

Превентивная онкология группы
риска по реализации
онкологических заболеваний в
зависимости от возраста и пола
пациента. Генетически-
детерминированные механизмы
РМЖ – гормонассоциированные и
неассоциированные риски

к.м.н. Жильцова Е.К.

НМИЦ онкологии им Н.Н.Петрова МЗ РФ Санкт-Петербург

Каждый год 7 миллионов жизней можно было бы спасти при проведении профилактики и лечении предопухолевых заболеваний.

Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. // CA Cancer J Clin. 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.

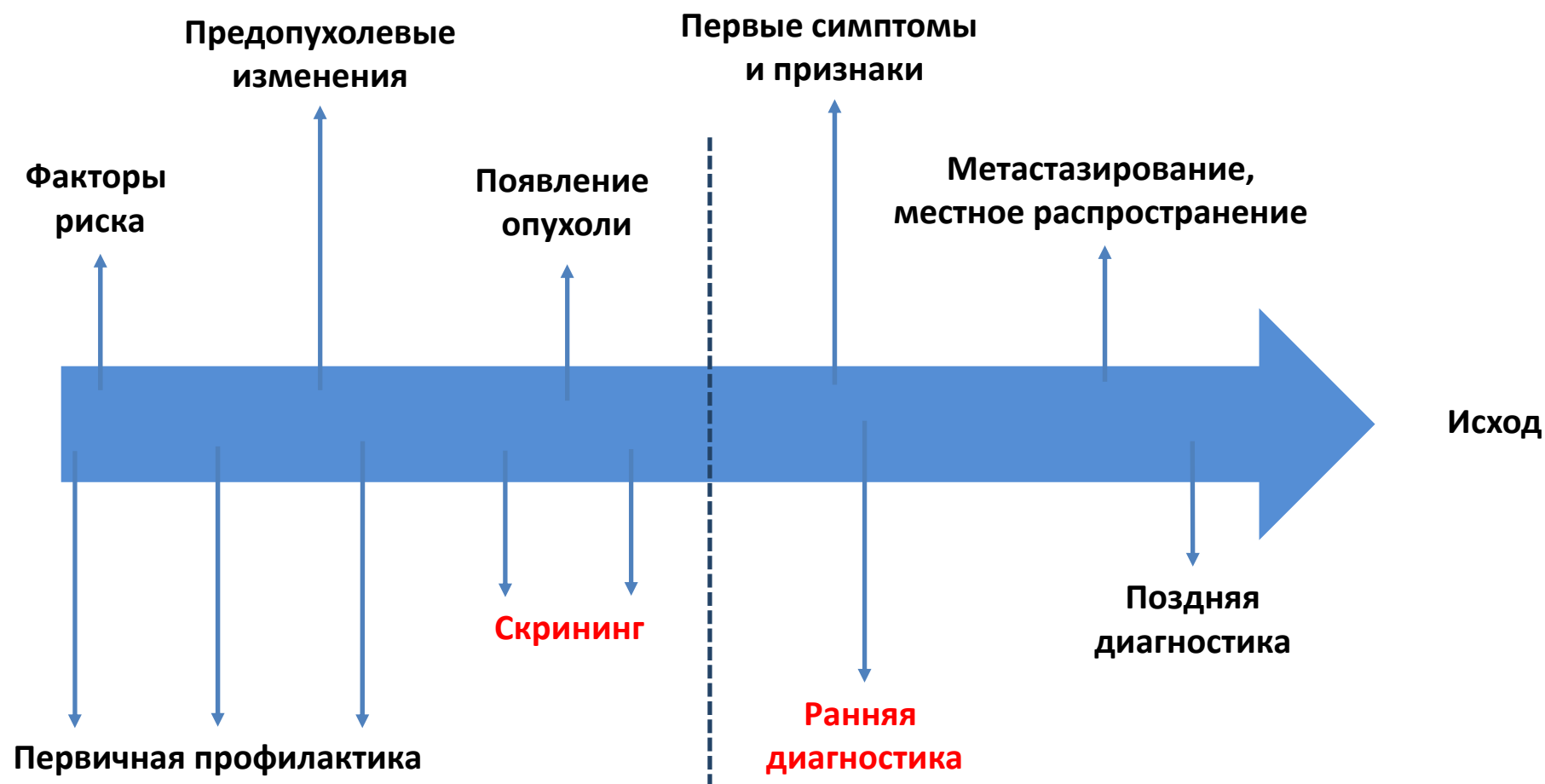
Профилактика

- 1. Первичная - к этой группе профилактических мер относятся изменение образа жизни, изменение рациона, устранение факторов риска развития онкозаболеваний.
- 2. Вторичная – скрининг
- 3. Третичная – ранее выявление рецидива онкологического заболевания

Терминология

- **Скрининг рака** - раннее выявление опухолей у бессимптомных пациентов с целью предотвращения смерти.
- **Ранняя диагностика** - системное раннее выявления опухолей у симптоматических пациентов:
 - общую информированность населения;
 - знание ранних симптомов заболевания и способах обследования.

