

УДК 616.081

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Б. Макиева, А.А. Алдашев, Ж.Т. Исакова

Рассмотрены аспекты заболеваемости наследственным раком молочной железы и доказана прямая роль мутации генов.

Ключевые слова: наследственность; рак молочной железы; мутации в генах BRCA1/BRCA2; полиморфизм генов.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль, которая возникает при раковом перерождении нормальных клеток молочной железы (МЖ). В структуре онкологической заболеваемости наблюдается тенденция к значительному увеличению случаев РМЖ и составляет 32 % всех первично выявленных случаев рака у женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения Кыргызстана РМЖ занимает третье место (8,5 %) после рака желудка (13,6 %) и рака легкого (12,1 %). По регионам Кыргызстана заболеваемость вариабельна в пределах от 14,2 на 100 000 населения в Чуйской области до 1,8 – в Баткенской. Примечательно, что в г. Бишкеке эта цифра составляет 22,0. В структуре смертности от злокачественных новообразований РМЖ также занимает третье место (4,1 %) после рака желудка и рака легких (11 и 7,7 % соответственно). В России и странах Запада РМЖ занимает первое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин (19,8 % от общей структуры заболеваемости у российских женщин) и является основной причиной смертности от злокачественных новообразований. По некоторым данным, он развивается в течение жизни у 12,6 % (т.е. одной из восьми) женщин [1]. Кумулятивный риск развития РМЖ у женщин к 80-и годам приближается к 10 %. В 5–10 % случаев РМЖ носит семейный характер, а среди молодых женщин (до 35 лет) наследственный рак молочной железы (НРМЖ) встречается еще чаще [2]. За период с 1983 по 2003 г. в России прирост показателя смертности от РМЖ составил 51 %. Самые высокие показатели заболеваемости РМЖ отмечены в Санкт-Петербурге и Москве. За период с 1980 по 2000 г. заболеваемость РМЖ в России повысилась почти на 70 % [3]. В этих условиях становится все более оправданным поиск факторов, оказывающих влияние на рост заболеваемости

ти. Среди таких факторов все большее внимание привлекают генетические, среди которых особое место занимают гены РМЖ. Недавние исследования показали, что в России на 1000 человек приходится как минимум 6 человек – носителей мутаций. Среди больных РМЖ более 30 человек на 1000 – носителей таких мутаций.

Таким образом, основные усилия ученых всего мира направлены сегодня на создание эффективных неинвазивных методов ранней диагностики РМЖ, что позволит в дальнейшем выбрать оптимальную стратегию лечения пациента.

Целью настоящего исследования явилось изучение современного состояния проблемы наследственности и различных генетических аномалий при раке молочной железы по данным литературы.

Результаты исследования. При изучении современных литературных источников (сайты Интернета, базы источников по Мед-Лайн, библиотеки Кохрейна, медицинских журналов, научных и популярных статей) были получены следующие результаты.

Семейное накопление РМЖ, относящегося к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям, было замечено более 100 лет назад. Она реализуется через аутосомно-доминантный тип наследования [4]. С 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых, по меньшей мере, одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. В 1982 г. В. Альбано и соавторы выделили особую нозологическую единицу – НРМЖ, в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов. Ген опухолевой супрессии *BRCA1* был обнаружен в 1994 г. в 17-й хромосоме (17q21), а *BRC2* – в том же году в длинном плече 13-й хромосомы (13q12) [5–8]. Основной

причиной этого феномена, как полагают, является нарушение процесса репарации ДНК, возникающее при замене гена супрессора, т.е. дикого гена *BRCA1*, на его мутантные варианты [9, 10]. Исходя из международной базы данных по РМЖ (Breast Cancer Information Core – BIC) на данный момент найдено свыше 1200 различных герминальных мутаций гена *BRCA1* и около 1400 мутаций в гене *BRCA2*. Из них, 57 % мутаций в гене *BRCA1* и 63 % мутаций в гене *BRCA2* были зафиксированы в единичных случаях в отдельных популяциях. Самые распространенные типы мутаций – это делеции или инсерции одного или нескольких оснований, нонсенс-мутации или мутации в кодирующей области гена, а также мутации в сайтах сплайсинга, в результате которых полностью или частично выпадают экзоны или происходит вставка интронной последовательности. Данные мутации приводят к преждевременному завершению трансляции и, как следствие, к укорачиванию длины белкового продукта гена. Данный продукт может сохранять свою активность частично, либо быть полностью неактивным. Но даже частичная потеря активности белка может приводить к потере его способности выполнять важные функции в клетке. Приблизительно 70 % мутаций в гене *BRCA1* и 90 % мутаций в гене *BRCA2*, обнаруженных в семьях с РМЖ и/или раком яичников (РЯ), имеют вышеописанную природу.

