

BRCA-ассоциированный рак молочной железы. Случай из практики

О.С.Ходорович, Г.П.Снигирева,
В.Д.Чхиквадзе, Е.А.Оксанчук, Е.В.Меских,
Е.И.Новикова
Российский научный центр
рентгенодиагностики Минздрава РФ, Москва

В статье представлен клинический случай наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Проанализированы трудности постановки диагноза данной формы рака. Представлены этапы диагностики, лечения и профилактики.

Ключевые слова: мутации генов BRCA1/2, наследственный рак молочной железы, BRCA-ассоциированный рак молочной железы, наследственная предрасположенность, профилактическая мастэктомия.

BRCA-Associated Breast Cancer. Case Report

O.S.Khodorovich, G.P.Snigireva,
V.D.Chkhikvadze, E.A.Oksanchuk, E.V.Meskhikh,
E.I.Novikova
Russian Scientific Center
of Roentgenradiology Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow

The article discusses a clinical case of hereditary BRCA-associated breast cancer. The difficulties of diagnosis of this form of cancer have been analyzed. The methods of diagnosis, treatment and prevention were presented.

Keywords: gene mutations BRCA1/2, hereditary breast cancer, BRCA-associated breast cancer, genetic predisposition, prophylactic mastectomy.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание у женщин; в РФ на его долю приходится 20,9% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей и 17% смертей от них [1]. В общей популяции доля наследственного рака молочной железы составляет 5–10%, из них на BRCA-ассоциированный РМЖ приходится до 80% [2, 3].

Вероятность развития рака молочной железы у женщин с патологическим генотипом в течение жизни очень высока. У женщин – носителей мутации одного из аллелей гена BRCA1 риск развития рака молочной железы составляет около 75%, повышаясь с возрастом до 85–90%. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития опухолей молочной железы составляет 55–87,5% [2, 5].

Риск развития рака в контралатеральной молочной железе у носителей мутаций гена BRCA1 к

70 годам достигает 83%, у женщин с мутациями гена BRCA2 этот показатель ниже и равен 62%. Вероятность развития рака в контралатеральной молочной железе возрастает при снижении возраста женщины на момент манифестации первой опухоли. Кроме того, женщины-носители BRCA1/2-мутации имеют повышенный риск развития рака яичников (РЯ) [5]. Наследственная форма РМЖ имеет следующие особенности, отличающие ее от sporadic формы: более молодой возраст манифестации заболевания (41–44 года), высокий риск развития рака контралатеральной молочной железы (до 47,4%), особая гистологическая картина – до 80% случаев эта форма рака представлена трижды (ER-, PR-, HER2/neu) негативным раком с высоким пролиферативным индексом и III степенью злокачественности.

На сегодняшний день наиболее значимыми методами профилактики развития наследственных форм РМЖ и РЯ являются динамическое наблюдение и хирургическая профилактика. Динамическое наблюдение, в сравнении со стандартным скринингом sporadic РМЖ, имеет более жесткие временные интервалы: начинается с 25-летнего возраста и включает: клинический осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза каждые 6 мес, а начиная с 30-летнего возраста – чередование маммографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) 1 раз в год [9].

Наиболее эффективной стратегией по сокращению риска развития BRCA1/2-ассоциированного РМЖ является двусторонняя профилактическая мастэктомия (ПМЭ), которая включена во многие зарубежные клинические рекомендации. Для больных с BRCA-ассоциированным РМЖ, рекомендовано выполнение профилактической контралатеральной мастэктомии (кПМЭ) [6–15]. Данный вид хирургического вмешательства разрешен на территории РФ.

В нашем центре накоплен большой опыт в диагностике, лечению и профилактике данной формы рака молочной железы. **Приводим собственное наблюдение.**

Пациентка А, 1986 года рождения, обратилась в ФГБУ РНЦРР для профилактического обследования в связи с отягощенной наследственностью. Из анамнеза установлено, что у матери и шести родных сестер матери – РМЖ.

При клиническом осмотре: молочные железы обычной формы, кожа над ними не изменена, сосково-ареолярные комплексы без особенностей. При пальпации на границе верхних квадрантов правой молочной железы нечетко определяется уплотнение до 1,5 см. Других узловых образований в молочных железах не определяется. Подмышечные и надключичные лимфатические узлы не увеличены.

