

УДК 618.19-006.6:575.174.015.3

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**(Обзор литературы)***Семетей к. А.*

На сегодняшний день одним из многообещающих методов по предупреждению и ранней диагностике рака молочной железы во всем мире является генетическое тестирование пациентов, находящихся в группе высокого риска развития рака молочной железы. Среди множества генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, основными являются гены BRCA1/2, PALB2. В ходе проведенного литературного обзора была получена информация о природе и функции генов BRCA1/2, PALB2, а также их ассоциации с гистологической и иммуногистохимической структурой опухоли. Практическую значимость имеет их возможное влияние на прогноз рака молочной железы и ответ на лекарственную терапию.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы; генетическое тестирование; BRCA1/2, PALB2.

ЭМЧЕК БЕЗИНИН РАГЫНЫН ГЕНЕТИКАЛЫК АР ТҮРДҮҮЛҮГҮ**(Адабияттарга сереп салуу)**

Бүгүнкү күндө дүйнө жүзү боюнча эмчек безинин рак оорусун алдын алуу жана эрте диагноз коюу үчүн кыйла келечектүү ыкмалардын бири эмчек рагына чалдыгуу тобокели жогору турган адамдарды генетикалык тестирлөө болуп саналат. Эмчек безинин рагы менен байланышкан көп гендердин арасында негизги гендер BRCA1/2, PALB2 болуп саналат. Адабияттарга сереп салуунун жүрүшүндө BRCA1/2, PALB2 гендеринин табияты жана функциялары, ошондой эле алардын залалдуу шишиктин гистологиялык жана иммуногистохимиялык түзүмү менен окшоштугу тууралуу маалыматтар алынды. Алардын эмчек безинин рагын болжолдоого тийгизген таасири жана дары-дармек терапиясына жообу практикалык мааниге ээ.

Түйүндүү сөздөр: эмчек безинин рагынын тукум куучулугу; генетикалык тестирлөө; BRCA1/2; PALB2.

GENETIC HETEROGENEITY OF BREAST CANCER**(Review)***Semetei k. A.*

Today one of the promising methods of prevention and diagnosis of breast cancer is genetic counseling of patients that have a high risk of developing of breast cancer. Among the majority of genes associated with the development of breast cancer, the main are the BRCA1 / 2, PALB2 genes. During the literature review, information on the nature and function of the BRCA1 / 2, PALB2 genes, as well as their associations with the histological and immunohistochemical structure of the tumor was received. Practical significance is their possible impact on the prognosis of breast cancer and the response to drug therapy.

Keywords: hereditary breast cancer; genetic counseling; BRCA1/2; PALB2.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является самой диагностируемой злокачественной опухолью у женщин в США, а также третьей ведущей причиной смерти [1]. В структуре онкологической заболеваемости наблюдается тенденция к значительному увеличению случаев РМЖ, что составляет 32 % всех первично выявленных случаев рака у женщин [2].

Неуклонно растущая тенденция развития злокачественных новообразований молочной железы по всему миру ведет к необходимости поиска новых

методов по предупреждению, раннему выявлению и диагностике рака молочной железы (РМЖ). Необходимо отметить, что РМЖ является чрезвычайно гетерогенным по своим клиническим, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам. Присущая РМЖ гетерогенность, с одной стороны, обуславливает его крайне вариабельное течение, но, с другой стороны, предоставляет множество мишеней как для терапевтического воздействия, так и для поиска новых методов профилактики и ранней диагностики РМЖ. В настоящее

время одним из многообещающих методов о предупреждению и снижению заболеваемости РМЖ является выделение лиц в группы высокого риска развития РМЖ с их последующим генетическим тестированием.

Целью настоящего исследования является обзор современных литературных данных относительно основных генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели этого исследования, был проведён обзор литературы о наследственном (семейном) раке молочной железы, генетическом полиморфизме РМЖ, в частности экспрессии гена PALB2 при BRCA-негативном РМЖ. Систематический поиск в базе данных PUBMED был проведен за период с 2010 г. по июнь 2017 г., с использованием следующих ключевых слов: наследственный рак молочной железы, генетическое тестирование, BRCA1/2, PALB2, CHEK2.

