

Генотип-фенотипические корреляции у больных раком молочной железы с мутациями *BRCA1* (4153delA, 185delAG, 5382insC)

Е.М. Бит-Сава^{1,2}, В.Ф. Семиглазов³, Е.Н. Имянитов^{1,3}

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Елена Михайловна Бит-Сава bit-sava@mail.ru

Наследственный рак молочной железы (PMЖ), ассоциированный с мутациями *BRCA1*, характеризуется рядом особенностей по сравнению со спорадическим и *BRCA2*-ассоциированным. Структурные и функциональные изменения мутировавших белков в соответствии с типом и локусом мутаций *BRCA1* определяют различные варианты фенотипа PMЖ. Идентификация генотип-фенотипических корреляций у больных наследственным PMЖ позволяет выделить основные характеристики, персонализировать диагностику и лечение, оценить прогноз и риск развития первично-множественных опухолей в соответствии с мутациями *BRCA1* (4153delA, 185delAG, 5382insC).

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, *BRCA1*-ассоциированный рак, мутации *BRCA1* (4153delA, 185delAG, 5382insC)

Genotype-phenotype correlations in patients with breast cancer and *BRCA1* mutations (4153delA, 185delAG, 5382insC)

Ye.M. Bit-Sava^{1,2}, V.F. Semiglazov³, Ye.N. Imyanitov^{1,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Hereditary breast cancer (BC) associated with *BRCA1* mutations is characterized by a number of features as compared to sporadic and *BRCA2*-associated BC. Structural and functional changes in mutant proteins in accordance with the type and locus of *BRCA1* mutations determine different variants of a BC phenotype. Identification of genotype-phenotype correlations in patients with hereditary BC makes it possible to single out its basic characteristics, to personalize its diagnosis and treatment, to estimate the prognosis and risk of multiple primary tumors in accordance with *BRCA1* mutations (4153delA, 185delAG, 5382insC).

Key words: hereditary breast cancer, *BRCA1*-associated cancer, *BRCA1* mutations (4153delA, 185delAG, 5382insC)

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. На долю наследственного рака приходится до 10 % случаев PMЖ и до 15 % — рака яичников (РЯ). Герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* представляют собой наиболее изученные и распространенные генетические дефекты, повышающие риск развития PMЖ и РЯ [1]. *BRCA1* является геном-супрессором, участвующим в репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), контроле клеточного цикла, регуляции транскрипции и др. В литературе описано более 1000 мутаций *BRCA1*. Пенетрантные мутации *BRCA1* неидентичны и приводят к различным фенотипам рака, т.е. существуют так называемые генотип-фенотипические корреляции, определяющие клинические особенности, результаты и эффективность проводимого лече-

ния, риск первично-множественных наследственных опухолей в соответствии с определенной мутацией. Так, мутация *BRCA1*4185delA в 11-м экзоне определяет равный риск PMЖ и РЯ, тогда как мутации, расположенные в 3-м экзоне, связаны с более высоким риском развития PMЖ и относительно низким — РЯ [2, 3]. F. Al-Mulla et al. показали, что возрастная экспрессивность и пенетрантность PMЖ и РЯ зависят от положения мутаций в гене *BRCA1*, расположенных во 2-м, 11-м и 13-м экзонах [4]. По данным G. Plakhins et al., в связи с генотип-фенотипическими корреляциями носители мутации *BRCA1*4185delA имеют более высокий риск РЯ, нежели носители более распространенной мутации 5382insC, что предполагает использование профилактических хирургических операций по удалению придатков матки в первой группе [5]. Тогда как более благоприятный прогноз наличия мутации *BRCA1*5382insC по сравнению с другими мута-

циями коррелирует с высоким риском развития РМЖ и билатерального РМЖ (БРМЖ) в течение жизни. Таким образом, наличие мутации *BRCA15382insC* диктует необходимость более интенсивных профилактических мер, таких как двусторонняя мастэктомия, снижающая риск БРМЖ на 90 % [6]. Проведение профилактической двусторонней овариэктомии дополнительно снижает риск на 5 %, т. е. для носителей мутации *BRCA15382insC* репродуктивного возраста двусторонняя профилактическая мастэктомия без удаления придатков матки может быть адекватной превентивной мерой снижения риска РМЖ [7]. Несмотря на многочисленные противоречивые сообщения о прогностической значимости мутаций *BRCA1* у больных РМЖ, недостаточно изучено влияние той или иной мутации на прогноз, клиническую картину и отдаленные результаты терапии. Таким образом, на сегодняшний день генотип-фенотипические корреляции могут выступать прогностическими факторами у больных наследственным РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 22 больных с мутацией *BRCA15382insC*, 5 – с *BRCA1185delAG*, 4 – с *BRCA14153delA*. В целях выявления мутаций гена *BRCA1* выполнялся молекулярно-генетический анализ ДНК лейкоцитов крови с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим анализом выделенных ДНК-фрагментов.

