

О. С. Иванова¹, В. Ю. Сельчук^{1,2}, Л. Ф. Иванова¹, К. П. Лактионов²,
Т. В. Наседкина³, О. А. Анурова², С. С. Чистяков¹, О. П. Гребенникова¹,
Р. Ф. Гарькавцева²

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ BRCA1-АССОЦИИРОВАННОГО, СЕМЕЙНОГО (БЕЗ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1/2) И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический
университет», Москва

² НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАМН, Москва

В настоящее время известно, что 5—18% случаев рака молочной железы и рака яичников являются наследственными и их развитие связано с высокопенетрантными герминальными мутациями в генах, предрасполагающих к развитию рака. По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), оба гена увеличивают риск развития рака молочной железы у женщин к 80 годам на 80—85%. Было показано, что *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы, в отличие от спорадического, характеризуется более высокой степенью злокачественности, высокой частотой развития эстроген- и прогестерон-отрицательных опухолей, частотой развития медулярного рака, выраженной лимфоидной инфильтрацией, выраженным лечебным патоморфозом вплоть до полной регрессии. У пациенток с *BRCA2*-ассоциированным раком молочной железы отмечаются в основном тубуло-дольковый морфологический тип опухоли, преобладание II—III степени злокачественности, выраженный лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухоли, выраженный лечебный патоморфоз. Установлено, что выживаемость больных наследственным раком органов женской репродуктивной системы значительно выше, чем в общей группе больных, независимо от стадии и проводимого лечения: 5-летняя выживаемость больных наследственным раком молочной железы составляет 75% (общепопуляционная — 43%).

Ключевые слова: рак молочной железы, *BRCA*.

Интенсивные исследования в экспериментальной онкологии и молекулярной биологии в последние десятилетия значительно расширили познания о генетических факторах, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований. С развитием генетической эпидемиологии, совершенствованием генетико-математического аппарата, цитогенетической техники и молекулярной биологии существенно расширились представления о генетических механизмах канцерогенеза и закономерностях наследования неоплазий у человека [1].

Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное по этиологии заболевание. Наряду со спорадическими случаями, которые преобладают в общей структуре, от 5 до 18% случаев РМЖ представляются генетически детерминированными. По данным молекулярно-биологических

исследований, высокопенетрантные герминальные мутации таких генов, как *p53*, *BRCA1* и *BRCA2*, *СНЕК2*, *АТМ*, *PTEN*, *MSH* и др., связаны с высоким риском развития РМЖ [1; 2].

К генетически детерминированным формам относятся случаи, при которых в семье выявляются 2 и более родственницы I—II степени родства, пораженные РМЖ; ранний возраст заболевания (моложе 40—45 лет); первично-множественные заболевания у пациентки или ее родственников; двусторонний РМЖ; специфические опухолевые ассоциации (генетически детерминированные формы, сочетающие РМЖ со злокачественными новообразованиями других органов) [4].

Ген *BRCA1* был идентифицирован с помощью позиционного клонирования на длинном плече 17-й хромосомы (17q12—21). Он кодирует белок, состоящий из 1863 аминокислот [9]. Ген *BRCA2* картирован на 13-й хромосоме (13q12—13) в 1995 г., кодирует белок, который почти в 2 раза длиннее, чем белок, кодируемый геном *BRCA1* [10; 11]. *BRCA1/2* — гены — супрессоры клеточной пролиферации, инактивация обоих аллелей которых приводит к

© Иванова О. С., Сельчук В. Ю., Иванова Л. Ф.,
Лактионов К. П., Наседкина Т. В., Анурова О. А.,
Чистяков С. С., Гребенникова О. П., Гарькавцева Р. Ф.,
2007

УДК 618.19-006.6-02:612.014.24

неконтролируемому делению и в итоге к возникновению злокачественной опухоли [1].

По данным Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), оба гена увеличивают риск развития РМЖ у женщин к 80 годам на 80—85% [5]. Ген *BRCA1*, как и *BRCA2*, не является строго специфичными для РМЖ. Патологический генотип *BRCA1/2* повышает риск возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, желчевыводящих путей, а также меланомы [6].

Было показано, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ, в отличие от спорадического, характеризуется более высокой степенью злокачественности, высокой частотой развития эстроген- и прогестерон-отрицательных опухолей, большей частотой развития медулярного рака. У пациенток с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ отмечаются в основном тубуло-дольковый морфологический тип опухоли, преобладание II—III степени злокачественности, выраженный лимфоцитарный инфильтрат вокруг опухоли, выраженный лечебный патоморфоз [3; 7; 8].