Результаты исследования. Как известно, РМЖ – полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с множеством факторов, запускающих сложный механизм канцерогенеза, ведущий к повреждению ДНК клетки и формированию нестабильности ее генома. К таким факторам можно отнести как внешние воздействия, так и процессы, происходящие на генетическом уровне. В настоящее время внимание ученых больше всего привлекает именно генетический фактор развития онкологических заболеваний. Во всем мире генетическое тестирование пациентов, находящихся в группе высокого риска развития наследственного (семейного) РМЖ является рутинной практикой. Прежде всего, каковы же критерии отбора лиц в группы высокого риска развития наследственного (семейного) РМЖ?

1. Пациентка или ее родственница первой линии родства имели РМЖ или рак яичников (РЯ) в возрасте моложе 30 лет.
2. Двое родственников первой линии родства имели в анамнезе РМЖ или РЯ и, как минимум, одна из этих опухолей была диагностирована в возрасте моложе 40 лет.
3. Трое родственников первой линии родства имели в анамнезе РМЖ или РЯ и, как минимум, одна из этих опухолей была диагностирована в возрасте моложе 50 лет.
4. Четверо или более родственников первой линии родства имели РМЖ или РЯ в любом возрасте.
5. Случаи РМЖ и РЯ у одного пациента [3].

На сегодняшний день идентифицировано множество генов, ответственных за развитие РМЖ,

среди которых выделяют как высокопенетрантные мутации, ассоциированные с высоким риском развития РМЖ, так и низкопенетрантные. При генетическом тестировании пациентов из группы высокого риска развития РМЖ в первую очередь определяют высокопенетрантные гены, к которым, прежде всего, относятся гены-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2. Ген BRCA1 впервые был обнаружен Майки и коллегами в начале 90-х годов XX в., и был описан как первый ген предрасположенности к РМЖ и раку яичников (РЯ). Вскоре на хромосоме 13q был обнаружен второй ген предрасположенности к РМЖ – BRCA2 [4]. Оба протеина имели одинаковые биологические функции, несмотря на отсутствие их структурной гомологичности. Было также доказано, что оба протеина имеют отношение к системе репарации ДНК, посредством их взаимодействия с RAD51. В 1998 г. Чжен и коллеги выяснили, что гены BRCA1/2 сосуществуют в одном протеиновом комплексе, однако было неясно, является ли их взаимодействие прямым или опосредованным [5]. Гены BRCA1 и BRCA2 (breast cancer 1/2) ответственны за возникновение 30 % всех случаев РМЖ в мире. Однако встречаемость мутаций в этих генах чрезвычайно вариабельна в различных странах, т. е. в отдельных странах частота мутаций в этих генах заметно снижена, что часто приводит к тому, что многие случаи семейного РМЖ остаются необъяснимыми. Так, например, в Финляндии частота мутаций BRCA1/2 встречается всего в 15 % случаев у пациентов из группы высокого риска развития семейного РМЖ, большинство же случаев остаются BRCA-негативными [6, 7].

Гены BRCA1/2 участвуют в ответе на повреждение ДНК (DNA damage response), который является основополагающим процессом в поддержании целостности и стабильности генома. В связи с этим можно предположить, что гены, кодирующие протеины, которые взаимодействуют с BRCA1/2 или участвуют в том же пути репарации ДНК, могут также рассматриваться как гены предрасположенности к РМЖ. К примеру, ген CHEK2 (checkpoint kinase 2), PALB2 (partner and localizer of BRCA2), BRIP1 (BRCA1-interacting protein 1), RAD50 (human homolog of *Saccharomyces cerevisiae* RAD50) в отдельных исследованиях проявили себя так же, как гены средней и низкой пенетрантности развития семейного РМЖ. Эти группы генов средней и низкой пенетрантности имеют относительно низкую частоту встречаемости в индивидуальных случаях, однако кумулятивно их также можно отнести к генам высокого риска развития РМЖ. Таким образом, при генетическом тестировании

представляется целесообразным определять весь спектр генов от высокой до низкой степени пенетрантности.

