

Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста

Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Д.Н. Кравченко
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Автомонов dgino@yandex

Определенный научный интерес представляет группа больных репродуктивного возраста, у которых заболевание ассоциировано с носительством мутации в гене *BRCA1*. Различия в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированным и спорадическим раком молочной железы (РМЖ) могут предполагать и наличие анамнестических особенностей присущих каждой из этих групп. Нами было установлено, что средний возраст у пациенток молодого возраста с положительным *BRCA1* статусом составил $31,8 \pm 3,3$ года; в 40 % случаев в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства был выявлен РМЖ; в 40 % случаев РМЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течение 1 года после завершения беременности; течение заболевания у больных молодого возраста с положительным *BRCA1* статусом характеризуется 30 % риском возникновения контралатерального РМЖ в течение первых 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: рак молочной железы, молодой возраст, гены *BRCA1/2*, анамнестические особенности

Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women

D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, D.N. Kravchenko
Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A group of reproductive age patients whose disease is associated with the carriage of *BRCA1* gene mutation is of scientific interest. Differences in the molecular pathogenesis between *BRCA*-associated breast cancer and sporadic counterpart might presuppose anamnesis features of each group as well. We have ascertained that the mean age in young age patients with positive *BRCA1* status is 31.8 ± 3.3 years, in 40 % of cases in the family history in the 1st and 2nd order relatives a breast cancer was identified, in 40 % of cases breast cancer was diagnosed during pregnancy, breast feeding or 1 year post-pregnancy, the disease course in young *BRCA1*-positive patients is characterized by a 30 % risk of contralateral breast cancer during the first 5 years of observation.

Key words: breast cancer, young age, *BRCA1/2*, anamnesis peculiarities

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. Возникновение злокачественных новообразований в молодом возрасте позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к РМЖ у пациенток данной группы. Приблизительно в 5 % случаев РМЖ в молодом возрасте возникает на фоне носительства герминальных мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2*. На долю мутаций в гене *BRCA1* приходится 84 %, в гене *BRCA2* — только 0,5 % [2]. В остальных случаях заболевание возникает спорадически и не имеет генетической предрасположенности.

Гены *BRCA1* и *BRCA2* являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. По данным Breast cancer linkage consortium (BCLC 1999 г., 2003 г.), мутации этих генов увеличивают общий риск развития РМЖ в течение жизни до 85 %. При наличии мутации в гене *BRCA1* риск развития

РМЖ в возрасте до 50 лет составил 33–50 % [3, 4]. Также в 28–44 % его мутация увеличивает риск развития рака яичников (РЯ) вне зависимости от возраста [3, 4, 9, 12].

Различия в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированным и спорадическим РМЖ, могут предполагать и наличие анамнестических особенностей присущих каждой из этих групп.

Так, по данным отечественных ученых, при оценке «возрастзависимой» пенетрантности пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*, отмечен в возрастной период 35–39 лет. Тогда как в группе больных — носителей мутаций гена *BRCA2* — повышение заболеваемости наблюдается в 43 и 54 года [1].

В исследовании W. Dupont et al. (1985), основанном на наблюдении женщин в течение 17 лет ($n = 3303$), было показано, что наличие в семье больных родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, повышает риск развития этого заболевания в 2,5 раза как при наличии атипической гиперплазии, так и без нее. С точки зрения авторов,отягощенный

семейный анамнез незначительно повышает риск развития заболевания у женщин без пролиферативных изменений ткани МЖ, но наличие кальцинатов и отягощенный семейный анамнез значительно повышают риск развития РМЖ, что и является основанием для включения таких женщин в «группу риска» [6].

