

**ФГБУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ОНКОЛОГИИ им. пр. Н. Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ**

*На правах рукописи*

**БИТ-САВА**

**Елена Михайловна**

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ЛЕЧЕНИЯ *BRCA1/CHEK2/BLM*-АССОЦИИРОВАННОГО  
И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Специальности:  
14.01.12 – онкология  
03.01.04 – биохимия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н., профессор,  
член-корр. РАН **В.Ф. Семиглазов**

Научный консультант:  
д.м.н., профессор **Е.Н. Имянитов**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Гены наследственного рака молочной железы .....	15
1.2. Диагностика рака наследственного рака молочной железы .....	29
1.3. Скрининг рака молочной железы у носителей мутаций генов наследственного рака .....	39
1.4. Патоморфологические и иммуногистохимические характеристики наследственного рака молочной железы .....	39
1.5. Клинические характеристики наследственного рака молочной железы .....	40
1.6. Хирургическое лечение наследственного рака молочной железы .....	48
1.7. Химиотерапия наследственного рака молочной железы .....	56
1.8. Биологические подтипы рака молочной железы .....	67
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	84
2.1. Наследственный рак молочной железы .....	84
2.2. Биологические подтипы рака молочной железы .....	93
Глава 3. <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	98
3.1. Сравнительная оценка встречаемости наследственных признаков у больных раком молочной железы .....	98
3.2. Клинические характеристики <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного рака молочной железы .....	103
3.3. Неоадьювантная химиотерапия наследственного рака молочной железы .....	107
3.4. Значение предсказывающих и прогностических факторов при <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированном раке молочной железы.....	111
3.5. Генотип-фенотипические корреляции РМЖ в зависимости от мутаций в генах <i>BRCA1</i> , <i>CHEK2</i> и <i>BLM</i> .....	113
3.6. Сравнительная оценка ближайших результатов неоадьювантной химиотерапии у больных НРМЖ в зависимости от мутаций в генах <i>BRCA1</i> , <i>CHEK2</i> и <i>BLM</i> .....	123
Глава 4. ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	126

4.1.	Клинические и генетические особенности трижды негативного подтипа в группах спорадического и <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного рака молочной железы.....	126
4.2.	Сравнительный анализ эффективности неоадъювантной химиотерапии трижды негативного подтипа в группах спорадического и <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного РМЖ.....	131
4.3.	Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения трижды негативного подтипа в группах спорадического и <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного рака молочной железы..	138
Глава 5.	ЛЮМИНАЛЬНЫЙ А РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	141
5.1.	Клинические особенности люминального А подтипа в группах <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного и спорадического РМЖ....	141
5.2.	Анализ эффективности неоадъювантной системной терапии люминального А подтипа в группах спорадического и <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного РМЖ .....	144
5.3.	Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения люминального А подтипа в группах спорадического и <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного рака молочной железы..	149
Глава 6.	КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2-ПОЗИТИВНОГО И ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2-НЕГАТИВНОГО ПОДТИПОВ В ГРУППАХ <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -АССОЦИИРОВАННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	152
Глава 7.	АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ И ЛЮМИНАЛЬНЫМ А ПОДТИПАМИ В ГРУППАХ <i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -АССОЦИИРОВАННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	158
Глава 8.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	171
	ВЫВОДЫ.....	195
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	197
	СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	198
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	199

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием в женской популяции. Несмотря на ранний скрининг, ежегодно в России диагностируется около 60 тыс. случаев РМЖ [2]. В структуре смертности от онкологических заболеваний РМЖ занимает первое место в возрастной когорте от 40 до 49 лет, определяя социальную значимость данной патологии.

РМЖ представляет собой гетерогенное заболевание с разнообразием фенотипических форм [17, 18, 41, 42, 63, 260, 263]. Идентификация мутаций в генах репарации ДНК в ходе молекулярно-генетических исследований позволяет выделить наследственный рак молочной железы (НРМЖ) [161, 162]. Как известно, встречаемость мутаций, предрасполагающих к развитию НРМЖ, ассоциирована с наличием в семейном анамнезе РМЖ и/или рака яичников (РЯ), молодым возрастом начала заболевания, РМЖ у мужчин, а также первично-множественным характером опухолевого процесса (билатеральный РМЖ, синдром «РМЖ+РЯ», РМЖ и рак толстой кишки) [6, 8, 9, 161, 221].

Этиопатогенетический механизм развития НРМЖ опосредован нарушениями в генах репарации ДНК высокой и средней степени пенетрантности [20, 33, 338]. Частота встречаемости наследственной формы рака, по данным различных авторов составляет от 5 до 10 % от всех случаев РМЖ и характеризуется наличием мутацией в генах предрасположенности к РМЖ: *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *BLM*, *CHEK2*, *Nbs1* и др. [32, 254].

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько генов, мутации которых отвечают за НРМЖ. К наиболее распространенным из них относятся *BRCA1* и *BRCA2*. Дисфункция генов *BRCA1* и *BRCA2* приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов.

Развитие РМЖ, его диагностика, лечение и профилактика у носителей мутаций генов репарации ДНК имеет ряд особенностей по сравнению со спорадическим РМЖ (СРМЖ). Крайне важно учитывать, что риск развития заболевания в молодом возрасте у носителей мутаций, приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции. Так, по данным Л.Н. Любченко, в большинстве случаев РМЖ у носителей мутаций *BRCA1* был установлен в 35–39 лет, у носителей мутаций *BRCA2* – в 43 и 54 года [8].

Преимущественно наличие в семье больного РМЖ злокачественных опухолей заставляет заподозрить наследственный характер заболевания. Крайне важно направить на консультацию к генетику как пробанда, так и его кровных родственников с целью проведения молекулярно-генетического анализа и квалифицированной медико-генетической оценки рисков злокачественных опухолей на протяжении жизни.

Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* чрезвычайно высок и составляет от 67 % до 87 % [6, 20, 85, 110]. Кроме того, риск развития рака во второй молочной железе у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ на протяжении жизни достигает 40–60 %, РЯ – до 45 %. Повреждение гена *BRCA1* увеличивает также риск развития рака шейки, тела матки, рака поджелудочной железы и толстой кишки [20].

Chen et al. в рамках мета анализа 10 исследований среди носителей мутации *BRCA1* выявили, что кумулятивный риск развития РМЖ до 70 лет составил 57 %, РЯ – 40 % [71]. В популяционном исследовании, выполненном Rich H.A. et al., оценивался риск РМЖ и РЯ при мутации *BRCA1* до 80 лет, который достигал 90 % и 24 % соответственно. На основании ретроспективного анализа историй болезни 2020 пациентов с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями было установлено, что кумулятивный риск контрлатерального РМЖ равнялся 47,4 % [284]. Противоположные результаты представили Tilanus-Linthorst M.M. et al., согласно которым

среди 400 больных семейным РМЖ не было получено значимого повышения риска развития контрлатерального рака по сравнению со СРМЖ [329].

При РМЖ, ассоциированном с мутацией *BRCA1*, отмечается высокая частота мутации *p53* по сравнению со спорадическим и *BRCA2*-ассоциированным. *BRCA2*-ассоциированные опухоли характеризуются сходными патоморфологическими особенностями с СРМЖ [3]. По патоморфологическим характеристикам РМЖ, ассоциированный с мутациями в генах репарации ДНК, чаще соответствует трижды негативному биологическому подтипу, характеризуется высокой степенью гистологической злокачественности, высокой частотой спонтанных некрозов и медуллярного рака [216, 268]. Трижды негативный подтип в большинстве случаев является базальноподобным, возникающим из базального слоя клеток протоков молочной железы и характеризующимся экспрессией СК 5/6, СК 8/18, виментина, EGFR, NGFR, ламинина, с-KIT, p63, нестина, кавеолина-1, остеонектина и пр. [236]. В подавляющем большинстве случаев базальноподобный РМЖ характеризуется отсутствием рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и сверхэкспрессии HER2; в то же время подобный иммуногистохимический статус встречается не всегда. По иммуногистохимическим характеристикам базальноподобный подтип схож с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ [228, 263]. К молекулярным особенностям этого подтипа относятся высокая скорость распространения, частые мутации *p53*, нарушение репарации ДНК через дисфункцию *BRCA1*. Turner N. et al. выявили в базальноподобном типе снижение экспрессии мРНК гена *BRCA1* и повышение экспрессии ID4 в результате дисфункции *BRCA1* [336]. Это свидетельствует о том, что спорадическая форма РМЖ из базальных клеток имеет дефект в гомологичной рекомбинации и может быть чувствительна к тем же лекарственным препаратам, что и НРМЖ [319].

Для здоровых женщин и больных злокачественными опухолями молочных желез со случаями РМЖ и/или РЯ у кровных родственников требуются индивидуальные методы диагностики и лечения. Учитывая преобладание НРМЖ в более

молодой возрастной когорте, когда высокая плотность ткани молочной железы снижает информативность маммографии, магнитно-резонансная томография с контрастированием становится наиболее специфичным методом ранней диагностики заболевания [287, 348]. Первичная профилактика у носителей герминальных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* заслуживает большого внимания с учетом патоморфологических и клинических особенностей *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, который в 50–80 % случаев представлен трижды негативным биологическим подтипом. Максимальное снижение онкологических рисков носителям мутаций обеспечивают профилактические хирургические вмешательства, включающие в себя двустороннюю мастэктомию, контралатеральную мастэктомию, а также лапароскопическое двустороннее удаление придатков матки [109, 180, 181, 225, 229].

Выбор метода хирургического лечения РМЖ у носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* базируются на тех же параметрах, что и СРМЖ, при учете более высокого риска развития контралатерального РМЖ и РЯ [109]. До настоящего времени существуют противоречивые данные относительно риска развития ипсилатеральных рецидивов после органосохраняющей операции у больных НРМЖ. В работе Robson M.E. et al. риск метакронного ипсилатерального рака после органосохраняющих операций не различался в группе больных с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* по сравнению с группой СРМЖ ( $p = 0,68$ ). Кроме того, авторы пришли к выводу, что мутации *BRCA1*, *BRCA2* не связаны со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах [278].

Что касается проведения системной цитотоксической системной терапии в неоадьювантном режиме, то ближайшие результаты характеризуются высокой частотой объективных клинических ответов опухолей с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями [59, 60, 177, 261]. Эффективность лечения определяется повышением чувствительности опухолевых клеток с дисфункцией в генах репарации ДНК – прежде всего к алкилирующим агентам и лучевой терапии [22, 99, 262]. В работе Delaloge S. et al. был выполнен ретроспективный анализ лечения местнораспрост-

раненного РМЖ у 15 больных с мутацией в гене *BRCA1* и у 5 больных с мутацией в гене *BRCA2*. Все пациенты получали схему АС (доксорубицин, циклофосфамид). Общий объективный ответ (OR) был получен в 100 % в группе больных с мутацией *BRCA1*, в 80 % – с мутацией *BRCA2*. Полного патоморфологического регресса (pCR) удалось достичь в 53 % *BRCA1*-ассоциированного РМЖ и ни в одном случае – при мутации в гене *BRCA2*. Авторы пришли к выводу, что опухоли с мутацией *BRCA1* более чувствительны к химиотерапии по сравнению с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ [100]. Petit et al. также представили преимущество антрациклинсодержащей химиотерапии у больных *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ по сравнению со спорадическим ТНРМЖ [256].

На сегодняшний день как доклинические, так и клинические исследования указывают на то, что опухоли с дисфункцией *BRCA1* имеют нарушенный механизм восстановления двухцепочечного повреждения и чувствительны к химиотерапевтическим агентам, повреждающим ДНК, таким как препараты платины [21, 61, 162, 233]. В ряде современных работ, в частности, Byrski T. et al., отмечена высокая эффективность цисплатина в неоадьювантном режиме *BRCA1*-ассоциированного РМЖ [59, 61]. Связь дисфункции гена *BRCA1* и ТНРМЖ привела к организации и проведению многих исследований с включением цисплатина в неоадьювантном, адьювантном и лечебном режимах. И хотя эффективность подобных схем еще необходимо сравнить со стандартными вариантами антрациклин- и таксансодержащей терапии, препараты платины рассматриваются в качестве основного направления при выборе системного лечения ТНРМЖ и НРМЖ [60, 61, 162, 233, 245, 295]. Интересен тот факт, что экспрессия PARP может быть предиктором ответа на неоадьювантную химиотерапию в зависимости от фенотипа опухоли. Loibl L. et al. представлены результаты лечения 646 больных различными схемами неоадьювантной химиотерапии. Выявлена корреляция между экспрессией PARP и полным регрессом опухоли. Важно отметить, что авторы продемонстрировали связь между выраженной экспрессией PARP при трижды негативном подтипе и *BRCA*-ассоциированным РМЖ [219]. Это наблюдение послужило обосно-



ванием для дальнейших исследований, направленных на оценку экспрессии PARP в соответствии с фенотипом РМЖ [102, 166, 245, 246, 337]. В исследовании Isakoff F.J. et al. при использовании велипариба с темозоломидом объективный ответ был достигнут в 7 % случаев СРМЖ и в 58 % – *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ [166]. Dent R. et al. представили результаты применения паклитаксела в сочетании с ингибитором PARP – олапарибом у больных метастатическим ТНРМЖ. Высокая эффективность комбинированного лечения по сравнению с химиотерапией (70 % против 30 %) потребовала сопутствующей терапии стимуляторами гемопоэза в 58 % случаях [102].

С клинической точки зрения представляет интерес определить влияние мутаций в генах репарации ДНК на прогноз и чувствительность к системному лечению у больных НРМЖ и ТНРМЖ. Высокая вероятность общего объективного ответа и, как следствие, возможность выполнения органосохраняющей операции является весьма впечатляющим и важным доводом для проведения неoadъювантной химиотерапии у больных НРМЖ. Таким образом, актуальным остается определение тактических путей оптимизации лечения НРМЖ. Необходимо выяснить, имеется ли корреляция между мутациями в генах наследственного рака (*BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*), ближайшими и отдаленными результатами лечения. Предполагается, что интеграция знаний о молекулярно-генетических особенностях опухоли в практическую деятельность с учетом клинических и биологических характеристик позволит персонализировать лечение больных РМЖ.

### **Цель исследования**

Оптимизация лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического РМЖ.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ клинических и наследственных характеристик РМЖ в зависимости от мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*.

2. Выполнить сравнительную оценку ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии у больных НРМЖ с мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*.

3. Определить значение предсказывающих и прогностических факторов при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном РМЖ.

4. Провести сравнительную оценку ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии трижды негативного и люминального А подтипов в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ.

5. Выполнить сравнительный анализ отдаленных результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости) после адъювантной химиотерапии больных трижды негативным и люминальным А подтипами в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ.

### **Научная новизна работы**

Впервые на большом клиническом материале НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, включающем первичные сведения о 823 больных с 1998 по 2010 гг., проведено ретроспективное и, частично, проспективное исследование клинического течения, прогноза, непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РМЖ с мутациями в генах наследственного рака – *BLM*, *CHEK2*, *BRCA1*, проведен сравнительный анализ с группой СРМЖ.

### **Практическая значимость исследования**

1. Комплексная оценка стандартных клинико-морфологических признаков (возраст, TNM-стадия, степень злокачественности (G)) и биологических особенностей опухоли (гормонально-рецепторный и HER2-статус) позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ.

2. Идентификация мутаций в генах репарации ДНК с учетом биологического подтипа позволит персонализировать выбор лечения больных РМЖ.

## Апробация работы

Результаты работы представлены и обсуждены на мультидисциплинарном форуме по диагностике и лечению рака молочной железы в г. Санкт-Петербурге (2013), заседаниях хирургического общества им. И. П. Пирогова (2013), 16-м международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014», I Ежегодном конгрессе РООМ «Современная диагностика и лечение рака молочной железы (РМЖ). Внедрение в практическую медицину современных клинических рекомендаций по лечению РМЖ» (2014).

## Положения, выносимые на защиту

1. Клинические характеристики НРМЖ определяются «founder-мутациями» в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*.
2. Наличие мутаций в генах репарации ДНК увеличивает риск развития БРМЖ.
3. Стратификация в соответствии с биологическим подтипом и наличием герминальных мутаций *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM* позволяет индивидуализировать планирование терапии больных РМЖ.
4. У больных ТНРМЖ мутация *BRCA1* 5382insC является маркером высокой чувствительности к неоадьювантной химиотерапии.
5. У больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ проведение адьювантной химиотерапии улучшает отдаленные показатели выживаемости.
6. Таксан- и антрациклинсодержащая адьювантная химиотерапия улучшает показатели 5-летней общей выживаемости у больных спорадическим ТНРМЖ.
7. При люминальном А подтипе РМЖ адьювантная гормонотерапия эффективнее химиотерапии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты работы используются в практической деятельности онкологического и хирургического отделений НИИ хирургии и неотложной помощи ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», в учебном процессе и научной работе кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ и кафедры онкологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, проведена оценка экспериментальных молекулярно-генетических исследований и данных медицинской документации. Автором лично разработан дизайн исследования. Приведенные клинические данные проанализированы диссертантом самостоятельно. Обоснование выводов и практических рекомендаций выполнено автором лично. Доля автора в накоплении информации – 90 %, в обобщении и анализе материала – 100 %, в математически-статистической обработке – 100 %.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 18 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 237 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методов исследования, 5 глав – результатов собственного исследования, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 359 источников, включая 338 зарубежных. Работа содержит 56 таблиц и 33 рисунка.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

РМЖ является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин во всем мире. В России РМЖ в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями составляет 20,7 % [2]. Количество больных РМЖ, состоящих на учете у онколога в 2000 году в г. Санкт-Петербурге, составило 20192, в 2005 году – 22816, в 2009 году – 25134. Индекс накопления больных РМЖ на 2009 год равнялся 12,7 [10]. Показатель смертности от РМЖ на 2012 год в России составил 16,7 % [2]. Лидирующая позиция РМЖ сохраняется и в структуре первичной инвалидности – 40,2 на 100 первичных больных [10].

Иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики определяют различие биологических подтипов РМЖ, отличающихся по прогнозу и показателям продолжительности жизни [129, 158, 193, 260, 309, 356]. В настоящее время установлено, что РМЖ является гетерогенным заболеванием с разнообразием фенотипических форм, одной из которых является НРМЖ, характеризующийся наличием мутаций в генах репарации ДНК (табл. 1.1.1). *BRCA1* и *BRCA2* являются высокопенетрантными генами предрасположенности к РМЖ, в то время как мутации генов *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* и *PALB2* обуславливают средний риск возникновения РМЖ. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить другие варианты, часто ассоциированные с низкой пенетрантностью к РМЖ [354]. Тем не менее, 60–70 % случаев генетической предрасположенности к РМЖ остаются необъясненными [323, 343]. Гены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют ядерные белки, участвующие в регуляции репарации повреждений ДНК и размножения клеток. В интактном состоянии гены *BRCA1* и *BRCA2* выступают в качестве супрессора опухоли и обеспечивают целостность генома [221]. Кроме того, белковый продукт гена *BRCA1* воздействует на транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая таким образом избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов [3].

Таблица 1.1.1

## Гены предрасположенности к раку молочной железы

Пенетрантность	Увеличение риска	Гены
Высокопенетрантные	В 5–20 раз	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11, LKB1, PTEN, BLM</i>
Среднепенетрантные	В 1,5–5 раза	<i>CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM</i>
Низкопенетрантные	В 0,7–1,5 раза	<i>FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1</i>

Встречаемость мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* составляет от 1/800 до 1/1000 [109]. На сегодняшний день с мутациями в генах репарации ДНК ассоциируется риск развития не только РМЖ, РЯ, но и рака предстательной железы (РПЖ), кишки, гортани, кожи, шейки матки и эндометрия [175, 199]. Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* высок и составляет 67–87 % [6, 85, 20, 110]. Мутации в гене *BRCA1* в 45 % случаев являются причиной возникновения НРМЖ и в 90 % случаев ответственны за развитие синдрома «РМЖ+РЯ» (т.н. «breast – ovarian cancer» syndrome). Риск развития рака во второй молочной железе у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ на протяжении жизни составляет 40–60 %, тогда как РЯ – 15–45 %. Повреждение гена *BRCA1* также увеличивает риск развития рака шейки и тела матки, рака поджелудочной железы, толстой кишки [20, 225]. Мутации в гене *BRCA2* (13q12.3) ответственны за 35 % случаев НРМЖ, 28 % случаев РЯ, кроме того, ассоциированы с РМЖ у мужчин с частотой развития 6–7 %, а также с синдромом «РМЖ+РЯ», раком желудка, желчного пузыря, меланомой, раком предстательной и поджелудочной железы [20, 24, 108, 145].

Распространенность мутации *BRCA1* и *BRCA2* в соматической клетке существенно варьируется в зависимости от этнической группы и в соответствии с географическим местоположением [167]. Следует оговориться, что наличие мутации

в соматической клетке самостоятельно не приведет к развитию опухоли без соответствующих факторов риска: ранний возраст наступления менархе, первые поздние роды, 2 и более аборт, непродолжительная лактация или ее отсутствие. НРМЖ ассоциируется с наличием герминальной мутации в генах-супрессорах, в связи с чем, роль факторов риска при данной форме незначительна [4, 328]. Кроме того, выделяют «семейный» РМЖ, который характеризуется кумуляцией случаев РМЖ, РЯ в семье при отсутствии мутаций в генах наследственного рака [4].

### **1.1. Гены наследственного рака молочной железы**

Удельный вес мутаций в генах *BRCA1,2* среди больных РМЖ и РЯ – без учета семейного онкологического анамнеза – составляет от 1 до 7 % для *BRCA1* и до 3 % для *BRCA2*. Относительный риск РМЖ у мужчин возрастает при наличии герминальных мутаций, особенно среди носителей мутации *BRCA2* (6 %). Кроме того, у носителей мутации *BRCA2* отмечается повышение риска РПЖ, особенно, в группе лиц старше 65 лет. Таким образом, основываясь на обобщенных данных, представленных на ESMO, к 70 годам риск развития РМЖ у носителей мутации *BRCA1* составляет 65 %, риск развития РЯ – 39 %, среди носителей мутации *BRCA2* – 45 % и 11 % соответственно [109].

#### **1.1.1. Высокопенетрантные гены наследственного рака молочной железы**

Ген *BRCA1* был картирован в 1990 году в локусе хромосомы 17q21 и представлен 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами, соединенными интронами от 0,4 до 9,2 тыс. пар нуклеотидов. *BRCA1* занимает 100 Кб геномной ДНК, отвечает за синтез белка из 1863 аминокислот. Кодирующая последовательность в гене распределена неравномерно: 11-й экзон кодирует 60 % пептидной цепи и отвечает за взаимодействие с *RAD51*, который также участвует в репарации ДНК. Наличие повторяющихся фрагментов в генах *BRCA* (47 % в *BRCA1* и 42 % в *BRCA2*, преимущественно представлено за счет Alu-повторов), является наиболее вероятной причиной геномной нестабильности [5, 349]. В 1996 году был выделен второй ген, также ответственный за высокий риск РМЖ, – *BRCA2*, локализованный в ло-

кусе хромосомы 13q12 [5, 33, 145]. Данный ген состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов. Мутация *BRCA2* 6174delT, связанная с делецией нуклеотида тимина, является одной из наиболее распространенных при НРМЖ.

Тем не менее увеличивают риск РМЖ далеко не все аллельные полиморфизмы *BRCA1* – к одним из высокопенетрантных генетических нарушений относится мутация домена BRCT и RING-finger [20, 316]. В составе белка идентифицировано несколько доменов связывания, один из которых – связывающий RING-finger домен, локализованный на N-конце пептида, необходимый для белковых взаимодействий, включая связь с *BARD1* (*BRCA*-associated RING-domain protein) и убиквитиновой гидролазой *BAP1* (*BRCA*-associated protein). На C-конце локализован домен BRCT, ответственный за активацию транскрипции, напрямую воздействующий с полимеразой II; мутация в домене BRCT приводит к синтезу мутантного белка, неспособного активировать транскрипцию [127, 226, 237].

Продукт синтеза гена *BRCA1* участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, а также контролирует стабильность генома в целом за счет участия в экспрессии комплекса белков *BASC* (*BRCA1*-associated genome surveillance complex) [309, 310]. Гены путем взаимодействия с белками хроматина и транскрипционными факторами регулируют транскрипцию и отвечают за деление клетки. Более того, имеются данные о супрессорной функции генов *BASC* в метастатической и инвазивной клеточной активности не только *BRCA*-ассоциированного, но и СРМЖ. При снижении экспрессии гена *BRCA1* наблюдаются высокая частота анеуплоидий, амплификаций и хромосомных аномалий, на фоне которых снижается резистентность к мутационным генотоксическим агентам. Более новые функции генов наследственной предрасположенности к РМЖ обнаружены в ходе молекулярного анализа, а именно – идентифицирована роль *BRCA* в антиоксидантной цитопротекции посредством активации некоторых генов, кодирующих такие ферменты, как глутатион-S-трансфераза и оксидоредуктаза. Непосредственным механизмом регуляции цитопротективного эффекта является запуск геном *BRCA1* ядерного белка Nrf2, который регулирует синтез



антиоксидантных генов. Кроме того, при оксидантном кризе *in vitro* *BRCA1* стабилизирует внутриклеточный статус глутатиона, увеличивая соотношение его восстановленной и окисленной форм. Другая функция *BRCA1* заключается в непосредственном участии в экспрессии эстроген-стимулирующих генов за счет прямого связывания с эстрогеном и эстрогеновым рецептором. Как следствие, при отсутствии мутаций в генах НРМЖ концентрация первых сохраняется в пределах нормы, что клинически проявляется контролируемой пролиферацией эпителия протоков молочной железы [3, 262]. Известно, что рецепторы эстрогенов имеют 2 домена – AF1 и AF2, активность первого является стабильной и не зависит от уровня эстрогенов, тогда как активность домена AF2, располагающегося на С-конце гена (связывающегося с рецептором), определяется их концентрацией. В норме *BRCA1* ингибирует активность AF2 в эстрогеновых рецепторах как в эстрогензависимых, так и в «гормоно-негативных» опухолях напрямую и с помощью белка p300. Аналогичный механизм действия *BRCA1*, вне зависимости от уровня андрогеновых рецепторов, отмечен при РПЖ.

Мутантный ген *BRCA1* и его белок не имеют способности в полной мере связываться с эстрогеновым комплексом и, как следствие, контролировать и «сдерживать» синтез эстрогенстимулирующих генов. Предполагается, что данный механизм «выключения» гена-супрессора *BRCA1* в результате его мутации и утраты контроля над эстрогеновыми рецепторами лежит в основе развития опухолей в гормонозависимых тканях, что представлено на рис. 1.1.1. При низких концентрациях или полном отсутствии эстрогенов «мутантный» *BRCA1* не способен угнетать транскрипцию, что в конечном итоге ведет к гиперэкспрессии эстрогенчувствительных генов – ERα. Подобный феномен выявили в фибробластах, где при наличии мутантного *BRCA1* в условиях низкой концентрации эстрогенов происходит «самопроизвольная» активация ERα. Таким образом, при мутации в гене *BRCA1* вне зависимости от уровня эстрогенов происходит активная транскрипция эстрогеновых генов и, как следствие, бурная пролиферация клеток эпителия молочной железы [3].

