

А.Ф. Лазарев, Н.С. Задонцева, А.А. Гофман

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул

Ежегодно в мире регистрируется 10 млн новых случаев рака и более 6,2 млн случаев смертей от заболеваний этой группы. От 5 до 40% злокачественных новообразований всех анатомических локализаций имеют наследственную этиологию, и этот процент возрастает в связи с ростом общей заболеваемости. Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкологической патологией у женщин. Как в мире, так и в России, несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ, в течение последних десятилетий заболеваемость, распространенность и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту.

Ключевые слова: рак молочной железы; наследственный синдром; наследственный рак молочной железы; предрасполагающие факторы; генетические мутации.

HEREDITARY BREAST CANCER

A.F. Lazarev, N. S. Zadontseva, A. A. Gofman

Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation

Ten million new cases of a cancer and more than 6,2 million death from diseases of this group are registered annually in the world. From 5 to 40% of malignant new growths of all anatomic localizations have a hereditary etiology, and this percent increases in connection with growth of the general incidence.

The Cancer of a Mammary Gland (CMG) is the most widespread oncological pathology at women. Both in the world, and in Russia, despite significant progress in development of approaches to diagnostics and to CMG treatment within the last decades incidence, prevalence and mortality from CMG remain steadily high and tend to growth.

Key words: cancer of a mammary gland; hereditary syndromes; a hereditary cancer of the mammary gland; contributing factors, genetic mutations.

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) представляется серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире [1, 2].

В последние годы установлено, что возникновение РМЖ связано с нарушением генетического и гормонального контроля над ростом клеток в молочной железе. Именно эти нарушения определяют степень злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии опухоли. Более того, было доказано, что кроме приобретенного заболевания существует еще и предрасположенность к развитию РМЖ [3]. Таким образом, было выделено понятие наследственные опухолевые синдромы.

Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» генетических нозологий – муковисцидоза, фенилкетонурии и т. д., частота которых выражается сотыми долями процента, встречаемость наследственных видов форм рака представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1–2% людей. Природа наследственных раковых синдромов объясняется существованием так называемых рецессивных онкогенов. Какова цель диагностики наследственных видов раков? В данном контексте следует выделить 2 категории людей, которые нуждаются в подобных мероприятиях. Первую составляют сами онкологи-

ческие больные; при установлении наследственного характера заболевания может заметно измениться тактика лечения, в частности объем операции и/или характер назначаемой терапии. Вторую группу формируют здоровые люди, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку; в случае подтверждения присутствия соответствующей мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии [4].

Авторами отмечено, что наследственный РМЖ является самой частой разновидностью семейных онкологических заболеваний. Его вклад в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5–10% [4–8]. «Классические» разновидности наследственного РМЖ ассоциированы с высоким риском рака яичника (РЯ), поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breastovarian cancer syndrome).

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. W. Albano и соавт. выделили особую нозологическую единицу – НРМЖ, в рамках которой возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов [5, 6, 9].

Последующие исследования подтвердили, обосновав как формально-генетически, так и с помощью молекулярных методов существование следующих наследственных синдромов: органоспецифического РМЖ, синдрома РМЖ и/или РЯ, синдрома Линча II, при котором в семьях наблюдается накопление злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и желудочно-кишечно-

Для корреспонденции: Гофман Алина Александровна – аспирант каф. онкологии; 656038, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, e-mail: alina-barnaul@mail.ru.

го тракта, Ли-Фраумени, в состав которого входят РМЖ, злокачественные новообразования головного мозга костей и мягких тканей [10]. I. Tomlinson и соавт. [11] в 1999 г. описали новый семейный синдром CRAC, включающий в себя РМЖ, рак поджелудочной железы, почки, колоректальный рак, ассоциированный с полипами толстой кишки.

Кроме того, существует ряд наследственных состояний, на фоне которых развивается РМЖ, синдром Гарднера, Пейтца—Егерса, Кауден, атаксия—телеангиоэктазия, Ниймегенский синдром, анемия Фанкони.

Наряду с НРМЖ у женщин впервые описание случаев мужского РМЖ в пределах одного семейства появилось в 1889 г.

В ранних работах 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.

Частота гипотетического патологического гена составила 0,006 в общей популяции, а его пенетрантность — 0, 82. В дальнейшем было рассчитано, что одна из 20 женщин с онкологически отягощенным анамнезом, страдающая РМЖ, является носителем наследственной предрасположенности [12—14]. В общей популяции это отношение составляет 1:200. Такая частота гена (генов) относит генетическую предрасположенность к РМЖ к одной из самых широко распространенных и обосновывает актуальность ее ранней диагностики [10, 15, 16].

