

---

---

# СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

---

---

УДК: 618.19+618.11]-006.6-056.7

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.В. Панферова<sup>1</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>2</sup>, И.Н. Одинцова<sup>2</sup>,  
Л.В. Хышиктеев<sup>1</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>1</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>2</sup>

*ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования», г. Иркутск<sup>1</sup>  
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>2</sup>  
664079, г. Иркутск, м/р. Юбилейный, 100, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com<sup>1</sup>*

Представлен клинический случай BRCA1-ассоциированного наследственного первично-множественного рака молочной железы и яичников, при лечении которого соединениями платины удается достигнуть положительного клинического ответа.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, BRCA1-ассоциированный, лечение.

### HEREDITARY MULTIPLE PRIMARY BREAST AND OVARIAN CANCER (CASE REPORT)

E. V. Panferova<sup>1</sup>, L. F. Pisareva<sup>2</sup>, I. N. Odintsova<sup>2</sup>, L. V. Khyshiktuev<sup>1</sup>, D. M. Ponomarenko<sup>1</sup>, N. V. Cherdyntseva<sup>2</sup>

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk<sup>1</sup>  
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>2</sup>  
100, m/r Yubeleynyi, 664079-Irkutsk, Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com<sup>1</sup>*

A case report on BRCA1-associated hereditary multiple primary breast and ovarian cancer has been presented. Platinum-containing chemotherapy resulted in favorable treatment outcomes.

Key words: hereditary breast cancer, BRCA1-associated cancer, treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) является чрезвычайно частой патологией, в развитых странах он поражает каждую десятую женщину, характеризуется относительно высокой эффективностью ранней диагностики и, как следствие, относительно неплохим прогнозом [5]. Большинство случаев рака молочной железы и рака яичников (РЯ) не являются наследственными. Частота наследственной предрасположенности РМЖ составляет около 25 % всех случаев заболевания [8]. Примерно 5–10 % рака молочной железы и яичников вызваны мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53* и *PTEN* [1, 6, 9]. Распространенность мутаций генов *BRCA1/2* в популяции в целом составляет от 1/500 до 1/1000 женщин, она значительно выше в некоторых этнических популяциях, например среди лиц с родословной евреев Ашкенази. Женщины с установленными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеют пожизненный риск рака молочной железы от 50 до 80%, в то время как в общей популяции – около 13,0 %; пожизненный риск рака яичников от 16 до 65 %, в общей популяции – 1,5 % [2, 7].

Мутации в гене *BRCA2* значительно повышают вероятность РМЖ как у мужчин [3], так и у женщин, но не связаны с риском развития рака яичников [1, 4]. Повреждения в гене *BRCA1* не являются строго специфичными для РМЖ, при его врожденном дефекте увеличивается риск возникновения рака шейки и тела матки, поджелудочной железы, толстой кишки и, возможно, предстательной железы [11, 13].

Для опухолей, возникновение которых связано с носительством мутаций генов *BRCA1/2*, характерен агрессивный быстрый рост и низкий уровень дифференцировки опухолевых клеток. Рак молочной железы и рак яичников у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* часто выявляется в очень раннем возрасте. Существуют медицинские стандарты для снижения риска развития РМЖ у здоровых

женщин с наследуемыми мутациями. Вопрос же об особенностях лечения BRCA1/2-ассоциированного РМЖ и РЯ обсуждается в научной литературе относительно недавно. Согласно рекомендациям ESMO необходимо отказаться от органосохраняющих операций, решение о хирургическом лечении должно основываться на тех же параметрах, как и при спорадическом раке, принимая во внимание более высокую степень риска двухстороннего рака и ипсилатерального рецидива [8].