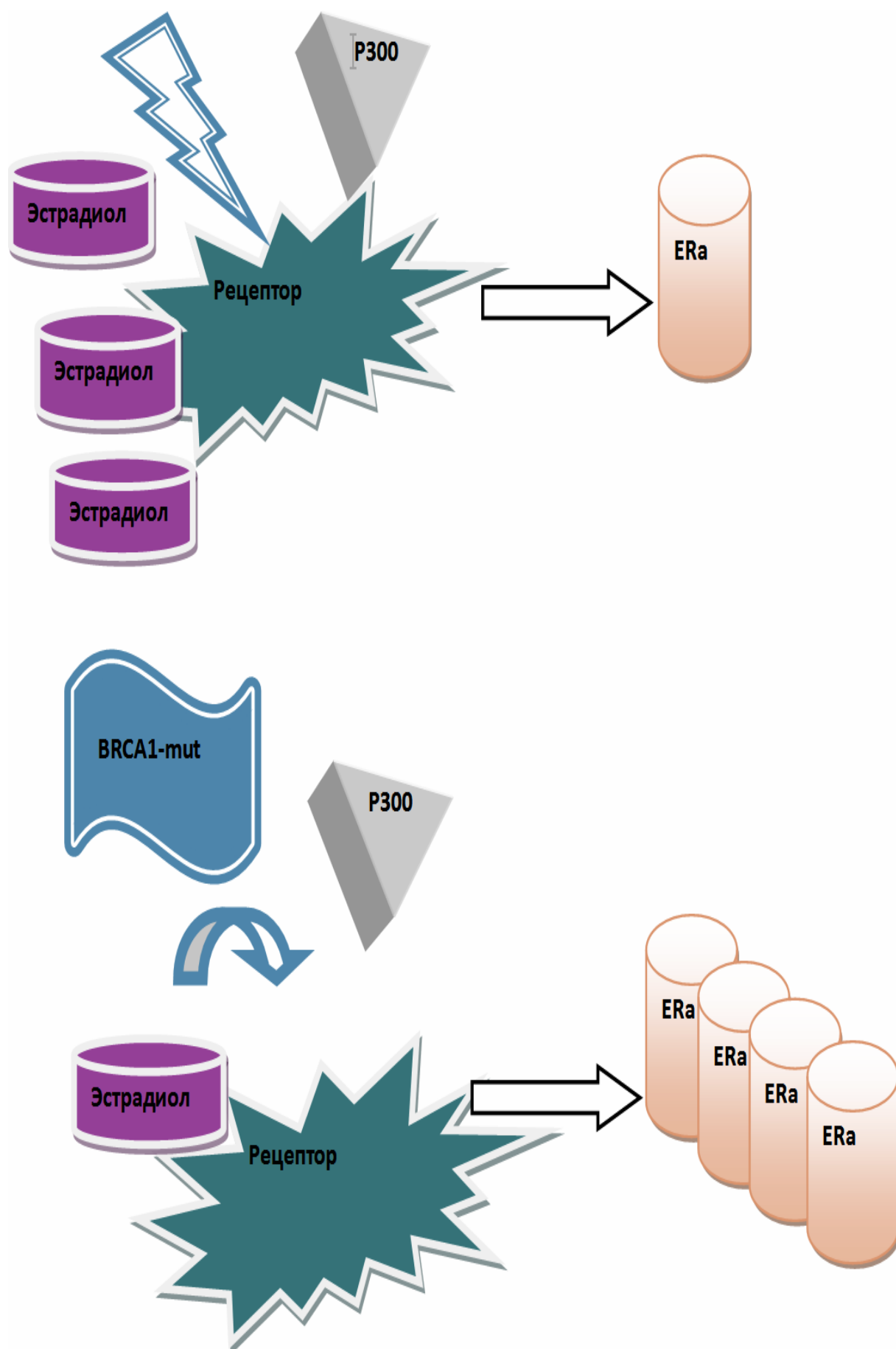


Рис. 1.1.1. Транскрипционная активность *BRCA1* в норме (ингибирование)

Как известно, *BRCA1*-ассоциированный РМЖ чаще всего является трижды негативным, что объясняется влиянием гена на этап созревания и дифференцировки стволовой клетки, а именно воздействием на трансформацию ERα [71, 97]. При мутации *BRCA1* стволовые клетки не дифференцируются в эстрогензависимые клетки, что проявляется в резком снижении уровня последних в культурной среде [20, 285]. Таким образом, еще к одной функции гена *BRCA1* следует причислить регулирование дифференцировки стволовой клетки в эстрогензависимую, что подтвердилось *in vivo* по высокому уровню экспрессии эмбрионального маркера и низкому уровню рецепторов эстрогенов в условиях блокирования *BRCA1* матричной РНК [72].

#### *Мутации генов BRCA1 и BRCA2*

В гене *BRCA1* обнаружено около 1500 различных мутаций, в гене *BRCA2* их насчитывается до 1850, однако наибольшая доля наследуемых форм РМЖ и/или РЯ связана с мутациями в гене *BRCA1* [6, 20]. Наиболее распространенными мутациями в гене *BRCA1* являются *BRCA1* 5382insC, *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 4153delA. К более частым диагностируемым мутациям в гене *BRCA2* относятся 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT [6, 253]. Специфические этнические мутации подробно описаны в семьях евреев-ашкенази и представлены в табл. 1.1.2. [20, 40, 174, 253].

Таблица 1.1.2

#### Мутации генов *BRCA1*, *BRCA2* среди евреев-ашкенази

Ген	Мутация	Заболеваемость
<i>BRCA1</i>	185delAG	16 % РМЖ 39 % синдром «РМЖ+РЯ»
<i>BRCA2</i>	6174delT	8 % РМЖ 8 % РЯ

Частота встречаемости мутаций у больных РМЖ и/или РЯ, безотносительно наличия признаков наследственного рака (семейного онкологического анамнеза, молодого возраста возникновения заболевания, первично-множественных опухолей), менее 7 % при *BRCA1* и менее 3 % при *BRCA2*. В табл. 1.1.3 представлены наиболее часто встречающиеся мутации генов *BRCA* в странах Европы [20, 40]. Мутации *BRCA1* среди жителей нашей страны представлены в основном 5 вариантами, из которых *BRCA1* 5382insC характеризуется укорочением белка в результате мутации сдвига рамки считывания, вставки цитозина и составляет 80 % мутаций в гене *BRCA1* и 60 % – в генах *BRCA1* и *BRCA2* [7, 9, 20].

Таблица 1.1.3

Распространенность мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*  
среди жителей Европы

Мутация	Страна
<i>BRCA1</i> 5083del19	Италия
<i>BRCA1</i> 3171ins5	Швеция
<i>BRCA1</i> 2804delAA	Нидерланды
<i>BRCA2</i> 995del5	Исландия
<i>BRCA2</i> 8765delAG	Италия

Тем не менее большинство случаев семейного РМЖ и РЯ невозможно объяснить вышеперечисленными мутациями, генными полиморфизмами, в соответствии с чем в настоящее время активно изучаются возможные вариации дефектов в других генах, контролирующих клеточный цикл [20, 221, 223]. Проводятся многочисленные исследования по изучению влияния частых низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов и миссенс-мутаций различных генов на риск развития злокачественных опухолей [69, 190, 243, 251]. Наиболее значимыми представляются аллельные варианты в генах, регулирующих клеточный цикл, вовлеченных в метаболизм стероидных гормонов и выполняющих сигнализирующую о повреждении ДНК

функцию [15, 20, 220, 254]. По данным последних исследований, выполненных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с МГНЦ РАМН, обнаружено, что наличие в *BRCA2* гомозиготного варианта Н372Н среди больных семейным РМЖ встречается в два раза чаще, нежели в контрольной группе. Гомозиготный вариант сопровождается увеличением риска развития РЯ, рака грудной железы у мужчин до 60 лет [20, 157, 251]. Среди молодых женщин Европы и Австралии мутация гомозиготного варианта Н372Н в *BRCA2* на 30 % повышает риск развития РМЖ и РЯ [20, 157, 305, 310, 358]. По данным К.В. Сытенковой, мутация *BRCA2*-203 G/A (rs1799943) определяет повышение риска развития РМЖ и РЯ [20].

На сегодняшний день нам известны лишь некоторые гены, ответственные за стабильность генома, экспрессия которых меняется в зависимости от нормального функционирования генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2*. Одним из наиболее известных генов, на активность которого влияют белки *BRCA1* является специфический регулятор транскрипции – ген-супрессор p53, опосредованно активизирующий синтез p21 и МДМ2. Очевидным является участие «мутантного» p53 в развитии НРМЖ у женщин молодого возраста, в то время как у лиц постменопаузального возраста при мутации p53 возрастает риск развития злокачественной опухоли за счет накопления «старых» клеток, апоптоз которых нарушен [272]. В гене p53 обнаружено 86 полиморфизмов, ассоциированными с РМЖ являются SNP-Ex4+119 G>C (Arg72Pro, rs1042522) с заменой аргинина на пролин в 72-м кодоне 4-го экзона. В результате данной замены синтезируется 2 формы: p53Arg и p53Pro в 72-м кодоне, ответственные за апоптоз. В соответствии с результатами исследований Denisov E.V. et al., полиморфизм Arg72Pro гена p53 характеризуется низкой степенью злокачественности, наиболее благоприятным течением и прогнозом [94]. Однако по данным Costa S.C. et al. вт. выявлено, что p53Arg отличается значительной геномной нестабильностью, но активнее запускает апоптоз; при полиморфизме Arg72Pro гена p53 отмечаются чаще метастазы в регионарные лимфатические узлы, характерным является низкий показатель общей и безрецидивной выживаемости [86]. В России, согласно данным Н.И.

Поспеховой, мутации в гене p53 (представлены R72P и P72P) взаимосвязанны с *BRCA1* (C61G)-ассоциированным РМЖ [14].

Однозначно, что значительная часть больных РМЖ в семьях с высоким числом злокачественных опухолей имеет мутации в генах различной степени пенетрантности, не идентифицированных на сегодняшний день. Кроме всего прочего, нельзя исключать и взаимодействие генов средней и низкой пенетрантности, что может быть справедливо в половине случаев наследственного и 20 % всех случаев спорадического РМЖ [75]. При отсутствии дефектов генов репарации ДНК у здоровых женщин, в семье которых диагностированы мутации, генетический тест считается неинформативным, и полностью исключать генетически детерминированный характер заболевания не представляется возможным. В подобном случае рассчитывается вероятный риск возникновения опухоли на основе историй болезни семьи (генеалогического анализа). Существует высокий «пожизненный риск» РМЖ и РЯ, достигающий 30 % на протяжении всей жизни в результате наследования неизвестных на сегодняшний день мутаций. Использование соответствующих моделей расчета и соблюдение последующих профилактических мер (за исключением хирургических операций) позволяет снизить «пожизненный риск» развития злокачественных опухолей до 20 % [167].

### *Мутация гена RAD51*

Герминальные мутации в гене-супрессоре *RAD51*, участвующем наряду с *BRCA1* и *BRCA2* в репарации ДНК, определяют высокую предрасположенность к РМЖ и РЯ (табл. 1.1.1). Мутация в гене *RAD51* встречается в 1,5–4 % от всех семей, предрасположенных к РМЖ и РЯ [205]. Meindl A. et al. при исследовании 1100 немецких семей с гинекологическими злокачественными новообразованиями и 480 – с синдромом «РМЖ+РЯ» в 1,3 % случаев заболевания обнаружили мутацию *RAD51*. Авторы отметили отсутствие мутации *RAD51* в контрольной группе, состоящей из 2912 здоровых семей. К встречающимся мутациям в гене *RAD51* были отнесены следующие варианты: сдвиг рамки считывания, сплайт-сайт и миссенс-мутации. Полученные результаты являются первым

однозначным свидетельством высокой пенетрантности мутаций в гене *RAD51*, который играет важную роль в репарации ДНК [224]. Предварительные исследования, выполненные в Испании, подтверждают, что *RAD51* является одним из высокопенетрантных генов РМЖ и так же, как и *BRCA*-ассоциированный, встречается в более раннем возрасте. Риск развития РМЖ на протяжении жизни у женщин с мутацией в гене *RAD51* варьируется от 60 до 80 %, РЯ – от 20 до 40 % [95]. Мутации *RAD51* встречаются редко, и полученные данные о высокой пенетрантности требуют подтверждения, в связи с чем молекулярно-генетический анализ данного гена в настоящее время не предлагается как часть рутинной диагностики НРМЖ. Тем не менее Consortium Center Germany проводит молекулярно-генетический анализ гена *RAD51* при наличии семейного онкологического анамнеза (случаи РМЖ и/или РЯ) и отрицательном тесте на наличие мутаций в *BRCA1*, *BRCA2* [225].

#### *Мутация гена RAP80*

Особое внимание в последнее время уделяется гену *RAP80*, участвующему в репарации ДНК в партнерстве с *BRCA1*. Предполагается, что основная функция *RAP80* заключается в поиске поврежденного участка ДНК. В ходе исследований выявлено, что «мутантные» белки гена *BRCA1* не комплементарны *RAP80*, что, в свою очередь, не позволяет гену *BRCA1* распознать повреждение в ДНК. Активно проводятся исследования, направленные на поиск путей применения комплементарных белков к «мутантным» *BRCA1*, подобных *RAP80*, что, возможно, будет способствовать повышению чувствительности к цитотоксической системной терапии [225].

#### *Мутация гена MERIT40*

*MERIT40*, ранее неизвестный белок, выявлен при выделении *BRCA1-RAP80* комплекса из человеческих клеток [225]. *MERIT40* не только привлекает *BRCA1* и *RAP80* к местам повреждения ДНК, но также служит молекулярным каркасом для *BRCA1-RAP80* комплекса [252]. Без *MERIT40* комплекс *BRCA1-RAP80* деградирует, блокируя *BRCA1* доступ к сайтам повреждения ДНК [81]. Выявление мутаций

*MERIT40* у больных РМЖ позволит полностью идентифицировать механизм взаимодействия генов в комплексе *BRCA1-RAP80-MERIT40*.

### *Мутация гена BLM*

Белок гена *BLM* является представителем RecQDExHbox-содержащих ДНК-хеликаз. RecQ-хеликазы играют одну из ключевых ролей в поддержании стабильности генома и взаимодействуют с *BRCA1*. Мутации в аллелях RecQ-хеликаз (*WRN* и *BLM*) приводят к редким аутосомно-рецессивным заболеваниям – синдрому Вернера и Блума. Синдром Блума характеризуется задержкой роста, иммунодефицитом, а также предрасположенностью к злокачественным опухолям. Мутации, вызывающие развитие синдрома Блума, связаны либо с делецией, либо с изменением структуры гена, в результате чего не происходит контроль и ликвидация дефектных рекомбинаций ДНК [95, 288]. За развитие одной из форм РМЖ в 1–1,2 % ответственна мутация *BLM* c.1642C>T(Q548X). Наследование гетерозиготной мутации *BLM* характеризуется повышением риска РМЖ в 6 раз и встречается в славянской популяции [288]. *BLM* непосредственно взаимодействует с *RAD51*, участвует в гомологичной рекомбинации: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) (rs2380165) в *BLM* и два (rs2412546 и rs4417527) в *RAD51* обуславливают высокий риск РМЖ. Комбинация из пяти полиморфизмов в *RAD51* обуславливают высокий риск РМЖ ( $p < 0,05$ ). Интересно, что не только SNP в интронах *BLM*, но и взаимодействие с SNP в *RAD51* определяют риск развития РМЖ. В исследовании, выполненном в Китае, было выявлено, что мутации *WRN* (Leu1074Phe), *BLM* (Met298Thr) и *BRCA1* (Pro871Leu) обуславливают высокий риск развития РМЖ. Обнаружено, что мутация *WRN* (Leu1074Phe) была связана с увеличением риска РМЖ в 1,36 раза ( $OR = 1,36$ , 95 % CI = 1,06 – 1,74). Кроме того, выявлена корреляция между наличием мутации *WRN* (Leu1074Phe) и возрастом начала менархе ( $P$  (INT) = 0,02). Женщины с Phe генотипом и ранним началом менархе имели 3,58-кратное увеличение риска развития РМЖ ( $OR = 3,58$ , 95 % CI = 2,54 – 5,05). Тем не менее, авторами не были найдены значимые полиморфизмы в генах *BRCA1* и *BLM*, а также механизм взаимодействия между *WRN*, *BLM* и *BRCA1*, увеличивающие риск РМЖ в китайской популяции [344]. В настоящее время активно проводятся работы, посвященные изучению механизмов взаимодействия *FANCI* и *BLM* [291].



### 1.1.2. Гены средней и низкой пенетрантности

К генам репарации ДНК со средней пенетрантностью относятся *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* и *PALB2* [115, 267, 340].

#### Мутация гена *CHEK2*

Ген репарации ДНК – *CHEK2* – локализован на длинном плече 22 хромосомы (22q12.1), содержит 14 экзонов и занимает 50 кб ДНК. Продукт экспрессии гена *CHEK2* активизируется в ответ на повреждение (двунитевые разрывы) ДНК, что ведет к апоптозу, остановке клеточного цикла. При мутации *CHEK2* 1100delC экспрессия киназы либо нарушена, либо снижена. Мутация *CHEK2* I157T приводит к синтезу дефектного белка из аминокислот на мРНК, неспособного к фосфорилированию *CDC25A* и *BRCA1*. Дефект *CHEK2* IVS2+1G>A (более типичный для славянской популяции) в результате стоп-кодона приводит к формированию укороченного и, соответственно, функционально неактивного белка. Мутации в гене *CHEK2* увеличивают риск развития РМЖ в 2–3 раза и до 5 раз на фоне семейного онкологического анамнеза [70]. Это подтверждает гипотезу, что пенетрантность *CHEK2*-мутаций в семьях высокого риска модифицируется другими генетическими нарушениями и/или факторами внешней среды [58]. Дефекты в гене *CHEK2* встречаются в 4 % всех случаев НРМЖ, половина из них вызвана определенной «founder»-мутацией с.1100delC [223, 242]. Отмечено, что в группе носителей мутации *CHEK2* 1100delC повышается риск развития РМЖ после ионизирующей радиации [222, 242, 332, 326]. Мутация *CHEK2* 1100delC увеличивает риск РМЖ в 2–3 раза у женщин и в 10 раз у мужчин. По результатам крупного исследования, проведенного в Польше, было установлено повышение риска рака щитовидной железы, РПЖ, толстой кишки и почки у носителей 3 мутаций *CHEK2* с.1100delC, с.319+1G>A(IVS2+1G>A) и p.Ile157Thr (NM\_007194.3) [87].

Таким образом, при мутации средней пенетрантности агрегация случаев онкологических заболеваний в молодом возрасте у кровных родственников также позволяет предположить высокую вероятность развития РМЖ в последующем поколении. При оценке клинических параметров у больных с мутацией *CHEK2* по

сравнению с контрольной группой, по результатам исследования Kilpivaara O. et al., чаще встречался БРМЖ, размер первичной опухоли в молочной железе был больше 5 см (чаще встречалась категория Т3-4), опухоль представлена, в большинстве случаев, низкодифференцированным раком. Авторами не выявлено корреляций мутации *CHEK2* с уровнем ЭР, ПР, pN и показателями общей выживаемости [182].

### *Мутация гена PALB2*

Встречаемость в Германии и Англии мутации в среднепенетрантном гене *PALB2* составляет около 1 % [267]. В соответствии с наследственной многофакториальной теорией, базирующейся на основе взаимодействия между несколькими генами низкой, средней пенетрантности и внешними факторами окружающей среды, был проведен корреляционный анализ с целью обнаружения новых мутаций внутри генома. Некоторые варианты мутаций с низким риском предрасположенности к развитию РМЖ располагаются в пределах интронов генов *FGFR2*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *LSP1* (2q35, 6q22.33, 8q24) [148, 286]. Риски, связанные с этими вариантами, являются очень низкими и составляют от 1,1 до 1,3, однако частота их встречаемости в гетерозиготном состоянии достаточно высокая. Например, среди немецкого населения, имеющего мутацию в гене *FGFR*, относительный риск РМЖ составляет не более 1,2 [225].

Низкопенетрантные мутации в генах *FGFR2*, *TOX3* и *LSP1* также имеют большое влияние на риск развития злокачественных опухолей в семьях с высоким риском РМЖ и РЯ по сравнению с контрольной группой (без семейного онкологического анамнеза), что еще раз свидетельствует о многофакторности наследования геномных повреждений [148, 225].

### *Мутация гена FANCI*

Наследуемые мутации в аллелях *FANCI*, подобные *PALB2* и *BRCA2*, обладают пенетрантностью к РМЖ и характеризуются крайне высокой чувствительностью к агентам, вызывающим нарушение репарации ДНК [115]. Наиболее рас-

пространенная герминальная мутация гена *FANCI* – R798х, встречающаяся при БРМЖ и анемии Фанкони. Ген *FANCI* взаимодействует с BRCA1-BRCT, участвуя в репарации ДНК. При отсутствии *FANCI* или нарушении его взаимодействия с *BRCA1* возникают дефекты в нескольких локусах ДНК. Потеря *FANCI* сродства к *BRCA1* повысит геномную нестабильность не только за счет редуцирования репарации, но и благодаря обширному повреждению ДНК. Таким образом, геномная нестабильность в результате мутации *FANCI* клинически значима [286, 324].

По мере увеличения числа клинически значимых мутаций *FANCI* и куммуляции случаев РМЖ с повреждением исследуемого гена мы сможем выделить значимые патогенетические особенности генетически детерминированных форм РМЖ, подобных *BRCA*-ассоциированным опухолям. Если это так, то больные *FANCI*-ассоциированным РМЖ смогут также извлечь выгоду из новых селективных методов лечения, направленных избирательно на восстановление репарации ДНК-дефектных опухолей без токсического воздействия на окружающие ткани [325].

Высказывается мнение о супрессорной функции *FANCI* в репарации ДНК, напрямую взаимодействующей с геном *BRCA* и гомологом XPD. В соответствии с этим у пациентов с ранней манифестацией РМЖ и случаями РМЖ в семье выявлены дискретные изменения в последовательностях Р47А и М299І в домене хеликазы *FANCI*. Делать утверждения о наследственном механизме передачи этих мутаций пока не представляется возможным в связи с малым числом наблюдений. Кроме того, в отличие от опухолей с «классическими» генами-супрессорами, в исследовании больные РМЖ были гетерозиготны по соответствующим герминальным мутациям *FANCI* [286, 338]. Таким образом, наличие злокачественной опухоли у этих пациентов, возможно, было связано с аутосомно-доминантным типом наследования мутации *FANCI*.

Совсем недавно выявленная герминальная мутация с.2992-2995delAAGA позволяет рассматривать *FANCI* в качестве гена-супрессора [267]. Стоит учесть, что риск развития РМЖ у женщин с мутацией в *FANCI* выше при наличии случаев

РМЖ у кровных родственников [286]. При скрининге мутаций *FANCI* в контрольной группе дефект гена не всегда определяет развитие РМЖ. Например, вариант Р47А приводит к нарушению синтеза и функций белка, но не является причиной или фактором риска развития РМЖ [338]. Подобное расхождение может отражать тот факт, что мутации низкой пенетрантности не соответствуют традиционной модели поведения генов предрасположенности к наследственному раку и нуждаются в дополнительных генах-модификаторах и/или вторичных мутациях [197].

В настоящее время для определенного числа семей с кумуляцией случаев РМЖ без мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* уже проводится скрининг мутации гена средней пенетрантности – *CHEK2*. В связи с чем существует ряд вопросов в отношении клинической значимости мутации *FANCI* и влияния других генов на его функции [70, 225].

#### *Мутация гена KRAS*

На сегодняшний день выделена герминальная мутация онкогена *KRAS* (rs61764370), ассоциированная с повышенным риском развития как РЯ, так и РМЖ [259, 273, 302]. Ассоциация РЯ с мутацией *KRAS* предполагается при отсутствии наиболее часто ассоциированных с РЯ мутаций (*BRCA1*, *BRCA2*) у пробанда с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, а также у больных ТНРМЖ в молодом возрасте со случаями РМЖ и/или РЯ у кровных родственников [255].

Easton D. et al. в рамках GWAS представили данные о значимости мутаций в локусах 12p11 (rs10771399), 12q24 (rs1292011) и 21q21 (rs2823093). Мутация Rs10771399 была связана с одинаковым риском развития как ЭР-позитивного, так и ЭР-негативного РМЖ, в то время как две другие – с ЭР-позитивным заболеванием [104].

Таким образом, мутации в генах низкой пенетрантности опосредованно повышают риск возникновения РМЖ или РЯ у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Например, фактический возраст возникновения заболевания у носителей

мутаций *BRCA2* зависит от мутации низкопенетрантного гена *FGFR2*, у носителей мутаций *BRCA1* частично определяется геном *MERT40* [148, 338]. В настоящее время крайне необходимы дальнейшие исследования синергического эффекта генов средней и низкой пенетрантности, которые приводят к клинически значимым увеличениям риска РМЖ и РЯ.

## 1.2. Диагностика наследственного рака молочной железы

Наиболее распространенным поводом для обращения к врачу-генетику является агрегация в семье случаев РМЖ и РЯ. В то же время вероятность развития заболевания в молодом возрасте у носителей герминальных мутаций приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции, что требует более пристального скрининга наследственной формы у больных РМЖ до 35–45 лет. Выявление мутаций с последующей диспансеризацией позволит предотвратить развитие заболевания у носителей и их кровных родственников [199].

Проведение молекулярно-генетического анализа мутаций в генах-супрессорах базируется на наличии одного или нескольких признаков НРМЖ:

- 1) три и более случаев РМЖ или РЯ в семейном анамнезе, при этом как минимум один из них – в возрасте до 50 лет;
- 2) два случая РМЖ у кровных родственников в возрасте до 40 лет;
- 3) РМЖ у мужчин среди кровных родственников и РЯ в раннем возрасте у женщины;
- 4) принадлежность к евреям-ашкенази и РМЖ в возрасте до 60 лет;
- 5) ранний возраст выявления РМЖ и синдром «РМЖ+РЯ» у одной больной [109].

Существуют модели расчета вероятного наличия мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Каждая модель обладает рядом уникальных особенностей, определяемых методами, объемом выборки и популяцией, использованными для ее создания. Parmigiani et al. предложили использовать модель расчета риска BRCAPRO, в основе которой лежит компьютерная Bayesian'ская вероятностная модель, исполь-

зующая семейную историю РМЖ и/или РЯ у родственников первого или второго порядка. К ключевым атрибутам относят: наличие мутации внутри популяции, возраст-специфическая пенетрантность, представленность потомков евреев-ашкенази в семье. Модель BRCAPRO часто обновляется и доступна в программах Cancer Gene [315].

Модель расчета Myriad II представляет собой подборку таблиц распространённости мутации в соответствии с этнической принадлежностью (например, еврей-ашкенази), возрастом начала заболевания РМЖ (до 50 лет, после 50 лет), наличием РЯ у больной и/или у родственников I-II степени родства. Система таблиц Myriad II базируется на данных тестов лаборатории Myriad Genetic [192]. К более редко используемым вероятностным моделям относятся Манчестерская система, оценка вероятности носительства мутации у больных РМЖ и РЯ (BOADICEA)<sup>TM</sup> и Tyrer-Cuzick.