Развитие рака

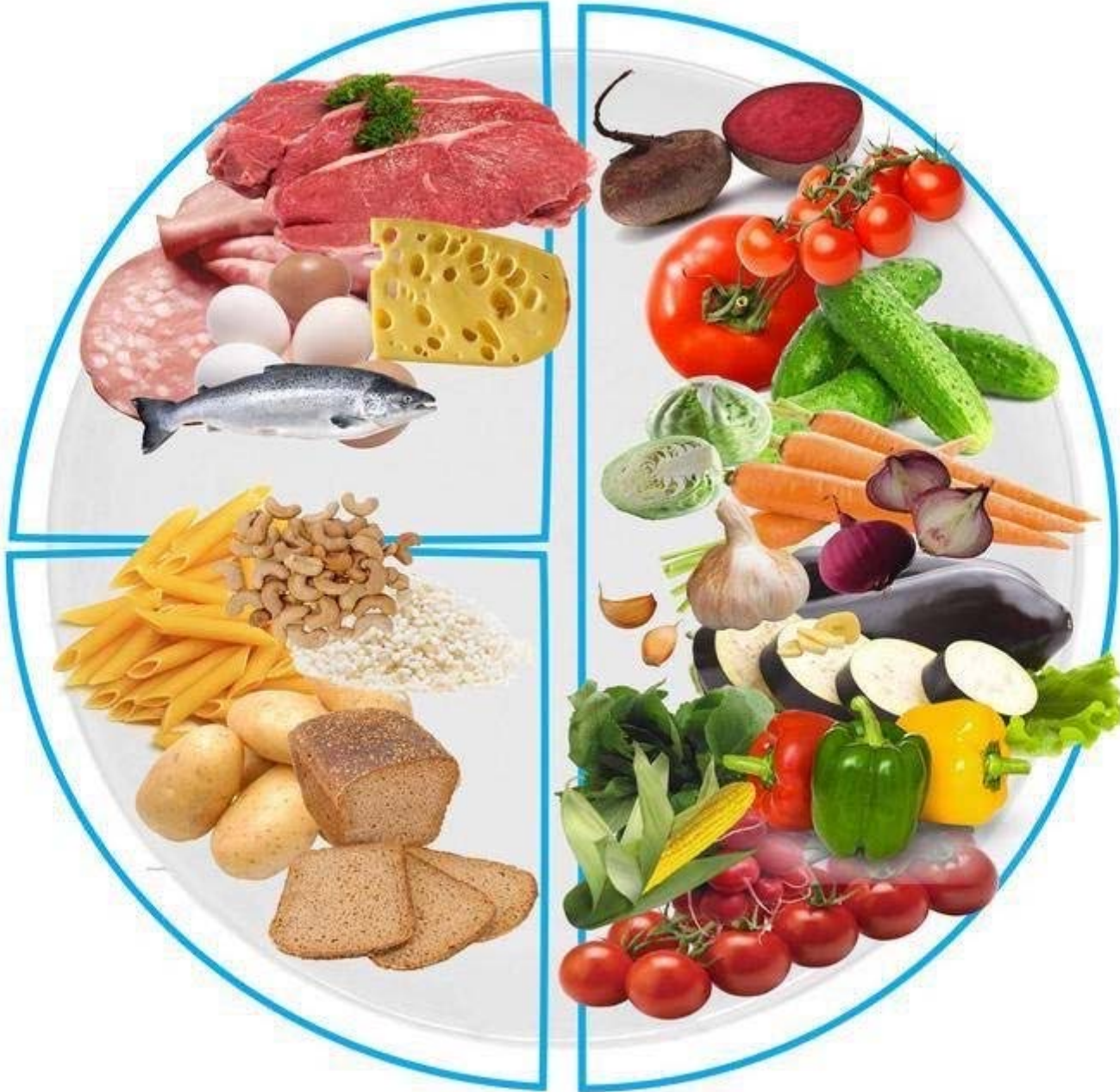


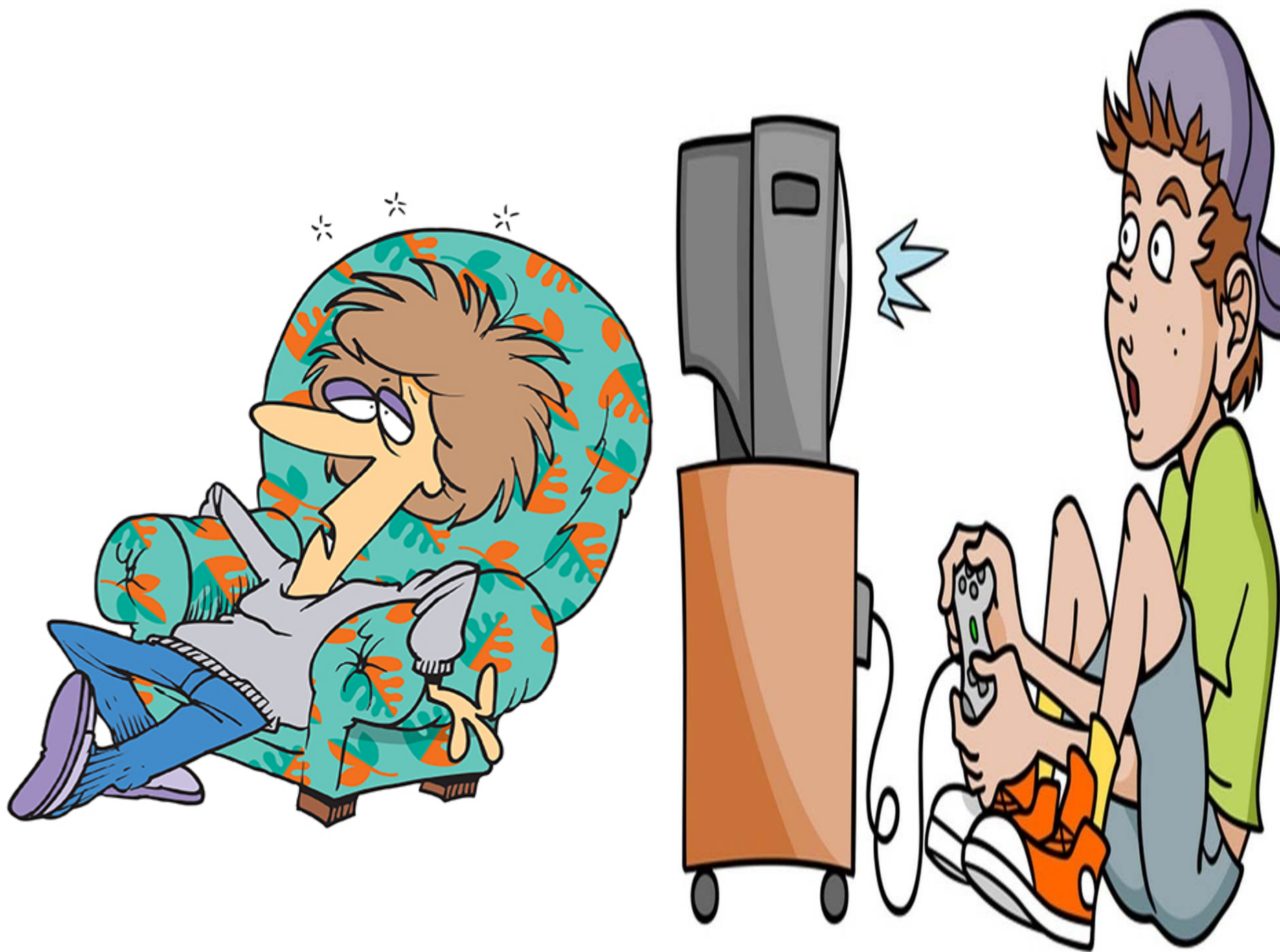
Здоровый образ жизни

- Здоровый образ жизни, ЗОЖ — образ жизни человека, направленный на сохранение здоровья, профилактику болезней и укрепление человеческого организма в целом.











Факторы, связанные с повышенным риском развития определенных видов ЗО (результаты анализа)

ФР (исследование)	
Курение (Secretan, 2009)	Ротовая полость; пищевод ; желудок ; ободочная и прямая кишка; печень; поджелудочная железа, носовая полость / параназальные синусы, гортань; легкие, бронхи, трахея; шейка матки; почка, почечная лоханка, мочеточник; мочевого пузыря острый миелоидный лейкоз
Пассивное курение (Secretan, 2009)	Легкие, бронхи, трахея; (только среди некурящих и бывших курильщиков)
Избыточная масса тела (Secretan, 2016)	Пищевод (только аденокарцинома); желудок (только кардиальный отдел); ободочная и прямая кишка; печень, желчный пузырь; поджелудочная железа ; молочная железа (только в постменопаузе); тело матки; яичника; почка, почечная лоханка ; щитовидная железа; множественная миелома
Употребление алкоголя (Secretan, 2009)	Губа, ротовая полость, глотка ; пищевод (только чешуйчатоклеточная карцинома); ободочная и прямая кишка; печень; гортань ; молочная железа

Факторы, связанные с повышенным риском развития определенных видов ЗО (результаты анализа)

<p>Неправильное питание:</p> <ul style="list-style-type: none"> – потребление красного мяса (WCRF/AICR, 2017) – потребление переработанного мяса (WCRF/AICR, 2016; WCRF/AICR, 2017) – низкое потребление овощей и фруктов (WCRF/AICR, 2007) 	<p>Ободочная и прямая кишка</p>
<ul style="list-style-type: none"> – низкое потребление пищевых волокон (WCRF/AICR, 2017) 	<p>Ободочная и прямая кишка; желудок (только некардиальный отдел); Ротовая полость, глотка, гортань; только низкое потребление овощей и фруктов); легкие, бронхи, трахея (только низкое потребление фруктов)</p>
<ul style="list-style-type: none"> – низкое потребление кальция (WCRF/AICR, 2017) 	<p>Ободочная и прямая кишка</p>
	<p>ободочная и прямая кишка</p>

Факторы, связанные с повышенным риском развития определенных видов ЗО (результаты анализа)

Недостаток физической активности (WCRF/AICR, 2013; WCRF/AICR, 2017)	Ободочная кишка, исключая прямую; молочная железа (в пременопаузе – обратная связь только с интенсивной физической активностью; в постменопаузе – обратная связь с любым видом физической активности); тело матки
Ультрафиолетовое излучение (El Ghissassi, 2009)	Меланома кожи
Инфекции: – Helicobacter pylori (Bouvard, 2009) – ВГВ (Bouvard, 2009) – ВГС (Bouvard, 2009) – ВГЧ-8 (Bouvard, 2009) – ВИЧ (Bouvard, 2009) – ВПЧ (Bouvard, 2009)	Желудок Печень Печень, неходжкинская лимфома Саркома Капоши Анус; саркома Капоши; шейка матки; лимфома Ходжкина; неходжкинская лимфома Ротовая полость ; ротоглотка, миндалины, основание языка; анус; шейка матки ; вульва ; влагалище, пенис

- Американское онкологическое общество (ACS) оценивает, что в 2015 году около 171 000 случаев смерти были вызваны только курением.
- Кроме того, от одной четверти до одной трети из 1 658 370 случаев заболеваний раком в 2015 году может быть связано с плохим питанием, отсутствием физической активности, избыточным весом и ожирением

- В 2014 году отмечался 50-летний юбилей доклада департамента США по здравоохранению, посвященному вопросу курения и здоровья. В этом знаковом отчете постулировалось, что курение сигарет вызывает рак легких, и с тех пор другие табачные изделия, в том числе сигары и бездымный табак, были также причинно связаны с раком. Значительные успехи в области борьбы с курением были сделаны после доклада. Тем не менее, с 1964 года зарегистрировано более 20 миллионов случаев смерти от курения. Употребление табака остается единственной значительной предотвратимой причиной заболеваний и преждевременной смерти

- Последние данные также свидетельствуют, что потребление некрахмалистых овощей снижает риск эстроген рецептор-отрицательных опухолей молочной железы

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Continuous update project report., physical activity, and the prevention of colorectal cancer. // London, UK: Imperial College. 2011. Food, nutrition

Профилактическая вакцинация против рака

- Гепатит В является важной причиной гепатоцеллюлярного рака поэтому вакцинация в раннем возрасте является профилактикой инфицирования гепатитом В, а также профилактикой рака печени

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

- Около 100 типов, из которых 40 способны поражать урогенитальный тракт, а 15 из них являются потенциальными онкогенами
- 90% рака шейки матки по всему миру связаны с ВПЧ и большая часть связана с типами 16 и 18
- 2006г FDA одобрило четырехвалентную вакцину против ВПЧ 6, 11,16,18 для детей любого пола от 9-26 лет
- 2009г FDA одобрена бивалентная вакцина против ВПЧ 16и 18 для девочек и женщин до 45 лет!
- 2014г FDA одобрена вакцина против ВПЧ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 для детей 11-12 до начала половой жизни

Helicobacter pylori

- В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) отнесло ее к канцерогенам I класса («определенно доказанным»)
- Наличие указанной инфекции повышает риск развития рака желудка в 4–20 раз, с ней ассоциированы 60–90% всех случаев его возникновения
- Наиболее высокий риск формирования опухоли отмечен при инфицированности CagA штаммами *H. pylori*

Ожирение и риск рака молочной железы у женщин в пременопаузе

- крупный метаанализ из 20 исследований, который включал > 2,5 миллиона женщин и 7930 случаев рака молочной железы в пременопаузе, показал, что риск рака молочной железы в пременопаузе снижается примерно на 8% при увеличении ИМТ на 5 кг / м² (ОР, 0,92, 95% CI, 0,88-0,97 [P = 0,001]). Этот метаанализ состоял из проспективных когортных исследований, которые обеспечивают более сильный дизайн исследования, чем исследования по контролю за ситуацией.