В ранних работах В. Вильямс и Д. Андерсон (1984) на материале 200 датских родословных с помощью сегрегационного, корреляционного и компонентного анализов установили, что наиболее приемлемой моделью наследования РМЖ в семьях является модель аутосомно-доминантного гена с возрастзависимой пенетрантностью. При этом НРМЖ имеет следующие характерные клинические особенности:

- наличие в семье одной или более родственниц I–II степени родства, страдающих РМЖ;
- ранний возраст манифестации заболевания (до 40–45 лет);
- двухстороннее поражение молочных желез;
- первичную множественность новообразований у пробанда и/или его родственников (поражение других органов, помимо молочных желез);
- случаи возникновения РМЖ по мужской линии;
- синдромы НРМЖ и НРМЖ/РЯ, 80 % из которых ассоциированы с мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*.

Семейный РМЖ. В семьях ближайшие родственники заболевают РМЖ в молодом возрасте (до 50 лет). Степень риска заболеть раком этих ло-

кализаций также определяется числом заболевших родственников различной степени родства;

До 90–95 % всех случаев РМЖ являются спорадическими, от 5 до 10 % – это наследственный рак, вызванный наследуемыми мутациями в пенетрантных генах. Предполагают, что около 54 % семейных случаев РМЖ обусловлены мутациями еще не изученных генов [2, 8].

Существует значительное число онкогенов и генов-супрессоров, которые вовлечены в патогенез и прогрессию опухолей молочной железы. Эти гены могут быть разделены на несколько категорий в зависимости от того, участвуют ли они в образовании спонтанных либо же генетически обусловленных опухолей, а также в зависимости от выполняемых в клетке функций.

В первую очередь это высокопенетрантные гены-супрессоры – *BRCA1* и *BRCA2*, мутации в которых встречаются приблизительно в 5 % всех случаев РМЖ и в 80 % семейных случаях РМЖ (50 % семейных случаев связаны с мутациями в гене *BRCA1* и 30 % – с мутациями в гене *BRCA2*). За 80–90 % случаев ПМЗН (сочетание РМЖ и РЯ) отвечают мутации в гене *BRCA1* и за 14 % – в гене *BRCA2*.

Низкопенетрантные гены, такие как *CHEK2*, *PTEN*, *P53*, *ATM*, *FANC*, *NBS1* и др., отвечают за 1–5 % случаев развития индивидуальной и семейной синдромальной патологии.

Предполагается существование еще, по крайней мере, одного мажорного гена предрасположенности к РМЖ. Однако попытки выделить гипотетический ген “*BRCA3*”, обуславливающий высокий риск развития РМЖ, пока остаются безуспешными. Кроме этого, полиморфные варианты генов определяют предрасположенность к различным мультифакториальным заболеваниям, например, онкологическим. В этом смысле одной из хорошо изученных моделей таких ассоциаций является связь мутаций в высокопенетрантных генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2* с развитием НРМЖ и рака яичников (РЯ). Ранее проведенные исследования показали, что из всех случаев возникновения РМЖ и РЯ от 5 до 10 % являются наследственными, 85 % из которых обусловлены мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Низкопенетрантные гены, такие как *PTEN*, *P53*, *ATM*, *CHEK2*, *FANC*, *NBS1*, отвечают за развитие индивидуальной и семейной синдромальной патологии в 1–15 % случаев.

Сохраняет свою актуальность проблема ранней диагностики, профилактики и своевременного лечения онкологических заболеваний. Все больше женщин репродуктивного возраста страдают онкологическими заболеваниями и нуждаются

в проведении хирургического лечения, лучевой и химиотерапии. Все это отрицательно сказывается на их способности к деторождению. Раннее выявление РМЖ позволяет сохранить молочную железу с минимальным риском рецидива заболевания, т. е. вести полноценную жизнь [11].

По мнению ряда авторов, у больных РМЖ, имеющих мутацию *BRCA1* спорадическими случаями [12–14], очень важно верифицировать наследственную природу заболевания на этапе постановки диагноза. Это позволит выбрать адекватную диагностическую и лечебную тактику, исходя из прогнозирования возможных особенностей клинического течения.

Профилактика наследственных онкологических заболеваний сводится к мероприятиям клинического и генетического скрининга среди кровных родственников [15]. За рубежом во многих клиниках к здоровым носителям мутаций *BRCA1* и *BRCA2* и женщинам с высоким семейным риском применяется тактика превентивных мастэктомий и овариоэктомий. Также важны профилактические курсы химиотерапии, подобранной с учетом мутации *BRCA1* или *BRCA2*, так как рядом исследований доказана различная чувствительность к химиопрепаратам у больных в зависимости от локализации мутации [16–18].

Для проведения химиопрофилактики РМЖ у носителей *BRCA*-мутаций был апробирован или находился на стадии апробации целый ряд препаратов [19]. В начале 70-х гг. прошлого века была разработана концепция химиопрофилактики с использованием тамоксифена, которая базировалась на результатах экспериментальных работ. Позднее было доказано снижение риска развития контралатерального РМЖ (эстроген – рецептор позитивного) на 50 % при профилактической терапии тамоксифеном [19, 20]. Химиопрофилактика данного препарата уменьшила риск возникновения РМЖ у носителей *BRCA2* на 62 %, тогда как у пациентов с мутацией *BRCA1* подобного эффекта не обнаружено. Возможно, *BRCA1*-носителям следует проводить химиопрофилактику с более раннего возраста [21, 22].