В соответствии с рекомендациями ASCO принято тщательно подходить к выбору существующих моделей и их результатам, учитывая вероятные ограничения и вариации оценки риска носительства мутации у пробанда и членов его семьи. Отсутствие подобных моделей для большого количества синдромов предрасположенности к раку делает нецелесообразным и неудобным применение нумерологических порогов для осуществления генетического тестирования. ASCO рекомендует проведение генетической оценки с учетом сбора данных семейного анамнеза специалистами, имеющими опыт в сфере генетики, с целью определения показаний к проведению генетического тестирования и возможности возмещения его стоимости [109]. Таким образом, качественная и количественная оценка родословной должна производиться до вынесения рекомендаций о проведении генетического исследования при подозрении на наследственные формы рака [322].

Иногда генетический дефект выявляется без каких-либо онкологических заболеваний в семье, что связано с «gender-эффектом» – наличием мутаций низкой пенетрантности в *BRCA1* и *BRCA2*, встречающихся в 5 % случаев СРМЖ [225]. Популяционные исследования позволяют более точно определить пенетрантность му-

таций в генах-супрессорах для РМЖ и РЯ [31, 71]. В соответствии с Germany Consortium Hereditary Breast and Ovarian Cancer за 2011 г. 10 % эмпирическая вероятность наличия мутации является показанием для молекулярно-генетического тестирования, она высчитывается согласно наличию наследственных характеристик РМЖ и РЯ у индивида. Полученная эмпирическая величина наличия мутации контролируется выполнением недорогого молекулярно-генетического анализа методом ПЦР [225]. Если присутствует один или более из следующих признаков в истории семьи, необходимо рассматривать возможность наличия наследственной формы РМЖ, ассоциированной с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Согласно National Comprehensive Cancer Network (NCCN), оценка риска складывается из нижеследующих характеристик наследственного РМЖ [91]:

- 1) ранний возраст возникновения заболевания РМЖ (до 50 лет), включая протоковую карциному in situ (DCIS);
- 2) синхронный БРМЖ или РМЖ+РЯ (рак фаллопиевой трубы) первичный перитонеальный рак у одного больного или синхронный БРМЖ или РМЖ+РЯ (рак фаллопиевой трубы) первичный перитонеальный рак у кровных родственников пробанда;
- 3) принадлежность к популяции высокого риска (например, еврей-ашкенази);
- 4) кровные родственники с достоверно известным наличием мутации *BRCA1* или *BRCA2*;
- 5) случай РМЖ у мужчины в семейном анамнезе;
- 6) РЯ (рак фаллопиевой трубы) первичный перитонеальный рак в любом возрасте.

Несмотря на кажущуюся простоту критериев наследственного генеза, существуют факторы, которые могут привести к ошибочному снижению подозрения на наличие наследственной формы РМЖ:

- а) принадлежность к семье с небольшим количеством родственников первого и второго порядка женского пола, доживших до 45 лет и более. Возможна низ-

кая частота представленности числа злокачественных опухолей у женщин, несмотря на наличие мутации и семейной предрасположенности;

б) выполнение овариэктомии в молодом возрасте, что может снизить частоту как РМЖ, так и РЯ («замаскировать» наследственную предрасположенность);

в) приемные дети в семье;

г) популяции с высоким риском мутации *BRCA1* или *BRCA2* (напр., потомки евреев-ашкенази).

В связи с вышеперечисленными особенностями мы предлагаем проводить полное медико-генетическое исследование, включающее в первую очередь консультацию врача-генетика.

### ***Молекулярно-генетическое тестирование***

Во всех случаях генетическая экспертиза должна проводиться в соответствии с показаниями у взрослых людей (как правило, старше 25 лет) после проведения генетического консультирования и получения информированного согласия на анализ. Носителям мутации разъясняют необходимость генетического консультирования близких родственников. Существует несколько различных методик определения наличия мутаций, «золотым стандартом» является секвенирование ДНК. ДНК, полученная из клеток крови, используется в качестве шаблона, далее производится анализ кодирующих экзонов с расположенными по бокам интронами. Поскольку до 12 % представителей семей с высоким риском РМЖ и/или РЯ могут иметь крупное повреждение ДНК, рекомендуется использование специфических техник определения дупликаций или делеций одного и более экзонов, таких как мультиплексная лиганд-зависимая зондовая амплификация (MLPA) [109]. Анализ таргетных мутаций может быть специфичным по популяции и включать мутации, чаще обнаруживаемые в конкретных этнических группах. Сиквенс-анализ при комбинации с другими методами может обнаруживать как обычные, так и семейно-специфичные мутации *BRCA1* и *BRCA2*. Сиквенс-анализ или метод сканирования на мутации рекомендованы, когда нет данных о наличии мутации в семье, за исключением случаев, если пробанд является потомком евреев-ашкенази. Для обнаружения



комплексов аллелей *BRCA1* или *BRCA2*, имеющих делецию экзона или делецию нескольких сотен/тысяч нуклеотидов, в комплексе с инсерцией может потребоваться как сиквенс-анализ, так и анализ на делеции.

### ***Интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования***

#### ***Таргетный анализ на мутации***

Среди евреев-ашкенази три возможных варианта результатов тестирования пробанда на предмет наличия мутации:

1. *Мутация отсутствует.* Результат можно объяснить тем, что тестирование определяет только три мутации у предков пробанда (с.68\_69delAG [*BRCA1*], с.5266dupC [*BRCA1*], с.5946delT [*BRCA2*]), и не исключает возможность того, что у индивида есть другая предрасполагающая мутация *BRCA1* или *BRCA2* [290, 291]. Рекомендуется продолжить обследование при помощи анализа-сиквенса и анализа на наличие дупликации/делеции после негативного результата определения одной из трех наиболее распространенных среди евреев-ашкенази мутаций. Несомненно, присутствует остаточный риск наследственной мутации *BRCA1* или *BRCA2* (отличной от наиболее распространенных трех видов) у индивида [84, 315]. Однако на сегодняшний день, не было обнаружено крупных хромосомных перестановок среди исследуемой когорты высокого риска, таким образом, целесообразность применения анализа на делеции/дупликации в данной группе принято считать весьма ограниченной.

2. *Наследственная мутация обнаружена.* Рекомендуется проведение тестирования всем родственникам в группе риска, особенно если с обеих сторон семьи имеются потомки евреев-ашкенази. Проводится таргетный анализ на наличие всех трех типичных для этой выборки мутаций, вне зависимости от обнаруженной у пробанда, поскольку имеются данные о сочетании более чем двух дефектов генов прародителя в семьях евреев-ашкенази [251].

3. *Полученный результат не позволяет сделать окончательное заключение.* При использовании данного теста был обнаружен дефект *BRCA1* или *BRCA2* неясной клинической значимости. Такой вариант может все же свидетельствовать о

наличии одной из трех мутаций, характерных для евреев-ашкенази. Поскольку таргетный анализ на мутации фокусируется на небольшом участке гена, это редкое явление и имеет место быть изменение одного нуклеотида, который может как привести к изменению функции протеина, так и не повлиять на нее. Для более точной оценки может потребоваться образец крови члена семьи (как правило, используется кровь родственника с манифестным заболеванием или же кровь родителей пробанда). Образец используется для выявления сочетания наличия гена с фактами злокачественных опухолей в семье. Такое исследование позволяет определить, является ли мутация патологической или вариантом измененной последовательности нуклеотидов без клинической значимости.

### ***Сиквенс-анализ***

1. *Наследственная мутация не обнаружена.* Невозможность определить наследственную мутацию у пробанда приводит к ограниченному объему данных. В таких случаях необходима особая осторожность в интерпретации данных, поскольку истинная причина возникновения злокачественных опухолей в семье не определена. По-прежнему нельзя исключить следующие варианты:

- а) случаи рака в семье ассоциированы с мутацией *BRCA1* и *BRCA2*, которые невозможно определить методом сиквенс-анализа;
- б) существует мутация другого гена, предрасполагающего к чувствительности к раку;
- в) злокачественные заболевания носят спорадический характер.

Следовательно, члены семьи должны знать, что невозможность обнаружить мутацию *BRCA1* и *BRCA2* не свидетельствует об отсутствии мутации, обуславливающей онкологические заболевания.

2. *Наследственная мутация обнаружена.* Наличие наследственной мутации *BRCA1* или *BRCA2* у пробанда свидетельствует о высоком риске *BRCA1*- или *BRCA2*- ассоциированного рака.

3. *Результат не информативен.* Сиквенс-анализ может выявить ДНК-вариант неопределенной клинической значимости как в *BRCA1*, так и в *BRCA2*. В

таком случае целесообразно подробное генеалогическое исследование у членов семьи с целью определения связи аномального варианта с любым онкологическим заболеванием. Примерно в 10–15 % случаев в результате сиквенс-анализа не представляется возможным однозначно интерпретировать полученный результат.

### ***Анализ на делеции/дупликации***

1. *Мутация отсутствует.* В таких случаях необходима особенная осторожность в интерпретации данных, поскольку истинная причина возникновения злокачественных опухолей в семье не определена. По-прежнему нельзя исключить следующие варианты:

- а) случаи рака в семье ассоциированы с мутацией *BRCA1* и *BRCA2*, которые невозможно определить методом выявления делеции/дупликации;
- б) существует мутация другого гена, предрасполагающего к опухоли;
- в) злокачественные заболевания носят спорадический характер.

Следовательно, члены семьи должны знать, что невозможность обнаружить делецию *BRCA1* или *BRCA2* не свидетельствует об отсутствии мутации, связанной с предрасположенностью к раку.

2. *Мутация присутствует.* Наличие наследственной делеции/дупликации *BRCA1* или *BRCA2* у пробанда свидетельствует о высоком риске *BRCA1*- или *BRCA2*-ассоциированного рака.

### ***Интерпретация результатов тестирования у родственников группы высокого риска***

При определении наличия наследственной мутации возможные следующие варианты:

1. *Мутация отсутствует.* Результат свидетельствует, что пробанд не унаследовал семейную мутацию и имеет общепопуляционный риск возникновения *BRCA1*- или *BRCA2*-ассоциированного рака.

2. *Мутация определяется.* Наличие наследственной мутации (т.е. «позитивный» результат) свидетельствует о наследовании пробандом семейной мутации и имеет повышенный риск *BRCA1*- или *BRCA2*-ассоциированного рака.

### ***Стратегия генетического тестирования***

#### ***Пробанд – потомок евреев-ашкенази***

1. Таргетный анализ на мутации. Среди потомков евреев ашкенази известны три мутации: с.68\_69delAG (*BRCA1*), с.5266dupC (*BRCA1*) и с.5946delT (*BRCA2*). Согласно данным Struwing J.P. et al., у каждого из 40 потомков евреев-ашкенази имеется одна из этих трех мутаций, унаследованных от предков [289]. Следовательно, тестирование пробанда потомка евреев ашкенази в первую очередь на наличие этих трех мутаций методом таргетного анализа является эффективным методом оценки.

2. Если мутация не определена методом таргетного анализа, целесообразно выполнение сиквенс-анализа. Такое решение базируется на клиническом суждении о том, что существует «остаточный» риск наличия наследственной мутации *BRCA1* или *BRCA2* у такого индивида.

3. Анализ на делеции/дупликации. Поскольку на сегодняшний день не было обнаружено экзонных/мультиэкзонных делеций в популяции высокого риска, тестирование на наличие делеций/дупликаций у потомков евреев-ашкенази представляется нецелесообразным [84].

*Тестирование взрослых членов семьи, имеющих признаки наследственного РМЖ, но без установленного факта наличия мутации BRCA1 или BRCA2*

Большие размеры генов *BRCA1* и *BRCA2* значительно затрудняют поиск мутаций в их кодирующих частях. Особенность и сложность ДНК-анализа определяются тем, что в пределах каждой семьи с высоким риском злокачественных опухолей имеются «собственные» мутации. Тестирование членов семьи на наличие наследственной мутации с наибольшей вероятностью окажется информативным, если первым обследоваться будет пробанд, у которого выявлен РМЖ и/или РЯ, особенно в молодом возрасте.

Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование в первую очередь должно проводиться у члена семьи, который с наибольшей вероятностью имеет

*BRCA*-ассоциированный и с наименьшей – спорадический РМЖ и/или РЯ. Если такой родственник скончался или не желает/не имеет возможности участвовать в молекулярно-генетическом обследовании, необходимо провести тестирование методом сиквенс-анализа (с последующим тестированием на делеции / дупликации) у родственников, не имевших злокачественных заболеваний и понимающих, что отрицательный генетический тест не дает гарантии отсутствия мутации *BRCA1* или *BRCA2* в семье [227].

*Предиктивное тестирование взрослых членов семьи, не имеющих признаков наследственного РМЖ, но с установленным фактом наличия мутации BRCA1 или BRCA2*

В большинстве случаев родственники, обладающие высоким риском, должны пройти тестирование только на наличие конкретной мутации, выявленной ранее в семье. Исключением является любой из следующих пунктов:

1. Потомки евреев-ашкенази должны проходить тестирование на все три характерные мутации, поскольку имеются данные о сочетании различных типов мутаций у пробандов из семей евреев-ашкенази.

2. Индивиды, у которых мутации *BRCA1* и *BRCA2* могут присутствовать как по материнской, так и по отцовской линии. Например, если выявлена наследственная мутация по материнской и случаи РМЖ/РЯ по отцовской линии, целесообразно рекомендовать индивиду пройти сиквенс-анализ, а затем анализ на наличие делеций/дупликаций *BRCA1* и *BRCA2*, что позволит обнаружить наследственную мутацию по материнской линии (если таковая присутствует) и определить, имеется ли мутация по отцовской стороне.

Пренатальная диагностика и преимплантационная генетическая диагностика беременных с подобным высоким риском требуют предшествующего определения мутаций *BRCA1* и *BRCA2* в семье.

### ***Риск наследственного рака молочной железы в различных популяциях***

По данным Antoniou et al. риск развития РМЖ до 70 лет у гетерозигот с двумя характерными для евреев-ашкенази мутациями (*BRCA1* 185delAG и *BRCA1* 5382insC) составляет 64 % и 67 %; значения для РЯ – 14 % и 33 % соответственно

[32]. В США Chen et al. оценили куммулятивный риск РМЖ у гетерозигот по мутации *BRCA1*, который к возрасту 70 лет составил 46 %, риск РЯ – 39 %. Авторы основывались на данных обследования 676 семей евреев-ашкенази и 1272 семей другой этнической принадлежности. Риск развития РМЖ к возрасту 70 лет с характерной для евреев-ашкенази мутацией *BRCA2* 6174delT составляет 43 %, РЯ – 20 % [71], в то время как пенетрантность РМЖ при носительстве характерной для исландцев мутации *BRCA2* 999del5 и с.771\_775delTCAAA равнялась 17 % к возрасту 50 лет и 37 % к 70 годам [31].

*Евреи-ашкенази.* В популяции имеется повышенный риск развития наследственного РМЖ и РЯ в связи с высокой частотой дефектов *BRCA1/2* в представленных выше мутациях прародителя. Объединенная частота этих трех мутаций в популяции евреев-ашкенази составляет 1:40 [119, 190]. Столь высокая частота встречаемости герминальных мутаций определяет рекомендации для генетического тестирования потомков евреев-ашкенази [279].

Мутации в гене *BRCA1*:

- 1) *BRCA1* 187delAG появляется с частотой около 1,1 % среди потомков евреев-ашкенази [185];
- 2) *BRCA1* 5382insC представлена у 0,1–0,15 % [169];
- 3) у 20 % женщин евреев-ашкенази при выявлении РМЖ в возрасте до 42 лет выявляется мутация *BRCA1* 185delAG [238].

Мутация в гене *BRCA2* 6174delT присутствует у 8 % женщин с диагностированным РМЖ до 42 лет и у 1,5 % здоровых носителей [169].

*Исландцы.* По данным Thorlacius S. et al. мутация *BRCA2* 999del5 присутствует приблизительно у 0,6 % населения Исландии. Среди больных РМЖ *BRCA2* 999del5 встречается у 10,4 % женского и 38 % мужского населения Исландии. Встречаемость в соответствии с возрастом составляет 17 % в группе больных РМЖ моложе 50 лет и 4 % – старше 50 лет. Среди пациенток с мутацией *BRCA2* 999del5 в 39 % случаев (у 17 из 44 больных) не было РМЖ среди кровных родственников I или II степени родства, что предполагает неполную пенетрантность [321].

### **1.3. Скрининг рака молочной железы у носителей мутаций генов наследственного рака**

Наблюдение за носителями *BRCA1* и *BRCA2* включает ежемесячное самообследование, клиническое обследование дважды в год, ежегодную маммографию и МРТ молочных желез с возраста 25–30 лет [192, 203, 269, 287, 348]. Учитывая средний возраст постановки диагноза *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, скрининговые мероприятия должны начинаться в более раннем возрасте по сравнению с СРМЖ [13]. Чем выше плотность ткани молочной железы молодых женщин с высоким уровнем риска развития герминальной опухоли, тем более избирательными и специфичными должны быть методы ранней диагностики злокачественной опухоли [192, 287]. Скрининг НРМЖ должен включать ежегодную МРТ молочных желез с 25 лет как наиболее чувствительный и специфичный метод исследования [348].

В связи с высокой частотой «интервальных» НРМЖ на сегодняшний день нет данных, позволяющих четко определить, является ли чередование ежегодной маммографии и МРТ каждые шесть месяцев более информативным по сравнению с выполнением одного из методов в молодом возрасте [287]. С учетом морфологических особенностей *BRCA*-ассоциированных опухолей целесообразно проведение ежегодной цифровой маммографии или МРТ молочных желез у носителей герминальных мутаций после 30 лет и эхографии молочных желез каждые полгода [45, 287, 348].

### **1.4. Патоморфологические и иммуногистохимические характеристики наследственного рака молочной железы**

При НРМЖ чаще встречается низкодифференцированный и криброзный рак, выше частота спонтанных некрозов и лимфоидной инфильтрации [3, 200]. Частота медулярного рака в 6–8 раз выше при *BRCA1*-ассоциированном по сравнению с СРМЖ [8, 9, 109, 123, 340]. У больных РМЖ с *BRCA2*-мутацией чаще встречается дольковый рак и рак *in situ*. Отличительной характеристикой является III степень гистологической злокачественности, встречающаяся в 71 % случаев

*BRCA1*-ассоциированного РМЖ и в 39 % – при *BRCA2*-ассоциированном РМЖ; митотическая активность наблюдалась в 71 % и 45 % соответственно [3]. Одной из гистологических особенностей является высокая частота спонтанных некрозов при мутации *BRCA1*, в отличие от *BRCA2*-ассоциированного и СРМЖ – 71 %, 21 % и 23 % соответственно [154]. Иммуногистохимические особенности *BRCA1*-ассоциированного РМЖ отличаются отсутствием или низким уровнем ЭР и ПР у 65–80 % больных. Характерной особенностью является низкий уровень CиклинD1+ при мутации *BRCA1* по сравнению с носителями мутации *BRCA2* и «носителями» герминальных мутаций (30 % против 56 % и 79 %) [3, 13, 339]. Отличительным и специфичным маркером *BRCA1*-ассоциированного РМЖ является высокий, в 10 раз больше, чем в сравниваемых группах, уровень Cк5/6, достигающий 65 % [13, 154]. Согласно данным О.С. Ивановой с соавт. *BRCA1*-ассоциированному РМЖ по сравнению с семейным РМЖ в подавляющем числе случаев соответствует трижды негативный подтип (69,9 % против 19,3 %) [4]. Высокий уровень стероидных рецепторов при *BRCA2*-ассоциированном РМЖ, превышающий таковой при СРМЖ, является основанием для назначения в профилактических целях антиэстрогенов [3, 4]. Новые данные позволяют заключить, что генетически детерминированный РМЖ, обусловленный мутацией *BRCA1*, чаще по сравнению со СРМЖ возникает из базального слоя клеток эпителия молочной железы, что и обуславливает сходные характеристики с базальноподобным раком [34, 199]. В то время как *BRCA2*-ассоциированные опухоли характеризуются сходными морфологическими особенностями со спорадическим РМЖ [34, 201, 271, 341].

### **1.5. Клинические характеристики наследственного рака молочной железы**

Согласно сравнительной характеристике факторов риска наследственных форм РМЖ, представленной Л.Н. Любченко, наличие менархе наблюдалось в 33 % случаев *BRCA1*-ассоциированного и только в 14,3 % *BRCA2*-ассоциированного РМЖ. Кроме того, автор впервые представила «возрастные пики» НРМЖ: 36 лет



при наличии мутации гена *BRCA1* и 44 года в случае дефекта гена *BRCA2* [8]. Согласно рекомендациям ESMO, такие модификаторы, как поздние роды, количество беременностей, прием оральных контрацептивов, грудное вскармливание влияют на риск развития НРМЖ [109]. Механизм протективного воздействия беременности неясен; вероятнее всего, он опосредован фенотипическими особенностями: отсутствием рецепторов эстрогенов при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ. При мутации *BRCA2* каждая последующая беременность на 15 % увеличивает риск развития злокачественной опухоли молочной железы [12, 55, 183]. По данным А.А. Пароконной, РМЖ на фоне беременности и лактации в 17,6 % случаев был *BRCA1*-ассоциированным, в 63 % были выявлены последовательности ММТВ – ретровируса, взаимодействующего с клеточными рецепторами и встраивающегося в геном [12].

При оценке клинических параметров НРМЖ О.С. Иванова с соавт. отметили, что первичный опухолевый узел характеризуется локализацией в медиальных квадрантах молочной железы (50 %); большим размером по сравнению со СРМЖ (30,8 % против 4 %). Наблюдается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы в 26,7–30,8 % при наследственной форме и лишь в 11,8 % – при спорадической форме РМЖ. Наиболее характерным для *BRCA*-ассоциированного рака является выраженный патоморфологический регресс на фоне соответствующей неоадьювантной химиотерапии [4]. Тогда как, по данным многих авторов, в частности, Meindl A et al., для *BRCA*-ассоциированного РМЖ характерна слабая корреляция между размером опухоли, состоянием лимфатических узлов и 10-летней выживаемостью, которая не отличается от выживаемости пациентов со спорадической формой [225, 271, 338]. В работе Johansson O. et al. сравнительный анализ спорадического и НРМЖ, отобранных по возрасту и стадии заболевания, не выявил статистически значимой разницы в оценке показателей 5-летней общей (74 %) и безрецидивной выживаемости (52 %) [164]. Однако, согласно результатам отечественных исследователей, показатели 10-летней выживаемости при НРМЖ значительно выше и составляют 88 % при мутации *BRCA1*, 65 % при мутации *BRCA2* и 49 % без соответствующих герминальных мутаций [8].

По результатам исследования Л.Н. Любченко, после проведения органосохраняющих операций у больных НРМЖ рецидивы возникали у 30 % на протяжении 3-4 лет в оставшейся ткани молочной железы [8]. В то же время в ряде работ не подтверждена высокая вероятность возникновения рецидива у *BRCA1*- и *BRCA2*-носителей мутаций по сравнению с больными СРМЖ, несмотря на высокий риск контрлатерального РМЖ [51, 179, 261]. По результатам анализа безрецидивной выживаемости, проведенного М. Robson и D. Levin, развитие ипсилатеральных рецидивов РМЖ наблюдалось чаще среди больных РМЖ с мутациями *BRCA*, однако полученные данные были статистически недостоверными, в то время как наличие мутации обуславливало развитие рака контрлатеральной молочной железы ( $p = 0,001$ ) [277, 278]. По данным Meindl A. et al. и Lynch H.T. et al., органосохраняющие операции с последующей лучевой терапией не приводят к увеличению риска возникновения ипсилатерального НРМЖ [221, 225].

На сегодняшний день статус генов наследственной предрасположенности к РМЖ не учитывается при планировании хирургического лечения. В то же время риск рака контрлатеральной молочной железы у женщин, гетерозиготных по мутациям *BRCA1* и *BRCA2*, требует их динамического наблюдения.

### ***1.5.1. Высокий риск контрлатерального наследственного рака молочной железы***

В группе больных СРМЖ риск развития злокачественной опухоли во второй молочной железе ежегодно составляет 1 %, при наследственной форме – 4 %. При сравнительной характеристике пенетрантности генов высокой предрасположенности к РМЖ выявлено, что опухоль второй молочной железы в 64 % случаев развивается у носителей мутаций гена *BRCA1*, и в 56 % случаев – при наличии герминальной мутации в гене *BRCA2*. Риск контрлатерального РМЖ у гетерозигот с мутацией *BRCA1* составляет 27 % в течение 5 лет от момента установки первичного диагноза и зависит от возраста возникновения первой генетически детерминированной опухоли. Учитывая развитие преимущественно в более молодом возрасте наследственного монолатерального РМЖ (35–45 лет), закономерно предположить

высокий риск развития опухоли и во второй молочной железе в более раннем возрасте [19, 134, 225].

Согласно приведенным результатам исследований Chen et al., в рамках метаанализа 10 исследований среди носителей мутации *BRCA1*, кумулятивный риск развития РМЖ до 70 лет составил 57 %, а РЯ – 40 %; риск *BRCA1*-ассоциированных раков ограничивался только новообразованиями эпителиального происхождения этих двух органов [71]. В популяционном исследовании Rich H.A. et al., риск РМЖ и РЯ при мутации *BRCA1* вплоть до возраста 80 лет и составил 90 % и 24 % соответственно [284]. Противоречивые данные получены Tilanus-Linthorst M.M. et al.: среди 400 больных семейным РМЖ в Германии не выявлено существенного увеличения риска развития рака во второй молочной железе по сравнению с пациентами из группы СРМЖ [329].

В США проводится комплексная оценка данных в отношении рекомендаций по проведению контрлатеральной мастэктомии у больных *BRCA*-негативным РМЖ с высоким риском развития контрлатеральной опухоли (семейный рак).

В дополнение к высокому риску РМЖ и РЯ при герминальных мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* существует повышение вероятности развития злокачественных опухолей других локализаций [124, 350]. В исследованиях Lubinski et al. риски возникновения рака могут различаться в зависимости от вовлечения того или иного гена, от расположения мутации внутри гена, а также от принадлежности к той или иной этнической группе [133]. Оценочная вероятность пенетрантности генов может существенно варьироваться – так, весомое свидетельство в пользу вариабельности риска получено в результате исследования большого количества семей с одинаковыми предрасполагающими к раку факторами из одной этнической группы (евреи-ашкенази) [124]. На сегодняшний день нет достаточно четкого объяснения того факта, что у некоторых лиц с наследственными мутациями первично-множественные опухоли возникают до 50 лет, в то время как у других носителей после 70 лет или не возникают вовсе [33, 205]. Среди тех, у кого все же возникает злокачественная опухоль, существуют множественные вариации воз-

раста начала заболевания, а также локализации опухолевого процесса [23, 139, 185, 289, 290, 316]. Кроме того, «семьи с множественными случаями РМЖ» (у 4 и более кровных родственников), особенно если присутствует и РЯ, могут обладать сразу несколькими мутациями и имеют доказанный значительный риск развития как РМЖ, так и РЯ. Easton et al. оценили подобный риск развития РМЖ в течение жизни для гетерозигот *BRCA1*, который составил более 80 %, что является наиболее высоким показателем на сегодняшний день [104]. Тем не менее, подобное значение может являться переоценкой риска внутри семьи и не должно использоваться при менее отягощенном семейном онкологическом анамнезе. В дополнение к такой оценке было установлено, что пенетрантность варьирует даже среди членов семьи с одинаковыми мутациями *BRCA1* и *BRCA2*. Последний факт дает основание предположить, что не существует некоего четкого значения риска развития опухоли – и превентивные меры требуют индивидуализированного подхода [197, 310].