Эстрогенположительный рак молочной железы в пременопаузе

- Ожирение ассоциируется со снижением риска ЭР+ РМЖ в пременопаузе
- Два метаанализа, которые включали 6106 и 2486 женщин в пременопаузе с ЭР+ раком молочной железы, соответственно, продемонстрировали обратную связь между ИМТ и ЭР+РМЖ до менопаузы

Эстрогенположительный рак молочной железы в пременопаузе

- В большинстве исследований у женщин моложе 50 лет с ожирением показана прямая связь с увеличением риска ЭР- РМЖ

Ожирение и риск развития РМЖ в постменопаузе

- Распространенность ожирения среди женщин в возрасте от 60 лет и старше в период между 2011 и 2014 годами составила около 39%.
- Метаболический синдром увеличился с ростом ожирения и значительно связан с более высоким риском развития рака молочной железы в постменопаузе

Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;**20**:41-48.

Снижение веса и рак молочной железы

- Два проспективных когортных исследования, которые включали 4047 и 16038 пациентов с ожирением, соответственно, сообщили, что бариатрическая хирургия привела к снижению веса и была связана с уменьшением заболеваемости раком у женщин с ожирением, но не имела значительных эффектов у мужчин

Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;**10**:653-662.

Увеличение массы тела при РМЖ

- Увеличение веса > 5,9 кг после диагноза связано с повышением риска смерти в 1,6 раз Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol.* 2002;**20**:1128-1143.

Смертность от РМЖ и ожирение

- Недавний мета-анализ 82 исследований, в которых приняли участие 213 075 человек, перенесших рак молочной железы, подтвердил, что ожирение связано с большей смертностью от рака молочной железы (RR, 1,41, 95% ДИ, 1,29-1,53) как в предклимактерическом периоде (RR, 1,75, 95% ДИ, 1,26-2,41) и женщин в постменопаузальном периоде (RR, 1,34; 95% ДИ, 1,18-1,53).

Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;**25**:1901-1914.



Сахарный Диабет и Рак

Механизмы реализации онкогенного потенциала при СД:

- 1) инсулин стимулирует рост опухолевых клеток главным образом через свой собственный рецептор;
- 2) во многих опухолевых клетках происходит гиперэкспрессия ИР, при этом преобладают его А-изоформы, которые имеют более выраженный митогенный эффект по сравнению с В-изоформами. .

- 3) гиперинсулинемия может способствовать канцерогенезу косвенно – через воздействие инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). ;
- 4) помимо гиперинсулинемии риск развития онкологического заболевания при СД может возрастать и по другим причинам. У большинства больных СД 2-го типа имеется избыток жировой ткани.

Метформин

- Метформин сокращает число случаев заболевания раком молочной железы и раком предстательной железы и улучшает выживаемость онкобольных

Cho Y.H., Ko B.M., Kim S.H., Myung Y.S., Choi J.H., Han J.P. et al. Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 diabetes mellitus? *Intest. Res.*, 2014, Vol. 12, No. 2, pp. 139–145

- Так, недавно было доказано, что метформин снижает уровень экспрессии как эндотелиального фактора роста сосудов, так и тромбоцитарного фактора роста, которые являются ключевыми участниками ангиогенеза

Falah R.R., Talib W.H., Shbailat S. J. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis, Ther. Adv. Med. Oncol., 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 235–252

- Использование метформина приводило к статистически значимому увеличению безрецидивной (ОР 0.63, 95% ДИ 0.47 – 0.85) и общей выживаемости (ОР 0.69, 95% ДИ 0.58 – 0.83) у пациентов с колоректальным раком
- У больных ранним раком предстательной железы использование метформина также ассоциировалось с увеличением безрецидивной (ОР 0.83, 95% ДИ 0.69-1.00) и общей выживаемости (ОР 0.82, 95% ДИ 0.73-0.93).
- Наилучшие результаты безрецидивной выживаемости с метформином были получены у пациентов, которые в качестве радикального лечения по поводу рака предстательной железы получили лучевую терапию (ОР 0.45, 95% ДИ 0.29-0.70) [18,20].

Что является причиной рака молочной железы?

Старение: риск развития рака молочной железы повышается с возрастом.

Гены: согласно последним данным, аномальные BRCA1 и BRCA2 гены служат причиной менее 10 процентов случаев рака молочной железы.

- **Семейный анамнез рака молочной железы:** наличие ближайшего родственника (мать, сестра, дочь, брат или отец), у которого был рак, повышает риск развития рака молочной железы, особенно, если этот родственник был младше 45 лет на момент диагностирования.
- **Рак молочной железы в анамнезе:** если у пациентки уже был рак молочной железы, повышается как риск возвращения болезни в эту же молочную железу, так и риск возникновения рака в другой груди.

Что является причиной рака молочной железы?

Гормонозаместительная терапия после менопаузы повышает риск развития рака молочной железы. Подтверждено, что при получении гормонозаместительной терапии комбинацией эстрогена и прогестерона риск заболевания выше, чем при гормонозаместительной терапии только с эстрогеном. Для пациентов, которые перестали получать гормонозаместительную терапию хотя бы 5 лет назад, риск не больше, чем для тех, кто никогда не получал терапии.

- Облучение молочных желез в детском или подростковом возрасте: (обычно для лечения лимфом) повышает риск развития рака молочной железы в зрелом возрасте.
- Лишний вес и ожирение: если у женщины лишний вес или ожирение, то она подвергается повышенному риску развития рака молочной железы, особенно после менопаузы. Возможно, это происходит из-за выработки эстрогенов в жировых тканях – главном источнике эстрогенов после менопаузы.
- Употребление алкоголя и курение: риск развития рака молочной железы повышается при употреблении алкоголя и курении, но механизм влияния этих привычек на заболевание неясен.

Factors That Increase the Relative Risk for Breast Cancer in Women

Увеличение риска	факторы
>4.0	Возраст старше 65 лет
	Биопсия подтвердившая атипичную гиперплазию
	Наличие мутаций (BRCA1 and/or BRCA2)
	Ductal carcinoma in situ Lobular carcinoma in situ
	Маммографическая плотность молочной железы
	Два или более родственников первой степени с раком молочной железы диагностирован в раннем возрасте
	Рак молочной железы до 40 лет

Factors That Increase the Relative Risk for Breast Cancer in Women

Увеличение риска	факторы
2.1-4.0	Личная история рака молочной железы (40 лет)
	Высокие уровни эндогенного эстрогена или тестостерона (Постменопаузальный)
	Высокодозная радиация на грудную клетку
	Один родственник первой степени с раком молочной железы

Увеличение риска	факторы
1.1-2.0	<p>Потребление алкоголя</p> <p>Еврейское наследие Ашкенази</p> <p>Диэтилстильбестрол</p> <p>Ранний менархе (<12 лет)</p> <p>Высокий социально-экономический статус</p> <p>Поздний возраст при первой полной беременности (> 30 лет)</p> <p>Поздняя менопауза (> 55 лет)</p> <p>Отсутствие грудного вскармливания</p> <p>Отсутствие беременности</p> <p>Ожирение (постменопаузальный)</p> <p>Личная история рака эндометрия или яичников</p> <p>Пролиферативная болезнь молочной железы без атипии (обычная протоковая гиперплазия и фибroadенома)</p> <p>Недавнее и долгосрочное использование терапии менопаузы содержащие эстроген и прогестин</p> <p>Недавнее использование оральных контрацептивов</p>

- Ночная работа повышает риск рака молочной железы на 40%
- Начавшие курить до первых родов риск 21%
- Алкоголь - если употреблять ежедневно 2-3 дринка риск рака молочной железы возрастает на 20% т.к. повышается уровень эстрогена

Определения группы риска с помощью специальных статистических моделей.

- Например **Breast Cancer Risk Assessment Tool (Gail Model)**



Определения группы риска с помощью специальных статистических моделей.