Ретроспективный анализ отдаленных результатов двусторонней превентивной мастэктомии показал высокую эффективность данного метода профилактики развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* и женщин с высоким семейным риском – уменьшение риска заболевания доходило в ряде исследований до 90 % [23–26]. Однако пациенты должны быть предупреждены о возможном развитии другой патологии, связанной с кастрационным синдромом (индуцированной менопаузой).

Профилактика рецидивов РМЖ начинается с планирования лечебной тактики с учетом выявленных мутаций: более тщательное исследование контралатеральной молочной железы, более радикальное оперативное вмешательство ввиду большей агрессивности семейных случаев у немалого числа пациентов, подбор химиотерапии с учетом вероятной чувствительности в зависимости от выявленных *BRCA*-мутаций. У здоровых носителей это позволит подобрать тактику проведения клинического мониторинга за состоянием здоровья и профилактику онкозаболеваний, которая может заключаться в проведении профилактических осмотров не реже 2-х раз в год, профилактических хирургических вмешательств и химиопрофилактике [11].

Таким образом, результаты лечения больных РМЖ в Кыргызстане остаются неутешительными. У значительной части больных, несмотря на проводимое комбинированное и комплексное лечение, возникают отдаленные метастазы, приводящие к гибели пациентов. Поэтому в настоящее время наиболее значимо раннее выявление наследственного рака молочной железы и предраковых состояний, что позволяет повысить результативность лечения.

Литература

1. Бермишева М.А. Частота выявления мутации 5382insC гена *BRCA1* / М.А. Бермишева, Г.Ф. Зиннатуллина // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. С. 31.
2. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены / Б.П. Копнин // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 125–157.
3. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы / Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, С.М. Портной и др. // Клиническая маммология / под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. С. 246–259.
4. Чиссов В.И. Рак молочной железы / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова // Онкология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. С. 271.
5. Румянцева У.В. Особенности диагностики, лечения и профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. Клинический и генетический скрининг у носителей мутации *BRCA1/2* / У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, М.В. Киселева // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. С. 251.
6. Adem C., Reynolds C., Soderberg C. L. et al. Pathologic characteristic of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // Cancer (Philad). 2003. V. 97. P. 1–11.

7. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T. et al. Improved survival in women with BRCA – associated ovarian carcinoma // *Cancer (Philad)*. 2003. V. 97. P. 2187–2195.
8. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer; implications for risk prediction // *Cancer*. 1994. V. 73. P. 643–651.
9. Chlebowski R.T., Collyar D.E., Somerfield M.R., Pfister D.G. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifen // *J. Clin. Oncol*. 1999. V. 17. P. 1939–1955.
10. De Jong M.M., Nolte I.M., te Meermann G.J. et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility // *J Med. Genet*. 2002. V. 39. P. 225–242.
11. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst*. 1998. V. 90. P. 1676–1680.
12. Goffin J.R., Chappuis P.O., Begin L.R. et al. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow-up data // *Cancer (Philad)*. 2003. V. 97. P. 527–536.
13. Hall J.M., Lee M.K., Newman B. et al. Linkage of early – onset familial breast cancer to chromosome 17q21 // *Science*. 1990. V. 250. P. 1684–1689.
14. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer // *New Engl. J. Med*. 1999. V. 340. P. 77–84.
15. 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. V. 93. P. 1633–1642.
16. Hughes K.S., Papa M.Z., Whitney T. et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma // *Cancer (Philad)*. 1999. V. 86. P. 2502–2516.
17. Kuschel B., Lux M.P., Goecke T.O., Beckmann M.W. Prevention and therapy for BRCA1/BRCA2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer // *Europ. J. Cancer*. 2000. V. 9. P. 139–150.
18. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P. et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations // *J. Natl. Cancer Inst*. 1998. V. 90. P. 1138–1145.
19. Lakhani S.R., Jacquemier J., Vijver M.J. 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.
20. Lux M.P., Fasching P.A., Beckmann M.W. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives // *J. Mol. Med*. 2006. V. 84. P. 16–28.
21. Mikl Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // *Science*. 1994. V. 266. P. 66–71.
22. Paepke S., von Minckwitz G., Kaufmann M. et al. Chemoprevention of breast cancer: a literature review and report on the current status in Germany // *Zentralbl. Gynecol*. 2003. V. 125. P. 338–345.
23. Tassone P., Tagleferri P., Perricelli A. et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1 defective HCC 1937 human breast cancer cells // *Brit. J. Cancer*. 2003. V. 88. P. 1285–1291.
24. Tavtigian S., Simard J., Rommens J. et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds // *Nat. Genet*. 1996. V. 12. P. 333.
25. Welch P.L., Owens K.N., King M.C. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2 // *Trends Genet*. 2000. V. 16. P. 69–74.
26. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13 // *Science*. 1994. V. 265. P. 2088–2090.