Результаты

BRCA14153delA-ассоциированный РМЖ

В ходе проведенного исследования у больных *BRCA14153delA*-ассоциированным РМЖ были выявлены основные характеристики наследственного рака: молодой возраст возникновения первичной опухоли, случаи РМЖ и/или РЯ у кровных родственников, первично-множественный характер опухолевого процесса. Из 4 больных у 3 (75 %) заболевание выявлено в возрасте до 45 лет, у 1 (25 %) – до 50 лет. При генеалогическом анализе РМЖ у матери до 45 лет встречался в половине случаев *BRCA14153delA*-ассоциированных опухолей. Тип опухоли в большинстве случаев был представлен инвазивным протоковым раком, дольковый встречался в 25 % случаев. Частота медулярного рака у носителей мутации *BRCA14153delA* составила 25 %, кривозного – 25 %. У всех больных *BRCA14153delA*-ассоциированным РМЖ опухоль была представлена трижды негативным биологическим подтипом. Первично-множественный характер опухолевого процесса был представлен с высокой частотой – молочно-яичниковый синдром и БРМЖ встречались в 25 % случаев. Из 3 больных у 2 (66,7 %), получавших неоадьювантную полихимиотерапию

по схемам ТАС и СМФ, был достигнут частичный клинический регресс, у 1 (33,3 %), получавшей последовательно схемы ТАС и FАС, – стабилизация опухолевого процесса. Полного патоморфологического регресса достигнуто не было. Местных рецидивов в течение 6 лет не наблюдалось. Мастэктомия по Пейти была выполнена 3 больным, профилактическая контрлатеральная подкожная мастэктомия с мастопексией, реконструктивно-пластической операцией обеих молочных желез, двусторонней профилактической лапароскопической оофорэктомией – 1 пациентке.

BRCA1185delAG-ассоциированный РМЖ

Молодой возраст развития РМЖ соответствует и носителям мутации *BRCA1185delAG* ($n = 5$): так, до 45 лет первичный диагноз РМЖ выставлен 3 (60 %) больным, до 50 лет – 1 (20 %), в постменопаузе – 1 (20 %) пациентке. Семейный онкологический анамнез отягощен у 2 (40 %) из 5 больных: в обоих случаях РМЖ был у матери и 2 кровных родственников пробанда по материнской линии. Во всех случаях опухоль была представлена инвазивным протоковым раком. Частота кривозного рака составила 20 % среди пациенток с мутацией *BRCA1185delAG*. У 1 (20 %) больной был диагностирован синхронный БРМЖ. У 2 (66,7 %) из 3 пациенток был достигнут частичный клинический регресс на фоне неоадьювантной полихимиотерапии по схеме ТАС, у 1 – стабилизация опухолевого процесса при использовании схемы FАС. Полного патоморфологического регресса достигнуто не было. Всем больным выполнена мастэктомия по Пейти, у 1 (25 %) больной развился местный рецидив через 3 года после хирургического лечения.

BRCA15382insC-ассоциированный РМЖ

Для *BRCA15382insC*-ассоциированного РМЖ также характерен инвазивный протоковый рак, медулярный и кривозный рак встретился у 2 (9,1 %) больных, трижды негативный подтип – у 17 (68 %). Отмечен также более ранний возраст возникновения заболевания: у 9 (40,9 %) из 22 больных до 45 лет, у 3 (13,6 %) – до 50 лет, тем не менее сравнительно ниже, нежели при мутациях *185delAG* и *4153delA*. Доля возрастной когорты старше 50 лет составила 13,6 %, старше 56 лет среди *BRCA15382insC*-ассоциированного РМЖ – 31,9 % и не представлена при других мутациях *BRCA1*. При анализе семейного онкологического анамнеза РМЖ у матери встретился у 6 (27,3 %) больных, среди кровных родственников пробанда по материнской линии – у 7 (31,8 %). Молочно-яичниковый синдром встретился у 3 (13,6 %) больных, БРМЖ – у 4 (18,2 %). Неоадьювантная полихимиотерапия была проведена 7 больным *BRCA15382insC*-ассоциированным РМЖ, по схеме СМФ – 2 (у 1 пациентки наблюдалась стабилизация, у 1 – частичный регресс), FАС – 4, у всех достигнут