Цель настоящего исследования состояла в выявлении клинико-морфологических особенностей *BRCA*-ассоциированного, семейного и спорадического РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические проявления РМЖ у 137 больных, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование ДНК, выделенной из крови с целью выявления мутаций генов *BRCA* и *CHEK*. В 4 случаях использовали полимеразную цепную реакцию, в остальных была применена технология гелевых микрочипов. Гистологическое исследование опухолей проводили с помощью стандартной окраски гематоксилином и эозином. Патоморфологическую оценку злокачественности осуществляли согласно классификации ВОЗ. Для определения рецепторов стероидных гормонов использовали иммуногистохимический метод.

Были сформированы 3 группы пациенток: в 1-ю группу вошли 23 пациентки с наследственным РМЖ, у которых была выявлена мутация гена *BRCA1*, во 2-ю — 31 пациентка с семейным РМЖ без мутаций исследованных генов, 3-я (контрольная) группа состояла из 83 пациенток без случаев семейного накопления и мутаций (спорадический рак). Средний возраст всех обследованных пациенток составил 53 ± 12 лет, минимальный возраст — 26 лет, максимальный — 81 год. Средний возраст пациенток 1-й группы составил 47 ± 11 лет, 2-й группы — 51 ± 13 лет, 3-й группы — 55 ± 11 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое строение опухолей в группах представлено в табл. 1. Среди гистологических типов опухоли в наследственной группе больных инфильтративно-протоковый рак (ИПР) наблюдался чаще, чем редкие

формы — соответственно 18 (78,3%) и 4 (17,4%, $p < 0,0001$). Среди редких форм в 1-й группе выявлены 2 случая медулярного рака, один случай рака с хондронидной метаплазией и один случай светлоклеточного рака; во 2-й группе у одной пациентки был рак с хондронидной метаплазией; в 3-й группе в одном случае был апокринный рак и в 2 — криброзный рак. Инфильтративно-долькового рака (ИДР) и смешанного рака при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ не было. Во 2-й группе больных с ИПР было больше, чем с ИДР, с редкими и со смешанными формами — соответственно 24 (77,42%), 5 (16,1%, $p < 0,0001$), 1 (3,23%, $p < 0,0001$) и 1 (3,23%, $p < 0,0001$). В одном случае в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ гистологический тип опухоли, степень злокачественности и рецепторный статус не были определены вследствие того, что РМЖ был диагностирован цитологически, затем проводилась неоадьювантная химиотерапия с лечебным патоморфозом IV степени.

Результаты сравнительного анализа степени злокачественности опухоли у больных *BRCA1*-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ приведены в табл. 2. В группе наследственного РМЖ пациентки с III степенью злокачественности наблюдались чаще, чем со II и с I, — соответственно 14 (61%), 7 (30,4%, $p < 0,02$) и 1 (4,3%, $p < 0,0001$). Однако при семейном РМЖ пациентки со II степенью злокачественности опухоли встречались чаще, чем с I и с III, — соответственно 20 (64,5%), 3 (9,7%, $p < 0,0001$) и 8 (25,8%, $p < 0,02$). В том числе у пациенток в группе спорадического РМЖ II степень злокачественности выявлялась чаще, чем I и III, — соответственно у 60 (72,3%), у 5 (6%, $p < 0,0001$) и у 18 (21,7%, $p < 0,0001$) (см. табл. 2).

В связи с полученными данными был проанализирован рецепторный статус опухолей у больных 3 групп (табл. 3). У пациенток с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ преобладал отрицательный рецепторный статус опухоли: женщин с РЭ–/РП– было больше, чем с РЭ+/РП+, РЭ–/РП+ и РЭ+/РП–, — соответственно 16 (69,6%), 3 (13%, $p < 0,0001$), 1 (4,35%, $p < 0,0001$) и 2 (8,7%, $p < 0,0001$). Однако при семейном РМЖ рецепторный статус РЭ+/РП+ наблюдался чаще, чем РЭ–/РП+ и РЭ–/РП–, — соответственно у 14 (45,2%), у 3 (9,7%, $p > 0,0001$) и у 6 (19,3%, $p > 0,01$). В том числе в группе пациенток со спорадическим РМЖ опухоли, содержащие рецепторы эстрогенов (РЭ+/РП+, РЭ+/РП–), встречались чаще, чем опухоли без рецепторов эстрогенов (РЭ–/РП+, РЭ–/РП–), — соответственно 37 (44,6%), 11 (13,3%), 7 (8,4%) и 28 (33,7%) ($p < 0,05$ для всех сравнений).