При обследовании на маммограммах обеих молочных желез выявлена картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с развитым железистым компонентом. На этом фоне узловых образований не выявлено, справа на границе верхних квадрантов определяется участок скопления микрокальцинатов размерами 6,3×5,4 мм (рис. 1, 2).

При ультразвуковом исследовании молочных желез справа на границе верхних квадрантов определяется участок сниженной эхогенности, с нечеткими контурами размерами 9,9 7,3 мм с включениями кальция. Была выполнена биопсия системой пистолет игла под УЗ контролем. Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак молочной железы 2 степени злокачественности.

Рис. 1. Маммограммы правой молочной железы. Прямая (А) и боковая проекции (Б). Стрелками указан участок скопления микрокальцинатов

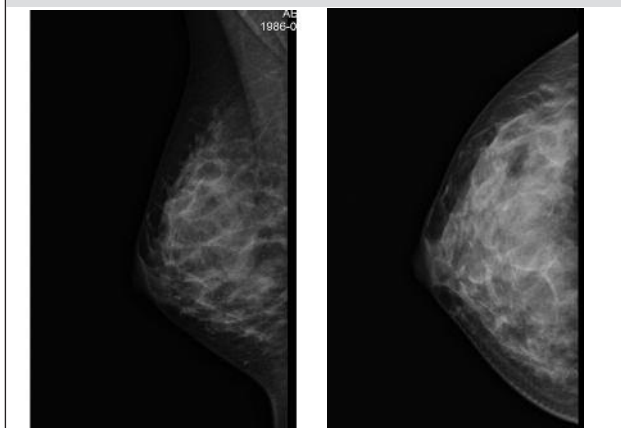


Рис. 2. Участок скопления микрокальцинатов под увеличением

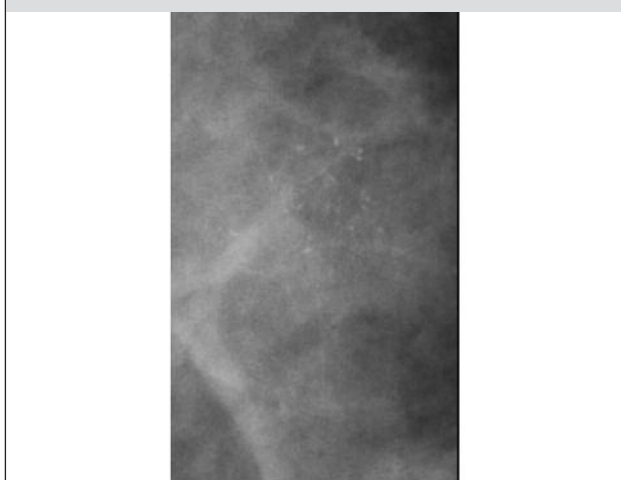


Рис. 3. Вид операционного поля. Установка тканевого расширителя, укрытого порцией большой грудной мышцы и латеральным краем зубчатой мышцы

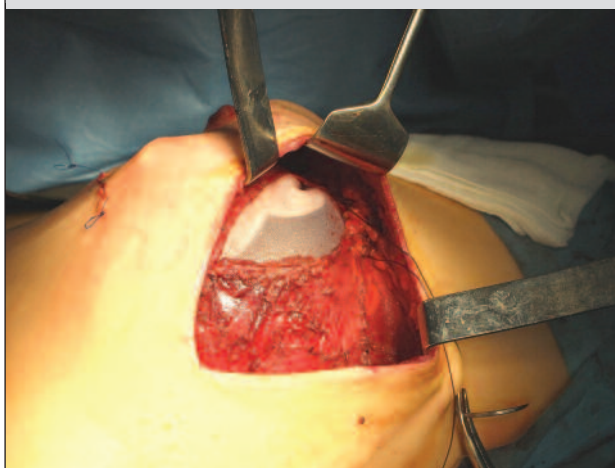


Рис. 4. Окончательный вид. 2 мес после отсроченной реконструкции (замены тканевых расширителей на постоянные импланты)



При иммуногистохимическом исследовании: реакция с антителами к рецепторам эстрогена – отрицательная – 0% ядер опухолевых клеток (0 баллов (TS) Allred score), реакция с антителами к рецепторам прогестерона – отрицательная – 0% ядер опухолевых клеток (0 баллов (TS) Allred score), реакция с антителами к онкобелку *serb-B2* – 0, реакция с антителами к *Ki-67* положительна в 40% ядер опухолевых клеток.

Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование, включающее определение наиболее часто встречающихся мутаций в генах *BRCA1/2* (*BRCA1* – 5382insC, 185delAG, 4153delC, 300T>G, 2080delA, 3819del5, 3875 del 4; *BRCA2* – 617delT), и *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C(ile157Thr) методом ПЦР в реальном времени после выделения ДНК из периферической крови.

В результате обследования у пациентки не было выявлено данных генетических вариантов. Однако клинические признаки наследственного заболевания у пациентки (отягощенный семейный анамнез, биологический тип опухоли и ранний возраст манифестации заболевания) дали основание для проведения более расширенного анализа для поиска герминальных мутаций. С согласия пациентки было выполнено молекулярно-генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования (NGS) с использованием панели TruSight Cancer (Illumina), позволяющее оценить генетические варианты в 94 генах, ассоциированных с развитием наследственных форм онкологического заболевания.

В результате обследования были обнаружены редкие клинически значимые мутации в кодирующей части генов *BRCA1* (делеция со сдвигом рамки считывания c.4165_4166delAG (HGVSс)) и *ERCC3* (нон-сенс-мутация c.1100C>G (HGVSс)), которые ассоциированы с высоким риском развития рака молочной железы, и позволили подтвердить наследственный характер заболевания.

С учетом полученных данных была проведена консультация врачом-генетиком, который дал рекомендации по обследованию пациентки (УЗИ и МРТ молочных желез, УЗИ органов малого таза не реже 1–2 раза в год, противопоказания к проведению маммографии, вследствие повышенной чувствительности к ионизирующей радиации), а также проведению генетического анализа (поиск аналогичных мутаций) здоровым родственникам 1–2 степени родства. Вопрос о профилактической аднексэктомии и ПМЭ рекомендовано обсуждать с врачом-онкологом.

В Центре проведено комплексное обследование по органам (УЗИ брюшной полости, почек, над-, подключичных, подмышечных и парастеральных л/узлов; R-графия органов грудной клетки; гинекологическое обследование, включая УЗИ органов малого таза; остеосцинтиграфии). Признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено.

История болезни пациентки обсуждена на общеклинической конференции Центра. Учитывая раннюю стадию заболевания, молодой возраст пациент-

ки, данные семейного анамнеза и анамнеза *morbi*, данные молекулярно-генетического исследования (клинически значимая мутация c.4165_4166delAG (HGVSс) в гене BRCA1), было решено проводить хирургическое лечение в объеме подкожной радикальной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией большой грудной мышцей и тканевым расширителем и профилактической подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией большой грудной мышцей и тканевым расширителем.

В феврале 2016 г. пациентке выполнен данный объем хирургического вмешательства (рис. 3). Объем тканевых расширителей составил 350 cc. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты в срок.

При гистологическом исследовании правой молочной железы выявлен инфильтративный протоковый рак 3-й степени злокачественности. Обнаружены очаги протокового рака *in situ* на периферии узла. В 17 подмышечных лимфатических узлах опухольные клетки не обнаружены.

При гистологическом исследовании левой молочной железы (профилактическая мастэктомия) выявлена фиброзно-кистозная болезнь, перидуктальный фиброз, гиперплазия эпителия долек, интраканаликулярные фиброаденомы.

Проведена консультация химиотерапевта, который с учетом возраста пациентки, ИГХ-характеристик опухоли рекомендовал проведение 5 курсов монокимиотерапии паклитакселом 175 мг/м² (или доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² с КСФ поддержкой) в/в капельно 1 раз в 21 день на фоне премедикации, антиэметиков.

Проведена консультация радиолога. Учитывая стадию заболевания, объем выполненного хирургического вмешательства, результат гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала, проведение послеоперационной лучевой терапии не показано.

Через 6 мес тканевые расширители молочных желез были заменены на постоянные импланты объемом 350 cc (рис. 4).