Многими авторами отмечено, что критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ и/или РЯ служат наличие в семье одной родственницы или более I—II степени родства, страдающих РМЖ и/или РЯ, ранний возраст манифестации заболевания (средний возраст больных наследственным РМЖ 44 года, т. е. на 16 лет меньше по сравнению с общей популяцией, где средний возраст больных достигает 60 лет), двустороннее поражение парных органов (кумулятивный риск возникновения рака второй железы за 20-летний период наблюдения среди больных наследственным РМЖ достигает 46%), первичная множественность новообразований у пробанда и/или его родственников, специфические опухолевые ассоциации, составляющие наследственные синдромы [6, 17—20].

В научной литературе выделены факторы риска развития наследственного рака молочной железы, которые имеют свою классификацию, описанную в работе В. В. Семиглазова и Э.Э. Топузова [6]. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма: менструальная, половая, детородная, лактационная функции; гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:

- ожирение;
- гипертоническая болезнь;
- сахарный диабет;
- атеросклероз;
- заболевание печени;
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);
- дисгормональные гиперплазии молочных желез.

Генетические факторы (носители генов *BRCA 1* или *BRCA 2*):

- РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» виды формы РМЖ);
- молочно-яичниковый синдром;
- синдромы: РМЖ + опухоль мозга, РМЖ + саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA-синдром (саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников).

Генодеоматозы:

- болезнь Коудена — множественная трихолома кожи + рак щитовидной железы + РМЖ;
- аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;
- болезнь Блума — аутосомный наследственный генодерматоз + РМЖ.

Экзогенные факторы:

- ионизирующее излучение;
- курение;
- химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей;
- избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета;
- алкоголь.

Исследования показали, что женщины с более плотной тканью молочной железы, в которой содержится больше железистой и соединительной ткани, более подвержены риску развития рака, чем женщины, у которых ткань молочной железы менее плотная (и состоит большей частью из жировой ткани) [13, 21—23].

Из перечисленных выше факторов риска развития НРМЖ авторы выделяют: пол, возраст, раннее менархе и позднее наступление менопаузы, поздние первые или последние роды, отсутствие родов, пролиферативные заболевания половых органов, отягощенный семейный анамнез, генетические мутации [16, 24—25]. Отмечено, что у женщин имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2—3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет снижают риск заболеваемости РМЖ. И наоборот, ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2*. Рожавшие женщины имеющие мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2* существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [4, 7, 11, 26].

Однако наличия одного из этих факторов недостаточно, чтобы отнести женщину к группе риска. Определить вероятность развития РМЖ у каждой конкретной женщины можно только на основании оценки всех параметров, как способствующих, так и препятствующих возникновению заболевания.

В современном аспекте проблемы НРМЖ наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Выделяют мутации в высокопенетрантных генах (*BRCA 1*, *BRCA 2*, *TP 53*) и в генах средней и низкой пенетрантности: *CHEK 2*, *PTEN*, *NBS 1*, *ATM*, *CDH 1*, *BRIP 1*, *STK 11*, *MLH 1*,

MSH 2. Многие ученые отмечают, что мутации в генах низкой пенетрантности (*ATM*, *P TEN*) увеличивают индивидуальный риск развития НРМЖ в 2 раза, в генах средней пенетрантности (*CHEK 2*) от 2 до 5 раз, а мутации в генах высокой пенетрантности (*BRCA 1*, *TP 53*) *BRCA 2* повышают риск развития НРМЖ в 10 раз.

На сегодняшний день в научной литературе наиболее описаны высокопенетрантные гены *BRCA 1* и *BRCA 2* (BreastCancer), играющие определенную роль при возникновении наследственного РМЖ [17, 26—28].

BRCA 1-ген был идентифицирован с помощью позиционного клонирования в 1994 г. Y. Miki и соавт. На длинном плече 17-й хромосомы. *BRCA 2*-ген был картирован на 13 q – хромосоме и выделен в 1995 г. S. Tavtigian и соавт. *BRCA 1*- и *BRCA 2*-гены являются супрессорными генами с аутосомно – доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. В современном исследовании Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC, 2003), включившем данные большого количества семей, наследующих терминальные мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2*, было показано, что оба гена несут высокий (80–95%) риск развития РМЖ у женщин в течение всей жизни, однако кривая пенетрантности для носителей мутаций гена *BRCA 1* начинает возрастать в более раннем возрасте по сравнению с носителями мутаций гена *BRCA 2* [7].