### ***1.5.2. Оценка суммарного риска развития РМЖ, РЯ, рака предстательной и поджелудочной железы у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2****

Гетерозиготные носители мутации *BRCA1* также имеют риск возникновения первичной папиллярной перитонеальной серозной карциномы, неотличимой от серозной эпителиальной карциномы яичников. Кумулятивный риск составляет от 3,9 до 4,3 % в течение 20 лет после оофорэктомии [108, 143]. К характерной особенности *BRCA*-ассоциированного РЯ относится высокая частота (до 90 %) встречаемости серозной аденокарциномы [163]. В случае спорадического РЯ, без носительства предрасполагающей к раку мутации *BRCA1*, частота серозной карциномы не превышает 50 % [8, 25]. Серозные аденокарциномы отличаются более высокой степенью гистологической злокачественности и развитием билатерального процесса, нежели муцинозный рак [130]. Тщательный гистологический анализ после профилактической сальпингоофорэктомии установил, что фимбрия является потенциальным местом развития первичной карциномы фаллопиевой трубы и тубу-

лярной интраэпителиальной карциномы [89]. Существующие определения о более высоких показателях выживаемости больных *BRCA*-ассоциированным РЯ по сравнению со спорадическим были представлены в результатах масштабного исследования Национального института рака. Bolton K. et al. оценили выживаемость 3531 больной РЯ, из которых в 1178 случаях выявлены мутации *BRCA1*, в 367 – *BRCA2*. Пятилетняя выживаемость женщин без мутаций равнялась 36 %, тогда как при наличии мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* – 46 % и 61 % соответственно [47]. Остается неясным, почему женщины с *BRCA2*-мутациями имеют лучшие показатели выживаемости, чем носители *BRCA1*-мутаций и те, у которых дефекты генов репарации ДНК не были выявлены.

В одном из крупнейших исследований Национального израильского института выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения среди 213 больных РЯ с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями («носителей») и 392 больных РЯ без мутаций («не-носителей»). Показатели 5-летней общей выживаемости составили соответственно 46 % против 34,4 %, медиана выживаемости – 53,7 против 37,9 месяцев; на более поздних стадиях заболевания (III, IV) – 38,1 % и 24,5 % соответственно [74].

С мутацией гена *BRCA1* ассоциирован ряд онкологических заболеваний, такие как РПЖ (рак предстательной железы) и РМЖ у мужчин [189, 322]. Около 10 % случаев РПЖ относятся к наследственной форме [300]. Относительный риск РПЖ у гетерозигот составляет 1,8–2; *BRCA*-ассоциированные опухоли предстательной железы возникают в более молодом возрасте по сравнению со спорадическим раком [178, 210, 225]. Согласно данным BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium), у носителей мутации *BRCA2* относительный риск РПЖ составляет 3,55 [331].

По данным BCLC относительный риск (RR) развития рака поджелудочной железы соответствует 2,26 среди носителей мутации *BRCA1*. BCLC так же сообщил о статистически значимом относительном повышении риска рака тела матки и шейки матки у женщин-гетерозигот моложе 65 лет (RR = 2,6 и 3,7 соот-

ветственно); у мужчин моложе 65 увеличивается относительный риск развития РПЖ ( $RR = 1,82$ ) [331].

Риск рака поджелудочной железы также может быть значительно увеличен за счет мутации генов *CHEK2* и *PALB2*, которые, как и *BRCA2*, могут наследоваться в семьях, предрасположенных к данной патологии [39, 171, 300]. Присутствие РПЖ в семье, где имелись также случаи РМЖ, может служить статистически значимым предсказательным фактором наличия мутации *BRCA2*; в то же время гетерозиготы по *BRCA1* также могут иметь повышенный риск РПЖ. По данным BCLC при мутации *BRCA2* статистически значимо повышение риска рака желчного пузыря и желчных протоков, желудка и меланомы: 5,0, 2,6 и 2,6, соответственно [331]. В популяционном исследовании El-Tamer M. et al. *BRCA2*-ассоциированный риск развития РМЖ и РЯ до 80 лет составлял 41 % и 8,4 % соответственно – самая низкая пенетрантность для РЯ из всех ранее представленных данных [313]. По данным Chen et al., кумулятивный риск к возрасту 70 лет для РМЖ и РЯ у *BRCA2*-гетерозигот составил 49 % и 18 % соответственно [71]. Риск РЯ, хотя и существенно ниже, чем у гетерозигот с мутацией *BRCA1*, все же значительно выше среднего значения в общей популяции (1,4 %). Согласно результатам Risch et al., РЯ у *BRCA2*-гетерозигот с большей вероятностью возникает после 50 лет, нежели у гетерозигот *BRCA1* [284].

РМЖ у мужчин чаще ассоциирован с мутацией *BRCA2*, нежели с *BRCA1*, риск к 70 годам составляет 6–6,8 % [322]. Относительный риск РПЖ с мутацией *BRCA2* равняется 4,6 % и, в отличие от *BRCA1*-ассоциированного заболевания, выявляется в более раннем возрасте [53].

По данным Kirchhoff T. et al., Liede A. et al., до 65 лет *BRCA2*-мутации повышают риск развития РПЖ у евреев-ашкенази до 7 %. В связи с этим носителям *BRCA*-мутаций в 40–69 лет был показан ежегодный анализ ПСА, при повышении которого более чем на 3 нг/мл проводилась биопсия простаты. Таким образом, определение

ПСА продемонстрировало высокую прогностическую ценность (47,6 %) для скрининга РПЖ у носителей герминальных мутаций [178, 210].

Методологические и популяционные исследования *BRCA*-ассоциированного рака толстой кишки на сегодняшний день весьма разнообразны. У пациентов из семей с мутациями *BRCA1* обнаружено увеличение риска возникновения рака толстой кишки от 2,5 до 4 [175].

### ***1.5.3. Наследственные синдромы, ассоциированные с раком молочной железы***

В некоторых случаях РМЖ и/или РЯ, ассоциированные с герминальными мутациями, входят в состав наследственных синдромов, ассоциированных с мутациями в генах репарации ДНК.

Синдром Блума, причиной которого является мутация *BLM (RECQL3)*, характеризуется тяжелыми нарушениями роста, дерматологическими и скелетно-мышечными аномалиями, а также дисфункцией иммунной системы. Для синдрома Блума описано большое количество характерных злокачественных опухолей, включая РМЖ, рак кожи, опухоли головы, шеи и пищевода, гастроинтестинальные опухоли [291]. Синдром Ли – Фраумени ассоциирован с саркомами мягких тканей, РМЖ, лейкемией, остеосаркомой, меланомой, раком толстой кишки, поджелудочной железы, надпочечников и головного мозга. Риск развития РМЖ у индивидов с наследственной мутацией *p53* составляет приблизительно 49 % к возрасту 44 лет. Наследование носит аутосомно-доминантный характер. Синдром Каудена – один из фенотипов с высоким риском возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы, молочной железы и эндометрия. Для пациентов характерными являются макроцефалия, трихиллемаммоз и папулы, возникающие после 20 лет. Риск возникновения РМЖ в течение жизни составляет 25–50 % между 38 и 46 годами. Риск возникновения рака щитовидной железы составляет около 10 %, рака эндометрия – до 10 %. Синдром диагностируется при наличии мутации в гене *PTEN*. Атаксия-телеангиоэктазия Луи – Бар – это аутосомное рецессивное наследственное заболевание, проявляющееся врожден-

ной ангиопатией, атаксией, иммунодефицитом и высоким риском развития злокачественных опухолей. Индивидуальный риск РМЖ у гетерозигот при мутации *ATM* в четыре раза выше, нежели в общей популяции. Синдром Пейтц – Егерса характеризуется гастро-интестинальным полипозом и пигментацией кожи. Характерные гамартозные полипы определяются преимущественно в тонком и толстом кишечнике, также могут появляться в желудке. Пигментная ксеродерма характеризуется чувствительностью к солнечному свету, высоким риском возникновения злокачественных опухолей кожи и глаз. Около 30 % пораженных индивидов имеют неврологическую манифестацию. Характерны как доброкачественные, так и злокачественные опухоли кожи. Пигментная ксеродерма также 20-кратно повышает риск возникновения солидных опухолей, включая рак матки, яичек и РМЖ [93].

### **1.6. Хирургическое лечение наследственного рака молочной железы**

Тактика хирургического лечения РМЖ у носителей мутации *BRCA* базируется на тех же параметрах, что и лечение СРМЖ. Комплексное обследование здоровых женщин и больных злокачественной опухолью молочной железы со случаями РМЖ и/или РЯ в семье требует индивидуальной профилактики и лечения [227]. Согласно результатам исследования NSABP-P1, адъювантное применение тамоксифена снижает риск контрлатерального РМЖ у больных носителей мутации *BRCA2* на 62 % [196].

В то же время высокопенетрантные мутации в генах репарации ДНК отличаются друг от друга и определяют различие в клинических особенностях, ближайших и отдаленных результатах лечения НРМЖ. Так, при мутации *BRCA1* 4185delA в экзоне 11 существует равнозначный риск развития РМЖ и РЯ, в то время как в экзоне 3 – высокий риск РМЖ коррелировал с низкой вероятностью развития РЯ [316]. В работах Al-Mulla et al. отмечено, что возрастная пенетрантность РМЖ и РЯ напрямую определяется локализацией мутации *BRCA1* в экзонах 2, 11 и 13 [27].



В работе Plakhins G. et al. представлены клинические особенности НРМЖ с различными мутациями одного гена. Пациентки с мутацией *BRCA1* 4153delA отличались более поздним возрастом начала заболевания и худшим клиническим течением (высоким риском РЯ) по сравнению с носителями наиболее распространенной мутации в популяции – *BRCA1* 5382insC. Авторы высказали мнение о целесообразности профилактической двусторонней сальпингоооариэктомии в группе больных с мутацией *BRCA1* 4153delA-ассоциированным РМЖ. Тогда как у носителей мутации *BRCA1* 5382insC адекватной превентивной мерой была двусторонняя профилактическая мастэктомия, снижающая высокий риск РМЖ и БРМЖ на 90 % [264].

Снижение риска носителям мутаций обеспечивают оперативные вмешательства, включающие в себя профилактическую двустороннюю мастэктомию (ПДМ), профилактическую контрлатеральную мастэктомию (ПКМ), а также профилактическую двустороннюю сальпингоофорэктомию (ПДС) [280].

ПДМ снижают риск развития РМЖ более чем на 95 %, смертность – на 90 %. С учетом более высокого риска контрлатерального РМЖ с 2011 года в России наличие мутации *BRCA1* является показанием для проведения контрлатеральной мастэктомии с реконструктивно-пластической операцией у больных НРМЖ. По данным РОНЦ Блохина, при метахронном БРМЖ с наличием РМЖ и/или РЯ у кровных родственников в 52,9 % случаев была выявлена мутация в генах *BRCA1,2*, при отсутствии семейного онкологического анамнеза – в 15,6 %. При выполнении ПБМ риск РМЖ снижался до 96 %, а проведение ПКМ позволило уменьшить вероятность развития рака второй молочной железы на 96 %. В послеоперационном материале после ПКМ был выявлен дуктальный рак *in situ* в 15 %, дольковый рак *in situ* в 25 %, инвазивный рак в 1 % [19].

В ходе многоцентрового анализа базы данных больных *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированным РМЖ из стран Европы и Северной Америки контрлатеральный инвазивный РМЖ был выявлен у 58 больных монолатеральным РМЖ. Вероят-

ность развития инвазивного рака второй молочной железы в изучаемой когорте составила 7,1 % в течение 5 лет [229].

Существенным определяющим фактором в частоте выполнения ПКМ является стратегия профилактики, используемая в стране проживания пациентки (носителя мутации BRCA) – от 49 % профилактических операций, проводимых в США, до 0 % в Норвегии. Несмотря на заболеваемость билатеральным метакронным РМЖ в Европе или Израиле, в два раза превышающую таковую в Северной Америке (11,7 % против 5,6 %,  $p = 0,03$ ), частота проведения превентивных хирургических мероприятий крайне мала (5 % против 38 %,  $p < 0,05$ ) [225].

Первое крупное международное исследование было проведено Graves K.D. et al. – были обследованы 73 женщины с *BRCA1,2*-ассоциированным РМЖ из США, которым в 53 % случаев выполнялась контрлатеральная профилактическая мастэктомия после получения положительного результата генетического теста (исключение составляли больные с IV стадией РМЖ) [136]. Предыдущие исследования из США и Великобритании показали, что выполнение двусторонней мастэктомии проводится чаще, если женщина знает, что является носителем мутаций *BRCA1* или *BRCA2* на момент постановки диагноза (от 48 до 100 %) [123, 303, 352]. Большинство женщин, которым выполнена профилактическая операция, были удовлетворены эстетическими результатами [123, 299]. В крупном исследовании Geiger A.M. et al. 583 женщины, перенесшие КПМ, в 83 % случаях были также довольны эстетическим результатом реконструктивно-восстановительной профилактической операции. Кроме того, не прослежено снижения качества жизни после удаления молочной железы при выполнении немедленной реконструктивно-восстановительной операции по сравнению с группой больных, отказавшихся от операции [127]. С целью определения показаний к контрлатеральной мастэктомии Kelly A. et al. была выделена подгруппа из 927 женщин, которые наблюдались в течение 4,1 года (диапазон от 1,5 до 10,1 лет). Средний возраст постановки диагноза первого рака молочной железы составил 42,2 лет. Из 927 женщин 253 (27,3 %) была выполнена ПКМ после первоначального диагноза

РМЖ. Из них в 7,9 % случаев – двусторонняя мастэктомия, а остальные (92,1 %) подверглись второй операции в среднем через 3,5 года. Кандидаты для проведения ПКМ оказались значительно моложе на момент постановки диагноза (средний возраст 39 лет), чем те, кому не удаляли вторую молочную железу (средний возраст 43 лет) [230].

В исследовании в Нидерландах (N = 118) было статистически достоверно доказано снижение риска развития опухоли во второй молочной железе после контрлатеральной профилактической мастэктомии. Учитывая повышенный онкологический риск и доказанную эффективность профилактической операции, все же необходимо учитывать, что не все женщины соглашаются на столь радикальные меры [152]. Подобные операции популярны и активно проводятся в Канаде и США, а в странах Европы – лишь в 5 % случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ. На сегодняшний день неясно, является ли эта низкая цифра результатом предпочтения пациента или обусловлена профилактической стратегией «динамического наблюдения» в странах Европы. Так или иначе, в связи с низкой частотой выполнения профилактической мастэктомии у носителей герминальных мутаций Европы в 2 раза чаще возникает рак во второй молочной железе в течение 5 лет после установления первого диагноза. Иначе говоря, европейские женщины имеют в 5 раз меньше шансов на проведение профилактической операции (6 %), чем женщины из Северной Америки (29 %). Вполне возможно, что принятие международной единой системы профилактики может привести к большому единодушию в показаниях к проведению ПКМ у больных с *BRCA1*- или *BRCA2*-мутациями [134, 155].

Так или иначе, но методы профилактики РМЖ у носителей мутаций *BRCA* определяется страной проживания: женщинам из Европы и Израиля значительно реже проводятся хирургические вмешательства, чем жительницам США и Канады, – тем самым сохраняется стойкий высокий риск развития опухоли во второй молочной железе. В настоящее время в США активно проводятся профилактические операции по желанию носителя герминальной мутации или без таковой [225].

Выполнение ПБМ позволяет снизить заболеваемость и смертность от РМЖ у носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* на 95–100 % [13, 280]. В докладе, опубликованном Rebbeck et al., проведен ретроспективный анализ безрецидивной выживаемости 483 женщин с наличием мутации *BRCA1*, *BRCA2*. После среднего периода наблюдения 6,4 лет РМЖ был диагностирован у двух (1,9 %) из 105 женщин, которым была выполнена ПБМ, и у 184 (48,7 %) из 378 носителей контрольной группы без операции. Таким образом, выполнение ПБМ снижает риск РМЖ у женщин с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* примерно на 90 % [122, 280]. При сравнении превентивных хирургических и нехирургических мер, в проспективном исследовании 139 женщин с *BRCA1* или *BRCA2* мутациями, в течение 3 лет РМЖ диагностирован у 8 (12,7 %) из 63, которые выбрали в качестве профилактики динамическое наблюдение, и ни в одном случае (0 %) из 76 носителей мутаций *BRCA*, перенесших профилактическую операцию [45]. Типы профилактической мастэктомии могут варьироваться от полного удаления молочной железы до кожно-жировой и подкожной мастэктомии с реконструкцией собственными тканями (TDL-flap, DIEP-flap, TRAM-flap и др.) и/или установкой эндопротеза [11, 16, 57, 82, 311]. Считается, что при профилактической подкожной мастэктомии удаляется не вся железистая ткань, тогда как при стандартной мастэктомии по Маддену или по Пейти резецируется до 95–99 % молочной железы.

У большинства женщин–носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, которые выбрали в качестве профилактики РМЖ билатеральную мастэктомию, снижалось качество жизни по сравнению с контрольной группой (отказавшихся от хирургической профилактики), а также «не-носителями» мутаций. Это различие в качестве жизни имело первостепенное значение и полностью нивелировалось в течение первого года наблюдения после реконструктивно-пластической операции. Отмечено, что носители герминальных мутаций выбирают хирургический метод профилактики чаще в молодом возрасте, при наличии детей раннего возраста, а также с большим числом случаев РМЖ и/или РЯ в семье [327].

Reynolds et al. выполнили тщательное гистологическое исследование тканей сосково-ареолярного комплекса (САК) и молочных желез у женщин с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями, которые подверглись мастэктомии в период с 1987 по 2009 гг. При *BRCA*-ассоциированном РМЖ в САК в 7 % выявлены злокачественные клетки, в 3 % – атипические клетки. Поражения соска и ареолы злокачественным процессом при выполнении кожесохраняющей мастэктомии у больных генетически детерминированным РМЖ выявляется в 10 % случаев, тогда как у здоровых носителей мутаций *BRCA* после выполнения профилактической мастэктомии раковые клетки в САК не определяются [283].

Howard-McNatt M. et al. приводят данные о выполнении ПКМ в 37 % случаев РМЖ с неинформативным молекулярно-генетическим анализом (без мутаций в *BRCA1* и *BRCA2*). Не было выявлено корреляции между возрастом начала заболевания, расовой принадлежностью, стадией, биомаркерами и выбором в пользу проведения ПКМ. В 96 % случаев ПКМ проводилась с одномоментной реконструктивно-пластической операцией [155].

Следует подчеркнуть, что совместные консультации с привлечением врача-генетика, онколога, пластического хирурга должны быть предложены всем женщинам, которым предполагается проведение подобных профилактических операций. Необходимо подробно разъяснять все риски развития РМЖ и РЯ на протяжении жизни – и в тоже время вероятные осложнения, связанные с оперативным вмешательством, влияющие на эстетические результаты и, как следствие, на качество жизни. Решение о проведении профилактической операции в значительной степени зависит от того, насколько пациент чувствует себя соизмеримо комфортно в жизни в соответствии с оценками риска, а также насколько значима психосексуальная составляющая наличия собственной молочной железы и яичников. Многие женщины, которые проходят тестирование на наличие мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, мотивируются вышеперечисленными критериями с целью выбора профилактических мер.

Профилактическая овариэктомия связана со снижением риска РМЖ у пременопаузальных носительниц мутации *BRCA1* (статистически достоверно для носительниц мутации *BRCA2*), риска ипсилатерального рецидива РМЖ после органосохраняющей операции и лучевой терапии, риска рака тела матки и показателей общей смертности [109, 225]. По данным Kauff N.D. et al. билатеральная сальпингоовариэктомия значительно сокращает вероятность возникновения РМЖ (у носительниц мутации в *BRCA1* на 39 %, и на 72 % в случае мутации в *BRCA2*) [180].

С какого возраста целесообразно выполнение БПС – четко не определено, в связи с чем рекомендовано проведение лапароскопического вмешательства после деторождения и/или не ранее 35 лет [225, 281]. Важно отметить, что профилактическое удаление придатков яичников имеет преимущество в предотвращении РЯ и РМЖ. Профилактическое удаление придатков матки, обеих труб и яичников рекомендуется в целях профилактики occultных карцином. Кроме того, поскольку у носителей *BRCA*-мутации развиваются опухоли маточных труб, перитонеальный рак, папиллярный серозный рак, рекомендуется в профилактических целях выполнять билатеральную сальпингоофорэктомию, а не овариэктомию [96, 181, 282].

В большом ретроспективном анализе выявлено, что БПС снижает риск РЯ на 96 % и РМЖ на 53 % среди носителей *BRCA1*- и *BRCA2*-мутаций ( $n = 551$ ) при среднем сроке наблюдения 9 лет [282, 299]. Аналогичные результаты наблюдались в проспективном исследовании 170 носителей высокопенетрантных мутаций: при среднем сроке наблюдения 2 года заболеваемость РЯ, перитонеальным раком и РМЖ была значительно выше среди тех женщин, которые выбрали в качестве профилактических мер динамическое наблюдение, нежели в группе с БПС [181]. В многоцентровом проспективном исследовании Kauff N.D. et al. продемонстрировали, что в течение 3-летнего наблюдения проведение БПС сопровождалось снижением риска развития *BRCA1*-ассоциированного рака репродуктивной системы на 85 % и снижением риска РМЖ у носителей мутации *BRCA2* на 72 %. Не-

смотря на весьма впечатляющие протективные результаты от ПБС при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ и *BRCA2*-ассоциированном РЯ, необходимо проводить дальнейшие исследования, например, выполнить сравнительный анализ величины снижения риска РМЖ и/или РЯ между носителями различных мутаций в *BRCA1*, а также *BRCA2* [180]. Rebbeck et al. провели метаанализ десяти исследований, изучающих риск РМЖ и/или РЯ у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, перенесших ПБС. Авторы заключили, что ПБС статистически значимо снижает риск РМЖ у носителей герминальных мутаций. Кроме того, ПБС была связана со статистически значимым снижением риска РЯ и фаллопиевых труб у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, однако данные были сочтены недостаточными для получения отдельной оценки риска. Тем не менее снижение риска РМЖ, РЯ, рака фаллопиевых труб напрямую зависит от ПБС и должно служить ориентиром в определении мер профилактики [281].

В проспективном исследовании с краткосрочным наблюдением ПБС снижает смертность от РМЖ на 90 %, смертность от РЯ и рака фаллопиевых труб на 95 %, зафиксировано снижение общей смертности на 76 % [96]. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения ПБС в этой группе носителей герминальных мутаций, учитывая тот факт, что процедура может быть выполнена лапароскопическим способом с минимальной инвазивностью, высокой эффективностью и наименьшими осложнениями в послеоперационном периоде [353].

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, связанных с демонстрацией потенциальной выгоды или ущерба от профилактической операции. Это связано с различными факторами, например, небольшой выборкой носителей мутаций *BRCA*, отсутствием стандартизации при проведении рандомизированных контролируемых исследований в различных центрах. Кроме того, в свете имеющихся в настоящее время данных ретроспективных исследований рандомизация считается неэтичным методом формирования контрольной группы, и способ метода профилактики РМЖ и/или РЯ выбирает непосредственно носитель мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Таким образом, выбор наиболее подходящей стратегии снижения риска *BRCA*-ассоциированного РМЖ и/или РЯ является непростой задачей [206]. Риск развития злокачественных опухолей, общая, безрецидивная выживаемость и качество жизни в целом являются ключевыми критериями для принятия решений. С одной стороны, нехирургические процедуры не влияют на качество жизни, а с другой – профилактические операции обеспечивают очень высокую степень защиты от рака, но связаны с целым рядом последствий: отсутствием яичников, фаллопиевых труб, возможными послеоперационными осложнениями [353, 359].

### 1.7. Химиотерапия наследственного рака молочной железы

На сегодняшний день нет единого мнения относительно наиболее эффективного химиотерапевтического режима при РМЖ у больных с мутациями в генах репарации ДНК. Используются стандартные прогностические факторы для определения тактики системной цитотоксической терапии РМЖ [105, 109, 112, 151, 234].

В рамках нескольких последних исследований представлена резистентность *BRCA*-ассоциированных опухолей к таксанам и повышенная чувствительность к производным платины [59, 92, 216, 224, 225]. *BRCA1*-дефицитные клетки имеют способность к восстановлению повреждений ДНК с помощью гомологичной рекомбинации, при которой цисплатин образует сшивки в ДНК, что нарушает деление опухолевой клетки [325, 328]. Повышенная чувствительность клеток опухоли с мутациями *BRCA1,2* была показана для митоксантрона, этопозида, доксорубицина, цисплатина; в ее основе лежит повышение уровня апоптоза клеток опухоли [22, 56, 161, 162, 277]. Согласно профилю генной экспрессии, мутация гена *BRCA1* ассоциирована с повышением экспрессии генов–индукторов апоптоза и снижением уровня экспрессии генов, связанных с его подавлением [112]. Механизм может быть связан с потерей *bcl-2* в опухолях носителей мутации *BRCA1*, что увеличивает апоптоз злокачественных в ответ на проводимое лечение [121].

В работе Brodie et al. показано, что *BRCA1*-дефицитная опухоль грудной железы у мышей более чувствительна к воздействию доксорубицина и ионизи-



рующего облучения по сравнению с другими клетками [52]. Эффективность использования антрациклинсодержащих схем при НРМЖ продемонстрирована в ряде исследований [73, 138, 149, 256]. В частности, в работе Chappuis P. et al. были выявлены следующие различия между больными РМЖ с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутациями и контрольной группой СРМЖ: возраст на момент постановки диагноза (в среднем 44,1 и 47,6 лет,  $p = 0,37$ ), размер опухоли (среднее значение 5,5 и 4,9,  $p = 0,52$ ), ЭР и ПР ( $p = 0,23$ ), степень дифференцировки опухоли (среднее значение) (2,6 и 2,4,  $p = 0,44$ ). После 3–4 циклов антрациклинсодержащей химиотерапии общий объективный был зафиксирован у 10 из 11 больных *BRCA1,2*-ассоциированным РМЖ (93 %) по сравнению с 8 из 27 больных спорадическим раком (30 %) соответственно ( $p = 0,0009$ ). Примечательно, что в 44 % случаев *BRCA1,2*-ассоциированного РМЖ достигнут полный патоморфологический ответ (pCR), в то время как в контрольной группе полный регресс опухоли получен только в 4 % (у 1 больной) ( $p = 0,009$ ) [73].