При контрольных обследованиях через 3, 6 и 12 мес данных за рецидив и прогрессирование заболевания не выявлено.

Заключение

Одним из этапов при обследовании пациентов с РМЖ является медико-генетическое консультирование, которое позволяет выявить признаки наследственной формы заболевания. Наличиеотягощенной наследственности, ранний возраст манифестации заболевания, трижды негативная форма РМЖ являются абсолютными показаниями к проведению молекулярно-генетического исследования мутаций в генах BRCA1/2 для подтверждения наследственной формы РМЖ. Однако отсутствие мутаций при исследовании «горячих точек» в генах BRCA1/2 не должно останавливать клинициста от дальнейшего поиска возможных генетических изменений и требует проведения расширенного молекулярно-генетического исследования, например методом массового параллельного секвенирования, позволяющего проанализировать всю последовательность данных генов.

Клинические особенности наследственного BRCA-ассоциированного РМЖ (молодой возраст манифестации заболевания, высокий риск развития рака контралатеральной молочной железы), а также агрессивный (трижды негативный) биологический

подтип опухоли предполагают индивидуальный подход при выборе тактики лечения, включая объем хирургического вмешательства, схемы химиотерапии, а также позволяют определиться с методом профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников (динамическое наблюдение, хирургическая профилактика).

Одномоментная реконструкция молочных желез при выполнении радикальной и ПМЭ у пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ помогает добиться хорошего косметического результата, снижая психо-эмоциональную нагрузку при лечении и реабилитации данной группы пациентов.

Литература

- Каприн А.Д., Старинского В.В., Г.В. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015; 50. / Kaprin A.D., Starinskogo V.V., G.V. Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2015; 50. [in Russian]
- Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореферат дис. док. мед. наук. М.: 2009. / Ljubchenko L. N. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy i/ili jaichnikov: DNK-diaagnostika, individual'nyj prognoz, lechenie i profilaktika. Avtoreferat dis. dok. med. nauk. M.: 2009. [in Russian]
- Smith K. S. BRCA Mutation Testing in Determining Breast Cancer. Cancer J. 2011; 17 (6): 492–499.
- American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy [Электронный ресурс] / American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2003. URL: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/members-only/health-policy/archives/practice-parameter-2003-prophylactic-mastectomy.pdf> (Дата обращения 04.05.2016).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/ Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version. 2.2016 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (дата обращения 04.05.2016).
- Van Sprundel T.C. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers Br. J. Cancer. 2005; 93 (3): 287–292.
- American Cancer Society. Breast cancer [Электронный ресурс] / American Cancer Society. 2013. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf> (Дата обращения 03.05.2016).
- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version.1.2012 [Электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. 2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Дата обращения 04.05.2016).
- Society of Surgical Oncology. Position statement on prophylactic mastectomy [Электронный ресурс] / Society of Surgical Oncology. 2007. URL: [http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47\(18.04.2013\)](http://www.surgonc.org/default.aspx?id=47(18.04.2013)) (Дата обращения 03.04.2016)
- Balma A.J., Diez O., Rubio I., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010 May; 21 Suppl 5: 20–2.
- Rebbeck T.R. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers J. Natl. Cancer. Inst. 2009; 101 (2): 80–87.
- Kauff N. D. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J. Clin. Oncol. 2008; 26 (8): 1331–1337.

13. Metcalfe K. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br. J. Cancer. 2011; 104 (9): 1384–1392.
14. Mattos D. et al. Lifetime Costs of Prophylactic Mastectomies and Reconstruction versus Surveillance. Plastic and reconstructive surgery. 2015; 136 (6): 730e–740e.
15. Anderson K., Jacobson J.S., Heitjan D.F. et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. Ann Intern Med. 2006; 144: 397–406.

Сведения об авторах:

Ходорович Ольга Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

Снигирева Галина Петровна – д.б.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

Чхиквадзе Владимир Давидович – д.м.н., профессор, руководитель хирургической клиники ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Оксанчук Елена Александровна – младший научный сотрудник лаборатории рентгенологических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Меских Елена Валерьевна – д.м.н., заведующая лабораторией рентгенологических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

Новикова Екатерина Ивановна – м.н.с. лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва