

*Райымбекова Б.Р., Сулайманкулова Ж.Ч., Макимбетов Э.К.***СҮТ БЕЗИНИН ТУКУМ КУУМА РАГЫ КӨЙГӨЙҮ***Райымбекова Б.Р., Сулайманкулова Ж.Ч., Макимбетов Э.К.***ПРОБЛЕМА НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***B.R. Raiymbekova, Zh.Ch. Sulaimankulova, E.K. Makimbetov***THE PROBLEM OF HEREDITARY BREAST CANCER**

УДК: 618.19.616-006/04-055.5/7

Сүт безинин рагы (СБР) айымдардын онкологиялык оорулары тизмесинде биринчи орунда турат жана жылына дүйнөдө 900 миң жаңы учурлары катталат. Клиницисттердин жана эпидемиологдордун берген маалыматтары боюнча болжолу менен СБР 5-10% учурлары тукум куума болуп саналат. Үй-бүлөлүк СБР үстөмдүк кылуучу тукум куугучтук түзүмгө ээ, ал эрте баиталып, аналык бездин рагынын, эки тараптуу СБР же мырзалардагы СБР белгилери менен коштолот. BRCA1 жана BRCA2 гендеринде мутацияны алып жүрүүчүлөрдө пайда болуучу рак көзөмөл курагы боюнча салыштырылуучу спорадикалык СБРдан жана үй-бүлөлүк СБРнын BRCA1/2нан өзүнүн морфологиялык, иммунофенотиптик жана молекулалык мүнөздөмөлөрү боюнча айырмаланып турат. Мында инвазивдүү түтүктүү карцинома тукум куума СБРнын бардык формаларында көбүрөөк кездешкен гистологиялык түрү болуп саналат. BRCA1/2да оң маркердүү бейтаптардын дарт аныктоо жыйынтыгы негизинен жагымдуу эмес.

Негизги сөздөр: рак, сүт беzi, тукум куучулук, гендер, дарт аныктоо, мутациялар, патология.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре женской онкологической патологии и ежегодно в мире выявляется 900 тысяч первичных случаев. По данным клиницистов и эпидемиологов примерно 5-10% случаев РМЖ считаются наследственными. Семейный РМЖ имеет доминирующую наследственную структуру, которая, как правило, имеет ранний возраст начала и сопровождается симптомами рака яичников, двустороннего РМЖ или РМЖ у мужчин. Рак, возникающий у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, отличается по своим морфологическим, иммунофенотипическим и молекулярным характеристикам от спорадического РМЖ сопоставимого по возрасту контроля и от не BRCA1/2 семейного РМЖ. При этом инвазивная протоковая карцинома является наиболее распространенным гистологическим типом во всех формах наследственного РМЖ. Прогноз больных с положительными маркерами на BRCA1/2 обычно неблагоприятный.

Ключевые слова: рак, молочная железа, наследственность, гены, диагностика, мутации, патология.

Breast cancer (BC) ranks first in the structure of women's cancer pathology and every year 900 thousand primary cases

are detected in the world. According to clinicians and epidemiologists, approximately 5-10% of BC cases are considered hereditary. Family BC has a dominant hereditary structure, which usually has an early age of onset and is accompanied by symptoms of ovarian cancer, bilateral breast cancer, or breast cancer in men. Cancer that occurs in carriers of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes differs in their morphological, immunophenotypic and molecular characteristics from sporadic breast cancer of age-comparable controls and from non-BRCA1/2 family breast cancer. In this case, invasive ductal carcinoma is the most common histological type in all forms of hereditary breast cancer. The prognosis of patients with positive markers for BRCA1 / 2 is usually unfavorable.

Key words: cancer, breast, heredity, genes, diagnosis, mutations, pathology.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – один из самых распространенных онкологических заболеваний. Примерно 5-10% случаев РМЖ считаются наследственными [1]. Семейный РМЖ имеет доминирующую наследственную структуру, которая, как правило, имеет ранний возраст начала и сопровождается симптомами рака яичников, двустороннего РМЖ или РМЖ у мужчин. Носители мутации гена BRCA должны рассматриваться как группы высокого риска развития РМЖ, что требует раннего обследования рака молочной железы [2].

BRCA1 играет важную роль в репарации (восстановлении) ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании стабильности генома. Ген BRCA1, кодирующий белок BRCA1, является геном-супрессором опухоли, в норме защищающим клетку от злокачественного перерождения. При возникновении мутации в этом гене значительно повышается вероятность развития РМЖ.

BRCA1 имеет множество мутантных аллелей. Мутация, заключающаяся в делеции (утрате) нуклеотида аденина в позиции 4153, обозначается как 4153delA. Делеция инактивирует работу гена, что в итоге может увеличивать вероятность развития РМЖ. Присутствие мутаций в гене BRCA1 может увеличить вероятность РМЖ более чем в 5 раз, а рака яичников

– в 10-28 раз. Средний возраст развития заболевания при этом снижается до 25-30 лет. Чем старше человек, тем выше у него вероятность рака [3].

Выявленные семейные случаи заболевания в первую очередь свидетельствуют о наследственной природе рака и требуют генетического анализа. Ген *BRCA1* участвует в защите организма от спонтанных повреждений ДНК, поэтому нарушение его работы позволяет накапливаться мутациям и приводит к онкологическим заболеваниям, и в первую очередь – к раку молочной железы и яичников. Известно, что рак, ассоциированный с генетическими маркерами *BRCA*, характеризуется высокой степенью злокачественности и выраженной лимфоидной инфильтрацией. Анализ этого маркера можно проводить в любом возрасте, и при раннем выявлении нарушений по указанному маркеру лечение будет начато своевременно.

Для успешного лечения онкологических заболеваний очень важно обнаружить опухоль на ранней стадии, еще до появления симптомов. Поэтому генетическая предрасположенность к РМЖ – серьезное показание к регулярному обследованию в целях выявления заболевания на ранней стадии.

Исследователи построили различные прогностические модели и рекомендовали, чтобы женщины-носительницы мутации *BRCA* проходили обучение самотестированию груди и ежемесячно проходили самообследование груди. Семейные или наследственные формы РМЖ и их члены семьи относятся к группам высокого риска, и их риск развития РМЖ может быть снижен с помощью химиотерапии, включая коррекцию диетического состава и применение эндокринных препаратов. В последние годы крупномасштабные клинические испытания показали важную роль химиопрофилактики в снижении частоты возникновения наследственного РМЖ. Профилактическая мастэктомия также подходит для здоровых женщин с высоким риском развития РМЖ. Она может снизить уровень заболеваемости РМЖ у женщин высокого риска на 90% и снизить уровень смертности от РМЖ у женщин среднего и высокого риска на 100% и 81%, соответственно [4].

Рак, возникающий у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, отличается по своим морфологическим, иммунофенотипическим и молекулярным характеристикам от спорадического РМЖ сопоставимого по возрасту контроля и от не *BRCA1/2* семейного РМЖ. Большинство карцином *BRCA1* типа имеют базально-клеточный фенотип, подтип низко дифференцированных, высоко пролиферирующих, эстроген-рецепторных и *HER2*-негативных карцином

молочной железы, характеризующихся экспрессией базальных или миоэпителиальных маркеров, таких как базальные кератины, Р-кадгерин, рецептор эпидермального фактора роста и другие. Этот фенотип редко встречается в карциномах *BRCA2* типа, которые имеют более высокую степень дифференцировки, чем спорадический возрастной контроль, но, как правило, являются рецепторами эстрогена и прогестерона. Экспрессия белков клеточного цикла циклинов А, В1 и Е и *SKP2* связана с фенотипом *BRCA1*, тогда как экспрессия циклинов D1 и p27 связана с карциномами *BRCA2*. Недавние исследования показали, что наследственные карциномы, не связанные с мутациями *BRCA1/2*, имеют фенотипическое сходство с опухолями *BRCA2*, но, как правило, имеют более низкую степень и индекс пролиферации. Соматические мутации в генах *BRCA* редко встречаются в наследственных опухолях; напротив, потеря гетерозиготности *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживается почти во всех карциномах *BRCA1* и *BRCA2*, соответственно. Кроме того, все типы наследственных карцином молочной железы имеют низкую частоту экспрессии *HER2*. Наконец, сравнительные исследования геномной гибридизации выявили различия в хромосомных приростах и потерях между генотипами. Патологические и молекулярные особенности наследственного РМЖ могут управлять специфическими методами лечения и влиять на процесс скрининга мутаций. Кроме того, обнаружение молекулярных изменений, таких как *BRCA1/2* с потерей гетерозиготности в нетипичных клетках, полученных путем случайной тонкоигольной аспирации, промывания протоков или аспирата сосков, может помочь раньше идентифицировать женщин-носителей, которые подвергаются еще более высокому риску развития РМЖ [5].

