мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК. Помимо опухолей толстой кишки для носительниц мутаций в генах HNPCC характерно развитие карцином эндометрия. Неоплазмы, связанные с данным синдромом, имеют выраженные признаки т.н. микросателлитной нестабильности – особого портрета генетических нарушений, выявляемого посредством относительно простого ДНК-теста. HNPCC-ассоциированные опухоли характеризуются резким контрастом между морфологическими особенностями и характером течения: как правило, они демонстрируют крайне низкий уровень дифференцировки, но при этом протекают относительно доброкачественно [1, 7, 23].

Наследственный полипоз толстой кишки может вызываться целым спектром генов. Примечательно, что раз-

ные генетические локусы характеризуются разной экспрессивностью заболевания. В частности, для носителей мутаций в гене APC характерно наличие сотен полипов, в то время как для пациентов с дефектами в гене MUTYH – «только» десятков [18].

Большинство раковых синдромов характеризуются строгой органоспецифичностью – присутствие мутации ассоциируется с повышением риска новообразований только в отдельных органах. Причины подобной органоспецифичности остаются неясными – особенно с учетом того факта, что в основе заболевания лежат дефекты в генах «общего профиля», например, в системах репарации ДНК. Одним из исключений из этой закономерности является синдром Ли-Фраумени. Он вызывается мутациями в гене p53 и приводит к многократному увеличению риска целого спектра опухолей. В некоторых случаях носительство дефектов в гене p53 проявляется раком молочной железы, возникающим в очень молодом возрасте (до 30 лет) [32, 42].

Зачем диагностировать наследственные раки?

Изначально наука о наследственных раках формировалась как компонент ранней диагностики и профилактики новообразований. Основная цель выявления семейных опухолевых синдромов – идентификация еще здоровых родственников пациента, у которых тоже имеются патогенные мутации, и организация комплекса мероприятий, направленных на предотвращение неблагоприятного исхода онкологической патологии. В первую очередь, разумеется, речь идет о подходах, предусматривающих мониторинг подобных индивидуумов. Например, женщины, являющиеся носительницами мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, регулярно посещают маммолога и гинеколога, подвергаются инструментальным обследованиям молочных желез и яичника, проходят контроль уровня маркера СА-125 и т.д. [6, 31, 35]

В последние годы стали накапливаться убедительные сведения о том, что по отношению к наследственным опухолям должны применяться особые схемы лечения. Например, BRCA1-ассоциированный рак молочной железы демонстрирует уникальную чувствительность к цисплатину – препарату, который никогда не используется для лечения «обычных», спорадических РМЖ. Хорошие шансы на регистрацию имеют ингибиторы фермента PARP – этот класс препаратов сознательно разрабатывался именно для лечения карцином у носителей мутаций в генах BRCA1 или BRCA2! Если РМЖ возникает у носительницы мутации в гене p53, то в таких случаях рекомендуется отказаться от послеоперационного облучения – считается, что шанс индукции новой опухоли значительно превышает возможный риск от присутствия регионарных метастазов. Первые клинические испытания ингибитора тирозинкиназы RET – вандетаниба – включали больных с семейным раком щитовидной железы. Другой молекулярный ингибитор – висмодегиб – продемонстрировал хорошую активность у пациентов с наслед-