Открытие генов предрасположенности к РМЖ привело к значительным изменениям, как в профилактике, так и в лечении РМЖ по всему миру. Генетическое тестирование на предмет наличия наследственных мутаций явилось новой риск-редуцированной мерой. Развитие новых терапевтических подходов, использующих биологические свойства генов BRCA1/2, является многообещающим в клинической практике. Основываясь на этом, имеет место большой интерес в идентификации многообразия генов, ответственных за развитие наследственного РМЖ.

После открытия генов BRCA1/2 долгое время попытки ученых идентифицировать третий ген предрасположенности к РМЖ не увенчались успехом. И лишь в 2006 г. Ксиа и коллеги впервые описали новый, взаимодействующий с BRCA2 протеин – PALB2 (partner and localizer of BRCA2), играющий важнейшую роль в репарации двуцепочечных разрывов ДНК [8]. Также было выяснено, что ген PALB2 является посредником между BRCA1 и BRCA2, обеспечивая их полноценное взаимодействие. Участие гена PALB2 в ответе на повреждение ДНК осуществляется согласно двум путям: первый из них – анемия Фанкони (биаллельные мутации гена PALB2 вызывают N-подтип анемии Фанкони), и второй – гомологическая рекомбинация ДНК, посредством модуляции BRCA2 и RAD51 [9, 10]. Ген PALB2 был идентифицирован у пациентов с анемией Фанкони (FANCN): было выявлено, что биаллельные мутации гена PALB2 вызывают N-подтип анемии Фанкони [10]. Исследования, проведенные в Великобритании и Финляндии, продемонстрировали, что моноаллельные мутации гена PALB2 являются предрасполагающими к развитию РМЖ: 5 разновидностей мутации гена PALB2 были обнаружены у 10 из 923 пациентов (1,1 %) при исследовании в Великобритании, в Финляндии же этот показатель составил 2,7 % среди лиц из группы высокого риска развития РМЖ и 0,9 % в общей популяции больных РМЖ [11]. На сегодняшний день описано более 50 видов мутаций гена PALB2, среди которых основной является мутация c.1592del.

Наследственные мутации гена PALB2 идентифицированы во многих семьях с положительным анамнезом РМЖ по всему миру. Герминальные патогенетические варианты гена PALB2 были описаны с варибельной частотой у пациентов с РМЖ в зависимости от исследуемой популяции. К примеру, частота встречаемости мутации гена PALB2

составляет 0,86 % в азиатской популяции и 0,93 % у пациентов в Польше, во Франции этот показатель составляет 0,36 %, в Финляндии – 4,8 % [11]. Высокая частота встречаемости в финской группе связана с наличием мутации c.1592delT. [12]. В отличие от BRCA1/2, мутации гена PALB2 не встречаются в случаях РМЖ в популяции евреев ашкенази [13]. Также не было обнаружено связи гена PALB2 с развитием РМЖ в ирландской, японской и датской популяциях [14, 15].

Как было упомянуто выше, зачастую у пациентов из группы высокого риска развития РМЖ при генетическом тестировании обнаруживается так называемый “дикий” подтип генов BRCA1/2, т. е. тест на предмет наличия мутации этих генов считается отрицательным. Однако при дальнейшем анализе генома этих пациентов обнаруживается мутация в гене PALB2. Так, например, в 2007 г. Рахман и коллеги обнаружили, что герминальные мутации гена PALB2 встречается у 1,1 % пациентов с семейным РМЖ, имеющих отрицательный результат при тестировании на гены BRCA1/2 [16]. В том же исследовании Рахман и соавт. было выявлено, что ген PALB2 имеет неполный паттерн пенетрантности, что соответствует генам промежуточного риска развития РМЖ [16]. Результаты последующих исследований выявили, что пациенты, имеющие мутации в гене PALB2 имеют риск развития РМЖ в 2–30 раз выше, по сравнению с носителями данных мутаций. В исследовании Рахман и коллег мутации гена PALB2 были обнаружены в семье со случаем РМЖ у мужчины, что позволило предположить влияние гена PALB2 [16]. Также, с целью оценки взаимосвязи мутации гена PALB2 с развитием семейного РМЖ в США, было отобрано 1144 пациента с семейным РМЖ, при генетическом тестировании которых был выявлен “дикий” подтип генов BRCA1/2. При дальнейшем исследовании обнаружено, что 95 % исследуемых гетерозиготных женщин в возрасте 55 лет имели мутацию гена PALB2.