В исследовании J. Kotsopoulos (2005) у носительниц мутаций в гене *BRCA1* с началом менархе в возрасте 14–15 лет риск РМЖ был на 54% ниже по сравнению с женщинами с началом менструаций в возрасте 11 лет и ранее. При *BRCA2*-мутации такой зависимости не было обнаружено [13]. Данные исследований, посвященных анализу влияния родов, аборт, а также возраста первой и последующих беременностей у больных, носителей мутаций генов *BRCA*, чрезвычайно противоречивы. По данным E. Friedman et al. (2006), количество абортов не влияет на риск РМЖ у носительниц *BRCA1/2* мутаций [7], также как и возраст первых родов, в отличие от общей популяции, не увеличивает риск рака [8]. Число родов > 4, по данным С.А. Cullinane (2005), снижает риск рака у носительниц *BRCA1*-мутации. При *BRCA2*-мутации риск повышается при большем количестве родов, особенно на 2-й год после беременности [5]. Лактация в течение > 1 года также снижает риск РМЖ у носительниц мутации *BRCA1* [10]. Однако другие авторы считают, что такие особенности анамнеза, как роды в молодом возрасте, которые признаны фактором защиты от рака, не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации *BRCA1/2*. По мнению Н. Jernstrom (1999), рожавшие женщины, носительницы мутаций *BRCA*, существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в молодом возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [11]. Таким образом, беременность увеличивает риск развития РМЖ у женщин репродуктивного возраста — носителей мутации *BRCA1/2*. Т. Rebbeck (2001), не ограничивая выборку по возрасту, показал более высокий риск развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA*, которые не имели детей или родили первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6% составили носители мутаций гена *BRCA1* [16]. Таким образом, и в этом вопросе данные чрезвычайно противоречивы.

Особенности развития заболевания у молодых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* проявляются и в более высоком риске развития контралатерального РМЖ. Среди *BRCA1*-позитивных женщин, которые были моложе 40 лет на момент диагноза первой опухоли, рак 2-й МЖ в последующие 25 лет развился в 62,9% случаев, в то время как среди женщин, которые на момент диагноза первой опухоли были старше 50 лет, опухоль 2-й МЖ возникла всего у 19,6% случаев [14]. В работе Н.И. Поспеховой и соавт. (2010) показано, что у больных РМЖ, диагностированным

в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA1*. Таким образом, патологический *BRCA*-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у больных молодого возраста. В целом риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA1* составляет 64% в возрасте до 70 лет [15]. По данным М.К. Graeser et al. (2009), кумулятивный риск развития рака 2-й МЖ через 25 лет после выявления первого рака среди членов *BRCA1* или *BRCA2*-позитивных семей составил 47,4%. У носителей *BRCA1*-мутаций, страдающих РМЖ, риск развития рака 2-й МЖ был в 1,6 раза выше, чем у носителей *BRCA2*. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли был связан с более высоким риском возникновения рака 2-й МЖ у женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*. У женщин с мутацией гена *BRCA2* тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска развития контралатерального РМЖ [14].

Таким образом, определенный научный интерес представляет расширение знаний об анамнезе пациенток носителей мутаций в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы

В проведенном нами исследовании использовались данные по больным в возрасте до 35 лет ($n = 117$), находившимся на стационарном лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1992 по 2012 г., которым проводилось молекулярно-генетическое исследование генов *BRCA1*, *BRCA2*, мутации которых предрасполагают к развитию РМЖ. Данный вид молекулярно-генетического исследования также проводился больным ранее леченным по поводу РМЖ, приходившим в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН для контрольного обследования. Диагноз «рак молочной железы» ставился на основании комплексного обследования.

По результатам молекулярно-генетического исследования было установлено, что мутации в гене *BRCA1* были выявлены у 30 (25,6%) пациенток, а у 87 (74,4%) больных мутаций в генах *BRCA1/2* выявлено не было. Нами не было выявлено ни одной мутации в гене *BRCA2* у пациенток, возраст которых на момент постановки диагноза не превышал 35 лет. Таким образом, сравнительный анализ анамнестических особенностей проводился между 2 группами больных: I группа — пациентки, с мутацией в гене *BRCA1*; II группа — пациентки, у которых мутации в гене *BRCA1* (спорадический РМЖ) отсутствовали. Данная группа в нашем исследовании являлась контрольной.