The screenshot shows a web browser displaying the BOADICEA model description page. The browser's address bar shows the URL <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-model/>. The page header includes the University of Cambridge logo and navigation links for 'Study at Cambridge', 'About the University', and 'Research at Cambridge'. The main content area is titled 'Centre for Cancer Genetic Epidemiology' and 'Department of Public Health & Primary Care / Department of Oncology'. A navigation menu includes 'Home', 'Group Leaders', 'Research', 'Software', 'Publications', 'People', 'Contact', 'Job Vacancies', and 'Links'. The 'BOADICEA model description' section is highlighted, and a sidebar on the left contains links for 'BOADICEA model description', 'BOADICEA Web Application', 'Setup your BOADICEA user account', 'Login to BWA v3', 'Login to BWA v4 Beta', 'Advice for the public', 'Publications', and 'Contact'. The main text states: 'BOADICEA is a research tool and it is not licensed to support clinical or diagnostic decisions. The methodology used to develop the BOADICEA research tool is described in Antoniou et al. (2004), Antoniou et al. (2008) and Lee et al. (2014). The model is used to compute BRCA1 and BRCA2 mutation carrier probabilities and age-specific risks of breast and ovarian cancer. It was developed using complex segregation analysis of breast and ovarian cancer based on a combination of families identified through population-based studies of breast cancer, and families with multiple affected individuals who had been screened for BRCA1 and BRCA2 mutations. BOADICEA models the simultaneous effects of BRCA1 and BRCA2 mutations and assumes that the residual familial clustering of breast cancer is explained by a polygenic component (a large number of genes each of small effect on risk) with a variance that decreases linearly with age. BOADICEA is implemented in the pedigree analysis software MENDEL and can be used on families of an arbitrary size and structure. The model can incorporate mutation screening data in any combination of individuals and allows for the effects of reduced sensitivity of the BRCA1 and BRCA2 mutation testing techniques. Scientific innovation BOADICEA is an example of scientific innovation. BOADICEA was the world's first polygenic breast cancer risk model, and it remains the only one available to the research community. It was also the first breast cancer risk model to incorporate pathology data and population-specific cancer incidences in risk calculations. Similarly, the BOADICEA Web Application was the first breast cancer risk model interface to: (1) be implemented on the Web, (2) include pedigree building for families of arbitrary size and structure beyond 2nd degree, (3) check that all family members within an uploaded pedigree are genealogically connected to the index, (4) include Web-based batch processing, and (5) generate processing report PDFs.'

Репродуктивные факторы и риски РМЖ

Факторы	Люминальны РМЖ	HER2+	Трижды негативный РМЖ
Количество беременностей	19/22 ↓	1/11 ↓	13/13
Возраст первой беременности	15/22 ↑	1/9 ↑	2/13 ↓
Лактация	5/18 ↓	2/9 ↓	7/11 ↓
Ранее менархе	10/19 ↑	2/10 ↑	3/12 ↑
Гормональная контрацепция	1/5 ↓	0/3	1/4 ↑
МГТ в настоящее время	3/3 ↑	0/3	1\1 ↑

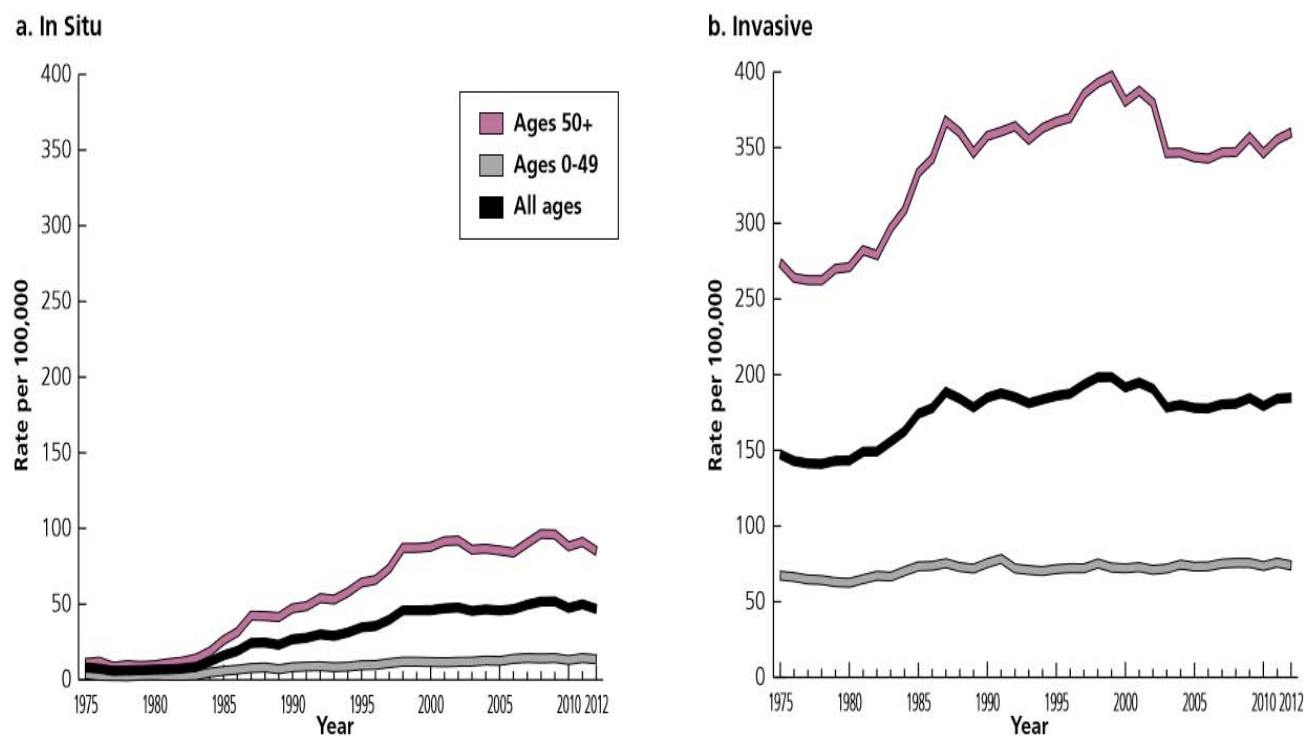
Возраст первой беременности

	Люминальны РМЖ	HER2+	Трижды негативный РМЖ
< 20	1,4	1,6	1,2
20-24	1,0	1,0	1,0
25-29	1,1	0,6	1,1
30-34	0,8	0,5	0,5
>35	0,7	0,4	0,4
p	0,2	0,001	0,2

Риск РМЖ и менопауза

Годы	Все женщины
<40	1,0
40-44	1,32
45-49	1,6
50-54	1,8
>55	1,7
p	0,0011

Частота заболеваемости РМЖ в зависимости от возраста в США



*Rates are age adjusted to the 2000 US standard population within each age group.

Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, SEER 9 Registries, National Cancer Institute.

American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

Доброкачественные заболевания молочной железы – факторы риска

- 70-80% женщин репродуктивного возраста страдает доброкачественными заболеваниями молочной железы
- Риск развития РМЖ возрастает при наличии пролиферативной формы ФАМ в случае наличия атипии

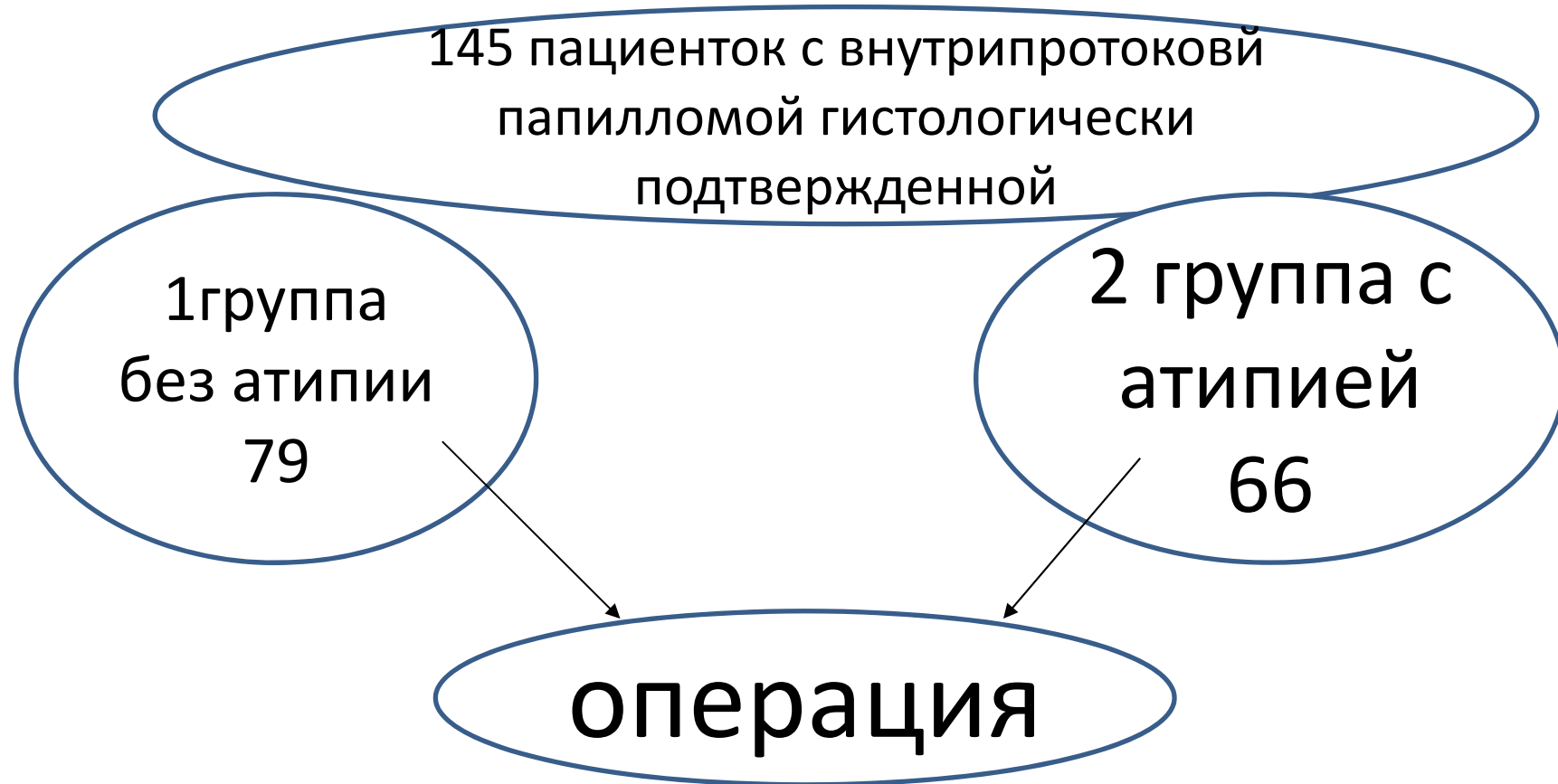
Предрак

- 1896г Дюбрей на конференции дерматологов предложил называть кератоз кожи предраком
- 1965г ВОЗ официально приняло этот термин

Фиброаденоматоз молочных желез - предрак?