В настоящее время ген PALB2 можно рассматривать как основной ген предрасположенности к РМЖ. Можно предположить, что его обнаружение способно повлиять на тактику лечения и прогноз заболевания. Случаи РМЖ, ассоциированные с мутацией гена PALB2, имеют агрессивный фенотип опухоли, с низкой степенью дифференцировки и высоким уровнем индекса пролиферации Ki67. Около 40 % PALB2-ассоциированных случаев РМЖ имеют тройной негативный фенотип. Также примечательно, что мутация PALB2 встречается чаще в случаях метастатического РМЖ, по сравнению со случаями раннего РМЖ. Таким образом,

мутация PALB2 является предиктором неблагоприятного прогноза РМЖ.

Также мутации PALB2 могут быть предиктором ответа на лекарственную терапию РМЖ. Вилларозел и соавт. в 2011 г. описали пациента с раком поджелудочной железы (РПЖ), который имел продолжительный ответ на терапию Митомицином С, при этом у него была обнаружена мутация PALB2 [17]. Чувствительность к Митомицину С, возможно, связанная с наличием мутации PALB2, была описана ранее в случаях лимфомы [18]. Наличие герминальной и соматической мутаций в генах, вовлеченных в процесс гомологической рекомбинации ДНК, включающих ген PALB2, обеспечивает высокую чувствительность к препаратам платины ($p = 0,0002$) и улучшает общую выживаемость у пациентов с карциномой фаллопиевых труб и брюшины. Так, средняя общая выживаемость составила 66 месяцев у пациентов-носителей герминальной мутации HR-ассоциированных генных вариантов, 59 месяцев – у пациентов-носителей соматических мутаций и 41 месяц – для случаев без генетических повреждений [19]. В докладе Слугни и соавт. в 2016 г. герминальные мутации генов репарации ДНК, включающие ген PALB2, связывались с группой пациентов с тройным негативным РМЖ, имеющих ответ на терапию препаратами из группы таксанов и антрациклинов [20].

Таким образом, ген PALB2 может рассматриваться как один из важнейших генов предрасположенности к РМЖ. Однако ввиду лимитированного числа исследований оценить точную пенетрантность гена PALB2 по отношению к РМЖ пока не удастся.

Заключение. Таким образом, на основании современных представлений о генетической гетерогенности рака молочной железы, мультимодальности вовлекаемых в его развитие молекулярно-генетических механизмов, представляется необходимым и возможным создание так называемой генетической “карты”, если не для каждого пациента, то для отдельной популяции. Возможно, в последующем это приведет к созданию индивидуального прогнозирования возникновения и прогрессии РМЖ, а также к развитию персонализированного подхода к лечению РМЖ.