Гистопатология *BRCA*-ассоциированного рака изучалась различными группами. Самая большая серия была представлена консорциумом по РМЖ [5,6]. Эти исследования показали, что рак, возникающий у носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, морфологически отличается от спорадического РМЖ в сопоставимых по возрасту контрольных группах. При этом инвазивная протоковая карцинома является наиболее распространенным гистологическим типом во всех формах наследственного РМЖ и, по-видимому, значительно чаще встречается в *BRCA1* и *BRCA2* носителях мутаций. Кроме того, носители *BRCA1*-мутации имеют более высокую частоту развития медулярной карциномы (13%), чем носители *BRCA2*-мутации (3%) и не носители (2%). При сравнении только

инвазивных протоковых карцином, после исключения медуллярных карцином, опухоли BRCA1 чаще имеют выраженный лимфоцитарный инфильтрат, очаги некроза и специфические края, которые являются некоторыми признаками, определяющими медуллярный гистотип.

В нескольких изученных сериях исследований не было выявлено статистически значимых различий в гистологическом типе опухолей BRCA2 и контроле. Однако, некоторые отмечают повышенную частоту BRCA2 опухолей, относящихся к инвазивной лобулярной, протоковой и решетчатой карциноме. Также отмечено увеличение заболеваемости полиморфной очаговой и внутрипротоковой карциномы. Остается установить, связаны ли эти типовые различия с этнической принадлежностью конкретных мутаций.

Одной из наиболее постоянных характеристик опухолей BRCA1 является их высокая гистологическая степень. Таким образом, частота встречаемости опухолей 3-й степени у носителей BRCA1-мутации в различных исследованиях варьировала от 66 до 84%, в то время как доля опухолей 3-й степени в спорадическом возрастном контроле РМЖ составляла от 30 до 40%. Опухоли BRCA1 показывают меньшее образование канальцев, более высокий плеоморфизм и больше митоза, чем спорадические возрастные контрольные группы РМЖ.

Опухоли BRCA2, как правило, имеют более высокую степень, чем спорадические контрольные, хотя эта ассоциация менее сильна, чем в случае BRCA1. Большинство опухолей BRCA2 имеют степень 2/3 и демонстрируют меньшее образование канальцев, но клеточный плеоморфизм и количество митотических клеток сходны со спорадическими случаями. Однако в некоторых сериях сообщалось о большем ядерном плеоморфизме и более высоких показателях митоза в опухолях BRCA2, чем в спорадических опухолях.

Многие серии исследований продемонстрировали высокую частоту негативности рецепторов эстрогена в опухолях BRCA1. От 73% до 90% карцином BRCA1 были эстроген-негативными рецепторами. Например, Lakhani и др. сообщили, что 90% РМЖ, связанного с BRCA1, были отрицательными рецепторами эстрогена по сравнению с 35% в контроле. Хотя было высказано предположение, что эта взаимосвязь может быть объяснена более высокой степенью злокачественности опухолей и более молодым возрастом пациентов, опухоли BRCA1, скорее всего, являются эстроген-негативными рецепторами, чем спорадическими, когда сравниваются опухоли от пациентов

того же возраста. Кроме того, вероятность негативности рецепторов эстрогенов в опухолях BRCA1 3-й степени в 4,8 раза выше, чем в спорадических случаях 3-й степени [6].

Экспрессия рецепторов прогестерона в опухолях BRCA1 также ниже, чем в спорадических опухолях. В исследовании Lakhani и др. 79% опухолей BRCA1 были прогестерон-негативными, по сравнению только с 41% в спорадических опухолях. Такая же пропорция наблюдалась и в других исследованиях.

В отличие от опухолей BRCA1, опухоли, возникающие у носителей мутации BRCA2, не отличаются от контроля в отношении экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Таким образом, экспрессия рецепторов эстрогена была зарегистрирована примерно в 65% опухолей BRCA2. От 40 до 60% карцином BRCA2 экспрессируют рецептор прогестерона.

Что касается предраковых поражений, естественный анамнез наследственного РМЖ от морфологически нормального эпителия до инвазивного заболевания не очень хорошо изучен. Частота повреждений *in situ*, связанных с инвазивными карциномами, в большинстве публикаций не описана. В целом, компонент *in situ* встречается реже вокруг инвазивных протоковых карцином у носителей мутации BRCA1, чем в контроле. Кроме того, не установлена частота встречаемости очагов *in situ* при отсутствии инвазивного компонента при семейном РМЖ.