В работе Robson M.E. et al. генотипирование было проведено у 496 женщин, неблагоприятный прогноз, связанный с герминальной мутацией *BRCA1* нивелировался проведением адъювантной полихимиотерапии. Риск метастатического и билатерального *BRCA*-ассоциированного РМЖ не увеличивался на протяжении 10 лет наблюдения [277].

В ретроспективном анализе, проведенном A. Fourquet et al., оценивалась эффективность химиотерапии по схемам AC, FAC и/или лучевой терапии у больных семейным и *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ ( $n = 93$ ). Полный регресс был достигнут у 15/39 (46 %) больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ и у 7/54 (17 %) больных семейным РМЖ ( $p = 0,008$ ). Общий объективный ответ на лучевую терапию был достигнут у 100 % при наличии *BRCA1/2* мутаций и у 53,8 % в контрольной группе. После проведенного лечения выполнялась органосохраняющая операция в 82 % случаев *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ и в 63 % – семейного РМЖ ( $P = 0,045$ ). Предикторами ответа на проводимое неадъювантное лечение были клеточная пролиферация в S-фазе, уровень KI-67 или митотический индекс, не выяв-

лено корреляции с возрастом возникновения заболевания, уровнем *p53* и гиперэкспрессией *c-erbB2* [120].

Низкая чувствительность к таксанам при дефекте генов репарации ДНК представлена в работе Byrski T. et al., где при сравнении частоты объективных ответов у больных *BRCA1*-ассоциированным ( $n = 44$ ) и СРМЖ ( $n = 41$ ) наблюдался частичный или полный клинический регресс после неоадьювантной химиотерапии – 80 % и 95 % соответственно ( $p = 0,05$ ). Объективный клинический ответ был получен только в 40 % случаев (у 6 из 15 *BRCA1*-носителей), получавших доцетаксел с доксорубицином, и в 100 % ( $n = 29$ ) – после химиотерапии без таксанов. Среди «не-носителей» герминальных мутаций оценка ответа на оба режима была аналогичной; авторы сделали вывод, что опухолевые клетки с дефектом *BRCA1* не проявляют чувствительности к неоадьювантной химиотерапии таксан-содержащими схемами [59, 60].

Egawa C. et al. отметили предсказывающую значимость экспрессии мРНК гена *BRCA1* при планировании неоадьювантной химиотерапии по схеме ЕС (циклофосфамид, эпирубицин) среди 51 больной местнораспространенным РМЖ. Наибольшая частота объективных ответов характеризовалась высоким уровнем мРНК гена *BRCA1* (65 % против 32 % ( $p < 0,05$ )); в исследовании не выявлено предсказывающего значения экспрессии *p53* или *erbB2* [106]. Следует заметить, что уровень мРНК не всегда отражает наличие функциональных белков *BRCA1* [151, 177, 266].

Инактивация гена *BRCA1* в результате мутации сенсibiliзирует клетки к воздействию алкилирующих препаратов и сопровождается менее выраженным ответом при использовании препаратов, влияющих на веретено деления [202, 325]. Эта функция *BRCA1* особенно важна, в частности, при планировании лечения больных с мутацией в герминальных генах таксанами, которые воздействуют непосредственно на процесс деполимеризации микротрубочек и их распад, приостанавливая функционирование клетки в митозе (М-фазе) и интерфазе [137].

В работе Egawa C. et al. была отмечена также низкая экспрессия мРНК *BRCA1*, связанная с повышенной чувствительностью к доцетакселу у больных с местнораспространенным РМЖ [106]. Эти данные находятся в противоречии с доклиническими исследованиями, которые показали, что повышенный уровень белка *BRCA1* приводит к усилению чувствительности к таксанам. Объяснение разницы в этих результатах может быть связано с определением уровня мРНК *BRCA1*, в то время как в доклинических моделях измерялась экспрессия белка *BRCA1*. Другое объяснение, возможно, состоит в том, что уровень белка *BRCA1* сразу после химиотерапии может увеличиваться у пациентов, чувствительных к терапии, но оставаться низким у пациентов с резистентной к ней. Трансфекция *BRCA1* в клеточных линиях с мутацией гена изменяет профиль опухолевых клеток, в результате чего повышается чувствительность к паклитакселу, снижается чувствительность к цисплатину. Восстановление *BRCA1* приводит к усилению апоптоза в ответ на лечение паклитакселом [113]. Таким образом, дисфункция *BRCA1* в СРМЖ приводит к повышению эффективности ДНК-алкилирующей терапии, тем не менее имеются клинические исследования, обнаружившие противоположный результат [325]. Кроме того, эффективность использования ДНК-алкилирующих агентов различается у опухолей со сниженной функцией гена *BRCA1* и с его полным отсутствием в случае мутации [106]. Этот вывод особенно значим для выбора схемы противоопухолевой терапии пациентов с СРМЖ с мутацией *BRCA1*, резистентным к таксанам, и опухолевыми клетками, которые приобрели резистентность к ДНК-алкилирующим препаратам через многократное воздействие гиперэкспрессии *BRCA1* [161].

Повышенная чувствительность к химиотерапевтическим алкилирующим препаратам у больных с *BRCA1*-мутацией наблюдается и при РЯ [249, 258, 324]. В ретроспективном исследовании Cass I. et al. показали, что пациенты с *BRCA1*- или *BRCA2*-мутациями имеют высокую частоту объективного ответа и отдаленные результаты лечения на фоне химиотерапии препаратами платины [67].

В доклинических исследованиях на *BRCA1*- и *p53*-дефицитных опухолевых клетках продемонстрирована чувствительность к ингибиторам топоизомеразы I, II и соединениям платины [48, 116]. В ходе молекулярного профилирования базального типа РМЖ, кроме генов *BRCA1* и *BRCA2*, идентифицированы другие предикторы чувствительности к цисплатину, один из которых – ген *p63*. Ингибирование *p63* способствует *p73*-индуцированному апоптозу клеток ТНРМЖ [274]. Экспрессию *p73* и/или *p63* можно использовать в качестве предсказывающих факторов (биомаркеров высокой чувствительности к цисплатину) в неоадьювантном и лечебном режимах [62, 113, 165, 208]. В настоящее время возрос интерес к применению цисплатина в неоадьювантном и лечебном режиме больных трижды негативным и базальноподобным РМЖ [62, 83, 116, 207]. Нарушение функционирования *BRCA1* может быть предиктором чувствительности к препаратам платины у больных базальноподобным подтипом, демонстрирующим сходство клинических характеристик с *BRCA*-ассоциированным РМЖ [62]. В работе Silver D.P. et al. на фоне монотерапии 4 циклами цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> у больных ТНРМЖ II-III стадии в 22 % был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR). Авторы отнесли к прогностически значимым факторам ответа на цисплатин молодой возраст ( $p = 0,001$ ), низкую экспрессию мРНК гена *BRCA1* ( $p = 0,03$ ), *BRCA1*-метилование ( $p = 0,04$ ), мутацию *p53* ( $p = 0,01$ ) и экспрессию *E2F3* ( $p = 0,03$ ) [295].

Анализ генной экспрессии выявил молекулярные маркеры, которые могут служить мишенями таргетной терапии при базальноподобном РМЖ. К их числу можно отнести и положительный статус EGFR [114, 144, 158, 307, 308]. Идентификация других потенциальных биологических маркеров, определяющих направление таргетной терапии трижды негативного РМЖ, включает SCR- и ABL-киназы [117, 159].

Исследование *BRCA*-дефицитных клеточных линий возвестило начало клинического использования ранее малоизвестной группы препаратов – ингибиторов полимеразы поли-АДФ-рибозы (PARP) [176, 225, 314]. PARP способствует репарации непосредственно и путем привлечения других генов-супрессоров к местам

повреждения ДНК [112, 249]. Избирательная чувствительность клеток с мутацией в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2* к ингибиторам PARP определяется участием в репарации ДНК [50, 240, 355]. Ингибиторы PARP направлены на подавление пути восстановления одноцепочечного повреждения ДНК и запуск апоптоза в клетках, в которых уже присутствует дефект системы гомологичной рекомбинации [38, 103, 153, 320]. Механизм воздействия PARP на гомологичную рекомбинацию до конца неясен. Отмечено, что при их дефиците или блокировке за счет мутации повышается частота спонтанного обмена сестринскими хроматидами и усиливается гомологическая рекомбинация [187]. Доминирует представление о том, что блокирование PARP приводит к снижению частоты устранения одноцепочечного связывания и после репликации возникает связывание обеих цепочек [306, 351]. Новые подходы в лечении *BRCA*-ассоциированного рака заключаются в блокировании сигнального пути с помощью искусственной летальности [176, 304]. Принцип искусственной летальности заключается в следующем: при наличии мутации в гене-супрессоре происходит инактивация одного сигнального пути, и злокачественная клетка действует через второй механизм. В результате данной модели поведения опухолевую клетку можно обезвредить, блокируя ее второй и, возможно, единственный сигнальный путь. Таким образом, селективное воздействие на сигнальный путь опухолевой клетки приведет к ее бездействию и гибели без токсических (характерных для цитостатиков) побочных эффектов [49, 50, 118, 355]. Чувствительность к ингибиторам PARP в клетках с дефектом в генах-супрессорах значительно выше, чем к препаратам, связывающим ДНК (бифункциональные алкилирующие агенты) [36]. В работе Fong P.C. et al. была отмечена высокая чувствительность дефицитных *BRCA1*- и *BRCA2*-клеточных линий к ингибиторам PARP-1 KU0058684 и KU0058948 [118]. В исследованиях *in vitro* в результате применения ингибиторов PARP возникают дефекты в ДНК, а также усиливаются цитотоксическое воздействие и чувствительность к лучевой терапии, метилирующим агентам, блокаторам топоизомеразы I [118, 188, 240, 241, 250].

Следует отметить, что все классы ингибиторов PARP приводят к повышению чувствительности к ионизирующему облучению [38, 90].

### *Ингибиторы PARP при спорадическом раке молочной железы*

До настоящего времени применение ингибиторов PARP было ограничено трижды негативным статусом и мутациями *BRCA1*, *BRCA2*. Однако нарушение гомологичной рекомбинации может быть за счет инактивации путем метилирования промотора CpG, в результате чего достигается выключение генов-супрессоров опухолевого роста и нарушение транскрипции [170]. РМЖ, ассоциированный с мутациями в генах, участвующих в гомологичной рекомбинации, например, *RecA* (гомолог *RAD51*), может также продемонстрировать чувствительность к ингибиторам PARP, что подтверждено в условиях *in vitro* [226]. Кроме того, в 13 % случаев спорадической формы РМЖ наблюдается гиперэкспрессия гена *EMSY*, подавляющего функцию *BRCA2* [160].

Существуют данные о значительной индукции gH2AX-очагов после лечения ингибиторами PARP; при постоянном воздействии в течение долгого времени в нормальных тканях это может привести к вторичному повреждению ДНК. Tong W.M. et al. сообщили, что дефицит PARP1 приводит к развитию РМЖ у самок мышей, предполагая, что его дисфункция у людей может быть фактором риска развития РМЖ [335]. Доклинические исследования показали, что чувствительность к ингибиторам PAR может быть потеряна после лечения за счет вторичных внутригенных нарушений *BRCA2* (восстановление рамки считывания). Этот феномен наблюдается и после лечения цисплатином клеток, устойчивых к ингибиторам PARP [293]. Не исключено, что присущая геномной нестабильности потеря функции BRCA может привести к такой спонтанной реверсии.

Ингибиторы PARP в рамках клинических исследований применяются как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами платины и лучевой терапией [249]. В соответствии с результатами O'Shaughnessy et al. у 123 больных с метастатическим ТНРМЖ в группе, получавшей гемцитабин и карбоплатин в комби-

нации с инипарибом, по сравнению с группой без инипариба выявлено увеличение клинического ответа с 34 % до 56 % ( $p = 0,01$ ), увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 3,6 до 5,9 месяца ( $p = 0,01$ ) и медианы общей выживаемости с 7,7 до 12,3 месяца ( $p = 0,01$ ). Было обнаружено статистически незначимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе, получавшей инипариб (5,1 против 4,1 соответственно ( $p = 0,027$ )) [245]. Одним из возможных объяснений подобного феномена является гетерогенность группы ТНРМЖ или отсутствие стратификации пациентов на основе *BRCA*-статуса. В настоящее время использование инипариба продолжается с учетом анализа различных доз, сроков и возможных комбинаций с химиотерапией. В II фазе использования комбинации велипариба и темозоломида у больных метастатическим ТНРМЖ выживаемость без прогрессирования составила 5,5 мес. в группе больных с мутацией в *BRCA* по сравнению с 1,8 мес. без герминальной мутации. Это позволило авторам сделать вывод, что велипариб может быть эффективным только у больных *BRCA*-ассоциированным РМЖ [212].

Опухоли с мутацией *BRCA1*, спорадические трижды негативные РМЖ и базальноподобные раки имеют сходство по ряду молекулярных, фенотипических и прогностических характеристик. Тесная связь между мутацией *BRCA1* и трижды-негативным/базальноподобным подтипом породила вопрос, участвует ли потеря функции *BRCA1* посредством каких-то иных механизмов в возникновении спорадических случаев РМЖ и уместен ли сходный подход к лечению? Тот факт, что НРМЖ преимущественно представлен трижды негативным подтипом, подразумевает, что репаративные особенности опухолевых клеток схожи с *BRCA*-опосредованным механизмом восстановления повреждений ДНК, что, в свою очередь, увеличивает их зависимость от других генов и генных продуктов, участвующих в репарации ДНК [219, 244]. Существует значительное сходство между трижды негативным подтипом, определяемым с помощью иммуногистохимического анализа или FISH-теста, и базальноподобным РМЖ, который диагностиру-

ется сложным анализом экспрессии генов [215]. На сегодняшний день известно, что около 25 % ТНРМЖ не экспрессируют гены базальноподобного подтипа, тогда как, в 25 % случаев базальноподобного подтипа имеется как гиперэкспрессия рецепторов стероидных гормонов, так и сверхэкспрессия HER2 [64, 215]. Трижды негативный и базальноподобный подтипы отличаются неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости относительно остальных подтипов РМЖ [48]. В то же время при проведении неоадьювантной терапии в группе ТНРМЖ удастся достичь наибольшего числа полных патоморфологических регрессов, что напрямую связано с улучшением показателей выживаемости [231]. Тогда как отсутствие полного патоморфологического регресса при трижды негативном подтипе определяет худший прогноз и более низкие отдаленные результаты системной терапии [62]. Крупные популяционные исследования позволили определить, что среди пременопаузальных афроамериканок доля трижды негативных опухолей особенно высока. Были выдвинуты предположения о том, что более раннее половое созревание, первая беременность в раннем возрасте и укороченный период грудного вскармливания являются факторами риска развития трижды негативного подтипа РМЖ. ТНРМЖ также характеризуется более частым метастазированием во внутренние органы, включая ЦНС [356]. Несмотря на то, что ответ на химиотерапевтическое лечение может быть более выраженным, рецидив при трижды негативных формах наступает раньше по сравнению с люминальными формами [44].

Терапевтический арсенал «таргетных средств» воздействия при ТНРМЖ постепенно растет и на сегодняшний день включает средства подавления ангиогенеза, эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов и др. Использование комбинации таргетной и цитотоксической терапии у больных трижды негативным подтипом РМЖ позволяет улучшить непосредственные результаты. Комбинированное лечение цисплатином в неоадьювантном режиме с ингибитором EGFR проводится в нескольких клинических испытаниях. К перспективным направлениям следует отнести использование рапамицина (MTOR) и ингибиторов тирозинкиназы.



Для опухолевых клеток повышенная потребность в неоваскуляризации проявляется инвазией и высоким метастатическим потенциалом, особенно при трижды негативном подтипе [265]. Было доказано повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в естественных условиях при трижды негативном фенотипе [217]. Полученные в доклинических исследованиях результаты позволили использовать препараты, подавляющие неоангиогенез, в комбинированном лечении трижды негативного подтипа РМЖ. Первым представителем таргетной терапии, обладающим антиангиогенным эффектом, который доказал свою эффективность у больных с трижды негативным подтипом, был бевацизумаб [135, 279]. По результатам мета-анализа трех крупнейших независимых исследований эффективности бевацизумаба в лечении больных с метастатическим РМЖ в подгруппе из 621 пациента с трижды негативным подтипом частота объективного ответа была значительно выше при комбинации бевацизумаба и химиотерапии (42 %) по сравнению с применением только химиотерапии (23 %,  $p < 0,0001$ ), и это преимущество было справедливо относительно безрецидивной выживаемости [247]. В работе O'Shaughnessy J. et al. получено, без статистически достоверной разницы, увеличение общей выживаемости в группе химиотерапии и бевацизумаба по сравнению с применением только химиотерапии (18,9 против 17,5 мес. соответственно) [244]. Согласно данным ATHENA, на фоне терапии бевацизумаба в комбинации с таксанами безрецидивная выживаемость в группе с трижды негативным подтипом метастатического РМЖ составила 7,2 мес. [334]. В результате 1 линии химиотерапии ТНРМЖ достигнуто увеличение показателя объективного ответа и безрецидивной выживаемости при использовании сунитиниба и доцетаксела или капецитабина по сравнению с доцетакселом или капецитабином – 51 против 39 % соответственно ( $p = 0,0018$ ) [43, 88]. Наконец, связь между ТНРМЖ и мутацией генов *BRCA* делает ингибиторы PARP привлекательным вариантом воздействия, активно изучаемым в клинических исследованиях в настоящее время [153]. Как было описано выше, одной из ключевых функций *BRCA1* является восстано-

ление двухцепочечных повреждений ДНК при помощи гомологичной рекомбинации [30]. Исследователи выдвинули гипотезу о том, что подавление PARP в комбинации с химиотерапевтическими агентами, повреждающими ДНК, делает *BRCA*-дефектные клетки исключительно чувствительными к системной терапии [168, 188]. Как следствие, было бы разумно предположить, что в *BRCA*-дефицитных и трижды негативных клетках необходимо ингибировать второй путь репарации ДНК, используя ингибиторы PARP [44, 125]. В этой ситуации ингибиторы PARP, считаются «смертельными» для опухолевых клеток, т.к. приводят к полной остановке репарации ДНК, к геномной нестабильности и, в конечном итоге, к гибели клетки [239]. В исследовании, проведенном Gelmon et al., получен общий объективный ответ на фоне олапариба в 41,2 % случаях наследственного РМЖ или РЯ, в 23,9 % – спорадического РМЖ или РЯ [130]. В рамках клинического исследования Cancer Research United Kingdom оценивается AG014699 у больных с местнораспространенным и метастатическим РМЖ/РЯ с мутациями *BRCA1/BRCA2*. Препарат AZD2881 изучается в качестве монотерапии (фаза II) у больных *BRCA*-ассоциированным и трижды негативным РМЖ. AZD2881 также исследуется в комбинации с карбоплатином (фаза I) у больных РМЖ/РЯ с мутациями *BRCA1/BRCA2*. Весьма интересны будут результаты сравнительной оценки эффективности ингибиторов PARP при ТНРМЖ в группе спорадического и НРМЖ [317].

Таким образом, наследственный и базальноподобный РМЖ характеризуются, зачастую трижды негативным статусом, и в последнем случае – экспрессией соответствующих генов. В конечном итоге все три типа накладываются друг на друга по многим молекулярным, клиническим и патологическим признакам. Следует отметить, что базальноподобный РМЖ чаще носит спорадический характер, но имеет значительное количество общих черт с наследственным и упоминается как «*BRCA*-ness», что подразумевает значимость дисфункции гена *BRCA1* в этиопатогенезе [318, 319].

## 1.8. Биологические подтипы рака молочной железы

В течение последних десяти лет наши представления о РМЖ претерпели существенные изменения. Было установлено, что РМЖ представляет собой группу гетерогенных заболеваний из нескольких подтипов, определенных при помощи анализа генной экспрессии [26, 42, 76, 132, 260]. В настоящее время разделение на биологические подтипы адаптировано для практической деятельности и основывается на иммуногистохимических характеристиках опухоли.

Удельный вес биологических типов РМЖ определяется географическим местоположением. В работе El Fatemi H. et al. в Северной Африке, в выборке с наибольшим клиническим размером опухоли и средним возрастом пациенток 46 лет, наиболее часто встречался люминальный В HER2-позитивный подтип (41,8 %); несколько реже – люминальный А (30,5 %), базальноподобный (13,6 %) и HER2-сверхэкспрессирующий (нелюминальный) подтип (9,2 %) [111].

В рамках исследования Carolina Breast Cancer Study биологические подтипы РМЖ, определенные при помощи иммунофенотипирования, были оценены с учетом размера опухоли, статуса лимфатических узлов, митотического индекса, ядерного полиморфизма, степени гистологической злокачественности (G) и наличия мутации гена *p53*. По сравнению с эндокринчувствительным – люминальным А РМЖ базальноподобный РМЖ отличался более высокой частотой мутации *p53* (44 % против 15 %, соответственно  $p < 0,001$ ), высоким значением митотического индекса, выраженным ядерным полиморфизмом и более высокой степенью гистологической злокачественности (G3) [63].

### ***1.8.1. Факторы риска и эпидемиологические особенности биологических подтипов рака молочной железы***

Помимо установленных различий на молекулярном уровне и отличных патоморфологических характеристик, существуют данные об особенностях факторов риска биологических подтипов РМЖ. В исследовании Carolina Breast Cancer Study проводилась сравнительная оценка таких параметров, как возраст, менопау-

зальный статус, этническая принадлежность, период лактации и пр. у больных различными биологическими подтипами РМЖ. Базальноподобные опухоли определялись как трижды негативные (ЭР-/ПР-/HER2-негативные) и позитивные по показателю экспрессии базальных цитокератинов 5/6 и/или HER1. Базальноподобные опухоли чаще определялись у афроамериканок по сравнению с «неафроамериканками» (26 % против 16 %); чаще у пременопаузальных женщин, чем у постменопаузальных (24 % против 15 %). Особенно часто базальноподобный РМЖ был представлен в популяции пременопаузальных афро-американок по сравнению с постменопаузальными афро-американками и женщинами другой расы и возраста (39 % против 14 % и 16 %, соответственно  $p < 0,001$ ). Высокая встречаемость трижды негативного подтипа у молодых афро-американок подтверждается ещё рядом исследований. До настоящего времени причина подобной связи не изучена. Одной из целей расширенного исследования Carolina Breast Cancer Study было сравнение основных известных факторов риска РМЖ. Как и ожидалось, для больных с люминальным А РМЖ риск снижался при более позднем начале менструации и более раннем возрасте первой беременности. Напротив, для базальноподобного РМЖ риск повышался при более позднем начале менструации и более ранних первых родах. В дополнение, снижение риска базальноподобного РМЖ наблюдалось среди женщин с более длительным периодом лактации, большим количеством вскормленных детей и общим увеличением числа месяцев грудного вскармливания. Данное наблюдение не относится к больным люминальным А РМЖ. Среди постменопаузальных женщин отмечалось увеличение риска развития люминального А РМЖ [63].

Аналогичные данные были представлены в результатах исследования Polish Breast Cancer Study, дифференцировавшим факторы риска РМЖ в соответствии с принадлежностью к биологическим подтипам. В результате этого популяционного исследования были установлены, такие эпидемиологические факторы риска, как отсутствие родов в анамнезе, поздние первые роды и ожирение (у женщин старше 50 лет ассоциируются с риском ЭР+ или ПР+ опухолей, но не трижды не-

гативного подтипа). Полученные результаты указывают на то, что биологические подтипы характеризуются различными факторами риска, а установленные отличия необходимо учитывать при разработке превентивных программ [356].

Повышение индекса массы тела (ИМТ) является фактором риска развития люминальных А подтипов РМЖ. В исследовании Sueta A. et al. продемонстрировано увеличение риска развития в постменопаузе люминального А и трижды негативного подтипов РМЖ у японок с избыточной массой тела. У пременопаузальных больных люминальным А типом наблюдалась обратная тенденция [312].

В исследовании Tsang J.Y. et al. проанализирована экспрессия NGFR в 602 случаях РМЖ с помощью иммуногистохимического метода. Рецептор неврального фактора роста (NGFR) представляет собой трансмембранный рецептор нейтрофинного семейства и выступает в качестве супрессора либо онкогена. Его роль в патогенезе РМЖ остается противоречивой, что, возможно, связано с неоднородностью подтипов РМЖ. Было обнаружено, что экспрессия NGFR коррелирует с базальноподобным и люминальным В HER2-позитивным подтипами РМЖ и соответствующими им маркерами (Ki-67, CK5/6, CK14, p63, рецептором эпидермального фактора роста – EGFR) [193, 198, 255]. Для люминального В HER2-позитивного подтипа NGFR является наиболее типичным и специфичным по сравнению с ранее известными биологическими маркерами (ЭР, ПР, HER2 и Ki-67). Обратная корреляция наблюдалась при люминальном А подтипе. Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия NGFR может выступать в качестве потенциального биомаркера базальноподобного и люминального В HER2-позитивного подтипов РМЖ [333].

Стратификация РМЖ в соответствии с иммуногистохимической характеристикой позволила Parise C.A. et al. выделить риски каждой группы относительно общей 3-летней выживаемости:

1) наилучшие показатели отмечены для ЭР-положительных опухолей, тогда как отсутствие экспрессии ЭР свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и низкой выживаемости независимо от амплификации HER2;

2) низкие показатели выживаемости (вне зависимости от биологического подтипа РМЖ) отмечены при наличии метастазов в четырех и более аксиллярных лимфатических узлах [pN];

3) HER2-положительный статус не всегда приводит к ухудшению выживаемости, как отмечалось ранее, – так, при сравнении трижды положительного (ЭР+/ПР+/HER2+) и трижды негативного (ЭР-/ПР-/HER2-) типов, наилучшие показатели выживаемости отмечены в первом случае;

4) ЭР-отрицательный статус оказался наиболее значимым прогностическим фактором по сравнению со сверхэкспрессией HER2 [263].

### ***1.8.2. Сравнительный анализ показателей выживаемости биологических подтипов рака молочной железы***

Самые ранние исследования по определению профилей генной экспрессии определили базальноподобный тип как прогностически худший в отношении безрецидивной и общей выживаемости [68, 209]. Эти результаты были подтверждены серией независимых исследований, продемонстрировавших значительно лучшие показатели при опухолях с экспрессией генов, соответствующих люминальному А подтипу [26]. Согласно оценке прогностической значимости экспрессии генов было выявлено, что больные с трижды негативным и HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) РМЖ имели значительно меньшую выживаемость без прогрессии по сравнению с больными с люминальным А подтипом [107, 206, 309, 358]. Идентификация биологических маркеров РМЖ, основанная в практической деятельности на иммуногистохимическом анализе экспрессии стероидных гормонов и эпидермального фактора роста 2, позволила выделить наименее благоприятные биологические типы РМЖ с худшим прогнозом и показателями выживаемости: трижды негативный и HER2-сверхэкспрессирующий (нелюминальный) [66]. При использовании Канцер-регистра Калифорнии (California Cancer Registry) была проведена стратификация 61309 случаев РМЖ согласно статусу ЭР/ПР/HER2. С помощью многофакторного анализа выполнены расчеты 3-летней общей выживаемости биологических типов от 96 % при люминальном А до 76 % при HER2-сверхэкспрессирующем (нелю-

минальном) и трижды негативном РМЖ. Наихудшие показатели ассоциированы с отрицательным статусом ЭР [263].