По данным научной литературы, в гене *BRCA 1* идентифицировано более 1536 различных мутаций, или полиморфизмов и около 1885 в гене *BRCA 2*, также зарегистрировано более 600 различных миссенс-вариантов обоих генов [26].

Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы. Так, основную долю мутаций в гене *BRCA 1* во всем мире составляют: *185 delAG*, *5382 insC*, *C61G*, а в гене *BRCA 2*: *6174 delT*, *K3326X*, *3036del4*, *6503delTT* [20]. За последние десять лет отмечено, что большое значение в развитии НРМЖ имеют SNP генов – супрессоров *BRCA 1*, *BRCA 2* и *TP53*.

Авторами указано, что при картировании гена *TP53* получены данные о наличии полиморфизмов, также ассоциированных с риском развития РМЖ. В гене *TP53* выявлено 86 полиморфизмов, из них 17 в экзонах и 69 в интронах [29]. Наиболее значимым и связанным с риском РМЖ считается *SNP-Ex4 + 119 G > C (Arg72Pro, rs1042522)* с заменой аргинина на пролин в 72-м кодоне 4-го экзона. Данная замена приводит к трансляции двух разных вариантов белка P53: с аргинином (p53Arg) или пролином (p53 Pro) в 72-м кодоне области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность p53. В ряде клинических исследований было доказано, что эти белки p53Arg (кодируемый аллелем G) и p53 Pro (кодируемый аллелем C) – обладают различными функциональными и биохимическими свойствами: например, форма 72Argp53 значительно эффективнее, чем форма 72Pro, запускает программированную клеточную смерть, обладает высокой геномной нестабильностью. Кроме того, в опухолевой ткани при РМЖ выявлена потеря аллеля C гена *TP53*, кодирующего более функциональный в плане трансактивации и репарации ДНК белок p53 Pro.

Все чаще высказывается предположение о существовании различных механизмов вовлечения гена *TP53* в патогенез НРМЖ у женщин репродуктивного и менопаузального возрастов. Накопление стареющих клеток ведет к изменению функциональных способностей ткани. Если в молодом возрасте высокая активность белка p53 защищает от злокачественной трансформации, то в пожилом возрасте наличие данного фактора ускоряет приобретение фенотипа старения и ведет к развитию РМЖ [30].

Гены *BRCA 1* и *BRCA 2* относятся к супрессорным генам с аутосомно-доминантным типом наследования, мутации в этих генах объясняют 36—90% случаев НРМЖ и РЯ [31]. В научной литературе отмечено, что мутации в гене *BRCA 1 (17q21)* в 45% являются причиной возникновения только РМЖ, более чем в 90% случаев ответственны за развитие РМЖ, сочетанного с РЯ [10, 12, 22, 32].

По данным отечественных ученых, при оценке возрастзависимой пенетрантности пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA 1*, отмечен в возрасте 35—39 лет, тогда как в группе больных – носителей мутации гена *BRCA 2* повышение заболеваемости отмечается в возрасте 43 и 54 года [3, 17, 33, 34].

Результаты исследования свидетельствуют, что риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA 1* в возрасте до 70 лет составляет 64%. По данным M. Graeser и соавт. [27], кумулятивный риск развития рака второй молочной железы через 25 лет после выявления рака первой среди членов *BRCA1*- или *BRCA2*-позитивных семей составил 47,4%. У носителей *BRCA 1*-мутаций, страдающих РМЖ, риск возникновения рака второй молочной железы был в 1,6 раза выше, чем у носителей *BRCA 2*-мутаций. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли был связан с более высоким риском развития рака второй молочной железы у пациенток, наследующих мутации гена *BRCA 1*. У женщин с мутацией гена *BRCA 2* тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска возникновения РМЖ [28].

В работе Н.И. Поспеховой и соавт. [22] показано, что у больных РМЖ, диагностированным в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев было обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA 1*. Таким образом, патологический *BRCA*-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у пациенток молодого возраста.