ВЫВОДЫ

Таким образом, при *BRCA1*-ассоциированном, семейном и спорадическом РМЖ инфильтративно-протоковый рак встречается чаще других форм. При *BRCA1*-ассоциированном РМЖ наиболее часто встречается III степень злокачественности, а при семейном и спорадиче-

Таблица 1

Гистологический тип опухоли у больных BRCA1-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ

Гистологическое строение опухоли	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтративно-протоковый (ИПР)	18	78,3	24	77,42	68	82	110	80,3
Инфильтративно-дольковый	0		5	16,1	12	14,4	17	12,4
Редкие формы	4	17,4	1	3,24	3	3,6	8	5,84
Смешанный (ИПР + слизистый)	0		1	3,24	0		1	0,73
Не определен	1	4,3	0		0		1	0,73
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

ском — II степень. При BRCA1-ассоциированном РМЖ в большинстве случаев наблюдался отрицательный рецепторный статус опухоли (РЭ – /РП –). В группах пациентов с семейным и со спорадическим РМЖ опухоли чаще содержали рецепторы эстрогенов.

Обобщая полученные данные, можно констатировать, что семейный РМЖ без герминальных мутаций генов BRCA1/2 по своим морфологическим характеристикам сходен со спорадическим РМЖ. При этом сочетание III степени злокачественности опухоли и отрицательного рецепторного статуса позволяет считать BRCA1-ассоциированный РМЖ прогностически неблагоприятным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарькавцева Р. Ф., Гарькавцев И. В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вестн. РАМН. — 1999. — № 2. — С. 38—44.
2. Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П. и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 32.
3. Любченко Л. Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индиви-

дуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания: Автореф. дис... канд. мед. наук. — 2002. — № 41. — 42 с.

4. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф., Поспехова Н. И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы / Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. — М., 2003. — С. 44—47.

5. BCLC // Familial Cancer. — 2003. — Vol. 2, N 3—4. — P. 18—32.

6. Breast Cancer Linkage Consortium // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 1310—1316.

7. Chang J., Elledge R. M. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations // Breast Cancer Res. Treat. — 2001. — Vol. 69, N 2. — P. 101—113.

8. Lakhani S. et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 90. — P. 1138—1145.

9. Miki Y. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 66.

10. Tavtigian S. V., Simard J., Rommens J. et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 333.

11. Wooster R. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. — 1995. — Vol. 378. — P. 789—792.

Поступила 05.06.2007

Таблица 2

Степень злокачественности опухоли у больных BRCA1-ассоциированным, семейным и спорадическим РМЖ

Степень злокачественности	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	1	4,3	3	9,7	5	6	9	6,6
II	7	30,4	20	64,5	60	72,3	87	63,5
III	14	61	8	25,8	18	21,7	40	29,2
Не определена	1	4,3	0		0		1	0,7
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

Таблица 3

Рецепторный статус опухоли при BRCA1-ассоциированном, семейном и спорадическом РМЖ

Рецепторный статус опухоли	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РЭ+/РП+	3	13	14	45,2	37	44,6	54	39,42
РЭ+/РП-	2	8,7	8	25,8	11	13,3	21	15,32
РЭ-/РП+	1	4,35	3	9,7	7	8,4	11	8,03
РЭ-/РП-	16	69,6	6	19,3	28	33,7	50	36,5
Не определен	1	4,35	0		0		1	0,73
Итого	23	100	31	100	83	100	137	100

*O. S. Ivanova¹, V. Yu. Selchuk^{1,2}, L. F. Ivanova¹, K. P. Laktionov², T. V. Nasedkina³,
O. A. Anurova², S. S. Chistyakov¹, O. P. Grebennikova¹, R. F. Garkavtseva²*

**COMPARISON OF MORPHOLOGICAL FEATURES OF BRCA1-ASSOCIATED
FAMILIAL (FREE FROM GERMINAL MUTATIONS IN BRCA1/2 GENE) AND
SPORADIC BREAST CANCER**

¹ *Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow*

² *Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

³ *V. A. Engelgardt Molecular Biology Institute RAMS, Moscow*

It is currently known that 5—18% of breast cancers and ovarian cancers are hereditary and their development is related to highly penetrant germinal mutations in genes predisposing to cancer development. According to the Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003) both genes increase by 80—85% the risk of breast cancer in females reaching 80 years of age. *BRCA1*-associated breast cancer, unlike the sporadic form, is characterized by higher grade, high incidence of estrogen- and progesterone-negative tumors and medullary cancer, marked lymphoid infiltrations, marked therapeutic pathomorphism up to complete response. Patients with *BRCA2*-associated breast cancer mainly have tubulolobular tumor morphology with predominance of II—III grade, marked lymphocytic infiltration around the tumor, marked therapeutic pathomorphism. Survival of patients with hereditary cancer of female reproductive system was found to be much higher than that in general patient population irrespective of disease stage or treatment: the 5-year survival of patients with hereditary cancer is 75% vs. 43% in general population.

Key words: breast cancer, *BRCA*.