По данным Wang S. et al., медиана общей выживаемости среди исследуемых типов с низкодифференцированным РМЖ люминального В HER-негативного типа составила 101,5 мес, люминального В HER-позитивного – 95 мес., трижды негативного – 89,6 мес., HER2-сверхэкспрессирующего (нелюминального) – 84,5 мес., показатели 3-летней общей выживаемости составили соответственно 97,5 %, 97 %, 96 % и 52 % [345]. Согласно результатам, представленным Blows F.M. et al., 3- и 5-летняя общая выживаемость в случаях HER2-сверхэкспрессирующего (нелюминального) ниже, чем у представителей других подтипов, и составила 78 % и 70 %, тогда как люминального А – 96 % и 90 %, люминального В HER2-позитивного – 87 % и 81 % [46].

Sotiriou C. et al. также продемонстрировали более низкие показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости больных базальноподобным, HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) подтипами по сравнению с люминальными (68 % и 61 % против 93 % и 80 %, соответственно) [298].

В исследовании Ge Q.D. et al. выполнен ретроспективный многофакториальный анализ выживаемости и клинических характеристик молекулярно-генетических подтипов РМЖ с метастазами в печень (N = 104). Средняя продолжительность жизни составила 16,0 месяца, а одно-, двух-, трех-, четырех-, пятилетняя выживаемость составила 63,5 %, 31,7 %, 15,6 %, 10,8 % и 5,4 %, соответственно. Медиана выживаемости при люминальном А типе равнялась 19,3 мес., люминальном В HER2-негативном – 13,3 мес., HER2-позитивном (нелюминальном) – 18,9 мес. и 16,1 мес. при трижды негативном типе ( $p = 0,11$ ). Эндокринная терапия статистически достоверно увеличивала медиану общей выживаемости люминального А и В типов по сравнению с контрольной группой (48,9 против 13,8 мес. соответственно [ $p = 0,003$ ]), что, несомненно, подтверждает прогностическую значимость биологических характеристик РМЖ [126].

По данным Bai B. et al., при сравнении биологических подтипов диссеминированного РМЖ средняя продолжительность жизни больных составляла 8 месяцев; 1-летняя выживаемость – 32 %, 5-летняя выживаемость – 4 %. В ходе исследования выявлено, что время появления метастазов в головной мозг зависело от стадии заболевания и биологического подтипа РМЖ. При люминальном А подтипе наблюдался более длительный период без метастазов в головной мозг ( $p < 0,001$ ). По сравнению с люминальным А, для HER2-позитивного (нелюминального) и трижды негативного подтипов отличительными особенностями были ранние метастазы, быстрое прогрессирование после первой линии химиотерапии (8,0 мес. против 11,0 мес.) и низкая общая выживаемость (25,0 мес. против 63,0 мес.) [37].

Чрезвычайно интересна работа Choi J. et al., в которой изучалась корреляция между экспрессией белков, участвующих в иммунном ответе (В-клеточной активации и пролиферации), таких как STAT1, CD20, IL-8, IFN- $\gamma$ , и биологическими особенностями РМЖ. Из 727 пациентов у 303 (41,7 %) опухоль была представлена люминальным А подтипом, у 169 (23,2 %) – люминальным В HER2-позитивным, у 71 (9,8 %) – HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) и у 184 (25,3 %) – трижды негативным подтипом РМЖ. Уровень STAT1 был выше в клетках опухоли люминального А подтипа по сравнению с HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) и трижды негативным ( $p < 0,001$ ); при последнем биологическом подтипе отмечался высокий уровень STAT1 ( $p < 0,001$ ), IL-8 ( $p = 0,005$ ) и CD20-индекс ( $p < 0,001$ ). Для люминального А подтипа была характерна низкая экспрессия последних двух маркеров. Экспрессия стромального IL-8 была ассоциирована с более короткой безрецидивной и общей выживаемостью при высоком уровне экспрессии эстрогенов, отсутствии сверхэкспрессии HER2 ( $p < 0,05$ ) [76].

На сегодняшний день определение принадлежности к базальноподобному подтипу доступно только в рамках исследовательской деятельности. Исследования генной экспрессии в большинстве случаев подтверждают принадлежность



опухолей с мутацией *BRCA1* к базальноподобному подтипу [35, 198]. Следовательно, представленная связь между *BRCA*-ассоциированным РМЖ и базальноподобным подтипом предоставляет возможности использования новых терапевтических подходов, подавляющих механизмы репарации ДНК [21]. Большинство базальноподобных опухолей по иммуногистохимической оценке соответствуют ТНРМЖ и имеют при этом высокий уровень HER1 (EGFR), базальных цитокератинов 5/6 и с-Kit [30, 132]. Примечательно, что ретроспективный анализ выживаемости более чем 900 больных РМЖ продемонстрировал меньшую выживаемость среди больных с экспрессией базальных цитокератинов 5/6 и 17. Экспрессия HER1 оказалась независимым негативным прогностическим фактором ( $p = 0,017$ ) при добавлении известных клинически варьируемых показателей – размера опухоли и статуса регионарных лимфатических узлов. Не доказана предсказывающая значимость экспрессии с-Kit [342]. Другое исследование, оценивавшее гистологические и иммунофенотипические характеристики базальноподобных опухолей, подтвердило вышеописанные результаты; Livasy C.A. et al. провели анализ 56 опухолей, из которых 23 имели базальноподобный фенотип. Результаты показали, что базальноподобные опухоли чаще имели высокую степень гистологической злокачественности (G3), были представлены дуктальными (21/23) или метастатическими (2/23) карциномами с некрозами (17/23) и внутрипротоковым компонентом (14/23), а также выраженной стромальной лимфоидной инфильтрацией. Все исследованные базально-подобные опухоли были ЭР- и HER2-негативными и характеризовались экспрессией виментина (17/18), СК 8/18 (15/18), EGFR (13/18) и СК 5/6 (11/18). Примечательно, что миоэпителиальные маркеры (гладкомышечный актин, p63 и CD10) зачастую оказывались позитивными. В соответствии с данными ранее представленных исследований наиболее характерный фенотип базальноподобных опухолей определялся отсутствием ЭР и сверхэкспрессии HER2, позитивностью по виментину, EGFR, СК8/18 и СК5/6. В дополнение к иммунофенотипическому профилю трижды негативный подтип был ассоциирован с патоморфологическими признаками агрессивности [218, 357].

Для оценки прогноза у больных трижды негативным подтипом РМЖ было проведено крупное когортное исследование более 1600 женщин в Торонто, прошедших лечение по поводу РМЖ; в течение 5 лет в 11,2 % случаев трижды негативного подтипа регистрировались отдаленные метастазы ( $p < 0,0001$ ). Были изучены тенденции в метастазировании и смертности в течение 5–7 лет от постановки диагноза: пиковые значения обоих показателей прослеживались через три года с последующим существенным снижением. В ходе исследования установлено, что опухоль трижды негативного подтипа по сравнению с другими подтипами чаще определялась при пальпации, нежели посредством маммографии или эхографии (36 % и 19 % соответственно,  $p = 0,0008$ ). Это наблюдение соответствует предположениям, что трижды негативные опухоли чаще проявляются как «интервальные» раки между регулярными маммографическими обследованиями [79]. Подобный феномен может являться отражением более агрессивного характера роста опухоли или же объясняться более высокой рентгенологической плотностью ткани молочной железы молодых женщин, среди которых чаще встречается трижды негативный подтип РМЖ. Исследование, оценивавшее ответ на неоадьювантную химиотерапию, проведенное Liedtke C. et al. подтвердило вышеописанные прогностические особенности. Было установлено снижение показателей 3-летней общей и безрецидивной выживаемости без прогрессирования при трижды негативном РМЖ при сравнении с другими подтипами ( $p < 0,0001$ ). Примечательно, что рецидивы и смерть от основного заболевания при трижды негативном подтипе встречались существенно чаще только в течение первых трех лет от постановки диагноза. Полученные результаты свидетельствуют о раннем прогрессировании и агрессивном клиническом течении заболевания у больных ТНРМЖ [207].

При анализе частоты местного рецидива и отдаленных метастазов в зависимости от биологического подтипа более высокий риск наблюдался при трижды негативном подтипе и был связан с наличием резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения [62, 126, 301]. Следует отметить, что трижды негативный подтип имеет статистически значимую связь с повышенным риском местного рецидива после органосохраняющих операций. По данным Sioshansi S. et al., после лампэктомии в 36 % в

краях резекции были выявлены опухолевые клетки, в 32 % – метастазы в регионарные лимфатические узлы. Авторы обнаружили, что более чем в половине случаев хирургических вмешательств, в ходе гистологического исследования которых в краях резекции были выявлены атипические клетки, они относились к ТНРМЖ [301]. В исследовании Dent R. et al. сообщается, что лишь небольшое число женщин с трижды негативными опухолями имеют местный рецидив до появления отдаленных метастазов [98].

Следует отметить, что в настоящее время выполнение иммуногистохимического анализа отдаленного метастаза должно стать неотъемлемым диагностическим компонентом любого алгоритма обследования больных метастатическим РМЖ, в особенности наиболее неблагоприятного трижды негативного подтипа [28, 211].

Liedtke C. et al. указывают на наиболее характерную локализацию отдаленных метастазов базальноподобного и трижды негативного подтипа. По результатам проведенного исследования, чаще определялись метастазы во внутренние органы, мягкие ткани и реже – в кости по сравнению с больными гормоночувствительными опухолями ( $p = 0,027$ ) [209, 215]. Аналогичные данные были представлены в работах Dent R. et al., Smid M. et al.: так, прогрессирование онкологического заболевания с диссеминированным поражением костей сравнительно часто встречалось среди больных люминальным А подтипом и гораздо реже – при базальноподобном типе, обратная тенденция была отмечена при поражении висцеральных органов и головного мозга. Появление вторичных очагов в легких и головном мозге превалировало при базальноподобном типе [101, 296]. Недавние исследования продемонстрировали более высокую частоту метастазирования в головной мозг и особую агрессивность этого процесса при трижды негативных опухолях [37, 150, 213, 239]. Ретроспективное исследование результатов лечения более 3000 пациентов в Европе в период с 1989 по 2006 г. показал, что из 80 больных, у которых появились метастазы в головной мозг в течение 51 месяца, в 23,7 % иммуногистохимический статус РМЖ соответствовал трижды негативному подтипу. В ходе многофакторного анализа установлено, что трижды негативный

фенотип соответствовал более высокому риску развития метастазов в головной мозг по сравнению с другими подтипами РМЖ ( $p < 0,001$ ). Средний период времени между установлением первичного диагноза и появлением метастазов в головной мозг был меньше у больных с трижды негативными опухолями по сравнению с другими биологическими подтипами (22 месяца против 51 месяца соответственно ( $p < 0,0001$ )), общая выживаемость после появления метастазов в головной мозг была также статистически достоверно ниже – 4 месяца против 8 месяцев соответственно ( $p > 0,05$ ) [150]. В исследовании в Dana-Farber Cancer Institute данные о лечении больных с метастатическим ТНРМЖ использовались для описания возможных конечных результатов, включая риск и клинические проявления. При характеристике отдаленных метастазов при трижды негативном подтипе была отмечена высокая частота поражения висцеральных органов. Очаги опухолевого роста в легких и печени определялись при первичном установлении метастатического поражения (41 % и 29 %). Важной особенностью является то, что у 14 % больных было обнаружено поражение ЦНС при первичном выявлении метастатического процесса; последующее поражение головного мозга отмечено в 46 % ТНРМЖ. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в головной мозг составила 4,9 месяцев. Смертность больных с метастазами в головной мозг на момент установления метастатического процесса была в 3,4 раза выше, чем без поражения ЦНС. На момент установления метастазов в ЦНС сохранялась чувствительность к системной терапии в 17 % случаях. В подавляющем большинстве случаев (83 %) было отмечено одновременное появление метастазов в головной мозг и другие органы [213]. Примечательно, что естественная история появления метастазов в головной мозг при трижды негативном и HER2-сверхэкспрессирующем (нелюминальном) подтипах РМЖ различается как по результатам контроля за течением заболевания, так и по вероятности изолированного поражения ЦНС. Ретроспективный анализ результатов лечения 122 женщин, получавших таргетную терапию трастузумабом, в центре Dana-Farber Partners Cancer Care в период с 1998 по 2000 г., показал, что 34 % больных имели метастатическое поражение ЦНС в среднем

через 16 месяцев от постановки диагноза метастатического РМЖ и через 6 месяцев от начала терапии трастузумабом. В противоположность трижды негативному РМЖ, 50 % больных отвечали на терапию или имели стабилизацию опухолевого процесса на фоне терапии трастузумабом на момент выявления метастазов в головной мозг. Средняя продолжительность жизни после выявления метастазов в головной мозг составила 13 месяцев. Из 41 больной с метастазами в головной мозг примерно 50 % скончались от прогрессирования заболевания в ЦНС. Niwińska A. et al. пришли к заключению, что изолированная прогрессия с поражением ЦНС, наблюдавшаяся среди больных HER2-позитивным (нелюминальным) РМЖ, получавших лечение трастузумабом, обусловлена либо предшествующим распространением опухолевых клеток в головной мозг и/или плохим проникновением трастузумаба через ГЭБ, либо высокой эффективностью системной терапии висцеральных метастазов, что приводит к увеличению продолжительности жизни. Эти очевидные различия между двумя подтипами с неблагоприятным прогнозом отражают агрессивный системный характер течения трижды негативного подтипа и подтверждают необходимость поиска новых эффективных терапевтических агентов [37, 238].

### ***1.8.3. Трижды негативный, базальноподобный рак молочной железы***

Трижды негативный подтип РМЖ характеризуется высокой чувствительностью к неoadъювантной системной цитотоксической терапии, но при этом низкими показателями отдаленных результатов [62, 64, 80, 172, 207, 275]. По данным Rouzier R. et al., при оценке ближайших результатов неoadъювантной антрациклин- и таксан-содержащей терапии у 82 больных РМЖ частота патоморфологического полного регресса (pCR) при трижды негативном и HER2-сверхэкспрессирующем (нелюминальном) подтипах РМЖ не различалась и равнялась 45 % в каждой группе. При этом частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при люминальном А подтипе была значительно ниже – 6 %. Примечательно, что анализ генной экспрессии между подтипами РМЖ не продемонстрировал связи между генами, ассоциированными с полным регрессом, что дало основание предполагать существование раз-

личных молекулярных основ чувствительности к химиотерапии в представленных подтипах [275].

В двух исследованиях оценивался не только первичный ответ трижды негативного подтипа на неоадьювантную терапию, но и взаимоотношение ответа и конечного результата лечения. В исследовании Carey L.A. et al. была сформирована группа из 107 больных РМЖ, получивших неоадьювантную терапию антрациклиновыми режимами (доксорубицин и циклофосфамид [АС]). Принадлежность к подтипу устанавливалась при помощи иммуногистохимического метода. В результате было выявлено, что клинический ответ на антрациклинсодержащую химиотерапию был выше среди больных HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) подтипом (70 %) и трижды негативным (85 %) РМЖ по сравнению с больными люминальными подтипами (47 %;  $p < 0,0001$ ). И хотя частота полных патоморфологических регрессов (pCR) была выше в первых двух подтипах (36 % и 27 %) по сравнению с больными люминальными подтипами (7 %) соответственно ( $p = 0,01$ ), больные трижды негативным и HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) подтипом РМЖ имели худшие показатели безрецидивной и общей выживаемости ( $p = 0,04$  и  $p = 0,02$  соответственно) [62]. Liedtke C. et al. произвели анализ базы данных, включающей 1118 больных, получивших неоадьювантную химиотерапию по поводу РМЖ I–III стадии, 255 (23 %) из которых принадлежали к трижды негативному подтипу. У 163 больных (15 %) был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR). Несмотря на более высокую частоту полных патоморфологических регрессов, при трижды негативном статусе РМЖ отмечался низкий показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования (63 % против 76 % соответственно ( $p < 0,0001$ )) [207].

Эффективность цитотоксической терапии трижды негативного подтипа значительно преобладала при использовании интенсифицированных циклов химиотерапии [80, 151, 156, 294]. Ретроспективный обзор подгруппы больных, получавших адьювантную терапию в рамках клинического исследования CALGB (Cancer and

Leukemia Group) 9344 ( $n = 1322$ ), показал, что проведение таксан- и антрациклинсодержащей химиотерапии улучшает отдаленные результаты лечения как для больных с HER2-позитивным, так и ЭР-/HER2-негативным РМЖ; добавление паклитаксела не приводило к существенному улучшению результатов лечения больных с HER2-негативным/ЭР-позитивным РМЖ [142]. В этапном исследовании Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 доказана эффективность дозоуплотнительных режимов (каждые 2 недели) антрациклин- и таксансодержащих схем химиотерапии по сравнению со стандартными режимами (каждые 3 недели) в группе больных с поражением регионарных лимфатических узлов (pN+) при оценке показателей 4-летней безрецидивной выживаемости 82 % против 75 % соответственно ( $p = 0,01$ ) [77].

В условиях отсутствия «таргетной терапии» трижды негативного подтипа продолжается поиск молекулярных мишеней воздействия новых терапевтических агентов, направленных на лечение этого агрессивного фенотипа РМЖ [140, 308]. Учет молекулярных особенностей трижды негативного подтипа включает экспрессию HER1, c-KIT, мутацию или дисфункцию *p53*. Кроме того, GRB7, кальмодулин-связывающий протеин, объединяющий фосфорилированные тирозиновые остатки (например, EGFR или HER2) и малый белок теплового шока (B-cristallin), связаны с худшим исходом у больных с трижды негативными и базальноподобными опухолями [191, 235, 247, 297, 309, 330]. Наконец, в доклинических моделях была продемонстрирована резэкспрессия рецепторов эстрогенов при ЭР-негативном РМЖ на клеточных линиях после лечения ингибиторами гистон-деацетилазы (HDAC) – трихостатином А, скриптаидом [184]. Лечение ТНРМЖ, направленное на такие мишени, как EGFR, PARP в комбинации с цитотоксической терапией, а также с антиангиогенными агентами в настоящее время активно проводится в рамках многих клинических исследований [78, 114, 188, 214, 337]. Связь дисфункции гена *BRCA1* и ТНРМЖ привела к организации и проведению работ по неоадьювантной/адьювантной терапии с включением препаратов платины [162, 233].

Как лабораторные, так и клинические данные подтверждают центральную роль ангиогенеза в прогрессии РМЖ. Механизмы подавления опухолевого ангиогенеза представляются многообещающим вариантом в системной терапии ТНРМЖ. Этапное исследование III фазы E2100, оценивавшее эффективность добавления бевацизумаба к паклитакселу, продемонстрировало улучшение показателя ответа на лечение и безрецидивной выживаемости при сравнении с монотерапией паклитакселом (36,9 % против 21,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ); 11,8 мес. против 5,9 мес.). Показатель общей выживаемости был идентичен у обеих групп – 26,7 против 25,2 мес. соответственно ( $p = 0,16$ ). Примечательно, что многофакторный анализ продемонстрировал пользу от применения бевацизумаба также у больных с ЭР-/ПР-негативным РМЖ, которые в основном были представлены трижды негативным подтипом ( $>90$  %) (8,8 мес. против 4,6 мес.) [135, 279]. Это дало основание высказывать предположение об особенной эффективности таргетного препарата при подобном подтипе РМЖ. Несмотря на то, что окончательное решение породило противоречия, FDA одобрила применение бевацизумаба в комбинации с паклитакселом в качестве первой линии лечения HER2-негативного метастатического РМЖ. Согласно результатам AVADO, отмечено улучшение как частоты ответа на лечебный режим, так и показателя безрецидивной выживаемости в группе, получавшей комбинированную терапию бевацизумабом и доцетакселом по сравнению с показателями больных, получавших доцетаксел и плацебо (44,4 % против 63,1 % соответственно,  $p = 0,0001$  и 8,0 против 8,8 мес.) [279].

EGFR/HER1 – наиболее известный протеин, гиперэкспрессируемый при трижды негативном подтипе РМЖ [307]. В рандомизированном исследовании фазы II изучалась эффективность моноклонального антитела цетуксимаба к EGFR/HER1 в виде монотерапии и в комбинации с карбоплатином при терапии трижды негативного метастатического РМЖ ( $n = 127$ ). Больные в первой группе получали цетуксимаб в виде монотерапии  $400 \text{ мг/м}^2$  (нагрузочная доза), далее –  $250 \text{ мг/м}^2$  в неделю, при прогрессировании добавлялся карбоплатин, остальные больные получали



цетуксимаб и карбоплатин на протяжении всего периода исследования. Полученные результаты в группе с цетуксимабом равнялись 6 % (частота полных регрессов + частичных регрессов + стабилизации), при комбинированном лечении в первой группе – 16 %, во второй – 17 %. Общее время до прогрессирования составило 2,1 мес., средний показатель выживаемости – 10,4 мес., что отражает агрессивную природу заболевания. Примечательно, что две пациентки, получившие лечение в виде монотерапии цетуксимабом, поддерживали продолжительный ответ на лечение более 40 недель. Фармакодинамические исследования на парных биопсиях 16 больных (до и через 1–2 недели после лечения), определявшие активность экспрессии генов сигнального пути EGFR, показали, что 13 имели активную экспрессию генов, кодирующую EGFR. Несмотря на это, антиEGFR-терапия оказалась эффективной менее чем в 20 % случаев (у 18 больных), что свидетельствует об ограниченных возможностях данной таргетной терапии у больных ТНPMЖ [65].

Механизм поддержания активности сигнального пути при применении ингибиторов EGFR затрагивает вопросы о природе резистентности и является объектом значимого интереса [308]. Использование подобных внедренных в протокол дополнительных исследований направлено на идентификацию альтернативных механизмов активации и резистентности у больных как трижды негативным, так и другими подтипами PMЖ, что способствует выявлению группы пациентов, которые получают наибольшую пользу от системной цитотоксической терапии. O'Shaughnessy et al. представили результаты исследования, в котором оценивалась эффективность химиотерапии иринотеканом и карбоплатином в комбинации с цетуксимабом или без него у 150 больных PMЖ. Частичный регресс составил 28 % при применении иринотекана и 38 % - при использовании комбинации с цетуксимабом; в группе трижды негативного подтипа отмечена наибольшая эффективность – 49 % против 30% соответственно [248]. Необходимо отметить, что согласно последним данным, большинство больных с трижды негативным PMЖ получили незначительную пользу от применения ингибиторов EGFR, в связи с чем можно ут-

верждать, что терапия, направленная на подавление EGFR, вероятнее всего, требует комбинации с химиотерапией и/или различными таргетными препаратами.

Анализ генной экспрессии показал, что базальноподобный тип РМЖ может быть чувствителен к подавлению протоонкогена SRC. Десатиниб – мощный ингибитор BCR-ABL, SRC, LCK и других киназ, обладающий антипролиферативной, антиостеокластической и антиметастатической активностью [117, 159]. В исследовании II фазы эффективность десатиниба составила 9,2 % среди 43 больных. Несмотря на скромный результат, была отмечена активность агента в виде монотерапии при ТНРМЖ. В настоящее время проводится оценка результатов комбинации десатиниба с химиотерапией [114].

Доклинические исследования показали, что фармакологическое подавление некоторых механизмов (например, применение ингибиторов ДНК-метилтрансферазы и ингибиторов гистонной деацетилазы) приводит к реэкспрессии функциональной мРНК и соответствующего протеина ЭР [214]. В частности, применение ингибитора гистонной деацетилазы – скриптаида на трех ЭР-негативных клеточных линиях (MDA-MB-231, MDA-MB-435 и Hs578t) привело к значимому подавлению клеточного роста и реэкспрессии генов гормоночувствительности. В другом исследовании было продемонстрировано, что подобный подход приводит к формированию клеток, чувствительных к гормональному воздействию, при помощи ингибиторов ароматазы [184, 292].

Доклинические исследования показали, что белок теплового шока – альфа $\beta$ -кристаллин, достаточно часто экспрессирующийся (45 % случаев) при базальноподобном РМЖ, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, низкой выживаемости. Примечательно, что гиперэкспрессия альфа $\beta$ -кристаллина приводит к развитию неопластического процесса в ацинусах молочной железы (в слое поляризованных эпителиальных клеток молочной железы с приостановленным клеточным циклом) путем трансформации, миграции и инвазии *in vitro*. Что ещё более впечатляет, так это ингибирование сигнального пути MEK/ERK, активируемого ги-

перэкспрессией альфа $\beta$ -кристаллина. Это дает основание предположить, что подавление МЕК может быть эффективным вариантом терапии базальноподобного РМЖ с гиперэкспрессией альфа $\beta$ -кристаллина [234].

По мере накопления результатов лечения различных биологических подтипов будет развиваться и арсенал терапевтических средств, направленных на этиопатогенетические механизмы развития РМЖ. Анализ молекулярно-генетических и биологических особенностей опухоли с учетом «классических» клинических параметров позволит индивидуализировать методы терапии РМЖ.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 159 больных наследственным РМЖ T1-4N0-3M0, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1998 по 2010 г. Учитывая преобладание трижды негативного подтипа в группе НРМЖ, была сформирована группа (с 1998 по 2010 г.) из 387 больных спорадическим РМЖ T1-4N0-3M0 с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и сверхэкспрессии HER2. Кроме того, в контрольную группу вошли пациентки с люминальным А подтипом (n = 194), люминальным В HER-позитивным (n = 53) и люминальным В HER-негативным (n = 30) СРМЖ с 2007 по 2010 г. В исследование были включены больные НРМЖ с морфологически верифицированным диагнозом после трепано-биопсии и/или хирургического лечения, критериями исключения были РМЖ у мужчин, метастатический РМЖ, рак *in situ*. Общее состояние больных соответствовало ECOG 0-1.

### 2.1. Наследственный рак молочной железы

Проведенная работа состояла из нескольких частей:

1. Молекулярно-генетический анализ мутаций *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 4153delA, *BRCA1* 5382insC, *BRCA2* 6174delT, *BLM* c.1642C>T(Q548X), *CHEK2*, *Nbs1* 657delA.

2. Анализ наследственных аспектов заболевания («семейный» РМЖ, первично-множественные опухоли и др.) путем изучения первичной документации, опроса пациентов, генетической консультации.

3. Стратификация в соответствии с принадлежностью к биологическому подтипу и наличием «founder-мутаций» наследственного рака.

4. Сравнительная оценка непосредственной эффективности (общий объективный ответ, патоморфологический ответ) неоадьювантной химиотерапии, эндокринотерапии. Оценка ответа опухоли на неоадьювантную терапию выполнена

с использованием критериев эффективности лечения солидных опухолей по шкале RECIST. Степень патоморфологического регресса определялась в соответствии с классификацией патоморфоза по шкале Miller и Payne. В сравниваемых группах также оценивалось количество выполненных органосохраняющих операций после неоадьювантной системной терапии. В статистической обработке полученных данных при сравнении малых групп использовался точный метод Фишера, критерий Пирсона (Хи-квадрат).