Литература

1. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlander N. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States // *N Engl J. Med.* 2007. V. 356 (16). P. 1670–4.
2. Макиева К.Б. Наследственность и рак молочной железы / К.Б. Макиева, А.А. Алдашев, Ж.Т. Исакова // *Вестник КPCУ.* 2013. Т. 13. № 4. С. 128–131.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis // *J Nat. Comp. Cancer Network.* 2009. V. 7. P. 1060–96.
4. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L.M., Ding W. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 // *Science.* 1994. V. 266. P. 66–71.
5. Chen J., Silver D.P., Walpita D., Cantor S.B., Gazdar A.F., Tomlinson G., Couch F.J., Weber B.L., Ashley T., Livingston D.M. et al. Stable Interaction between the Products of the BRCA1 and BRCA2 Tumor Suppressor Genes in Mitotic and Meiotic Cells // *Mol. Cell.* 1998. V. 2. P. 317–328.
6. Kirsi M., Kuusisto, Aleksandra Bebel, Mauno Vihinen, Johanna Schleutker, Satu-Leena Salonen. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals // *Cancer.* 1998. V. 76. P. 199–201.
7. Pylkas K., Erkkö H., Nikkila J., Solyom S., Winqvist R. Analysis of large deletions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families // *BMC Cancer.* 2008. V. 8:146–10. P. 1186/1471-2407-8-146.
8. Xia B., Sheng Q., Nakanishi K., Ohashi A., Wu J., Christ N., Liu X., Jasin M., Couch F.J., Livingston D.M. Control of BRCA2 Cellular and Clinical Functions by a Nuclear Partner, PALB2 // *Mol. Cell.* 2006. V. 22. P. 719–729.
9. Tischkowitz M., Xia B., Sabbaghian N. et al. Analysis of PALB2/FANCD1-associated breast cancer families // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. V. 104. P. 6788–6793.
10. Damiola F., Schultz I., Barjhoux L., Sornin V., Dondon M.G., Eon-Marchais S., Marcou M., Caron O., Gauthier-Villars M., de Pauw A. et al. Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families // *Breast Cancer Res. Treat.* 2015. V. 154. P. 463–471.
11. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T., Wokołorczyk D., Kashyap A., Jakubowska A., Szwiec M., Byrski T., Dębniak T., Górski B. et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: A prospective cohort analysis // *Lancet Oncol.* 2015. V. 16. P. 638–644.
12. Haanpää M., Pylkäs K., Moilanen J.S., Winqvist R. Evaluation of the need for routine clinical testing of PALB2 c.1592delT mutation in BRCA

- negative Northern Finnish breast cancer families // BMC Med. Genet. 2013.
13. Catucci I., Milgrom R., Kushnir A., Laitman Y., Paluch-Shimon S., Volorio S., Ficarazzi F., Bernard L., Radice P., Friedman E. et al. Germline mutations in BRIP1 and PALB2 in Jewish high cancer risk families // Fam. Cancer. 2012. V. 11. P. 483–491.
 14. McInerney N.M., Miller N., Rowan A., Collieran G., Barclay E., Curran C., Kerin M.J., Tomlinson I.P., Sawyer E. Evaluation of variants in the CHEK2, BRIP1 and PALB2 genes in an Irish breast cancer cohort // Breast Cancer Res. Treat. 2010. V. 121. P. 203–210.
 15. Nakagomi H., Sakamoto I., Hirotsu Y., Amemiya K., Mochiduki H., Omata M. Analysis of PALB2 mutations in 155 Japanese patients with breast and/or ovarian cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2016. V. 21. P. 270–275.
 16. Rahman N., Seal S., Thompson D., Kelly P., Renwick A., Elliott A., Reid S., Spanova K., Barfoot R., Chagtai T. et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene // Cancer. 2007. V. 39. P. 165–167.
 17. Villarroel M.C., Rajeshkumar N.V., Garrido-Laguna I., De Jesus-Acosta A., Jones S., Maitra A., Hruban R.H., Eshleman J.R., Klein A., Laheru D. et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer // Mol. Cancer Ther. 2011. V. 10. P. 3–8.
 18. Xiao H., Zhang K.J., Xia B. Defects of FA/BRCA pathway in lymphoma cell lines // Int. J. Hematol. 2009. V. 88. P. 543–550.
 19. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas // Clin. Cancer Res. 2014. V. 20. P. 764–775.
 20. Spugnese L., Gabriele M., Scarpitta R., Tancredi M., Maresca L., Gambino G., Collavoli A., Aretini P., Bertolini I., Salvadori B. et al. Germline Mutations in DNA Repair Genes May Predict Neoadjuvant Therapy Response in Triple Negative Breast Patients // Genes Chromosomes Cancer. 2016. V. 55. P. 915–924.