- Непролиферативный ФАМ – не является фактором риска
- Пропролиферативный без атипии - увеличивает риск РМЖ в 1,5-2 раза
- Пропролиферативный с атипией – увеличивает риск РМЖ в 4-10 раз

Внутрипротоковая папиллома – предрак?



Результат

	1 группа	2 группа
Внутрипротоковая папиллома без атипии	33%	18,2%
С атипией	8,3%	31,8%
DCIS	16,7%	40,9%
LCIS	8,3%	4,6%
Инвазивный рак	16,7%	4,6%

Радиальный рубец

- Идиопатический процесс со склерозирующей гиперплазией протоков имитирующий рак
- Увеличивает риск РМЖ в 2 раза
- В 30-50% случаев ассоциируется с РМЖ

- Британское исследование Osborn G. 2011
- 118 женщин с подтвержденным патоморфологически диагнозом радиальный рубец выполнено оперативное исследование
- 66,2% подтверждение диагноза
- 18,6% атипическая гиперплазия
- 7,6% DCIS
- 7,6 % инвазивный рак

Фиброаденома

- Интраканикулярная риск развития РМЖ 0,3%
- Смешанная с активной пролиферацией и с признаками атипии – риск развития РМЖ повышается в 3 раза!

Гиперплазия с атипией – что делать?

- 1 оценить необходимость оперативного лечения
- 2 разработать программу индивидуального скрининга
- Целесообразность медикаментозной профилактики (тамоксифен – только после подсчета рисков по модели Geil, IBIS)

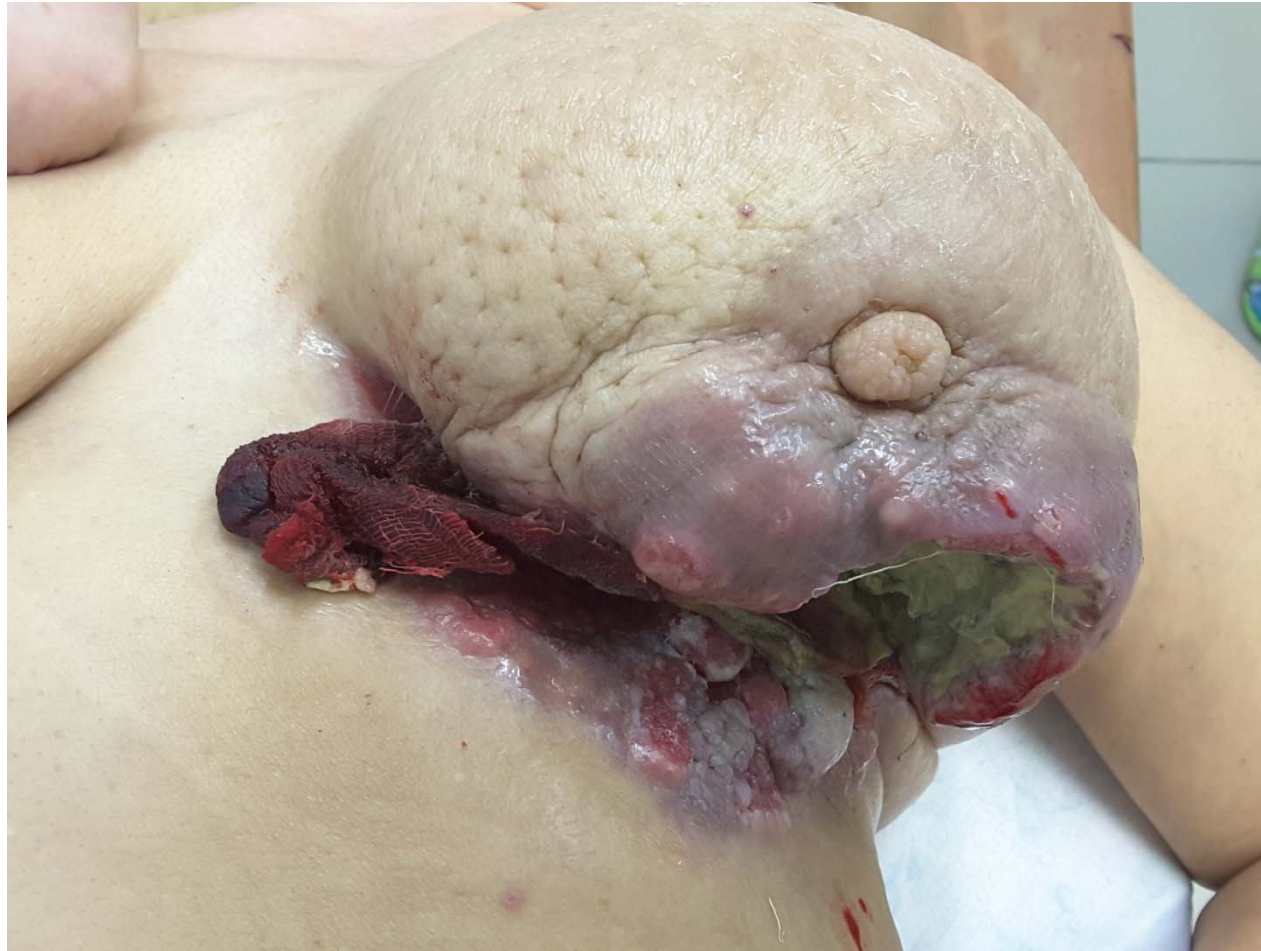
Скрининг

- **ранее выявление
опухолей у
бессимптомных
пациентов с целью
предотвращения смерти.**

Общие сведения

- По данным ВОЗ в мире ежегодно заболевают раком молочной железы свыше **2 млн.** женщин.
- Около **400** тыс. женщин умирают от рака молочной железы.
- Заболеваемость нарастает как в индустриально развитых так и развивающихся странах.

Запущенная форма рака молочной железы с распадом органа (позднее обращение)

