

Роль мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2* в возникновении рака молочной железы у мужчин

А.В. Быкова, И.К. Воротников, Я.В. Вишневская, Д.А. Денчик, Л.Н. Любченко

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

В последнее время особое внимание уделяют механизмам канцерогенеза при РМЖ, в том числе и у мужчин. В статье описаны основные факторы риска развития РМЖ у пациентов мужского пола, освещена роль мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2* в возникновении данной патологии. Представлены наиболее значимые исследования, проводящиеся в этой области, и их результаты.

Ключевые слова: рак молочной железы, мужчины, гены *BRCA 1* и *BRCA 2*, мутации

Role of *BRCA 1* and *BRCA 2* gene mutations in the occurrence of male breast cancer

A.V. Bykova, I.K. Vorotnikov, Ya.V. Vishnevskaya, D.A. Denchik, L.N. Lyubchenko

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Particular emphasis has been recently placed on the mechanisms of carcinogenesis in breast cancer (BC), including those in male BC. The paper describes the major risk factors for BC in male patients and covers the role of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in the occurrence of this pathology. The most important studies conducted in this area and their results are presented.

Key words: breast cancer, males, *BRCA1* and *BRCA/2* genes, mutations

Рак молочной железы (РМЖ) во всем мире лидирует среди онкологической патологии наружных локализаций и занимает 3-е место среди всех злокачественных новообразований, уступая лишь раку легких и раку желудка. У мужчин РМЖ встречается в 100 раз реже, чем у женщин. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США диагностируют около 2000 случаев данной патологии у мужчин, и приблизительно 450 пациентов умирают от этого заболевания. В Великобритании диагноз РМЖ в год устанавливают примерно 250 жителям мужского пола [1]. По данным Берлинского университета Роберта Коха, в Германии ежегодно регистрируют 400 случаев заболеваемости РМЖ у мужчин. В 2008 г. в России из 52 469 новых случаев РМЖ примерно 500 заболеваний было выявлено у мужчин [2]. Мужчины заболевают в среднем на 10 лет позже женщин, приблизительно в VI–VII декадах жизни, хотя данная патология может встречаться и в возрасте от 9 до 90 лет и более. Средний возраст заболевших составляет 55,8 года, что на 5 лет выше аналогичного показателя у женщин. У 15–30% больных подобное заболевание наблюдалось у близких родственников. Приблизительно в 20% случаев РМЖ у мужчин при первичном обращении не диагностируется. Также обращает на себя внимание тот факт, что у 46,8% пациентов при первичном обращении имеется значительное местное распространение процесса [3].

В последнее время особое внимание уделяют механизмам канцерогенеза при РМЖ, в том числе и у

мужчин. С позиции современных представлений злокачественные новообразования могут быть наследственными и ненаследственными, т. е. спорадическими. Спорадический (ненаследуемый) рак выявляют в 70–80% случаев, и приблизительно у 5–10% общего числа заболевших отмечают наличие поломки генного аппарата, а именно — наследуемые мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2*, которые передаются из поколения в поколение. В 15–20% наблюдений семейный рак не связан с нарушениями в геноме [4]. Согласно классической модели наследования рака, предложенной А. Knudson в 1971 г., в основе происхождения злокачественных опухолей лежат повреждения генетического аппарата половой или соматической клетки, приводящие к развитию мутаций. Возникшие изменения делают клетку чрезвычайно чувствительной к воздействию внешних канцерогенов, что в конечном итоге запускает процесс малигнизации. Возможными генетическими причинами, лежащими в основе формирования клинической картины заболевания, являются множественный аллелизм и наличие генов модификаторов, кроме того, оказывать влияние на степень экспрессии генов могут также особенности функционального состояния организма, сложившегося в онтогенезе. Возраст и наличие мутаций генов у ближайших родственников — одни из главных факторов риска развития РМЖ.

Первый ген, связанный с РМЖ, — *BRCA 1* — был идентифицирован Y. Miki et al. в 1994 г. с помощью осуществления позиционного клонирования на длин-

ном плече 17-й хромосомы. Год спустя второй ген, связанный с РМЖ, — *BRCA 2* — был картирован и выделен S. Tavtigian et al. на хромосоме 13q. Гены *BRCA 1* и *2* являются супрессорными генами, характеризующимися аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. Молекулярные исследования генов *BRCA 1* и *2*, проведенные в последние годы, продемонстрировали огромный спектр мутаций этих генов. Международная база данных (Breast Cancer Information Core — BIC) содержит свыше 800 различных вариантов мутаций генов *BRCA 1* и *2*. Большинство этих мутаций относят к делеторным, в результате воздействия которых структурные перестройки изменяют функциональность белкового продукта, что в свою очередь снижает способность клетки к репарации ДНК. Значительная часть мутаций генов *BRCA 1* (34%) и *BRCA 2* (38%) являются миссенс-мутациями, представляющими изменения кодирующей последовательности, которые приводят к замене одного функционального кодона на другой [5]. В настоящее время основную часть исследований в этой области проводят при РМЖ у женщин, тогда как возникающие генетические изменения присущи и мужчинам.

