

Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста

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

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Автомонов dgino@yandex.ru

В последние годы приходится констатировать неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы среди пациенток репродуктивного возраста. Определенный научный интерес представляет группа больных репродуктивного возраста, у которых заболевание ассоциировано с носительством генов BRCA1 или BRCA2. Однако до настоящего времени не сложилось единого мнения о результатах выживаемости в данной группе пациенток. В настоящей работе представлены предварительные данные, касающиеся клинико-морфологических особенностей опухолей, и результаты общей и безрецидивной выживаемости больных репродуктивного возраста в зависимости от статуса гена BRCA1.

Ключевые слова: рак молочной железы, гены BRCA1/2, выживаемость, клинико-морфологические характеристики опухолей

Clinical and morphological characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancer in women of the reproductive age

D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, N.I. Pospekhova
Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

During last years one should note an unstoppable increase of the breast cancer incidence among patients of reproductive age. A group of patients of young age with the breast cancer whose disease is associated with the BRCA1/2 genes is of particular scientific interest. However, until now no single opinion on survival results in the given group of oncological patients has been evolved yet. In this article, preliminary data on general and non-recurrence survival of patients of the reproductive age are given, depending on BRCA1 gene status.

Key words: breast cancer, BRCA 1/2, survival, tumor characteristics

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ. Подобная тенденция наблюдается и в отношении женщин молодого возраста. Ряд авторов считают, что за истекшие 20 лет произошло «омоложение» РМЖ. По данным одних исследователей, у пациенток в возрастной группе до 35 лет заболеваемость составляет от 2,6 до 7,5% [1], по сведениям других — от 6 до 16% [2, 3] от числа всех больных РМЖ. На сегодняшний день установлено, что все большее значение в развитии РМЖ у молодых пациенток приобретает фактор наследственной предрасположенности. По данным О.Е. Федоровой и соавт. [4], приблизительно в 5% случаев РМЖ возникает на фоне герминальных мутаций генов BRCA1 или BRCA2, причем на долю мутаций BRCA2 приходится только 0,5%. Еще 15–20% РМЖ ассоциировано с полиморфизмами генов, выступающих в роли модификаторов риска. Имеются данные о том, что риск развития РМЖ в течение жизни

у женщин с мутациями генов BRCA составляет 87% [5]. 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 возрасте 43 и 54 года [6].

Риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена BRCA1 в возрасте до 70 лет составляет 64% [7]. По данным М.К. Graeser et al. [8], кумулятивный риск развития рака второй молочной железы через 25 лет после выявления рака первой среди членов BRCA1- или BRCA2-позитивных семей составил 47,4%. У носителей BRCA1-мутаций, страдающих РМЖ, риск возникновения рака второй молочной железы был в 1,6 раза выше, чем у носителей BRCA2-мутаций. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли связан с более высоким риском развития рака второй молочной железы у пациенток, наследующих мутации гена BRCA1. У женщин с мутацией гена BRCA2 тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска возникновения контралатерального РМЖ. Среди BRCA1-

позитивных пациенток в возрасте моложе 40 лет на момент диагноза первой опухоли рак второй молочной железы 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 второй молочной железы возникла всего в 19,6% наблюдений. В работе Н.И. Поспеховой и соавт. [9] показано, что у больных РМЖ, диагностированным в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев было обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA1*. Таким образом, патологический *BRCA*-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у пациенток молодого возраста.

Различия в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированными и ненаследственными опухолями молочной железы предполагают, что эти новообразования могут различаться по морфологическим и прогностическим признакам. Герминальные мутации генов *BRCA* можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение. Так, *BRCA1*-ассоциированные опухоли обычно имеют отрицательные рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), в большинстве случаев Her-2/neu негативны, отмечается высокая частота мутаций *de novo* TP53. Тройной негативный РМЖ (т. е. отрицательные РЭ, РП и Her-2/neu) выявляется более чем у половины *BRCA1*-положительных больных. *BRCA2*-опухоли обычно экспрессируют РЭ и РП, для них характерна тенденция к более высокой дифференцировке и экспрессии Her-2/neu. Таким образом, очевидна связь патоморфологических характеристик опухоли с *BRCA*-генотипом. Течение и прогноз заболевания также ассоциированы с индивидуальными генетическими особенностями пациентки. Общая выживаемость больных РМЖ, связанным с мутациями гена *BRCA2*, достоверно выше показателей выживаемости пациенток со спорадическим РМЖ [6, 10, 11]. Однако в исследованиях О. Johansson et al. [12, 13] не продемонстрировано различия показателей выживаемости у больных — носителей мутаций *BRCA1* и в контрольной (без мутаций) группе, отобранной по возрасту и стадии заболевания. Аналогичные данные были получены L. Verhoog et al. [14] при сравнении безрецидивной и общей выживаемости пациенток с подтвержденным носительством мутаций гена *BRCA1* с выживаемостью больных спорадическим РМЖ. *BRCA2*-ассоциированный РМЖ имел сходный прогноз с контрольной группой пациенток, страдающих спорадическим РМЖ, отобранных по возрасту. Общая выживаемость составила 74% для носителей мутации *BRCA2* и 75% для спорадических случаев. Безрецидивная 5-летняя выживаемость была одинаковой.