В последние годы стали накапливаться убедительные данные, свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных РМЖ. Предполагается, что BRCA1-ассоциированные РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» терапии РМЖ – препаратам из группы таксанов [10]. При этом они демонстрируют исключительно выраженную регрессию при лечении цисплатином, который широко используется для лечения других опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы [10, 12]. Помимо цисплатина, перспективным направлением лечения наследственных раков, ассоциированных с мутациями в гене *BRCA1*, является применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза-)полимеразы (PARP), проводятся клинические исследования, в которых ожидается увеличение продолжительности периода безрецидивной выживаемости. Однако пока не существует стандартов для режимов химиотерапии у пациенток с BRCA-ассоциированным раком молочной железы [8].

Таким образом, для достижения хороших результатов при лечении больных РМЖ необходимы более тщательный сбор анамнеза и проведение генетического обследования (на мутации *BRCA1/2*) при отягощенной наследственности, а также у лиц молодого возраста. Данное условие часто не соблюдается из-за отсутствия соответствующих стандартов.

Приводим клиническое наблюдение.

*Больная А., 1974 года рождения, обратилась 06.07.09 в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска с жалобами на узловое образование в правой молочной железе и боли ноющего характера внизу живота. Пациентка была в хорошем соматическом состоянии, без сопутствующей патологии и семейного онкоанамнеза. В анамнезе у больной отсутствие аборт*

*и выкидышей, 2 родов путем кесарева сечения (обе дочери – здоровы), первые роды – в возрасте 24 лет, кесарево сечение выполнено по поводу полного предлежания плаценты; стимуляция овуляции и ЭКО – в 2002 г. В апреле 2008 г. пациентке выполнялась диагностическая лапароскопия по поводу болевого синдрома, установлен диагноз: Спаечная болезнь малого таза.*

*По результатам проведенного клинико-инструментального и лабораторного обследования у пациентки был выявлен ряд патологических изменений. Обнаружена опухоль в правой молочной железе, диаметром до 2 см, при гистологическом и иммуноморфологическом исследовании трукт-биоптата которой выявлен инфильтративный протоковый рак G2, с позитивной экспрессией рецепторов эстрогенов и отрицательной экспрессией рецепторов прогестерона. Исследование срезов для определения HER2 статуса оказалось неинформативным из-за недостаточного количества полученного опухолевого материала, повторная биопсия не выполнялась. По данным УЗИ выявлено увеличение правых подмышечных лимфатических узлов до 2 см, цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной пункции под УЗИ наведением, подтвердило метастаз аденокарциномы. При УЗИ и КТ исследования органов брюшной полости обнаружен одиночный очаг в 8-м сегменте печени, размером до 22 мм, подозрительный в отношении метастаза. По данным транс-абдоминального и интравагинального УЗИ органов малого таза выявлены опухоли яичников с обеих сторон, признаки канцероматоза малого таза и небольшой асцит. При цитологическом исследовании асцитической жидкости, полученной при пункции заднего свода, выявлены клетки аденокарциномы. Раздельное диагностическое выскабливание матки дополнительной информации не принесло. Результаты исследования опухолевых маркеров в сыворотке крови показали более чем 10-кратное увеличение СА125 (764 МЕ/мл), при практически нормальном показателе СА153 (28 МЕ/мл).*

*По результатам представленного исследования был установлен следующий диагноз: Первично-множественный синхронный рак: рак правой молочной железы IIА стадии ( $T_1N_1M_0$ ), рак яичников IIIС стадии ( $T_3N_0M_0$ ).*

*С июля 2009 г. начата химиотерапия (ХТ) в неoadъювантном режиме комбинацией препара-*

тов: цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  и доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 нед. Было проведено 3 курса лечения с положительным эффектом в виде полной регрессии опухоли в молочной железе, частичной регрессии опухоли в яичниках со снижением уровня СА125 более чем в 4 раза (до  $178 \text{ МЕ/мл}$ ). Через 4 нед после окончания последнего курса ХТ пациентка взята на операцию, 22.09.09 выполнена экстирпация матки с придатками и оментэктомия, при интраоперационной ревизии – придатки с обеих сторон визуально не изменены, брюшина малого таза с просовидными опухолевыми разрастаниями, большой сальник содержит очаговые уплотнения, взяты мазки-отпечатки с поверхности печени, брюшины среднего этажа брюшной полости и малого таза. При морфологическом исследовании: в цитологических мазках-отпечатках элементов опухоли не найдено, в гистологических препаратах в яичниках на фоне сохраненной ткани – очаги роста опухоли с формированием железисто-подобных структур, опухолевые клетки с выраженными дистрофическими изменениями. В большом сальнике опухолевые узлы аналогичного морфологического строения. Заключение: по гистологической структуре метастазы опухоли молочной железы в яичники и сальник, с лечебным патоморфозом II–III степени.