У мужчин с мутацией гена *BRCA 2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6%, что в 150–200 раз выше, чем в обычной популяции. По сравнению с мужчинами у женщин с наличием мутации гена *BRCA 1* риск возникновения РМЖ на протяжении жизни составляет 50–80%, вероятность развития рака во второй молочной железе — 40–60%, рака яичников (РЯ) — 15–45%. У женщин с мутацией гена *BRCA 2* риск возникновения РМЖ в течение жизни составляет 50–85%, РЯ — 10–20%.

В исследованиях, проведенных в семьях с наследуемым РМЖ у мужчин, мутации гена *BRCA 2* были обнаружены в 76%, *BRCA 1* — в 16% случаев [6]. Ученые утверждают, что пациенты мужского пола, чьи матери, сестры или дочери получили положительные результаты теста на генетическую предрасположенность к развитию рака, также находятся в группе риска развития онкологических заболеваний. Однако данные опроса, проведенного исследователями, занимающимися вопросами рака в Великобритании, показали, что мужской пол не обращает должного внимания на проблему мутаций генов, выявленной у близких родственников женского пола, с точки зрения угрозы их собственному здоровью [1].

По данным различных зарубежных источников литературы, частота мутаций генов *BRCA 1* и *2* значительно различается. L.S. Friedman et al. [7] идентифицировали только 2 мутации гена *BRCA 2* в исследовании 54 случаев РМЖ у мужчин, проведенном в Северной Калифорнии. Thorlacius et al. [8] обнаружили мутацию *BRCA 2* в 40% случаев РМЖ, диагностированных в Исландии в течение 40 последних лет. Мутации гена *BRCA 1* в данных исследованиях не обнаружено. Оценки частоты носительства мутаций гена *BRCA 1* не превышали 11%, тогда как высокие показатели наследственно обусловленного РМЖ у муж-

чин были характерны для закрытых популяций с «эффектом родоначальника» [6]. Однако в исследовании, проведенном T.S. Frank et al. [9], наличие мутации гена *BRCA 1* было установлено в 11%, а *BRCA 2* — в 18% наблюдений.

M.S. Brose et al. [10] рассчитали, что кумулятивный возраст-зависимый риск развития РМЖ у мужчин — носителей *BRCA*-мутаций составляет 5,8% по сравнению с 0,1% в общей популяции.

В исследованиях, проведенных в Италии за последние годы, среди мужского населения больных РМЖ по отношению к основной популяции показано, что мутации генов *BRCA 1* и *2* могут возникать вне зависимости от семейной предрасположенности. В работах Basham et al. [8] и L. Ottini et al. [11] отмечено, что частота встречаемости мутаций гена *BRCA 1* колеблется от 0 до 16%, *BRCA 2* — от 8 до 14%. В отечественной литературе этот вопрос освещен недостаточно подробно, а исследований, посвященных генетической предрасположенности, практически не проводили. Работы, связанные с клинико-генотипическими корреляциями *BRCA*-ассоциированного РМЖ у мужчин, единичны и малочисленны.

Алгоритм диагностических мероприятий при РМЖ у мужчин включает первичный осмотр железы и регионарных зон, проведение маммографического и ультразвукового исследований, выполнение биопсии опухоли в целях осуществления цитологического и гистологического исследования материала, а также определение уровня рецепторов стероидных гормонов, степени пролиферативной активности опухоли и выявление Her-2/neu-рецепторов. Клинически значимые уровни рецепторов эстрогенов в опухоли присутствуют приблизительно у 75%, рецепторов прогестерона — у 43% пациентов [3].

Основными факторами риска развития данной патологии у мужчин являются наследственный «опухолевый» анамнез (наличие злокачественной опухоли у прямых родственников I и II поколения), предшествующая ионизирующая радиация (лучевая терапия, проведенная по поводу ходжкинских лимфом или других заболеваний грудной стенки и средостения). Ежедневное употребление алкоголя в дозе > 50 мл приводит к повышению риска развития РМЖ в 1,4–1,7 раза, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [12]. К потенциальным факторам риска относят также ожирение, гипотиреоз, заболевания печени, сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца.