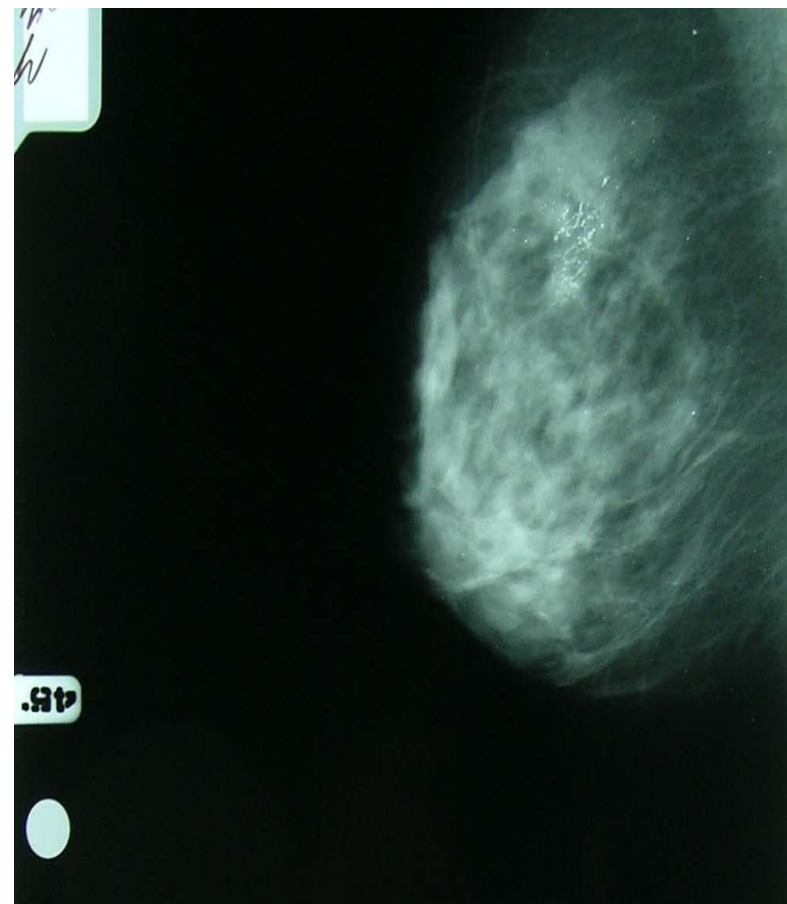
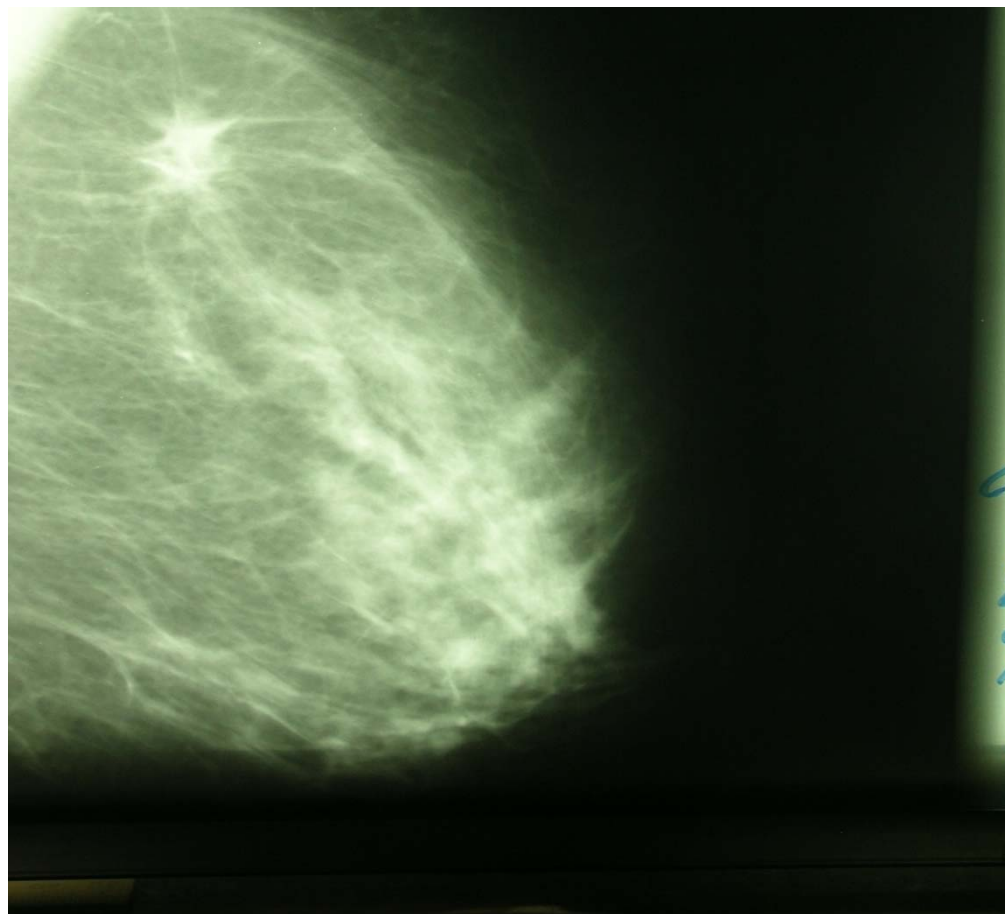








ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ФОРМ РМЖ







5-летняя выживаемость больных по данным National Cancer Institute's SEER database 2007-2013

- 0-I стадия
 - Достигает 100%
- II стадия
 - 93%
- III стадия
 - 72%
- IV стадия
 - 22%

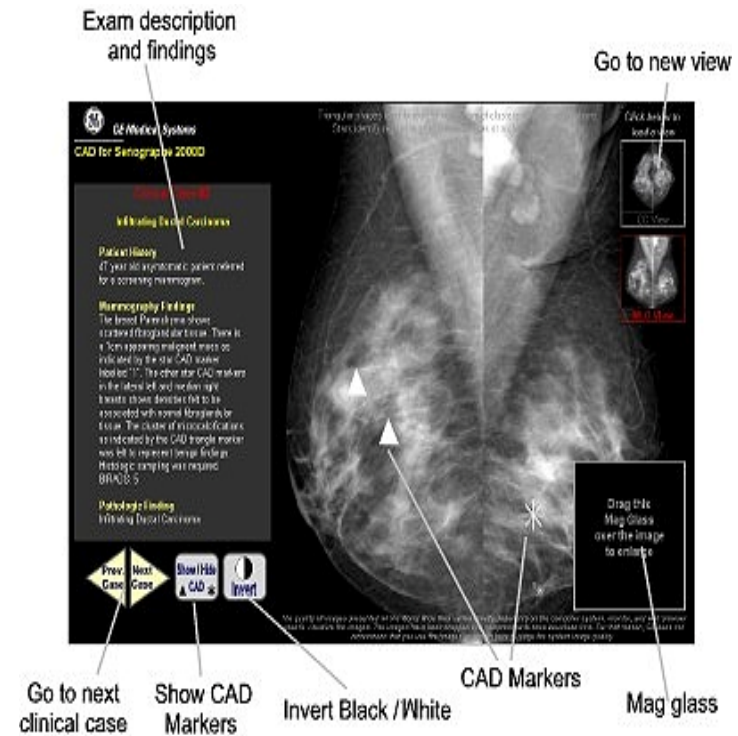
BI-RADS - Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы

Категории оценки BI-RADS и соответствующие им рекомендации - Radiology Study

Категории оценки BI-RADS	Рекомендация	Вероятность рака
Категория 0 – требуется дополнительная визуализация	Повторить исследование	Не определена
Категория 1 – нет изменений	Обычное наблюдение	0 %
Категория 2 – доброкачественные изменения	Обычное наблюдение	0 %
Категория 3 – вероятно, доброкачественные изменения	Повторное обследование через короткий интервал времени (6 мес)	0-2%
Категория 4 – подозрение на рак	Биопсия	
Категория 4А	Мало подозрительные изменения	2-10%
Категория 4В	Подозрительные изменения	10-50%
Категория 4С	Крайне подозрительные изменения	50-95%
Категория 5 – характерно для рака	Биопсия	Выше 95%
Категория 6 – подтвержденный биопсией рак	Хирургическое лечение, если показано	Определена

Цифровая маммография

- Снижение лучевой нагрузки
- Математическая обработка изображения
- Улучшение качества исследования
- Создание компактных баз данных



Маммография – «золотой стандарт» скрининга РМЖ

- Но, для женщин из группы высокого риска, и носительниц мутации BRCA дополнительно к маммографии рекомендуется выполнять МРТ молочных желез с в/в контрастированием

(American Cancer Society)

Частота РМЖ у носителей BRCA мутаций

- Частота наследственного РМЖ составляет по разным данным от 5-10%
- Вклад мутаций BRCA в общую заболеваемость РМЖ 2% Easton D 2009
- Частота РМЖ у носителей мутаций по данным Breast Cancer Linkage Consortium – 80-90%, (общая популяция 2%), вторая молочная железа - 58-64%
(общая популяция 4,8%)

Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study



Ellen R Copson*, Tom C Maishman*, Will J Tapper, Ramsey I Cutress, Stephanie Greville-Heygate, Douglas G Altman, Bryony Eccles, Sue Gerty, Lorraine T Durcan, Louise Jones, D Gareth Evans, Alastair M Thompson, Paul Pharoah, Douglas F Easton, Alison M Dunning, Andrew Hanby, Sunil Lakhani, Ros Eeles, Fiona J Gilbert, Hisham Hamed, Shirley Hodgson, Peter Simmonds, Louise Stanton, Diana M Eccles†

Summary

Background Retrospective studies provide conflicting interpretations of the effect of inherited genetic factors on the prognosis of patients with breast cancer. The primary aim of this study was to determine the effect of a germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation on breast cancer outcomes in patients with young-onset breast cancer.

Methods We did a prospective cohort study of female patients recruited from 127 hospitals in the UK aged 40 years or younger at first diagnosis (by histological confirmation) of invasive breast cancer. Patients with a previous invasive malignancy (except non-melanomatous skin cancer) were excluded. Patients were identified within 12 months of initial diagnosis. *BRCA1* and *BRCA2* mutations were identified using blood DNA collected at recruitment. Clinicopathological data, and data regarding treatment and long-term outcomes, including date and site of disease recurrence, were collected from routine medical records at 6 months, 12 months, and then annually until death or loss to follow-up. The primary outcome was overall survival for all *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers (*BRCA*-positive) versus all non-carriers (*BRCA*-negative) at 2 years, 5 years, and 10 years after diagnosis. A prespecified subgroup analysis of overall survival was done in patients with triple-negative breast cancer. Recruitment was completed in 2008, and long-term follow-up is continuing.

Findings Between Jan 24, 2000, and Jan 24, 2008, we recruited 2733 women. Genotyping detected a pathogenic *BRCA* mutation in 338 (12%) patients (201 with *BRCA1*, 137 with *BRCA2*). After a median follow-up of 8·2 years (IQR 6·0–9·9), 651 (96%) of 678 deaths were due to breast cancer. There was no significant difference in overall survival between *BRCA*-positive and *BRCA*-negative patients in multivariable analyses at any timepoint (at 2 years: 97·0% [95% CI 94·5–98·4] vs 96·6% [95·8–97·3]; at 5 years: 83·8% [79·3–87·5] vs 85·0% [83·5–86·4]; at 10 years: 73·4% [67·4–78·5] vs 70·1% [67·7–72·3]; hazard ratio [HR] 0·96 [95% CI 0·76–1·22]; $p=0\cdot76$). Of 558 patients with triple-negative breast cancer, *BRCA* mutation carriers had better overall survival than non-carriers at 2 years (95% [95% CI 89–97] vs 91% [88–94]; HR 0·59 [95% CI 0·35–0·99]; $p=0\cdot047$) but not 5 years (81% [73–87] vs 74% [70–78]; HR 1·13 [0·70–1·84]; $p=0\cdot62$) or 10 years (72% [62–80] vs 69% [63–74]; HR 2·12 [0·82–5·49]; $p=0\cdot12$).