Авторами показано, что различие в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированными и ненаследственными опухолями молочной железы предполагает, что эти новообразования могут различаться по морфологическим и прогностическим признакам. Герминальные мутации генов *BRCA* можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение. Так, *BRCA 1*-ассоциированные обычно имеют отрицательные рецепторы эстрогенов (PЭ) и прогестерона (ПГ), в большинстве случаев HER-2-Neu негативны, отмечается высокая частота мутаций *denovoTP 53*. Тройной негативный РМЖ (т.е. отрицательные ПП, PЭ, HER-2-Neu) выявляется более чем у половины *BRCA 1*-положительных больных. *BRCA 2* опухоли обычно экспрессируют PЭ и ПП. Для них характерна тенденция к более высокой дифференцировке и

экспрессии HER-2-NEU. Таким образом, очевидна связь патоморфологических характеристик опухоли с *BRCA*-генотипом. Течение и прогноз заболевания также ассоциированы с индивидуальными генетическими особенностями пациента. Общая выживаемость больных РМЖ, связанным с мутациями гена *BRCA 2*, достоверно выше показателей выживаемости пациенток со спорадическим РМЖ [9, 33, 35].

Однако в исследованиях О. Johannsson et al и соавт. [23, 32] не продемонстрировано различия показателей выживаемости у больных – носителей мутаций *BRCA1* и в контрольной (без мутаций) группе, отобранной по возрасту и стадии заболевания. Аналогичные данные были получены L. Verhoog и соавт. [36] при сравнении безрецидивной и общей выживаемости пациенток с подтвержденным носительством мутаций гена *BRCA 1* с выживаемостью больных спорадическим РМЖ. *BRCA 2*-ассоциированный РМЖ имел сходный прогноз с таковым в контрольной группе пациенток, страдающих спорадическим РМЖ, отобранных по возрасту. Общая выживаемость составила 74% для носителей мутации *BRCA 2* и 75% для спорадических случаев. Безрецидивная 5-летняя выживаемость была одинаковой [28].

Мутации в гене *BRCA 2* (*13q12.3*) ответственны за 35% случаев НРМЖ [34]. Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* высок и составляет 67–87% [37].

При планировании лечения носителей мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2* у больных РМЖ следует учитывать, что оставление ткани молочной железы приводит к развитию в ней новых опухолей. Так, В. Haffty и соавт. приводят отдаленные результаты органосохраняющего лечения таких больных: операции были выполнены при среднем возрасте 42 года. Средняя длительность прослеженности 12 лет. Частота вторых РМЖ составила: ипсилатеральных 49%, контралатеральных 42%. Эти результаты радикально отличаются от результатов таких операций в общей популяции: обычная частота местных рецидивов 1–1,5% в год.

Отмечено, что до недавних пор лекарственное лечение РМЖ у больных с мутациями гена *BRCA 1* не отличалось от терапии спорадического заболевания. Однако в последние 2–3 года стали накапливаться убедительные сведения, свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных РМЖ. Предполагается, что *BRCA 1*-ассоциированный РМЖ характеризуется резистентностью к золотому стандарту терапии РМЖ — препаратам из группы таксанов. В то же время РМЖ у *BRCA 1*-гетерозигот демонстрируют исключительно выраженный регресс при лечении цисплатином — хорошо известным препаратом, который широко используется для лечения других разновидностей опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы. Подобный эффект связан с наличием уникального терапевтического окна: в опухолях у *BRCA 1*-носительниц наблюдается полная инактивация упомянутого гена, что приводит к дефекту гомологичной рекомбинации; *BRCA 1*-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость к цисплатину — препарату, вызывающему одно и двунитевые разрывы ДНК. Существенно, что нормальные ткани, в отличие от опухолевых, сохраняют гетерозиготный статус *BRCA 1*, причем наличие единственной