Гинекомастия (усиленное развитие и рост молочных желез у мужчин) является распространенным заболеванием среди подростков и по своим клинико-морфологическим особенностям занимает промежуточное место между физиологическим состоянием и пролиферативными процессами. У мужчин в возрасте старше 40 лет наблюдается как бы вторая волна нарастания частоты развития гинекомастии с достижением максимального ее уровня в 5-м десятилетии жизни. Примерно в 30–70% случаев РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности при ее

узловой форме. Частота развития рака на фоне пролиферативных форм гинекомастии зависит от длительности заболевания и периода наблюдения за больным. Риск перехода узловой формы в рак колеблется от 9,3 до 12,2% [2].

Первым проявлением РМЖ у мужчин является наличие опухолевого образования в железе. Ввиду небольших размеров и объема паренхимы железы, а также близости расположения к кожным покровам у 1/3 больных наблюдается фиксация кожи над опухолью (симптомы умбиликации, «площадки», «лимонной корочки» и др.), и примерно у такой же доли пациентов на момент выявления заболевания определяется изъязвление кожи над опухолью. Чаще всего опухоль локализуется в центральных отделах железы, поэтому примерно у половины больных на момент обращения отмечают симптом втяжения соска. Фиксация опухоли к большой грудной мышце встречается редко. На момент первичного обращения большинство пациентов имеют метастатическое поражение лимфатических узлов [12].

Принципы лечения РМЖ у мужчин в основном аналогичны таковым у больных женского пола. На неoadъювантном этапе возможно проведение как лекарственного, так и лучевого лечения. В большинстве случаев применяют антрациклинсодержащие схемы препаратов, иногда в сочетании с проведением гормональной (при рецепторположительной опухоли) или лучевой терапии по методикам укрупненного фракционирования. На начальных стадиях заболевания основным методом лечения является хирургический — выполнение радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц. Использование адъювантной лучевой терапии показано при больших размерах первичной опухоли. У мужчин практически всегда имеет место центральная локализация опухоли, т. е. облучение регионарных зон про-

водят преимущественно при медиальной и центральной локализации образования, мультицентричности роста, наличии большого числа пораженных лимфатических узлов, удаленных в ходе операции. Данный вид лечения направлен на снижение числа местных рецидивов опухоли и уменьшение частоты возникновения метастазов в регионарных зонах. В качестве адъювантного лекарственного лечения применяют схемы полихимиотерапии, включающие антрациклины и таксаны. При положительных уровнях рецепторов стероидных гормонов назначают эндокринотерапию антиэстрогенами.

На сегодняшний день основным препаратом, применяемым при РМЖ у мужчин, является тамоксифен. Препаратами 2-й линии гормонотерапии для пациентов мужского пола служат ингибиторы ароматазы [3, 4]. Необходимо также отметить особую сложность лечения диссеминированных форм РМЖ у мужчин. Основными лечебными мероприятиями в таких случаях остаются химио-эндокринотерапия и лучевая терапия на очаги поражения. По данным отечественной и зарубежной литературы последних десятилетий, показатели 10-летней выживаемости при I—IIa стадии РМЖ составляют 91,5%, при IIb — 72,5%, при III — 44,2%, а при IV стадии заболевания не превышают 3,2% [3].

На основании изложенных выше данных, касающихся РМЖ у мужчин, можно сделать заключение, что в России эта проблема остается не до конца изученной и представляет чрезвычайный интерес для проведения анализа с генетических позиций. Исследование мутаций и оценка их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания у мужчин создадут основу для создания дифференциальной диагностики предрасположенности к развитию и прогнозирования данной патологии, а также для разработки методов ее профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basham V., Lipscombe J., Word J. et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:1—5.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;2(Прил 1):55—6.
3. Летагин В.П. Опухоли молочных желез у мужчин. *Маммология* 2006;(2):13—20.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
5. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. *Молекул мед* 2007;(1):8—9.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
7. Friedman L.S., Gayther S.A., Kurosaki T. et al. Mutation analysis of BRCA 1 and BRCA 2 in a male breast cancer population. *Am J Human Genet* 1997;60(2):313—9.
8. Mohamad H., Apffelstaedt J. Counseling for male BRCA mutation carriers — a review. *Science Direct* 2008;1—10.
9. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1480—90.
10. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA 1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J National Cancer Inst* 2002;94(18):1365—72.
11. Ottini L., Masala G., D'Amico C. et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003;63(2):342—7.
12. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летагина. М.: АБВ-пресс, 2010; с. 110—1.