Исследования показали, что женщины с генетической предрасположенностью к РМЖ с большей частотой встречаются среди беременных пациенток, т. е. среди больных репродуктивного возраста [13]. В швейцарском исследовании молодые пациентки — носите-

ли мутаций генов *BRCA1/2* ($n = 292$) чаще заболели РМЖ во время беременности [13].

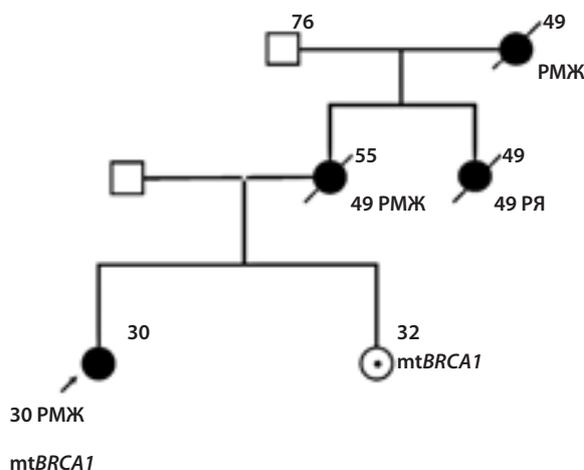
Таким образом, определенный научный интерес представляет расширение знаний о взаимосвязи индивидуального *BRCA*-генотипа с риском развития болезни и прогнозе заболевания у больных РМЖ молодого возраста с целью усовершенствования диагностических и лечебных подходов.

Материалы и методы

Предварительное исследование, основанное на изучении историй болезни 74 пациенток с РМЖ в возрасте от 20 до 40 лет, показало, что при проведении ДНК-диагностики генов *BRCA1/2*, 13 (17,5%) женщин имели герминальные мутации гена *BRCA1*, у 31 (42%) больной мутаций не обнаружено. В 75% случаев в семьях носителей мутаций прослеживалось накопление случаев РМЖ. У 30 (40,5%) пациенток выявлены полиморфизмы гена *BRCA2*, клиническое значение которых изучено недостаточно. Таким образом, не обнаружено ни одной мутации гена *BRCA2*. Сравнительный анализ проводился в группах женщин без мутаций *BRCA*-генов и носителей *BRCA1*-мутаций. Пациентки с полиморфными вариантами гена *BRCA2* были исключены из анализа.

Время наблюдения составило от 3 до 60 (медиана — 45,7) мес.

На рисунке представлена классическая родословная семьи пациентки, страдающей наследственным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, диагностированным в возрасте 30 лет, и наблюдающейся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.



Родословная семьи пациентки Е.

При оценке возрастных характеристик установлено, что у основного числа больных РМЖ — носителей мутаций генов *BRCA1* — заболевание было диагностировано в возрастной период 31–35 лет — 61,5% (8/13) случаев, тогда как в группе спорадического РМЖ в этом возрасте заболели лишь 38,7% (12/31) женщин.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных ($n = 44$) в зависимости от *BRCA*-статуса

Показатель	Число больных (%)		P
	без мутаций генов <i>BRCA1/2</i> ($n = 31$)	с мутациями гена <i>BRCA1</i> ($n = 13$)	
Возраст, лет:			
20–25	1 (3,2)	0	< 0,06
26–30	9 (29,0)	4 (30,8)	
31–35	12 (38,7)	8 (61,5)	
36–40	9 (29,0)	1 (7,7)	
Степень злокачественности:			
1-я	6 (19,3)	0	< 0,01
2-я	15 (48,3)	4 (30,7)	< 0,02
3-я	10 (32,2)	9 (69,2)	
РП:			
положительные	12 (38,7)	4 (30,7)	
отрицательные	19 (61,2)	9 (69,2)	
РЭ:			
положительные	17 (54,8)	6 (46,1)	
отрицательные	14 (45,2)	7 (53,8)	
Экспрессия гена <i>Her-2/neu</i> :			
(3+)	10 (32,2)	3 (23)	
(1+), (0)	21 (67,7)	10 (77)	
Стадия:			
Tis	1 (3,2)	1 (7,7)	
I	4 (12,9)	3 (23,1)	
IIA	8 (25,8)	4 (30,7)	
IIB	4 (12,9)	0	
IIIA	6 (19,3)	1 (7,7)	
IIIB	3 (9,7)	2 (15,4)	
IIIC	2 (6,5)	2 (15,4)	
IV	3 (9,7)	0	