Результаты исследования

У 30 пациенток с наличием мутации в гене *BRCA1* средний возраст составил $31,8 \pm 3,3$ года (95%; ДИ 30,6–33,0); медиана — 32,5 года. В контрольной группе

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста на момент постановки диагноза РМЖ

Возраст, лет	Группы больных РМЖ			
	BRCA1-ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ	
	n	%	n	%
20–25	0	0	7	8,1
25–30	10	33,3	19	21,8
30–35	20	66,7	61	70,1
Всего	30	100	87	100

средний возраст составил $30,3 \pm 3,4$ года (95 %; ДИ 29,5–31,0); медиана – 31,0 год. Нами была получена статистически значимая разница между средними значениями возраста в 2 исследуемых группах ($p = 0,0198$), однако она не являлась существенной. Наибольшее число пациенток с диагностированным РМЖ, как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе, пришлось на возрастной период от 30 до 35 лет: 66,7 % ($n = 20$) и 70,1 % ($n = 61$) ($p = 0,769$) (табл. 1).

Онкологически отягощенная наследственность в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ встречалась практически в 2 раза чаще, чем в контрольной группе: 50 % ($n = 15$) и 26,5 % ($n = 23$) соответственно ($p = 0,01$). В 12 (40,0 %) случаях в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ было известно о заболевании РМЖ у родственников пациенток I и II степени родства по женской линии (матерей, сестер, бабушек). В контрольной группе случаи РМЖ в семейном анамнезе отмечались в 8 (9 %) случаях, что значительно меньше ($p < 0,001$) (см. рисунок).

Средний возраст начала менархе в 2 исследуемых группах был приблизительно равен и в среднем составлял $12,7 \pm 0,9$ года (95 % ДИ 12,5–12,9; 11–16 лет). Медиана возраста начала менструальной функции в обе-

Таблица 2. Наличие гинекологической патологии

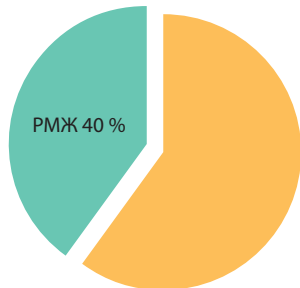
Гинекологическая патология	Группы больных РМЖ			
	BRCA1-ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ	
	n	%	n	%
Миома матки	2	6,7	0	0
Хронический аднексит	3	10,0	3	3,4
Хорионкарцинома матки	1	3,3	0	0
Эрозия шейки матки	2	6,7	5	5,8
Кисты яичников	3	10,0	5	5,8
Эндометриоз	1	3,3	1	1,2
Сопутствующих заболеваний нет	18	60,0	72	83,7
Всего	30	100	86	100

их группах равнялась 13 годам (интерквартильный размах (ИР) 12–13).

Беременность в анамнезе в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ была у 86,6 % ($n = 26$) пациенток, у 13,3 % ($n = 4$) беременностей не отмечено. В контрольной группе 80,4 % ($n = 70$) пациенток также имели беременность в анамнезе, а у 19,5 % ($n = 17$) беременностей не отмечено. Среднее количество беременностей в I группе составило $3,34 \pm 3,2$ (95 % ДИ 2,1–4,5), во II группе – $2,1 \pm 1,7$ (95 % ДИ 1,7–2,4). Медиана беременностей в обеих группах составила 2. Роды наблюдались в среднем как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе в одинаковом количестве. Медиана количества срочных родов в обеих группах составила 1.

В нашем исследовании мы выявили, что из пациенток, у которых РМЖ был диагностирован во время беременности ($n = 20$), лактации или в течение 1 года после завершения беременности, у 12 (60 %) была выявлена мутация в гене BRCA1, а у 8 (40 %) мутации выявлено не было. Хотя мы и не получили статистически значимой разницы в частоте выявления мутации в гене BRCA1, у пациенток с диагностированным РМЖ на фоне беременности наблюдается тенденция к тому, что РМЖ возникает на фоне беременности чаще у пациенток – носителей мутации в гене BRCA1 по сравнению с пациентками с отсутствием мутации в данном гене. При дальнейшем анализе было установлено, что в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ ($n = 30$) в 40 % ($n = 12$) РМЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течении 1 года после завершения беременности, в то время как в контрольной

Доля семейного накопления BRCA1



BRCA1-ассоциированный рак

Доля семейного накопления РМЖ в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ

группе РМЖ, диагностированный на фоне беременности ($n = 87$), был отмечен в 9,2 % ($n = 8$). Разница между группами статистически значима ($p = 0,002$).