По результатам морфологического исследования операционного материала диагноз первично-множественного синхронного рака был изменен на следующий: Диссеминированный рак молочной железы с метастазами в яичники и канцероматозом брюшины, по поводу чего была назначена химиотерапия комбинацией FАС (фторурацил  $500 \text{ мг/м}^2$ , доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$ , циклофосфан  $500 \text{ мг/м}^2$ ), с 07.10.09 по 28.12.09 было выполнено 5 курсов ХТ по этой схеме. По данным контрольного УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии грудной клетки признаков прогрессирования опухоли не выявлено, пациентка переведена на гормонотерапию тамоксифеном. Уровень опухолевых маркеров в это время не исследовался.

В мае 2013 г. при УЗИ вновь выявлены признаки канцероматоза малого таза, повышение уровня опухолевых маркеров (СА153 –  $33,2 \text{ МЕ/мл}$ , СА125 –  $240,8 \text{ МЕ/мл}$ ), состояние очага в печени по данным КТ сохранялось без динамики. В связи с прогрессированием заболевания пациентке назначена химиотерапия паклитакселом –  $175 \text{ мг/м}^2$  1 раз в

3 нед, с мая 2010 г. по 23.07.10 проведено 4 курса ХТ. На фоне терапии паклитакселом наблюдалось увеличение размеров опухоли, подтвержденное клиническими и инструментальными данными (УЗИ), а также повышение уровня маркеров (исследование крови от 04.08.10: СА153 –  $50,2 \text{ МЕ/мл}$ ; СА125 –  $678 \text{ МЕ/мл}$ ).

В связи с прогрессированием заболевания пациентке была вновь произведена смена схемы химиотерапии и с 09.08.10 назначена комбинация цисплатина  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и гемцитабина  $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й дни курса. Однако отмечена тяжелая переносимость химиотерапии с развитием тяжелых эметогенных осложнений, фебрильной нейтропении и эпизодов инфекции. Несмотря на превентивное назначение ГКСФ и другой профилактической и корректирующей терапии, после 2 курсов ХТ цисплатином и гемцитабином пациентка переведена на монотерапию карбоплатином АUC5.

Одновременно с проводимым лечением в феврале 2011 г. выполнен пересмотр и дополнительное исследование морфологических препаратов, что потребовало повторного изменения диагноза: Первично-множественный синхронный рак: рак правой молочной железы IIA стадии ( $T_1N_1M_0$ ) ER+, ER-; рак яичников  $T_cN_0M_0$  стадии, рецидив.

Кроме того, 6.05.11 морфологический материал направлен на пересмотр и дополнительные исследования в Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, где сделано следующее заключение: наследственные BRCA-1-ассоциированные первично-множественные злокачественные новообразования: рак молочной железы и рак яичников. Риск развития рака контрлатеральной молочной железы превышает 60 %, риск наследования герминальной мутации в следующем поколении – 50 %.

Химиотерапия на основе препаратов платины 1-го и 2-го поколений продолжена до явного прогрессирования заболевания, диагностированного в июне 2011 г., было выявлено увеличение метастазов в печени, поражение подвздошных лимфоузлов, увеличение канцероматозных перитонеальных очагов. С июля 2011 г. по ноябрь 2011 г. назначена химиотерапия комбинацией оксалиплатина  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и капецитабина  $2000 \text{ мг/м}^2$  в сутки, в 1–14-й дни с повторением курса каждые 3–4 нед. Таким образом, терапия на основе препаратов платины (цисплатин, карбоплатин и

оксалиплатин) по поводу прогрессирования рака яичников проведена с августа 2010 г. по ноябрь 2011 г., ее продолжительность составила 16 мес. Показатели СА125 в этот период колебались в пределах 534–696 МЕ/мл.