функциональной копии данного гена оказывается достаточным для выполнения его функций. Впервые это было продемонстрировано в 2008 г., когда из 10 больных РМЖ с мутациями в гене *BRCA 1* девять ответили на неoadъювантную терапию цисплатином. Позднее эти данные были подтверждены в ряде других исследований. В сравнительном анализе результатов неoadъювантной терапии для 102 больных РМЖ с мутациями в гене *BRCA 1* было показано, что на неoadъювантную терапию циклофосфамидом, метотрексатом, и фторурацилом отвечают 7% больных, 8% отвечают на неoadъювантную терапию доксорубицином и доцетакселом, 22% отвечают на доксорубин и циклофосфамид и 83% на цисплатин [17, 31, 34].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что эндокринная терапия показана большинству больных РМЖ с рецепторно-положительными опухолями в независимости от мутаций в генах *BRCA 1* или *BRCA 2*. В течение многих лет основной фокус клинических исследований концентрировался на селективном модуляторе рецепторов эстрогенов — тамоксифене. Но исследования последних лет стали ориентироваться и на другие эндокринные лечебные подходы. Так, по данным литературы, исследования, посвященные применению ингибиторов ароматазы третьего поколения в адъювантном режиме, показали достоверно более высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с тамоксифеном. В исследовании АТАС было установлено, что 5-летний курс инициальной адъювантной терапии аримидексом значительно эффективнее 5-летнего курса лечения тамоксифеном и позволяет снизить риск рецидива заболевания в группе пациентов с гормоноположительным РМЖ на 26% ($p = 0,0002$) [3, 8, 34, 35]. Также исследование, проводимое с 1997—1999 гг. при участии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, ясно продемонстрировало, что ингибиторы ароматазы (в частности, Фемара) могут стать препаратами выбора для терапии первой линии гормоночувствительного метастатического РМЖ, а профиль безопасности препаратов делает данную группу препаратов привлекательной для назначения в неoadъювантной и адъювантной терапии у постменопаузальных женщин с ЭР+/ПР+ опухолями. В перспективе — назначение ингибиторов ароматазы в качестве препаратов для «химиопрофилактики» рака молочной железы у женщин высокого риска.

Согласно другим клиническим исследованиям и рекомендациям по терапии операбельного гормоноположительного РМЖ (EUSOMA2002, StGallen 2005), больным репродуктивного возраста должно быть предложено 2-летнее лечение ЛГРГ-а (золадекс) и/или тамоксифен в течение 5 лет как альтернатива химиотерапии. Данная схема лечения рекомендуется всем больным молодого возраста, у которых не достигнуты аменорея или кастрационный уровень эстрадиола и ФСГ после проведения химиотерапии [3, 8, 34, 35].

Учитывая, большое количество мнений о гормонотерапии РМЖ и недостигнутое единство мнений, данный вопрос остается открытым для дальнейшего изучения.

Во многих источниках литературы указано, что профилактическая оофорэктомия у носительниц мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2*:

- а) снижает риск развития РЯ на 96%;
 б) снижает риск развития РМЖ на 53%.

Двусторонняя профилактическая мастэктомия в сочетании с удалением яичников снижала риск развития РМЖ на 95%, а в случаях с интактными яичниками — на 90%.

Авторами отмечено, что целесообразность выполнения профилактических мастэктомий у носителей мутаций генов *BRCA 1* или *BRCA 2* подтверждается высокой частотой обнаружения предраковых изменений и рака *in situ* в удаленных органах [5, 6, 11, 12, 37].

Имеются ли возможности предотвратить возникновение хотя бы части случаев РМЖ? Для того чтобы осуществлять профилактику развития того или иного заболевания, необходимо знать не только причину, условия и механизм развития болезни, но и располагать эффективными методами ранней диагностики заболеваний. С этой целью создаются скрининговые программы для снижения выявляемости запущенных форм и смертности от злокачественных новообразований.

В клинической генетике существует несколько подходов для наблюдения носителей мутаций генов *BRCA 1* или *BRCA 2*. Они различны для больных и клинически здоровых пациентов из группы риска. При наблюдении больных — носителей патологического генотипа *BRCA 1* или *BRCA 2* на первый план выходят вопросы: отличается ли клиничко-морфологическая патология опухолейотягощенных пациентов, каковы оценки их выживаемости, какова чувствительность больных — носителей мутаций генов *BRCA 1* или *BRCA 2* к лучевой и химиотерапии, какие скрининговые методы должны использоваться для выявления вторых первичных опухолей.

Для практически здоровых носителей мутаций наиболее актуальным является раннее выявление заболевания посредством скрининговых программ, изменение стиля жизни химио-, гормонопрофилактика и клиничко-хирургические профилактические методы [5, 10, 17, 18, 34].

Основным скрининговым методом является маммография. По данным литературы маммографический скрининг снижает смертность от РМЖ на 20%. Существует общая практика проведения ежегодного маммографического обследования в возрасте 35—50 лет женщинам — носительницам терминальных мутаций *BRCA 1*-генов. Авторами отмечено, что если в семье есть случаи РМЖ, возникшего до 30 лет, то маммографию необходимо проводить с 30 лет. Но нельзя забывать о возможности возникновения индуцированных облучением опухолей. Альтернативным скрининговым методом для наблюдения здоровых носителей мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2* женщин с неизвестным мутантным статусом из отягощенных семей является ядерно-магнитный резонанс молочных желез. Доказано, что этот метод более чувствителен и безопасен [13, 17, 28, 36].