Изучение профилактических образцов мастэктомии от носителей мутации BRCA1/2 было предложено в качестве средства РМЖ таких пациентов. Однако имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные не являются убедительными из-за небольшого числа проведенных тематических исследований и трудностей выбора надлежащих средств контроля и распознавания поражений предшественников.

Noogerbrugge N. и др. (2014 г) сообщили об исследовании 67 пациентов с высоким риском развития РМЖ, 44 из которых имели мутации BRCA и подверглись односторонней или двусторонней профилактической мастэктомии. У 57% женщин имелся один или несколько различных типов предраковых поражений высокого риска, таких как атипичная дольковая гиперплазия, атипичная протоковая гиперплазия, дольковая карцинома *in situ* и протоковая карцинома *in situ*. Очаги высокого риска чаще встречались в группе старше 40 лет (73% против 43%) и реже у носителей BRCA-мутации (43%) и женщин с двусторонней овариэктомией до профилактической мастэктомии (20%) [7].

В другом исследовании Kauff N. и др. (2015 г.) сравнили профилактические образцы мастэктомии от 24 женщин с мутациями BRCA и 48 контрольных образцов, извлеченных из регистра аутопсии, и пришли к выводу, что носители BRCA-мутации имеют более высокую частоту поражений высокого риска (46%), чем контрольные случаи (6%) [8]. Adem C. и др. (2004 г.) сравнили профилактическую мастэктомию у пациентов с семейным анамнезом РМЖ, включая 28 носителей мутации BRCA1/2, 117 женщин без мутации BRCA1/2, 12 неклассифицированных носителей варианта мутации и 283 спорадических случая контроля. Они обнаружили сходную распространенность протоковой карциномы *in situ* во всех группах (50-60%), однако у носителей мутации BRCA1/2 пролиферативные фиброзно-кистозные изменения были менее распространены (7%), чем в спорадических случаях (25%). Напротив, доля инвазивных карцином была выше у носителей мутаций и неклассифицированных носителей мутационных вариантов, чем в контрольной группе и в группе без мутаций, что свидетельствует о более быстром прогрессировании предшествующих поражений у носителей мутаций [9].

До настоящего времени лечение наследственных форм РМЖ – это сложная и многогранная задача для клиницистов, требующая дифференцированного и индивидуального подхода с учетом молекулярно-генетического статуса пациенток [10].

Выводы. Рак молочной железы остается актуальной проблемой в онкологии, что вызвано высокими показателями заболеваемости и смертности. Развитие науки и новых технологий диагностики на молекулярном уровне позволили выявить наследственные формы рака молочной железы. При этом ведущая роль в их возникновении играют гены BRCA1/2. Необходимо всем клиницистам направить еще много усилий для выяснения механизмов развития, профилактики, ранней диагностики и адекватного лечения

наследственного рака молочной железы.

Литература:

1. Cao A., Huang L., Shao Z. The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer. // *Adv Exp Med Biol.* 2017. V.1026. P. 41-57.
2. Семетей К.А., Макимбетов Э.К. Тройной негативный рак молочной железы. // *Журнал «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана»*. - 2017. - №1. - С. 74-76.
3. Emiliano Honrado, Javier Benítez, José Palacios. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. // *Modern Pathology* volume 18, pages1305-1320(2005).
4. Chappuis P.O., Nethercot V., Foulkes W.D. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. // *Semin Surg Oncol.* 2000. V.18. P. 287-295.
5. Eerola H., Heikkila P., Tamminen A., et al. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2, and in mutation negative breast cancer families. // *Breast Cancer Res.* 2005. V.7. P. 93-100.
6. Lakhani S.R., Van De Vijver M.J., Jacquemier J., et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. // *J Clin Oncol.* 2002. V.20. P. 2310-2318.
7. Hoogerbrugge N., van Asperen C.J., Gómez García E., et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. // *J Med Genet.* 2014. V.51 (2). P. 98-107.
8. Kauff N., Robson M. Breast cancer: oophorectomy for BRCA1 ER-negative disease-an open debate. // *Nat Rev Clin Oncol.* 2015. V.12 (9). P. 505-506.
9. Adem C., Soderberg C.L., Hafner K., et al. ERBB2, TBX2, RPS6KB1, and MYC alterations in breast tissues of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. // *Genes Chromosomes Cancer.* 2004. V.41 (1). P.1-11.
10. Yamauchi H., Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. // *Int J Clin Oncol.* 2018. V.23 (1). P. 45-51.