5. Изучение информативности и точности предсказывающих, прогностических факторов. Статистический анализ выполнен с помощью точного метода Фишера, критерия Пирсона (Хи-квадрат), регрессионной модели Кокса. Для определения линейной зависимости показателей проведен корреляционный анализ парных и частных коэффициентов.

6. Оценка отдаленных результатов лечения (3- и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость) больных различными биологическими подтипами в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического РМЖ в зависимости от адьювантной терапии. Для изучения отдаленных результатов лечения при динамическом наблюдении использовался метод Kaplan – Meier (метод множительных оценок), позволяющий оценить кумулятивную выживаемость, представленную в виде кривых выживаемости. При выполнении математического анализа использовалась программа STATISTICA, версия 6.0. Определение достоверности различий в сравниваемых группах проводилось с помощью log-rank test.

### **2.1.1. Молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций генов *BRCA1* (185delAG, delA4153, 5382insC), *BRCA2* (6174delT), *BLM*, *CHEK2*, *Nbs1***

#### ***Выделение ДНК***

При помощи соль-хлороформной методики из лейкоцитов крови проводилось выделение ДНК. При разведении 1:3 путем гипоосмолярного лизиса разру-

шали эритроциты, лейкоциты осаждали с помощью центрифугирования и ресуспендирования Трис-HCL (объемом 1 мл), 1mM ЭДТА. 1 % тритон X-100 использовался для разрушения оболочек клеток. Используя метод центрифугирования, осаждали и ресуспендировали ядра раствором Трис-HCL (1 мл) при pH = 8.3, 1mM ЭДТА, при использовании додецилсульфата натрия 0,5 % проводился лизис. При 65 °C на протяжении 12 часов проводился протеолиз белка с разведением хлороформом и раствором NaCL до 1,5 M. Выделение выполнялось механически, путем покачивания и с помощью растворителя органического происхождения в течение получаса для очищения от белков, липидов и клеточных нерастворимых структур. Выделенную в результате ДНК пересаждали этанолом 96 %, промывали этанолом 70 % и растворяли в растворе TE до концентрации 1 мкг/мкл.

#### *Полимеразная цепная реакция (ПЦР)*

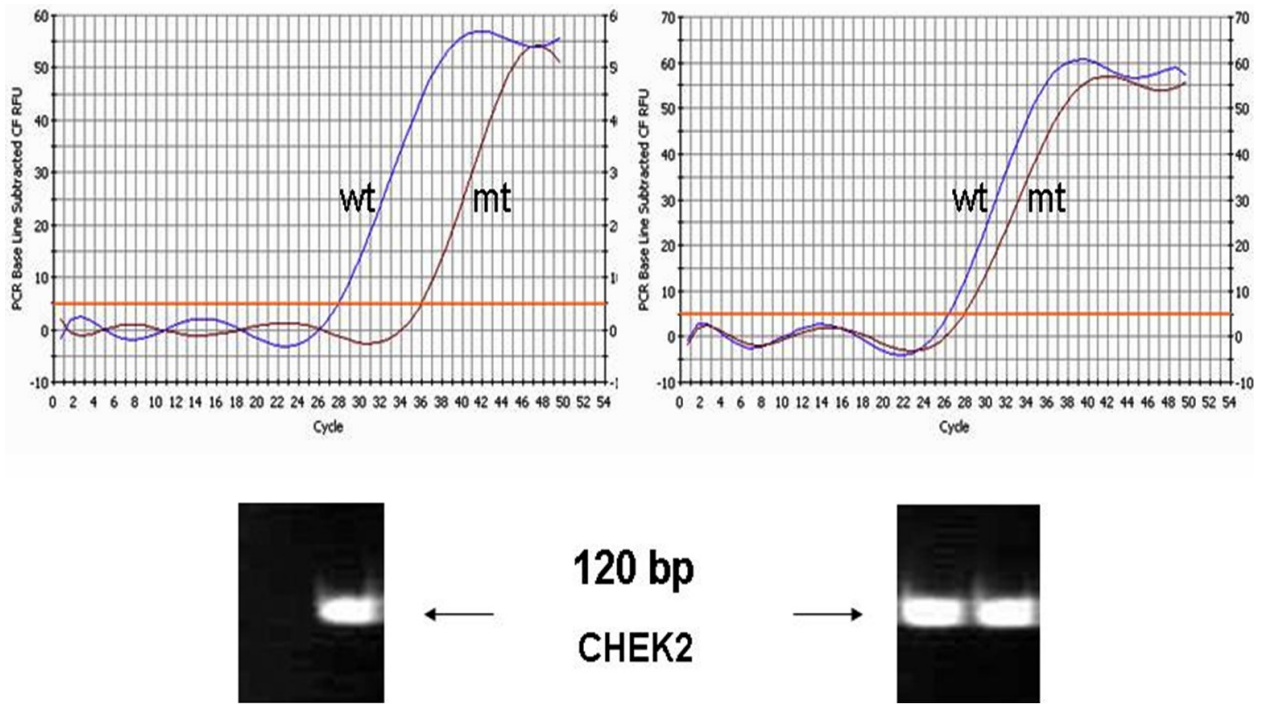
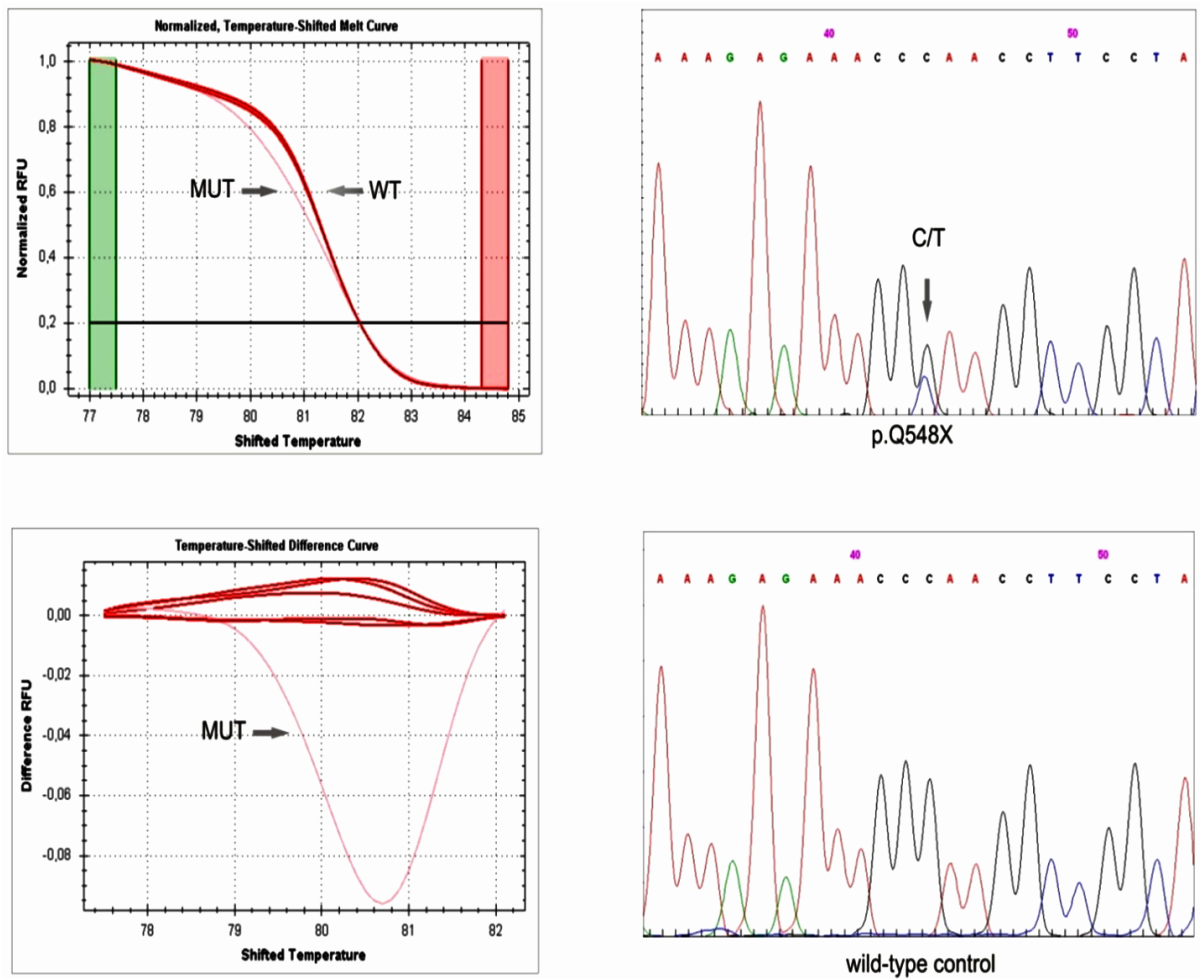
Детекция мутации *Nbs1657del5* в гене проводилась методом ПЦР, в каждом исследовании использовалось 50 нг ДНК, 0,5 ЕД ДНК-полимеразы, 1-кратный ПЦР буфер (pH = 8,3), 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ нуклеотидтрифосфата, 0.3 мкМ прямого и обратного праймеров. С целью аккумуляции продуктов ПЦР проводилось 45 циклов амплификации: денатурация: 15 с при 95 °C, отжиг: 30 с при 57 °C, синтез: 30 с при 72 °C. В результате полученный продукт реакции разделяли электрофоретическим методом в полиакриламидном геле (12 %) с соответствующей идентификацией аллелей.

Тестирование всех остальных мутаций проводили методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени (рис. 2.1.1 и 2.1.2). В исследовании применялись соответствующие мутациям геномные праймеры, представленные в табл. 2.1.

Таблица 2.1

## Геномные праймеры к мутациям в генах репарации ДНК

Мутация	Геномные праймеры
<i>BRCA1</i> 185 delAG	br1-1ws 5'- GCTATGCAGAAAATCTTAGAGTGTC-3'
	br1-2ms 5'- ATGCTATGCAGAAAATCTTAGTGTCC-3'
	br1-3a 5'-CAGTTAAGGAAATCAGCAATTACAATAG-3'
<i>BRCA1</i> 5382insC	br1-4ws 5'-AAGCGAGCAAGAGAATTCCAG-3'
	br1-5ms 5'-AGCGAGCAAGAGAATTCCTCA-3'
	br1-6a 5'-AGAACCTGTGTGAAAGTATCTAGCACTG-3'
<i>BRCA1</i> 4153delA	5'-GACTGCAAATACAAACACCCA-3' (common),
	5'-AGCCCGTTCCTCTTTCTTC-3',
	5'-AGCCCGTTCCTCTTTCTCA-3'
<i>BRCA2</i> 6174delT	br2-1s 5'-CATAACCAAAATATGTCTGGATTGGAG-3'
	br2-wa 5'-CTGATACCTGGACAGATTTTCCAC-3'
	br2-3ma 5'-CCTGGACAGATTTTCCCTTGC-3'
<i>Nbs1</i> 657del5	Forward 5'-TGATCTGTCAGGACGGCAG-3'
	Reverse 5'-CATAATTACCTGTTTGGCATTC-3'
<i>CHEK2</i> 1100delC	Common 5'-CTGATCTAGCCTACGTGTCT-3'
	wt 5'-TTGGAGTGCCCAAAATCAGT-3'
	mut 5'-CTTGGAGTGCCCAAAATCAT-3'
<i>BLM</i>	Common 5'-TGATGGGTTGATAGGCAGC-3'
	wt 5'-ATGACTTAGAAAGAGAAACCC-3'
	mut 5'-ATGACTTAGAAAGAGAAACCT-3'

Рис. 2.1.1. Анализ мутации *CHEK2*Рис. 2.1.2. Анализ мутации *BLM*



ПЦР в режиме реального времени («real-time PCR») проводилась на оборудовании iCycler iQ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Hercules) и состояла из 50 циклов (денатурация: 15 сек при 95 °С; отжиг: 30 сек при 63 °С; синтез: 30 сек при 72 °С). Каждая ПЦР-реакция (суммарный объем 20 мкл) содержала 1 мкл раствора ДНК, 1,0 ед. ДНК-полимеразы, 1-кратный ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, 0,3 мкМ каждого праймера, SYBR green I в концентрации 0,2x (исходный раствор 10000x; Molecular Probes).

### ***2.1.2. Данные, учитывающиеся при сборе материала***

В ходе сбора материала учитывались нижеприведенные анамнестические, клинические, патоморфологические и иммуногистохимические данные:

1. Возраст больной (в случаях БРМЖ, синдрома «РМЖ+РЯ» и др. первично-множественных новообразований учитывался возраст обнаружения каждой опухоли).

2. Стадия заболевания по TNM (согласно классификации Международного противоракового союза 2003 г.).

3. Патоморфологические и биологические характеристики опухоли были установлены по результатам иммуногистохимического исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), оценки сверхэкспрессии HER2 и степени гистологической злокачественности (G), которая оценивалась по системе Bloom – Richardson в модификации Ellis – Elston. Анализ уровня экспрессии ЭР и РР в ткани опухоли проводился полуколичественным методом Allred scoring system; при оценке гиперэкспрессии HER2 (+2), выполнялся Fish-test (амплификация c-erbB-2/HER2).

4. Неоадьювантная и адьювантная химиотерапия, эндокринотерапия.

5. Оценка непосредственных результатов проведенной неоадьювантной химио- и эндокринотерапии проводилась до и после лечения на основании данных физикального осмотра, маммографии в 2 проекциях, УЗИ.

6. Объем хирургического лечения.

7. Наличие в анамнезе больной РМЖ злокачественных опухолей (в т.ч. молочной железы) у родственников I–II степени родства.

8. Результаты молекулярно-генетического анализа.

9. Результаты медико-генетической консультации.

10. При анализе отдаленных результатов лечения учитывались даты появления рецидивов, отдаленных метастазов, второй опухоли и смерти, полученные из амбулаторных карт, историй болезни, телефонных контактов с больными и их родственниками, базы данных ЗАГСов и МВД г. Санкт-Петербурга. Учитывались результаты проводимых обследований и лечения по поводу прогрессирования заболевания, полученные из первичной документации.

### ***2.1.3. Генетическая консультация***

В случае выявления мутации в общей выборке больных, а также при наличии одного или сочетания нескольких признаков НРМЖ проводилась консультация врача-генетика. К признакам НРМЖ относятся нижеприведенные клинические особенности:

1. Случаи РМЖ, РЯ у ближайших кровных родственников пациентки (прежде всего у матери и сестёр); первично-множественный характер онкологического процесса у родственников 1-2 степени родства.

2. Возраст женщины до 45 лет на момент выявления РМЖ.

3. Первично-множественный характер онкологического процесса у больной: сочетание РМЖ и РЯ.

4. Синхронный и метасинхронный БРМЖ.

### ***2.1.4. Оценка эффекта неоадьювантной терапии в группе больных BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированным РМЖ***

В исследование были включены 45 больных НРМЖ IIВ–III стадии. При оценке эффективности неоадьювантного режима сравнивались следующие режимы химиотерапии:

– от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FAC (5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);

– от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);

- от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> перорально с 1-го по 14 день, доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1- и 8-й дни в/в, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме TAC (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла). У больных с высоким риском фебрильной нейтропении проводилась поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором;
- 4 цикла с интервалом 3 недели по схеме TC (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AT (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме EC (эпирубин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 830 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CMF (циклофосфан по 600 мг внутримышечно, 5-фторурацил 600 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла).

У 1 больной *BRCA1*-ассоциированным РМЖ проведено 4 цикла неоадьювантной химиотерапии цисплатином (80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день) с интервалом 3 недели. Одна больная с мутацией в гене *BRCA1* получила химиотерапию по схеме: доксорубин (60 мг/м<sup>2</sup>) + паклитаксел (150 мг/м<sup>2</sup>) x 3 цикла, паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) x 4 цикла и CMF x 3 цикла.

Анализ ближайших результатов неоадьювантной терапии включал определение частоты общего объективного ответа (OR), полного патоморфологического регресса (pCR), органосохраняющих операций в сравниваемых лечебных группах.

Общий ответ опухоли на неоадьювантную терапию был оценен с помощью пальпации, маммографии, УЗИ до и после неоадьювантной терапии в соответствии с критериями эффективности лечения солидных опухолей по шкале RECIST. В соответствии со шкалой RECIST опухоли расцениваются как измеряемые (20 мм и более при пальпации, 10 мм с помощью спиральной компьютерной томогра-

фии) либо неизмеряемые – при меньших размерах. Используется сумма наибольших диаметров всех измеряемых опухолевых очагов (до 5 в одном органе или до 10 в различных органах) до и после лечения.

Степень лечебного патоморфоза определялась согласно классификации Miller – Payne, в соответствии с которой регресс представлен пятью степенями:

- I – изменения клеток незначительное, число клеток не уменьшается;
- II – изменения клеток не более чем на 30 %, число клеток уменьшается;
- III – уменьшение количественного состава клеток до 90 %;
- IV – единичные клетки;
- V – отсутствие клеток.

Полный патоморфологический регресс (pCR) регистрировался при наличии V степени шкалы патоморфоза по классификации Miller и Payne.

Метод хирургического лечения (модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти – Дайсону, органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией) определялся с учетом стадии заболевания. Профилактическая контрлатеральная мастэктомия выполнялась в единичных случаях с мутацией в *BRCA1* в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной реконструктивно-пластической операцией с использованием эндопротеза.

### ***2.1.5. Значение предсказывающих и прогностических факторов***

В группе неoadъювантной терапии проведен однофакторный анализ значения предсказывающих факторов (возраста, клинического размера опухоли, степени гистологической злокачественности (G), биологических особенностей опухоли) относительно частоты полного патоморфологического регресса (pCR) и общего объективного ответа (OR). В статистической обработке полученных данных при сравнении малых групп использовался точный метод Фишера, вычисление достоверности различий проводилось с помощью лог-рангового теста (p) и критерия Пирсона (Хи-квадрат).

Мультифакторный анализ различных прогностических факторов (возраста, клинического размера опухоли, наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN+), биологических особенностей опухоли) относительно отдаленных результатов лечения (безрецидивной выживаемости) выполнен с помощью регрессионной модели Кокса.

Для оценки отдаленных показателей выживаемости в соответствии со стадией, возрастом, мутацией в генах репарации ДНК применялся метод Каплан – Мейера, представленный в виде графиков и таблиц кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости, проведен корреляционный анализ (анализ парных и частных корреляций). Лог-ранговый тест использовался для определения степени достоверности полученных различий.

### ***2.1.6. Оценка общей и безрецидивной выживаемости больных наследственным РМЖ***

Для оценки отдаленных результатов адъювантного лечения использовался метод Каплана – Мейера, представленный в виде графиков и таблиц кумулятивной 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Лог-ранговый тест использовался для определения достоверности.

## **2.2. Биологические подтипы рака молочной железы**

Больные СРМЖ (контрольная группа) были распределены на биологические подтипы в соответствии с иммуногистохимическим анализом ткани опухоли (уровнем экспрессии ЭР и ПР по результатам полуколичественного метода Allred scoring system, оценкой сверхэкспрессии HER2) и степенью гистологической злокачественности ткани опухоли (G) по Bloom – Richardson в модификации Ellis – Elston. При оценке сверхэкспрессии HER2 (+2) выполнялся Fish-test (амплификация c-erbB-2/HER2). Учитывая преобладание трижды негативного подтипа в группе НРМЖ, в исследование были включены больные спорадическим ТНРМЖ (n = 387) за период 2000–2010 гг. В группу спорадического люминального А вошли 194 пациентки, люминального В HER2-позитивного – 53, люминального В HER2-негативного – 38 с 2007 по 2010 гг.. Her-2-сверхэкспрессирующий (нелюминальный) РМЖ не включен в контрольную группу связи с отсутствием данного биологического подтипа в группе НРМЖ.

Проведенная работа состояла из нескольких частей:

1. Сравнение клинических параметров трижды негативного, люминального А, люминального В HER2-позитивного, люминального В HER2-негативного подтипов в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ.

2. Сравнительная оценка ближайших результатов неоадъювантной терапии трижды негативного и люминального А подтипов в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ.

3. Анализ отдаленных результатов адъювантной терапии больных люминальным А и трижды негативным подтипами в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ.

### ***2.2.1. Сравнение клинических параметров трижды негативного, люминального А, люминального В HER2-позитивного, люминального В HER2-негативного подтипов в группах спорадического и BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированного РМЖ***

В работе проводился сравнительный анализ клинических характеристик (возраст, стадия) в различных биологических подтипах в зависимости от наличия мутаций в генах репарации ДНК. В статистической обработке полученных данных использовался точный метод Фишера, критерий Пирсона (Хи-квадрат).

### ***2.2.2. Сравнительная оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии и эндокринотерапии трижды негативного и люминального А подтипов в группах спорадического и BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированного РМЖ***

В исследование были включены больные трижды негативным, люминальным А подтипами в группах *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ, получившие неоадъювантное системное лечение. В работе проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии таксан- и антрациклинсодержащих схем и схемы CMF. В группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ были использованы следующие схемы неоадъювантной химиотерапии:

– от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FAC (5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);

- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> перорально с 1-го по 14 день, доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8-й дни в/в);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме TAC (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла). У больных с высоким риском фебрильной нейтропении проводилась поддерживающая терапия Г-КСФ;
- 4 цикла с интервалом 3 недели по схеме TC (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AT (доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла).
- от 4 до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме EC (эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 830 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- от 4 до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CMF (циклофосфан по 600 мг внутримышечно, 5-фторурацил 600 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла).

В группе люминального А подтипа в неоадьювантном режиме проводилась эндокринотерапия ингибиторами ароматазы:

- 3–4 месяца летрозол по 2,5 мг/сутки;
- 3–4 месяца эксеместан по 25 мг/сутки.

Оценка эффективности неоадьювантной терапии определялась по результатам данных пальпации, маммографии, УЗИ до и после лечения в соответствии с критериями RECIST. Определялась частота объективного клинического ответа (OR), полного патоморфологического регресса (pCR) и органосохраняющих операций во всех лечебных группах.

### *Хирургическое лечение*

Метод хирургического лечения (модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти – Дайсону, органосохраняющая операция с последующей лучевой терапией) определялся с учетом стадии заболевания. В редких случаях выполнялись подкожная мастэктомия или радикальная мастэктомия по Пейти – Дайсону с одномоментной реконструктивно-пластической операцией с использованием эндопротеза, учитывая пожелания пациенток и в соответствии со стадией РМЖ.

### ***2.2.3. Анализ отдаленных результатов адъювантной терапии больных люминальным А и трижды негативным подтипами в группах спорадического и BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированного РМЖ***

В исследования были включены больные трижды негативным и люминальным А подтипами в группах *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ I-III А стадии. В работе проведен сравнительный анализ 5-летней общей и безрецидивной выживаемости  $\pm 2$  стандартные ошибки (с 95 % доверительным интервалом) больных трижды негативным подтипом в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ в зависимости от различных режимов адъювантной химиотерапии (схемы CMF, таксан- и антрациклинсодержащих схем). Выполнена оценка 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости  $\pm 2$  стандартные ошибки (с 95 % доверительным интервалом) у больных люминальным А подтипом в группе СРМЖ и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ в зависимости от режима адъювантной терапии (химиотерапия, эндокринотерапия). Были использованы следующие схемы адъювантной химиотерапии:

- до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FАС (5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);
- до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме ТАС (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);



– до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CMF (циклофосфан по 600 мг внутримышечно, 5-фторурацил 600 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни цикла);

– до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме FEC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);

– до 6 циклов с интервалом 4 недели по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> перорально с 1-го по 14-й день, доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в);

– до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла);

– до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме AT (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в в 1-й день цикла);

– до 6 циклов с интервалом 3 недели по схеме EC (эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 830 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день цикла).

*Адъювантная эндокринологическая терапия:*

– тамоксифен 20 мг/сутки в течение 5 лет или 2–3 года с переходом на ингибиторы ароматазы до 5 лет;

– летрозол 2,5 мг/сутки, анастрозол 1 мг/сутки или эксеместан 25 мг/сутки 5 лет.

Для оценки отдаленных результатов лечения применялся метод Каплана – Мейера, представленный в виде графиков и таблиц кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости. Лог-ранговый тест использовался для определения степени достоверности.

### **Глава 3. *BRCA1/CHEK2/BLM*-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В анализ было включено 159 больных РМЖ с наличием мутаций в генах репарации ДНК, прошедших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1998 по 2010 г., в группу СРМЖ вошли 664 больные. Генетическое исследование проводилась как во время лечения больных, так и ретроспективно по анализам крови при динамическом наблюдении.

#### **3.1. Сравнительная оценка встречаемости наследственных признаков у больных раком молочной железы**

К характерным признакам НРМЖ относятся ранний возраст возникновения заболевания, первично-множественный рак, РМЖ и РЯ у кровных родственников [109]. В ходе исследования проводился анализ семейного онкологического анамнеза путем изучения историй болезни и опроса больных НРМЖ. В табл. 3.1.1 представлена высокая частота встречаемости РМЖ среди кровных родственников больных НРМЖ по сравнению с СРМЖ – 76,1 % (у 121 из 159 больных) против 10,4 % (у 69 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 311,93081$ ,  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание превышение частоты РЯ у кровных родственников больных НРМЖ более чем в 12 раз по сравнению с СРМЖ – 12,5 % (у 20 из 159 больных) против 1 % (у 7 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 53,69388$ ,  $p < 0,001$ ). Также значительно выше была частота онкологических заболеваний (за исключением РМЖ и РЯ) у кровных родственников пробанда с мутациями в генах наследственного рака по сравнению с контрольной группой – 37,7 % (у 60 из 159 больных) против 12,3 % (у 82 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 57,90734$ ,  $p < 0,001$ ), согласно табл. 3.1.1.

Наиболее характерной особенностью наследственного рака является кумуляция онкологических заболеваний внутри семьи (у кровных родственников I–II степени родства). В ходе проводимого опроса больных и ретроспективного изучения первичной документации была выявлена высокая частота встречаемости сочетания РМЖ и РЯ у кровных родственников больных с наличием «founder-мутаций», при-

чем в половине случаев РМЖ был как у матери, так и у сестры. На рис. 3.1.1 представлено соотношение абсолютного числа онкологических заболеваний у кровных родственников больных НРМЖ, наиболее часто встречающимся был РМЖ (у матери, сестры, тети, бабушки).