В течение 2012 г. проводились многочисленные попытки последовательного назначения различных химиопрепаратов, включая трабектидин, липосомальный доксорубицин, возобновление терапии препаратами платины с неуклонным прогрессированием рака яичников – увеличение размеров очагов в печени, подвздошных лимфоузлах, появление множественных опухолевых очагов по брюшине, между петлями кишечника. По мере увеличения опухолевой массы отмечалось повышение уровня СА125 (анализ от 22.02.13, СА125 – 2340 МЕ/мл). При этом не наблюдалось появления метастазов в кости, легкие, подмышечные, медиастинальные, над- и подключичные лимфатические узлы, это позволяет сделать вывод, что прогрессирования рака молочной железы не происходило. В декабре 2013 г. пациентка скончалась от прогрессирования рака яичников.

Таким образом, поражение яичников при раке молочной железы требует тщательной дифференциальной диагностики, в том числе и иммуноморфологической, между первичным РЯ и метастатическим поражением. Исследование опухолевых маркеров является ценным диагностическим методом для мониторинга эффективности терапии. Пациентке на первом этапе лечения была назначена неoadъювантная химиотерапия комбинацией цисплатина и доксорубицина. Данная комбинация не является стандартной как для рака молочной железы, так и для рака яичников, однако антрациклины являются препаратами выбора для лечения РМЖ, а цисплатин – для РЯ. В результате проведенные первые 3 курса химиотерапии привели к значительному клиническому эффекту в отношении обеих опухолей. Морфологическая ошибка после проведенного оперативного вмешательства привела к ошибочной смене диагноза и изменению тактики лечения. Из схемы химиотерапии были изъяты препараты платины и назначена стандартная для РМЖ терапия ФАС.

Своевременная идентификация мутации *BRCA1* позволила бы обосновать правильную лечебную тактику, поскольку платиносодержащие схемы ХТ являются оптимальными при лечении подобных опухолей. Представленный материал свидетельствует о настоятельной необходимости развития службы медико-генетического консультирования на территории Сибири, что позволит обеспечить адекватную специализированную помощь больным из онкологически отягощенных семей. При этом своевременное выявление здоровых женщин с мутациями в гене *BRCA*, ассоциированными с РМЖ/РЯ, позволит пациенткам принять обоснованное решение в плане снижения онкологического риска (превентивные хирургические методы, нехирургические профилактические меры).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. 2004. № 6. С. 20–27.
2. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 75–81.
3. Быкова А.В., Воронников И.К., Вишневская Я.В. и др. Проблема рака молочной железы у мужчин // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4 (46). С. 67–70.
4. Иванова О.С., Сельчук В.Ю., Иванова Л.Ф. и др. Сравнительный анализ морфологических особенностей *BRCA1*-ассоциированного, семейного (без герминальных мутаций генов *BRCA1/2*) и спорадического рака молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 4. С. 50–53.
5. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. № 4. С. 258–266.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Изд-во «Дом СПбМАПО», 2007. 211 с.
7. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности *BRCA*-позитивного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6 (60). С. 14–19.
8. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). М., 2010. 436 с.
9. Сытенкова, К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П. и др. Аллельные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. 2011. № 3. С. 22–26.
10. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 375–379.
11. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the *BRCA1/2* Ashkenazi founder mutations // J. Med. Genet. 2007. Vol. 44. P. 467–471.
12. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V. et al. High sensitivity of *BRCA1*-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // Cancer Genet. Cytogenet. 2010. Vol. 197. P. 91–94.
13. Rosen, E.M., Fan S., Postell R.G., Goldberg I.D. *BRCA1* gene in breast cancer // J. Cell Physiol. 2003. Vol. 196 (1). P. 19–41.

Поступила 12.12.13