Таким образом, генетические подходы к ранней диагностике и профилактике РМЖ объединяют формально-генетические, цитогенетические, молекулярные и клинические методы, направленные на создание специализированного клиничко-генетического регистра лиц — носителей патологического генотипа, организацию и координацию мониторинга за состоянием их здоровья, решение морально-этических и

юридических проблем, связанных с доклиничкоской диагностикой наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, а также использование лекарственной и хирургической профилактики у таких лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007; 18(2, прил. 1).
2. Старинский В.В., Петрова Г.В., Харченко Н.В. и др. Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения России. В кн.: *Материалы 3-го Съезда онкологов и радиологов СНГ*. Минск, 25—28 мая, 2004 г. Минск: ОДО «Топник»; 2004; т. 1: 255.
3. Антоненкова Н.Н. *Изучение безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от клиничко-морфологических характеристик опухоли и вида адьювантной эндокринотерапии*. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?id=198>
4. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 258—66.
5. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer*. 1982; 50: 360—3.
6. *Рак молочной железы*. (под редакцией Семглазова В. В., Топузова Э.Э.) <http://www.antirak.ru/book513.php>
7. *Наследственный рак молочной железы*. <http://medkarta.com/?cat=category&id=775>
8. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 2025—32.
9. Brenner R. J., Bessett L. W., Fajardo L.L. et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology*. 2001; 218: 866—72.
10. Li F., Fraumeni J., Mulvihill J et al. A cancer family syndrome in twenty — four kindreds. *Cancer Res.* 1988; 91: 259.
11. Tomlinson I., Rahman N., Frayling I. et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-22. *Gastroenterology*. 1999; 116: 789—95.
12. Ford D., Easton D.F., Bishop D. T., Narod S.A., Godgar D.E. Consortium BCL. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet*. 1994; 343: 692—5.
13. PDQR Cancer Information Summaru. National Cancer Institute; Bethesda, MD. *Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQR) — Health Professional*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>
14. Sakorafas G.H., Krespis E., Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective. *Surg. Oncol.* 2002; 10: 183—92.
15. Любченко Л. Н., Гарькавцева Р. Ф. Клиничко-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы. *Современная онкология*. 2004; 6(2): 67—9.
16. Харченко В. П., Рожкова Н. И. *Клиничкоская маммология: Тематический сборник*. М., 2005.
17. Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика. *VII Российская онкологическая конференция*. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/07/45.php>
18. Айламазян Э. К. Современные подходы к профилактике рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы. *Медицинский академический журнал*. 2006; 6(3): 16—27.
19. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. *Молекулярная онкология: клиничкоские аспекты*. СПб.: Медицина; 2007.
20. Marchetty P., Di Ricco C. Z., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann. Oncol.* 2004; 15(1): 127—34.
21. *Факторы риска рака молочной железы*. <http://www.mammalogy.ru/riskfactorbreastcancer/>