Таблица 2. Общая и безрецидивная выживаемость в группе больных молодого возраста в зависимости от *BRCA*-статуса (% \pm стандартное отклонение)

Носительство мутаций генов <i>BRCA1/2</i>	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Без носительства мутаций генов <i>BRCA1/2</i> ($n = 28$)	96,2 \pm 3,7	64,1 \pm 18	66,3 \pm 13,4	50 \pm 17,5
С носительством мутаций гена <i>BRCA1</i> ($n = 13$)	87,5 \pm 11	87,5 \pm 11	87,5 \pm 11	86,4 \pm 12
p	0,756		0,157	

При распределении по стадиям заболевания статистически значимых различий не зарегистрировано ($p < 0,05$).

В ходе оценки гормонального статуса опухоли исследованных больных установлено, что *BRCA1*-ассоциированный рак чаще был отрицательным по РЭ и РП (69,2% случаев). В группе пациенток без носительства мутаций гена *BRCA1* также преобладали рецепторотрицательные опухоли (61,2%). Более высокая степень злокачественности (G_3) была отмечена в группе больных с *BRCA1*-ассоциированными опухолями — 69,2% ($p < 0,04$), и напротив, в группе пациенток с *BRCA*-негативным РМЖ преобладала вторая (G_2) степень злокачественности — 48,3%. В большинстве случаев (67,7 и 77% соответственно) вне зависимости от *BRCA*-статуса гиперэкспрессии *Her-2/neu* не выявлено (табл. 1).

При дальнейшем наблюдении нами было установлено, что из 44 больных изучаемых групп от основного заболевания умерли 7 (15,9%) пациенток, в том числе 3 — с IV стадией РМЖ. Случаи смерти зафиксированы преимущественно в группе больных, не имевших мутации генов *BRCA1*: 6 (19,4%) из 31 (3 пациентки с IV стадией РМЖ). В группе с мутациями *BRCA1* отмечен 1 (7,7%) случай смерти. Прогрессирование заболевания имело место в 8 (19,5%) из 41 наблюдения (исключены 3 пациентки с IV стадией РМЖ), преимущественно в группе больных без носительства мутаций *BRCA* — 6 (21,4%) из 28. В группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ зарегистрировано 2 (15,4%) из 13 случаев прогрессирования заболевания. Локальных рецидивов в группе больных с носительством мутаций гена *BRCA1* не отмечено. У пациенток со спорадическим РМЖ наблюдалось 2 (6,5%) случая развития локального рецидива. Общая и безрецидивная выживаемость в группе были рассмотрены в зависимости от носительства мутаций исследуемых генов (табл. 2).

Различия показателей общей и безрецидивной выживаемости статистически не значимы (малая выборка в группе с мутациями *BRCA1*). Однако очевидна тенденция к более высоким уровням общей и безрецидивной выживаемости в группах молодых пациенток, наследующих мутации генов *BRCA1*, по сравнению с группой больных спорадическим РМЖ.

Выводы

В 75% случаев носительство мутаций гена *BRCA1* у пациенток молодого возраста связано с онкологически отягощенным анамнезом. Пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*, приходится на возрастную группу от 31 до 35 лет. При оценке выживаемости отмечаются более высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости по сравнению с таковыми при спорадическом РМЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):132.
2. Innes K., Byers T., Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1121–8.
3. Kothari A.S., Fentiman I.S. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 2002;56(3):184–7.
4. 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 органо-специфичным раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). *Мол биол* 2007;41(1):37–42.
5. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families: The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–89.
6. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. В кн.: *Рак молочной железы*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: РАМН, 2005. С. 198–209.
7. 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(19):3938–43.
8. Graeser M.K., Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(35):25–30.
9. Поспехова Н.И., Логинова В.П., Шубин В.П. и др. Двухсторонний рак молочной железы в Российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики. *Мол мед* 2010;(3):38–42.
10. Brenner R.J., Bassett L.W., Fajardo L.L. et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology* 2001;218:866–72.
11. Brinton L., Devesa S. Incidence, demographics, and environmental factors. In: *Diseases of the breast*. Harris J., Morrow M., Lippman M. et al. eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 159–68.
12. Johannsson O., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of *BRCA1* breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16(1):397–404.
13. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359–60.
14. Verhoog L., Brekelmans C., Seynaeve C. et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of *BRCA1*. *Lancet* 1998;35:316–21.