объективный ответ, в половине случаев — полный регресс. Полихимиотерапия по схеме ТАС была проведена 1 больной с частичным регрессом первичной опухоли. Двусторонняя профилактическая лапароскопическая оофорэктомия была выполнена 1 больной *BRCA15382insC*-ассоциированным РМЖ, профилактическая контрлатеральная подкожная мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией — 2, двусторонняя профилактическая лапароскопическая оофорэктомия и контрлатеральная подкожная мастэктомия — 1 больной.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования не было выявлено существенных различий в размерах первичного узла в молочной железе и статусе лимфатических узлов у больных РМЖ в зависимости от мутации *BRCA1*, аналогичные данные получены G. Plakhins et al. [5]. Для носителей мутации *BRCA15382insC* характерным был более ранний возраст на момент постановки диагноза РМЖ по сравнению с носителями мутации 4153delA или в группе спорадического РМЖ: 43, 44 и 48 лет соответственно. Отсутствие гормональных рецепторов было связано с неблагоприятным прогнозом только среди пациенток без мутаций *BRCA1* ($HR = 0,18$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,98; $p = 0,04$), в то время как влияние статуса гормональных рецепторов на прогноз РМЖ среди носителей мутаций *BRCA1* не было статистически значимым ($HR = 1,09$; 95 % ДИ 0,21–5,67; $p = 0,91$). При анализе кривых выживаемости последняя была статистически достоверно ниже у пациенток с мутациями *BRCA14153delA* по сравнению с 5382insC: 5-летняя общая выживаемость составила 75 и 91 % соответственно, тогда как в группе спорадического рака — 94 % ($p = 0,008$) [5]. В ходе проведенного нами исследования для всех больных с мутациями *BRCA1* характерным был ранний возраст возникновения РМЖ (до 45 лет): в 75 % случаев среди носителей 4153delA, 60 % — 185delAG, 40,9 % — 5382insC. Наиболее часто РМЖ у матери встречался среди больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ с мутацией 4153delA по сравнению с 185delAG и 5382insC (50, 40 и 27,3 % соответственно), в то время как РМЖ у сестры пробанда был только среди больных с мутацией 5382insC (31,8 %). При сравнительном анализе гистологического типа опухоли отличительной особенностью является высокая частота криброзного рака у больных наследственным РМЖ (25 % при мутации 4153delA, 20 % — 185delAG и 9,1 % — 5382insC), наблюдалась аналогичная встречаемость медулярного рака, за исключением его отсутствия у пациенток с мутацией 185delAG. Также в пользу более агрессивного типа опухоли у больных с мутацией 4153delA по сравнению с 185delAG и 5382insC свидетельствует и принадлежность к биологическому (суррогатному)

трижды негативному подтипу (100, 60 и 68 % соответственно). Частота первично-множественных опухолей также была выше среди больных с мутацией *BRCA14153delA* по сравнению с 185delAG и 5382insC (встречаемость БРМЖ составила 25, 20 и 18,2 % соответственно); молочно-яичниковый синдром в 25 % случаев среди больных *BRCA14153delA*-ассоциированным РМЖ и 13,6 % — *BRCA15382insC*-ассоциированным РМЖ, у больных с мутацией 185delAG не встречались РМЖ и РЯ. На основании полученных данных можно предположить, что для больных РМЖ с мутацией *BRCA14153delA* по сравнению с 185delAG и 5382insC характерным является наибольшее число случаев возникновения онкологического заболевания в раннем возрасте, отсутствие рецепторов стероидных гормонов и сверхэкспрессии HER-2/neu, высокая частота РЯ, БРМЖ, отсутствие полных клинических и патоморфологических регрессов на фоне неоадьювантной полихимиотерапии. Учитывая небольшое количество наблюдений, не представляется возможным статистически достоверно провести сравнительный анализ риска развития контрлатерального РМЖ и РЯ у больных наследственным РМЖ в зависимости от мутаций. Отличительными особенностями являются отсутствие случаев молочно-яичникового синдрома среди больных *BRCA1185delAG*-ассоциированным РМЖ и высокая частота БРМЖ у больных с мутациями 4153delA и 5382insC. Исследования с большим количеством наблюдений могут привести к более точной оценке индивидуального риска развития первично-множественных опухолей в зависимости от той или иной мутации гена *BRCA1*, что позволит индивидуализировать методы лечения и профилактики, например, больным с мутацией *BRCA1185delAG* не рекомендуется в качестве профилактических мер наряду с операциями на молочной железе проводить профилактическую оофорэктомию [8]. Таким образом, решения о превентивных мерах снижения риска РМЖ и РЯ должны учитывать индивидуальные риски, основываясь на оценке состояния различных факторов генетической предрасположенности.

Заключение

Представленные особенности наследственного РМЖ позволяют продемонстрировать некоторые генотип-фенотипические корреляции у носителей мутаций *BRCA1*. Для больных *BRCA14153delA*-ассоциированным РМЖ характерными были более ранний возраст возникновения заболевания, трижды негативный подтип, высокая частота медулярного, криброзного рака и первично-множественных опухолей, отсутствие полных патоморфологических регрессов. Среди пациенток с *BRCA1185delAG*-ассоциированным РМЖ отмечена высокая частота криброзного рака, синхронного БРМЖ, отсутство-

вал молочно-яичниковый синдром. Наименьшая встречаемость трижды негативного подтипа наряду с эффективностью неoadъювантной химиотера-

пии и высокой частотой первично-множественных опухолей отмечена среди больных с мутацией *BRCA1*5382insC.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mulligan A.M., Couch F.J., Barrowdale D. et al. Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R110.
2. Thompson D., Easton D.; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in *BRCA1* cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(4):329–36.
3. Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to ovarian cancer. *Mol Oncol* 2009;3(2):138–50.
4. Al-Mulla F., Bland J.M., Serratt D. et al. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the *BRCA1* gene. *J Clin Pathol* 2009;62(4):350–6.
5. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A. et al. Genotype-phenotype correlations among *BRCA1* 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia. *BMC Med Genet* 2011;12:147.
6. Salhab M., Bismohun S., Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying *BRCA1/2* mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health* 2010;10:28.
7. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1633–7.
8. Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W.L. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159–64.