22. Поспехова Н. И., Логинова В. П., Шубин В. П. и др. Двусторонний рак молочной железы в Российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики. *Молекулярная медицина*. 2010; (3): 38—42.
23. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy – associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet*. 1998; 352: 1359—60.
24. Давыдов М. И., Летыгин В. П. *Семинар по клинической маммологии*. М.; 2006: 5—11.
25. Бухарова Т. Н., Панина О. Н. Профилактика рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007; 4: 11—3.
26. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the *BRCA 1* Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet*. 2007; 44: 467—71.
27. Graeser M.K., Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in *BRCA 1* and *BRCA 2* mutants. *J. Clin. Oncol* 2009; 27 (35): 25—30.
28. Автимонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012; 1: 20—4.
29. Petitjean A., Achatz M., Borresen-Dale A. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007; 26(15): 2157—65.
30. Rodier F., Campisi J., Bhaumic D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35: 7475—84.
31. Lynch H.T., Silva E., Snyder C., Lynch J.F. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J*. 2008; 14: 3—13.
32. Johannsson O., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16(1): 397—404.
33. Любченко Л. М., Гарькавцева Р. Ф. ДНК – диагностика и медики – генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. В кн.: *Рак молочной железы. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионова К.П., ред.* М.: РАМН; 2005: 198—209.
34. Филошкина И.Ю., Иванов В. М., Буйденко Ю.В. Синхронный рак молочных желез: Клиника, диагностика, лечение, прогноз. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007; 4: 15—7.
35. Brinton L., Devesa S. Incidence, demographics, and environmental factors. In: *Harris J., Morrow M., Lippman M. et al., eds. Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 159—68.
36. Verhoog L., Brekelmans C., Seynaeve C. et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 35: 316-21.
37. BIC date base online. <http://www.nchgr.nih.gov/bic>
5. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary breast and colon cancer. *Cancer* 1982; 50: 360—3.
6. Semiglazov V.V., Topuzov E.E. eds. *Breast cancer. [Rak molochnoy zhelezy]*. <http://www.antirak.ru/book513.php> (in Russian)
7. *Hereditary breast cancer. [Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy.]* <http://medkarta.com/?cat=category&id=775> (in Russian)
8. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New Engl. J. Med*. 2002; 346: 2025—32 .
9. Brenner R.J. Bessett L.W. Fajardo L.L. et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: multi-institutional prospective trial. *Radiology*. 2001; 218: 866-2 .
10. Li F., Fraumeni J., Mulvihill J. et al. A cancer family syndrome in twenty – four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 91: 259.
11. Tomlinson I., Rahman N., Frayling I. et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-22. *Gastroenterology*. 1999; 116: 789—95.
12. Ford D., Easton D.F., Bishop D. T., Narod S.A., Godgar D.E. Consortium BCL. Risk of cancer in BRCA1 – mutation carriers. *Lancet*. 1994; 343: 692—5.
13. PDQR Cancer Information Summaru. National Cancer Institute; Bethesda, MD. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQR) – Health Professional. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>
14. Sakorafas G.H., Krespis E., Pavlakakis G. Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective. *Surg. Oncol*. 2002; 10: 183—92.
15. Lyubchenko L.N., Garkavtseva R.F. Clinical-genetical heterogeneity of a family breast cancer. *Sovremennaya onkologiyani*. 2004; 6(2): 679. (in Russian)
16. Harchenko V.P., Rozhkova N.I. *Clinical mammology: tematical collection. [Klinicheskaya mammologiya: tematicheskij sbornik.]* Moscow, 2005. (in Russian)
17. Hereditary forms of a breast cancer and/or ovaries: forecast, tactics of treatment and prevention. VII Российская oncological conference. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/07/45.php> (in Russian)
18. Aylamazyan, E.K. Modern approaches to prevention of a breast cancer at patients with proliferative processes of reproductive system. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2006; 6(3): 16—27. (in Russian)
19. Imyanitov E.N., Hansson K.P. *The molecular oncology: clinical aspects. [Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty.]* SPb. : Meditsina, 2007. (in Russian)
20. Marchetty P., Di Ricco C.Z., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann. Oncol*. 2004; 15(1): 127-34.
21. Risk factors of a breast cancer. <http://www.mammalogy.su/risk-factorbreastcancer/> (in Russian)
22. Pospekhova N.I., Loginova V.P., Shubin V.P. et al. Bilateral breast cancer in Russia: molecular, genetical and family characteristics. *Molekulyarnaya meditsina*. 2010; 3: 38—42. (in Russian)
23. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy – associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet*. 1998; 352: 1359—60.
24. Davydov M.I., Letyagin V.P. *Clinical mammology seminar. [Seminar po klinicheskoy mammologii.]* Moscow; 2006: 5—11. (in Russian)
25. Bukharova T. N. , Panina O.N. A prevention of a breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2007; 4: 11—3. (in Russian)
26. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the *BRCA 1* Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet*. 2007; 44: 467—71.
27. Graeser M.K. Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in *BRCA 1* and *BRCA 2* mutants. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27(35): 25—30 .
28. Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. et al. Clinical-morphological characteristics and the forecast of the BRCA associated breast cancer at reproductive age-women .

REFERENCES

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant new growths in Russia and CIS countries in 2004. *Vestnik RONTs im. N. N. Blochin RAMN*. 2007; 18(2, 1). (in Russian)
2. Starinsky V.V., Petrova G.V., Harchenko N.V. et al. The analysis of incidence and mortality from malignant new growths in Russian population. *Materials of congresses of oncologists and radiologists of the CIS, Minsk, on May 25-28, 2004 [Materialy 3 s'ezda onkologov i radiologov SNG, Minsk, 25-28 maya, 2004 g.]* Minsk: ODO "Topnik", 2004; 1: 255. (in Russian)
3. Antonenkova N.N. Studying of no recurrence survival of patients with cancer of breast cancer depending on clinical and morphological characteristics of a tumor and a type of an adjuvantny endokrinoterapiya. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?id=198> (in Russian)
4. Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(4): 258—66. (in Russian)

- Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2012; 1: 20—4. (in Russian)
29. Petitjean A., Achatz M., Borresen-Dale A. TP53 mutations in human cancers: nfunctional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007; 26 (15): 2157—65.
30. Rodier F., Campisi J., Bhaumic D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35: 7475—84.
31. Lynch H.T., Silva E., Snyder C., Lynch J.F. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J*. 2008; 14: 3—13.
32. Johannsson O., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer in patients: population-based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16(1): 397—404.
33. Lyubchenko L.M., Garkavtsev R.F. DNA – diagnostics and physicians – genetic consultation at a hereditary breast cancer. In: Kushlinsky N. E, Taylor. S. M., Laktionova K. P., eds. *Breast cancer. [Rak molochnoy zhelezy]*. Moscow: RAMN; 2005: 198—209. (in Russian)
34. Filyushkina I.Yu., Ivanov V.M., Buydenok Yu.V. Synchronous breast cancer: Clinic, diagnostics, treatment, forecast. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2007 ; 4: 15—7. (in Russian)
35. Brinton L., Devesa S. Incidence, demographics, and environmental factors. In: Harris J., Morrov M., Lippman M. et al., eds. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 159—68.
36. Verhoog L., Brekelmans C., Seynaeve C. et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*. 1998; 35: 316—21.
37. BIC date base online. <http://www.nchgr.nih.gov/bic>

Поступила 01.02.14
Received 01.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.19-006.04-07:616.428-076.5

К.В. Афанасьева¹, А.В. Петровский², М.И. Нечушкин², С.В. Ширяев², А.А. Зайцева¹

ВИДЫ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

Новые данные о биологических особенностях опухоли и ранняя диагностика стали толчком для уменьшения объемов хирургического вмешательства. Подмышечная лимфаденэктомия сопряжена с целым рядом осложнений, в связи с чем возникла необходимость определения состояния регионарных лимфатических узлов с помощью их биопсии. Процедура биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) выполняется в несколько этапов. Сначала раствор маркера вводится внутривенно или в паренхиму железы периареолярно или вокруг опухолевого образования. После чего с током лимфы он попадает в первый из встретившихся на пути лимфатических узлов и накапливается в нем, этот узел и будет считаться сторожевым. Локализация его может быть весьма различна, но наиболее типичным расположением является край большой грудной мышцы по передней подмышечной линии. В настоящее время существует 5 основных методов БСЛУ, которые описаны в данной статье. Разница этих методов в используемом препарате и аппаратуре, необходимой для идентификации сторожевого лимфатического узла. Все способы применяются на практике в настоящее время. В мире проведено большое количество исследований, показывающих преимущества и недостатки каждого из методов, которые изложены в данной работе.

Ключевые слова: рак молочной железы; сторожевой лимфатический узел; биопсия.

DIFFERENT TYPES OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER PATIENTS

K. V. Afanasyeva¹, A. V. Petrovskiy², M. I. Nechushkin², S. V. Shiryayev², A. A. Zaytseva¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Novel data on biological features of tumors and diagnosis development have become an stimulus to reduce surgical extension for breast cancer. Axillary lymph node dissection is associated with different complications. That's why a demand to verify regional lymph node status using biopsy has appeared. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is performed in a few steps. First, a marker solution is introduced intradermally or into breast parenchyma periareolarly or at the tumor site. Afterwards it goes with lymph flow to the lymph node and accumulates in it, this first node is called sentinel (SLN). Its localization is variable but most typically it could be found at the lateral margin of major pectoral muscle at the frontal axillar line. There are currently 5 main methods of SLNB that are described in this article. These techniques differ in a substance used and equipment needed to detect a SLN. All the methods are currently implemented routinely. Many investigations has been performed worldwide that shows advantages and disadvantages of each method which are described in the given article.

Key words: breast cancer; sentinel lymph node; biopsy.

Одним из важных прогностических факторов при раке молочной железы является состояние лимфатических узлов. В настоящее время в лечении рака

молочной железы наметилась тенденция к уменьшению объемов оперативного вмешательства, что связано с улучшением скрининга и соответственно ранней диагностикой новообразований, а также накоплением знаний о биологии опухоли [1]. Эти критерии помогают определить риск рецидива рака молочной железы. Независимо от наличия или отсутствия метастатического поражения лимфатических

Для корреспонденции: Афанасьева Кристина Владимировна — аспирант каф. онкологии лечебного факультета, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, e-mail: afanassievaKr@bk.ru.