Сопутствующие патологические заболевания репродуктивной системы в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ встречались у 40 % ($n = 12$) больных, у 20,0 % ($n = 6$) это были патологические процессы, связанные с яичниками. В контрольной группе цифры составили 16,3 % ($n = 14$) и 9,2 % ($n = 8$) соответственно. Различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$) (табл. 2). Таким образом, хотя нами и не было выявлено ни одного случая РЯ в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства, большей процент случаев патологических состояний, связанных с яичниками, в группе *BRCA1*-ассоциированного рака позволяет причислить этих больных к группе повышенного риска возникновения РЯ в будущем.

В группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ из 30 наблюдений в 30,0 % ($n = 9$) был выявлен рак 2-й МЖ, в контрольной группе этот показатель составил 5,7 % ($n = 5$) из 87 наблюдений. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$). Медиана наблюдения до возникновения рака 2-й МЖ в группе *BRCA1*-ассо-

циированного РМЖ составила 70 мес (ИР 43–122), у пациенток из контрольной группы медиана наблюдения составила 31 мес (ИР 18–104). Различия между медианами наблюдения до выявления рака 2-й МЖ в 2 группах статистически незначимы ($p = 0,504$).

Выводы

Анамнестическими особенностями РМЖ у пациенток молодого возраста с положительным *BRCA1*-статусом являются:

- 1) средний возраст $31,8 \pm 3,3$ года, медиана 32,5 года;
- 2) в 40 % случаев в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства был выявлен РМЖ (в контрольной группе в 9,0 %);
- 3) в 40 % случаев РМЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течении 1 года после завершения беременности (в контрольной группе в 9,2 %);
- 4) течение заболевания у больных молодого возраста с положительным *BRCA1*-статусом характеризуется 30 % риском возникновения контралатерального РМЖ в течение первых 5 лет наблюдения.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации 16.512.11.2094.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. *Рак молочной железы*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН, 2005. С. 198–209.
2. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA 1/2* и *CHEK 2* у больных органоспецифичным раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (русская популяция). *Мол биол* 2007;41(1): 37–42.
3. Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer* 1999;91:1310–6.
4. Breast Cancer Linkage Consortium. *Familian Cancer* 2003;2(3–4):18–32.
5. Cullinan C.A., Lynch H.T., Narod S.A. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;20;117(6):988–91.
6. Dupont W., Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312: 146–51.
7. Friedman E., Kotsopoulos J., Lynch H.T., Rosen B. Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among *BRCA* mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8(2):15.
8. Fishman J., Fukushima D., Lynch H.T. et al. Plasma hormone profiles of young women at risk for familial breast cancer. *Cancer Res* 1978;38(2):4006–11.
9. Hampl M., Plaschke J., Burgemeister R. et al. Sequence analysis of *BRCA1* gene in young breast cancer patients and/or positive family history. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1998. P. 267–72.
10. Jernstrom H., Lynch H.T., Narod S.A. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;21;96(14):1094–8.
11. Johansson O., Rastam J., Borg A. et al. Sunital of *BRCA 1* breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):397–404.
12. Johnson S.M., Shaw J.A., Walker R.A. Sporadic breast cancer in young women: prevalence of loss of heterozygosity at p53, *BRCA1* and *BRCA2*. *Int J Cancer* 2002; 98(2):205–9.
13. Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H.T., Narod S.A. Age at menarche and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):667–74.
14. Graeser M.K., Christoph E., Rhiemet K. et al. Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers? *J Clin Oncol* 2009;27(35):25–30.
15. McDonnell S., Schaid D., Myers J. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3938–43.
16. Rebbeck T., Friebel T., Lynch H. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055–62.