Interpretation Patients with young-onset breast cancer who carry a *BRCA* mutation have similar survival as non-carriers. However, *BRCA* mutation carriers with triple-negative breast cancer might have a survival advantage during the first few years after diagnosis compared with non-carriers. Decisions about timing of additional surgery

Lancet Oncol 2018

Published Online
January 11, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30008-1)

*Joint first authors

†Corresponding author

Cancer Sciences Academic Unit,
Faculty of Medicine, University
of Southampton,
Southampton, UK
(E R Copson PhD, R I Cutress PhD,
S Greville-Heygate MB,
B Eccles MD,
Prof D M Eccles MD);
Southampton Clinical Trials
Unit, University of
Southampton, Southampton,
UK (T C Maishman MSc,
S Gerty BSc, L T Durcan BSc,
L Stanton MSc); Genetic
Epidemiology and Genomic
Informatics Group, Human
Genetics, Faculty of Medicine,
University of Southampton,
Southampton, UK
(W J Tapper PhD); University
Hospital Southampton NHS
Foundation Trust,
Southampton, UK
(S Greville-Heygate,
B Simmonds MB)

Journal List > HHS Author Manuscripts > PMC4146524

HHS Public Access
 Author manuscript
 Peer-reviewed and accepted for publication
[About author manuscripts](#) [Submit a manuscript](#)

[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). Author manuscript; available in PMC 2014 Aug 27. PMID: PMC4146524
 Published in final edited form as:
[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2012 Jul; 21(7): 1066–1077. NIHMSID: NIHMS404694
 Published online 2012 May 3. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-12-0149](#) PMID: 22556274

A simulation model to predict the impact of prophylactic surgery and screening on the life expectancy of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

Bronislava M. Sigal, Ph.D.,^{*1} Diego F. Munoz, M.Sc.,^{*1} Allison W. Kurian, M.D., M.Sc.,^{2,3} and Sylvia K. Plevritis, Ph.D.¹

[Author information](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

The publisher's final edited version of this article is available free at [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#)
 See other articles in PMC that [cite](#) the published article.

Abstract Go to:

Background Go to:

Women with inherited mutations in the BRCA1 or BRCA2 (BRCA1/2) genes are recommended to undergo a number of intensive cancer risk-reducing strategies, including prophylactic mastectomy (PM), prophylactic oophorectomy (PO) and screening. We estimate the impact of different risk-reducing options at various ages on life expectancy.

Methods Go to:

We apply our previously developed Monte Carlo simulation model of screening and prophylactic surgery in BRCA1/2 mutation carriers. Here we present the mathematical formulation to compute age-specific breast cancer incidence in the absence of PO, which is an input to the simulation model and provide sensitivity analysis on related model parameters.

Formats:
[Article](#) | [PubReader](#) | [ePub \(beta\)](#) | [PDF \(295K\)](#) | [Citation](#)

Share
[Facebook](#) [Twitter](#) [Google+](#)

Save items

- Similar articles in PubMed**
- Decision analysis—effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among wor [N Engl J Med. 1997]
 - Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and [Cancer. 2006]
 - Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 m [JAMA. 2000]
 - Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. [Mol Diagn Ther. 2007]
 - Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. [BMC Womens Health. 2010]
- [See reviews...](#)
[See all...](#)

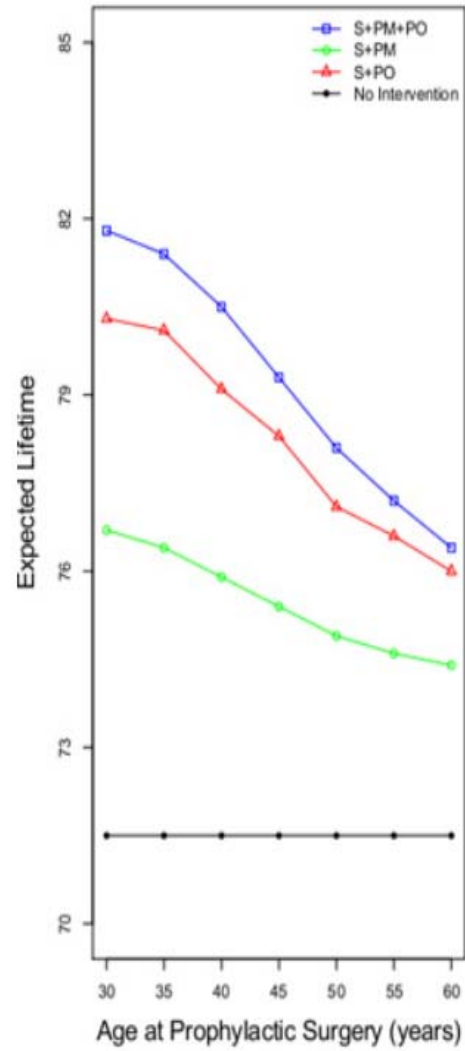
- Cited by other articles in PMC**
- Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: Review of the literature [Avicenna Journal of Medicine. ...]
 - Risk-Reducing Mastectomy—A Review [Minerva ginecologica. 2016]
 - Feasibility evaluation of an online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers [Familial cancer. 2013]

Author Manuscript

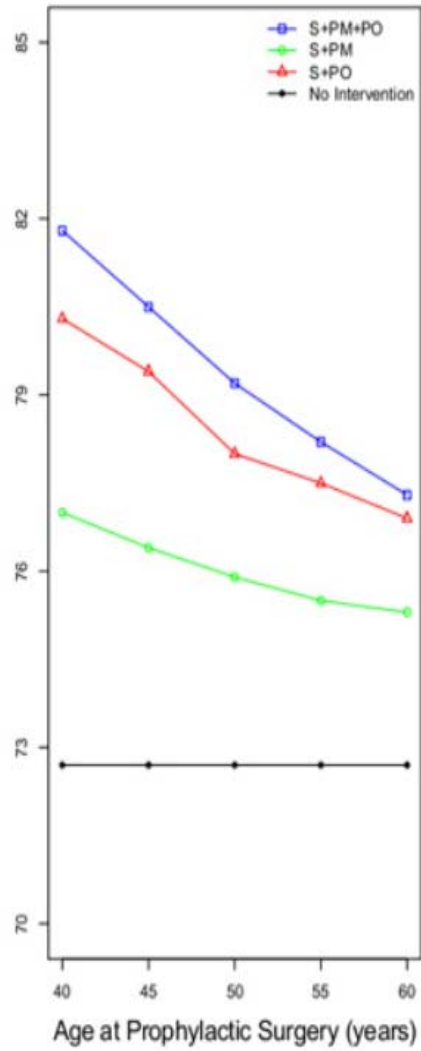
Author Manuscript

(a)

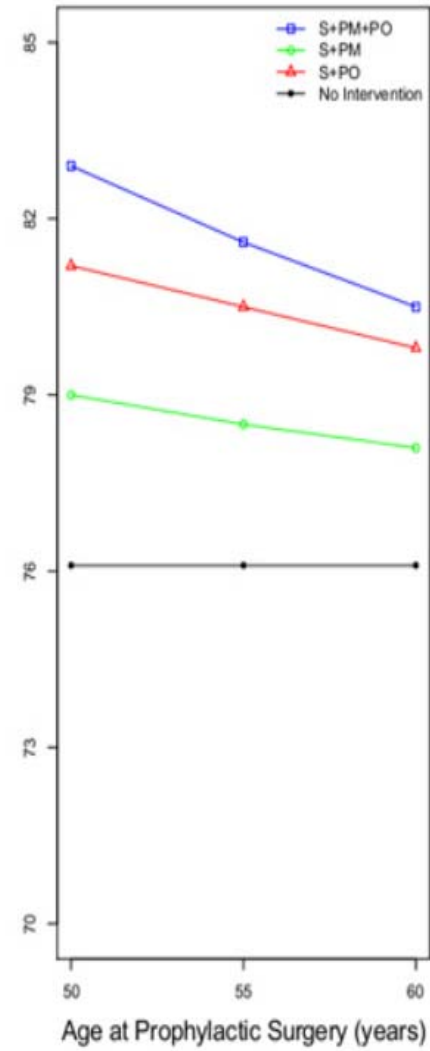
30-year-old BRCA1 mutation carriers



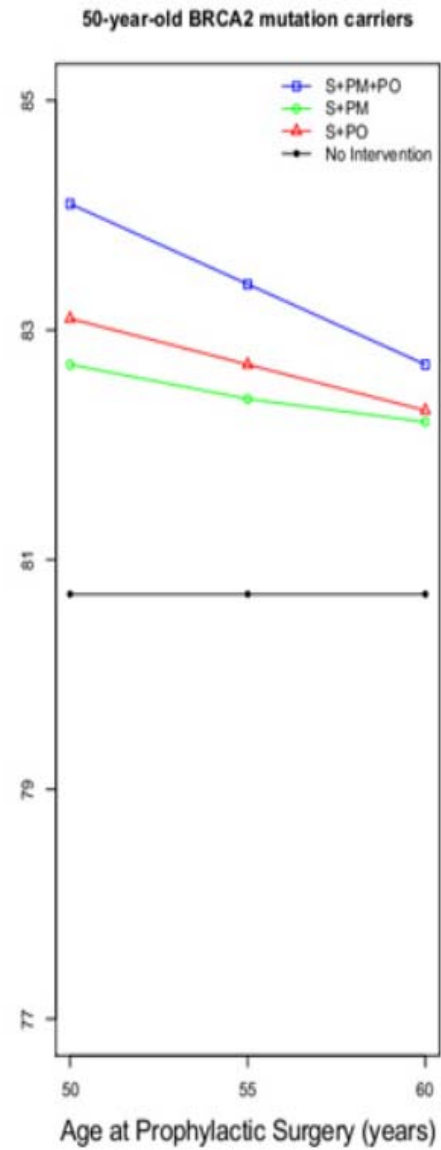
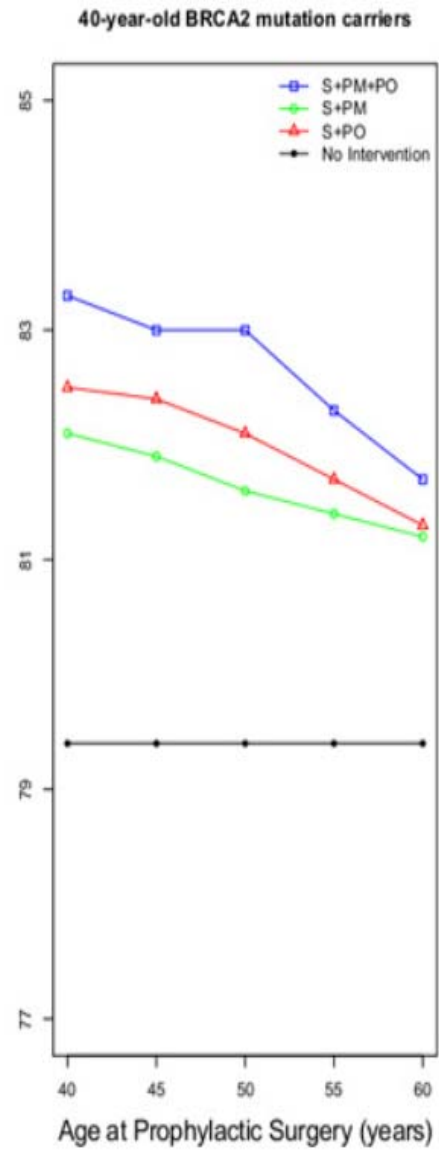
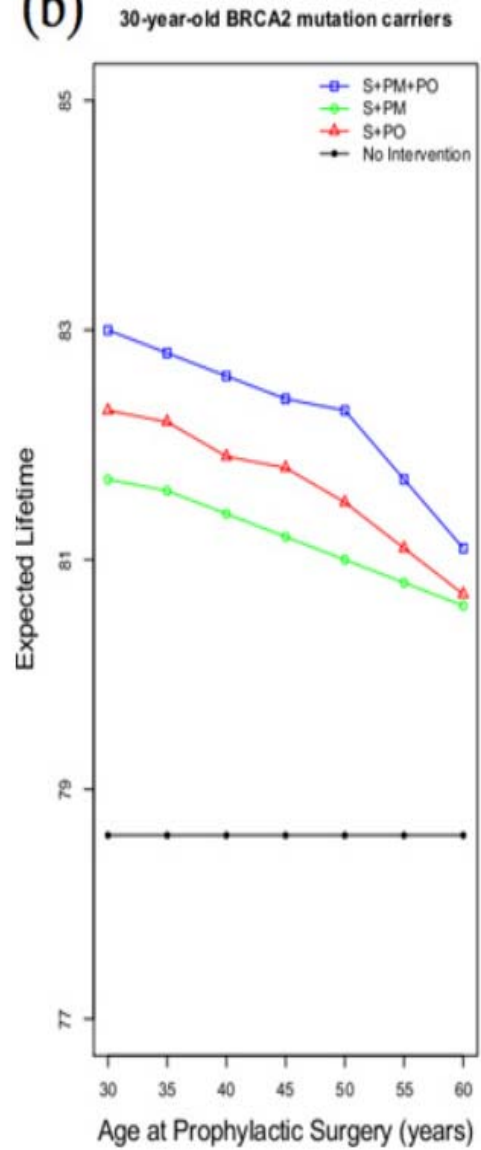
40-year-old BRCA1 mutation carriers



50-year-old BRCA1 mutation carriers



(b)



Рак яичников

- В 2017 году в США рак яичников диагностирован у 22440 женщин и у 14880 это заболевание станет причиной смерти
- Десятилетняя выживаемость снижается пропорционально стадии болезни составляет от 75-84%, от 50 до 60% и от 25 до менее чем 10% для стадий I-IV соответственно

Рак яичников
занимает 5 место
среди онкологических
заболеваний,
диагностированных
у женщин
в Европе¹



Другие факторы риска²

Ожирение

Поздняя менопауза

Эндометриоз или кисты яичника

Длительная гормональная
заместительная терапия

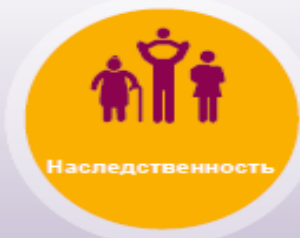
Курение

Рак яичников. Факторы риска



Генетические
факторы

- **Наследственные** генетические изменения²:
 - » Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 **увеличивают риск** развития рака молочной железы и рака яичников³
 - » **15%** случаев развития рака яичников связаны с наличием мутации в генах BRCA1 и BRCA2³



Наследственность

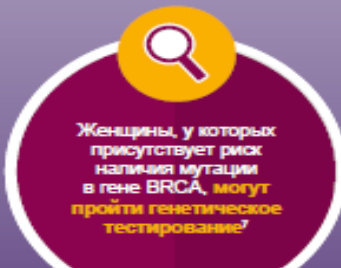
- Наличие **близких родственников**, у которых **диагностирован** рак яичников²
- **Рак молочной железы** у женщины **в прошлом** или случаи рака молочной железы у ее **родственников**²



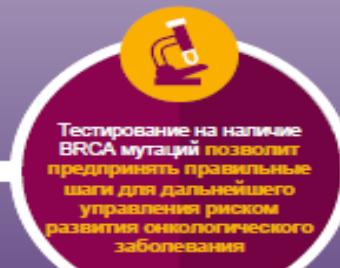
Возраст

- Большинство случаев рака яичников выявляется у **женщин** в возрасте **55-64 лет**⁴
- **Более чем в 80%** случаев рак яичников диагностируется у женщин **старше 50 лет**⁵

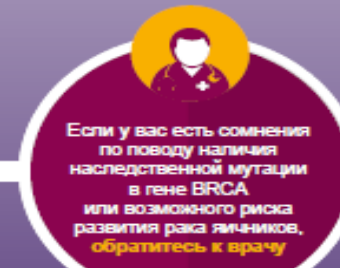
Более **42 000** женщин умерли от рака яичников в 2012 году⁶ в Европе



Женщины, у которых присутствует риск наличия мутации в гене BRCA, могут пройти генетическое тестирование⁷



Тестирование на наличие BRCA мутаций позволит предпринять правильные шаги для дальнейшего управления риском развития онкологического заболевания



Если у вас есть сомнения по поводу наличия наследственной мутации в гене BRCA или возможного риска развития рака яичников, обратитесь к врачу

Мутации BRCA

- Риск развития рака яичников в общей популяции составляет 1,6%
- Для носителей мутации BRCA1 риск составляет 35-60%
- Для носителей мутации BRCA2 риск составляет 12-25%
- Герминогенные мутации BRCA преобладают при опухолях высокой степени злокачественности

Профилактика

- В отличие от скрининга, эффективной является профилактика в группе носителей мутаций BRCA
- Операция дает больший эффект чем профилактическая химиотерапия

Хирургическая операция = профилактика

- Перевязка труб снижает риск от 40-60% для светлоклеточного и эндометриоидного, но всего на 20% для высокозлокачественной карциномы яичников
- При сальпенгоэктомии снижение риска составило 42%
- Билатеральная сальпинго-оофорэктомия при наличии мутаций BRCA после рождения детей в возрасте 35-40 лет
- Есть дополнительные сведения что эта операция снижаект риск развития рака молочной железы на 40-60%

Химиопрофилактика

- Применение оральных контрацептивов, метформина, аспирина находится в стадии исследования
- В популяции в целом оральные контрацептивы снижают риск рака яичника
- Последний метаанализ показал, что применение контрацептивов в течение 1 года снижает риск РЯ у BRCA1 носителей на 33-80%, а у носителей мутации BRCA2 на 58-63% (J Natl Cancer Inst.2014;106:091)