Таблица 3.1.1

Семейный онкологический анамнез  
у больных наследственным и спорадическим РМЖ

Признак	Наследственный РМЖ		Спорадический РМЖ		p
	n = 159	%	n = 664	%	
РМЖ у кровных родственников	121	76,1	69	10,4	$<0,001$ , $\chi^2 = 311,93081$
РЯ у кровных родственников	20	12,5	7	1	$<0,001$ , $\chi^2 = 53,69388$
Другие опухоли у кровных родственников	60	37,7	82	12,3	$<0,001$ , $\chi^2 = 57,90734$

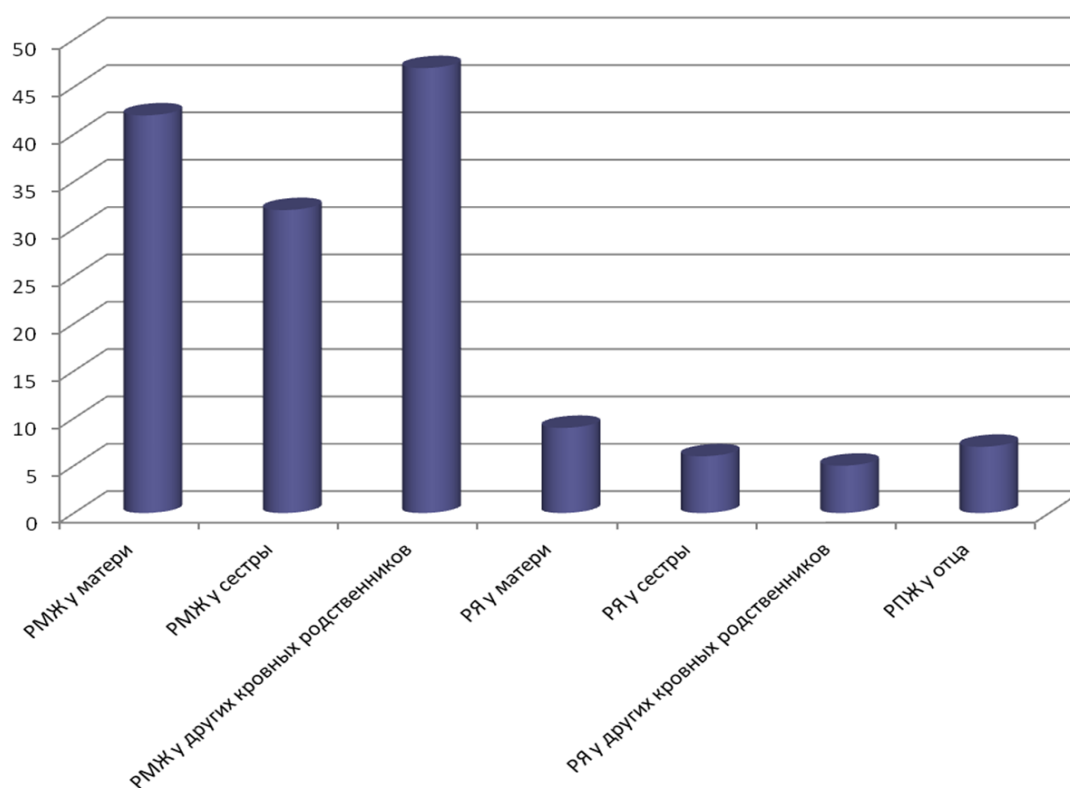


Рис. 3.1.1. Онкологические заболевания  
у родственников больных наследственным РМЖ

При анализе семейного онкологического анамнеза в работе отмечена высокая частота РМЖ у матери пробанда – 26,4 % (у 42 из 159 больных) и родной сестры – 20,1 % (у 32 из 159 больных) соответственно ( $\chi^2 = 1,76119$ ,  $p > 0,1$ ). Среди других кровных родственников (бабушка, тетя) частота РМЖ достигала 29,5 % (у 47 из 159 больных), согласно табл. 3.1.2.

Таблица 3.1.2

Встречаемость РМЖ у кровных родственников больных НРМЖ

РМЖ	N	%
У матери	42	26,4
У сестры	32	20,1
У других кровных родственников	47	29,5

Частота встречаемости РЯ у матери и сестры пациентки с мутацией наследственного рака составила 3,8 % и 5,7 %, отмечена высокая частота РЯ среди других кровных родственников (тетя, бабушка и др.) – 5 %, согласно табл. 3.1.3.

Таблица 3.1.3

Встречаемость РЯ у кровных родственников больных НРМЖ

РМЖ	N	%
У матери	9	5,7
У сестры	6	3,8
У других кровных родственников	8	5

В ходе исследования выявлена высокая частота первично-множественных опухолей у больных в группе НРМЖ. Частота БРМЖ у носителей «founder-мутаций» была значительно выше по сравнению с контрольной группой – 20,1 % (у 32 из 159 больных) против 3,3 % (у 22 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 59,14408$ ,  $p < 0,001$ ), согласно рис. 3.1.2.

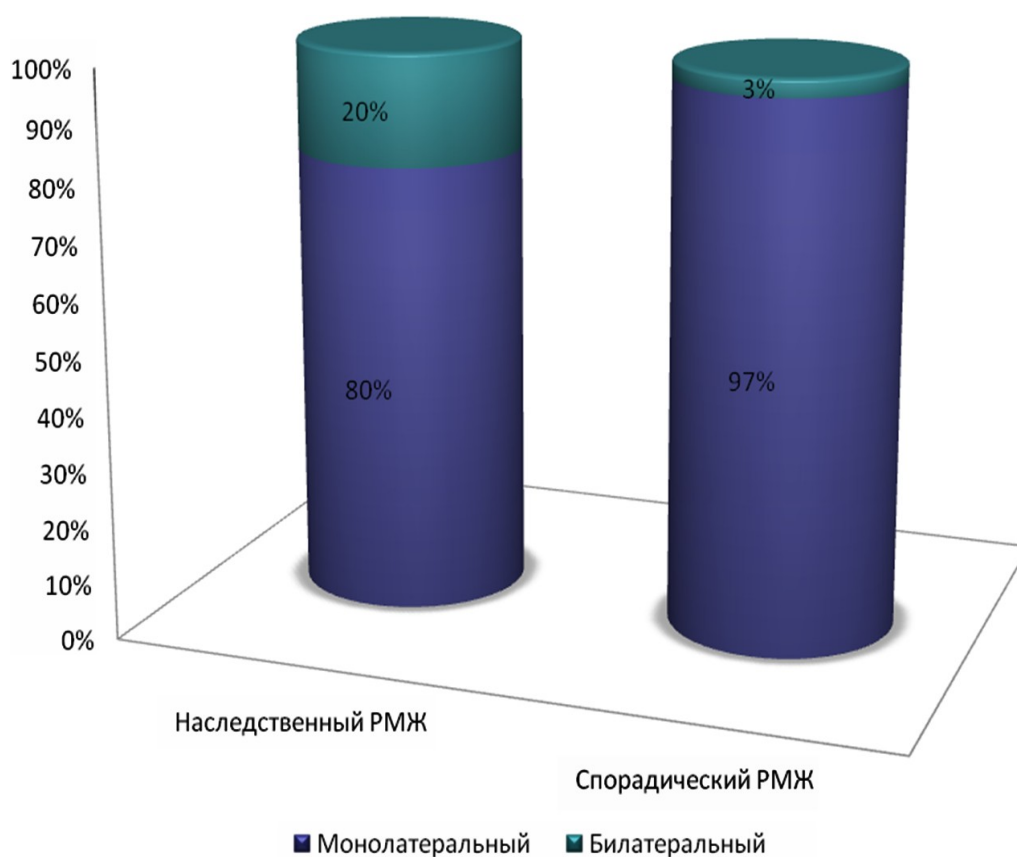


Рис. 3.1.2. Частота двусторонних опухолей молочных желез у больных наследственным и спорадическим РМЖ

Отличительной особенностью НРМЖ была высокая частота синхронных двусторонних опухолей молочной железы, превосходящая таковую в группе СРМЖ в 6,8 раз (8,2 % и 1,2 % соответственно,  $\chi^2 = 25,07244$ ,  $p < 0,001$ ). Также характерным признаком был синдром «РМЖ+РЯ», встречающийся в 5,3 раза чаще среди больных с герминальными мутациями, нежели в контрольной группе (6,3 % и 1,2 % соответственно,  $\chi^2 = 15,50213$ ,  $p < 0,001$ ). Встречаемость таких первично-множественных опухолей, как РМЖ и рак легких, РМЖ и рак желудка, была в 7,3 раза выше в группе НРМЖ по сравнению с контрольной группой (4,4 % против 0,6 % соответственно,  $\chi^2 = 14,04778$ ,  $p < 0,001$ ), согласно табл. 3.1.4.

К признакам наследственного рака относится молодой возраст начала заболевания, что подтверждено в ходе проведенного исследования. Возрастной состав больных НРМЖ представлен в табл. 3.1.5.

Таблица 3.1.4

Первично-множественные опухоли у больных  
наследственным и спорадическим РМЖ

Признак	Наследственный РМЖ		Спорадический РМЖ		p
	n = 159	%	n = 664	%	
БРМЖ метакронный	19	11,9	14	2,1	$<0,001$ , $\chi^2 = 32,27934$
БРМЖ синхронный	13	8,2	8	1,2	$<0,001$ , $\chi^2 = 25,07244$
Синдром «РМЖ и РЯ»	10	6,3	8	1,2	$<0,001$ , $\chi^2 = 15,50213$
РМЖ и рак легких / рак желудка	7	4,4	4	0,6	$<0,001$ , $\chi^2 = 14,04778$

Таблица 3.1.5

Возрастной состав больных наследственным РМЖ

Возраст	N	%
Младше 35 лет	54	33,9
От 36 до 45 лет	34	21,4
От 46 до 55 лет	28	17,6
Старше 56 лет	43	27

Наибольшее число случаев НРМЖ было выявлено у женщин в возрасте до 55 лет, и только в 27 % (у 43 из 159 больных) диагноз был установлен в 56 лет и старше (табл. 3.1.5.). В нашей работе начало заболевания у носителей «founder-мутации» до 45 лет было отмечено в 55,3 % (у 88 из 159 больных), что статистически достоверно чаще по сравнению с СРМЖ – 28,6 % (у 190 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 39,92176$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.2. Клинические характеристики *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного рака молочной железы

При НРМЖ наиболее часто встречалась II стадия (56,7 %). Чаще встречались степени дифференцировки опухоли G2 и G3 (30,7 % и 49,6 %). Клинические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 3.2.1.

Таблица 3.2.1

Характеристики больных НРМЖ, включенных в исследование\*

Характеристики	N	%
<b>Стадия</b>		
I	15	11,8
II A	35	27,6
II B	37	29,1
III A	33	26
III B, C	7	5,5
<b>Степень злокачественности</b>		
G1	7	5,5
G2	39	30,7
G3	63	49,6
Неизвестно	18	14,2

\*У 32 больных был наследственный БРМЖ.

Несомненно, показатели выживаемости зависели от клинической стадии заболевания. Согласно табл. 3.2.2. и рис. 3.2.1, 5-летняя общая выживаемость больных НРМЖ II и III стадии равнялась  $92 \pm 3,8$  % и  $71 \pm 7,3$  % соответственно ( $\chi^2 = 12,17663$ ,  $ss = 2$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3.2.2

Общая выживаемость больных наследственным РМЖ  
в соответствии со стадией

Общая выживаемость	II	III
3-летняя, %	98±3,0	96±4,3
5-летняя, %	92±3,8	71±7,3

Кумулятивная доля выживших (Каплан – Мейер)

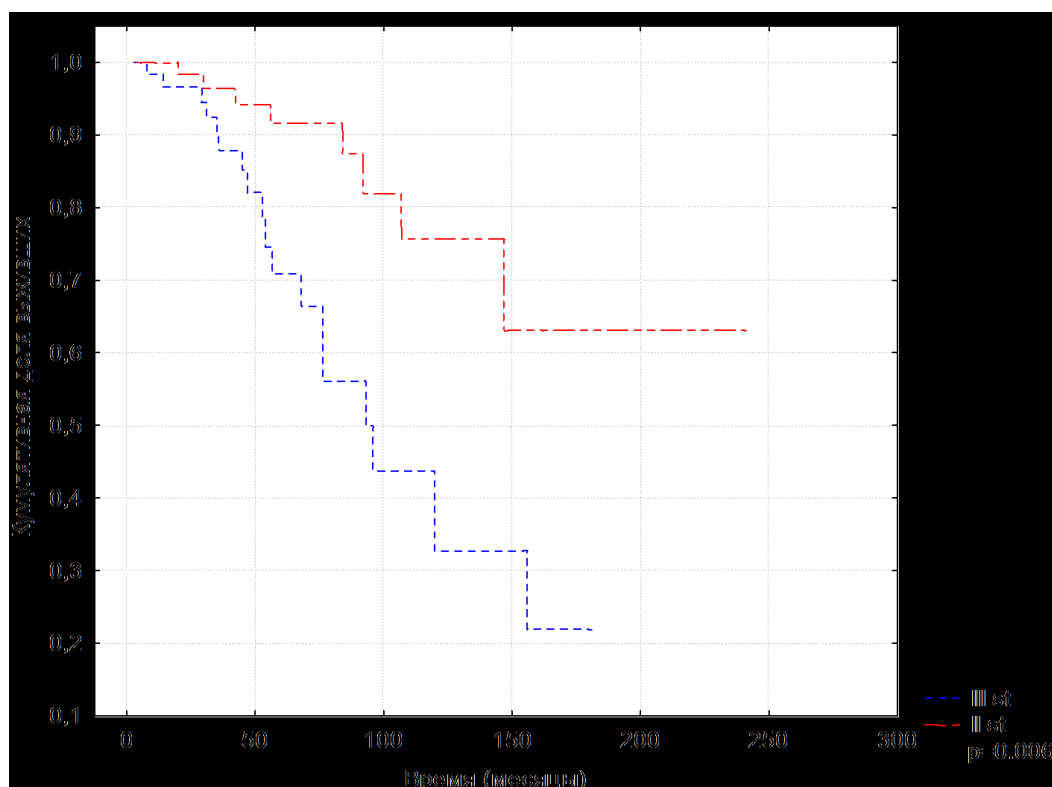


Рис. 3.2.1. Общая выживаемость больных наследственным РМЖ  
в зависимости от стадии

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при II стадии были ожидаемо выше по сравнению с III и составили 90 % и 60 % соответственно ( $\chi^2 = 12,64039$ ,  $z = -3,06$ , ( $p < 0,05$ )), что отражено на рис. 3.2.2. Кроме того, был проведен анализ парных корреляций, в ходе которого получена зависимость показателей общей и безрецидивной выживаемости *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ от стадии ( $r = 0,32$  и  $r = 0,28$  соответственно).



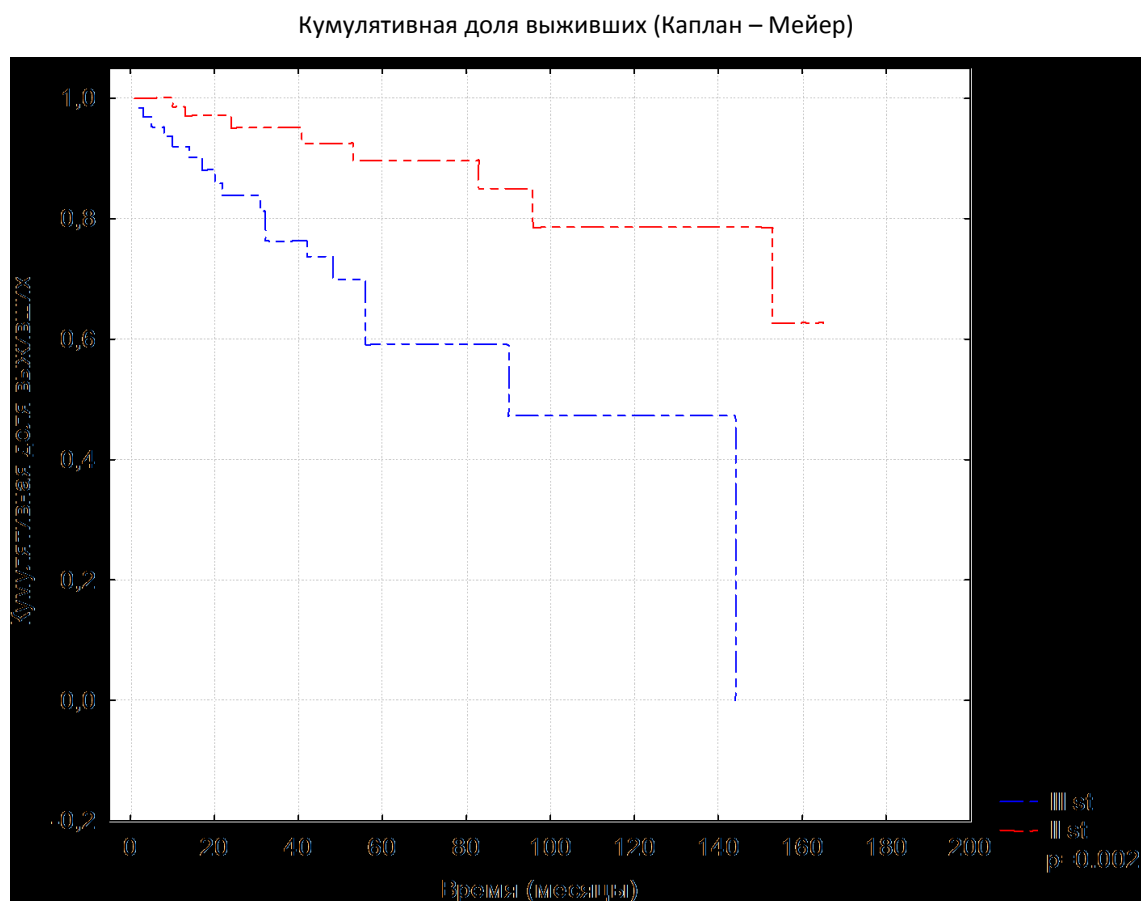


Рис. 3.2.2. Безрецидивная выживаемость больных наследственным РМЖ в соответствии со стадией

При включении в анализ у всех больных РМЖ было получено морфологическое подтверждение диагноза по результатам трепанобиопсии и хирургического лечения. Иммуногистохимический анализ (уровень рецепторов стероидных гормонов и гиперэкспрессии HER2), оценка степени гистологической злокачественности (G) использовались при стратификации на биологические подтипы.

Согласно табл. 3.2.3, НРМЖ в большинстве случаев характеризовался отсутствием экспрессии РЭ, РП и сверхэкспрессии HER2, что соответствует наиболее агрессивной форме – трижды негативному биологическому подтипу (56,6 %). На втором месте по частоте был люминальный А подтип (31,4 %), реже встречались люминальный В HER2-позитивный и люминальный В HER2-негативный подтипы (6,9 % и 2,5 %), HER2-сверхэкспрессирующий (нелюминальный) РМЖ в группе наследственного рака представлен не был.

Таблица 3.2.3

## Биологические подтипы наследственного рака молочной железы

Биологический подтип	N	%
Люминальный А	50	31,4
Люминальный В (HER2-негативный)	8	2,5
Люминальный В (HER2-позитивный)	11	6,9
Трижды негативный	90	56,6
HER2-сверхэкспрессирующий (нелюминальный)	—	—

Несмотря на высокую заболеваемость НРМЖ у молодых женщин, и ожидаемые в данной группе низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости, статистически достоверных отличий в различных возрастных группах в работе не получено (рис. 3.2.3).

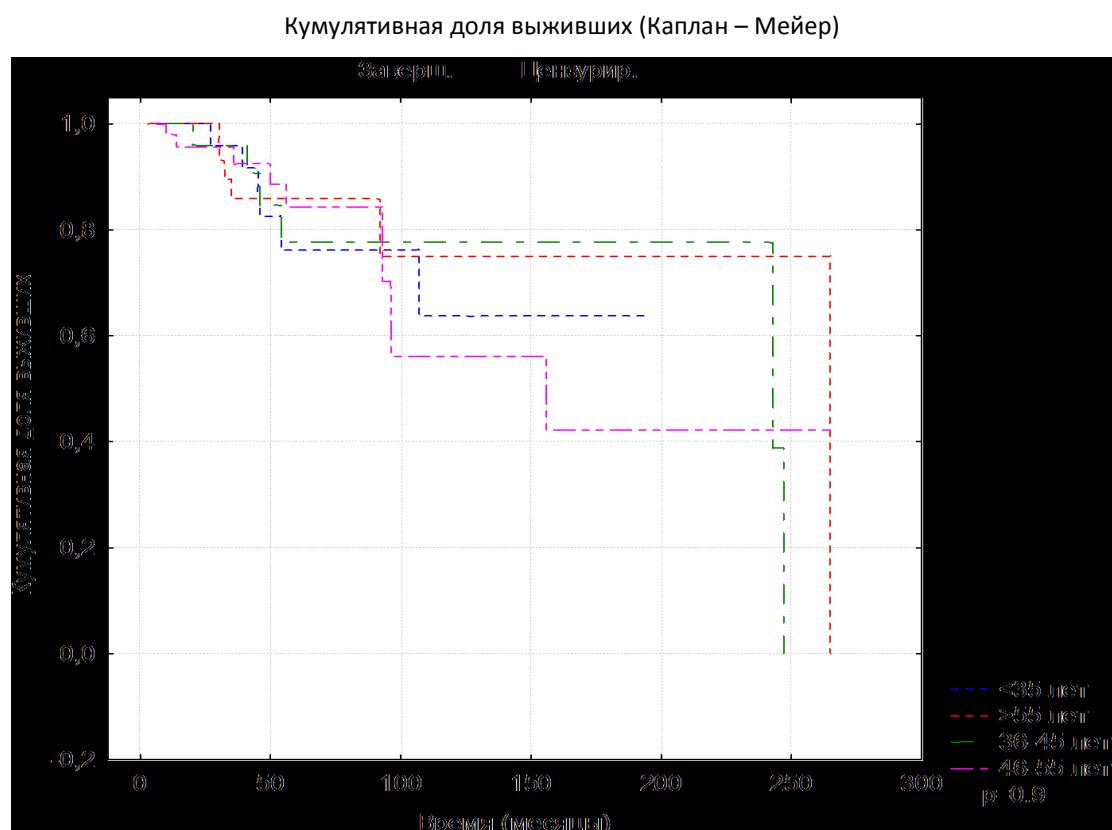


Рис. 3.2.3. Общая выживаемость больных  
*BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ  
в различных возрастных группах

Показатели общей выживаемости у больных старше 55 лет были выше по сравнению с больными моложе 35 лет и равнялись  $84,9 \pm 21,3$  % и  $78,4 \pm 27,2$  % соответственно, без достижения статистически достоверного различия ( $p = 0,9$ ), согласно табл. 3.2.4.

Таблица 3.2.4

Общая выживаемость больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ в различных возрастных группах

Общая выживаемость	Младше 35 лет	От 36 до 45 лет	От 46 до 55 лет	Старше 56 лет
5-летняя, %	$78,4 \pm 27,2$	$77,2 \pm 15,2$	$83,1 \pm 15,2$	$84,9 \pm 21,3$

Согласно табл. 3.2.5, 5-летняя безрецидивная выживаемость также характеризовалась меньшими показателями среди больных моложе 35 лет по сравнению с когортой старше 55 лет – 78 % против 80,2 % соответственно ( $p = 0,9$ ), однако, не достигнуто статистически достоверное различие.

Таблица 3.2.5

Безрецидивная выживаемость больных наследственным раком молочной железы в различных возрастных группах

Безрецидивная выживаемость	Младше 35 лет	От 36 до 45 лет	От 46 до 55 лет	Старше 56 лет
5-летняя, %	$78 \pm 35,3$	$75,5 \pm 14,8$	$80 \pm 15,2$	$80,2 \pm 21,9$

### 3.3. Неoadъювантная химиотерапия наследственного рака молочной железы

#### 3.3.1. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии наследственного и спорадического рака молочной железы

В табл. 3.3.1.1 представлены основные характеристики больных, включенных в исследование, более подробные данные изложены в соответствии с биологическим подтипом в 4 и 5 главах (табл. 4.2.1 и 5.2.1). Пациенты были разделены в зависимости от генетического статуса на группы спорадического и НРМЖ. В группе СРМЖ антрациклинсодержащие схемы (FAC, FEC, CAF, AC, EC) получили 77 больных, так-

сансодержащие (ТАС, АТ, ТС) – 80 больных, химиотерапия по схеме CMF была проведена 64 больным РМЖ. Среди больных РМЖ, ассоциированным с герминальными мутациями, антрациклинсодержащую химиотерапию получили 19 больных, таксансодержащую – 18 больных, химиотерапию по схеме CMF – 8 больных. НРМЖ, в подавляющем большинстве случаев был представлен мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, в единичном случае – с *BRCA2* и *Nbs1*.

Таблица 3.3.1.1

Характеристики больных РМЖ,  
прошедших неоадьювантную химиотерапию

Признаки	Антрациклин-содержащие схемы		Таксан-содержащие схемы		Схема CMF	
	Спорадический РМЖ					
	N = 77	%	N = 80	%	N = 64	%
Стадия II В	15	19,5	14	17,5	24	37,5
III	62	80,5	66	82,5	40	62,5
Люминальный А	26	33,8	23	28,8	8	12,5
Люминальный В	1	1,3	3	3,8	—	—
Трижды негативный	50	64,9	54	67,5	56	87,5
Характеристики	Наследственный РМЖ					
	N = 19	%	N = 18	%	N = 8	%
Стадия II В	4	21	5	27,8	2	25
III	15	78,9	13	72,2	6	75
Люминальный А	10	52,6	5	27,8	2	25
Трижды негативный	7	36,8	11	61,1	5	62,5
Люминальный В HER2-позитивный	2	10,5	1	5,6	—	—
Люминальный В HER2-негативный	—	—	1	5,6	1	12,5

При сравнении частоты общего объективного ответа безотносительно представленных выше схем неoadъювантной терапии показатель был выше в группе больных с герминальными мутациями по сравнению с группой СРМЖ, что отражено в табл. 3.3.1.2. Частота общего объективного ответа (OR) равнялась 66,7 % (у 30 из 45 больных) при НРМЖ и 58,8 % (130 из 221 больной) при СРМЖ соответственно ( $\chi^2 = 0,95949$ ,  $p = 0,08$ ). Прогрессирование (PD) и стабилизация заболевания (SD) были выше в группе СРМЖ по сравнению с НРМЖ – 32,9 % и 9 % против 28,8 % и 4,4 % соответственно, различие близкое к статистически достоверному ( $\chi^2 = 0,95949$ ,  $p = 0,08$ ).

Таблица 3.3.1.2

Общий клинический ответ на неoadъювантную химиотерапию у больных  
спорадическим и наследственным РМЖ

Общий ответ	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		P
	n = 221	%	n = 45	%	
Полный регресс	18	8,1	5	11,1	0,08, $\chi^2 = 0,95949$
Частичный регресс	112	50,7	25	55,6	
Стабилизация	71	32,1	13	28,9	0,08, $\chi^2 = 0,95949$
Прогрессирование	20	9	2	4,4	

По результатам исследования частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при НРМЖ была выше по сравнению с СРМЖ – 17,8 % (у 8 из 45 больных) и 8,6 % (19 из 221 больной) соответственно ( $\chi^2 = 3,45507$ ,  $p = 0,04$ ).

### ***3.3.2. Оценка ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии наследственного рака молочной железы***

В ходе исследования проведено сравнение непосредственных результатов различных схем неoadъювантной химиотерапии у больных НРМЖ, ассоциируемым с мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, *BRCA2*, *Nbs1*. Клинический ответ (OR) при использовании таксансодержащих схем составил 50 % (у 9 из 18 больных), антрациклинсодержащих схем – 73,7 % (у 14 из 19 больных) и режима CMF

– 87,5 % (у 7 из 8 больных); соответственно, согласно рис. 3.3.2.1, в первой группе в 11,1 % случаев было отмечено прогрессирование заболевания (PD).

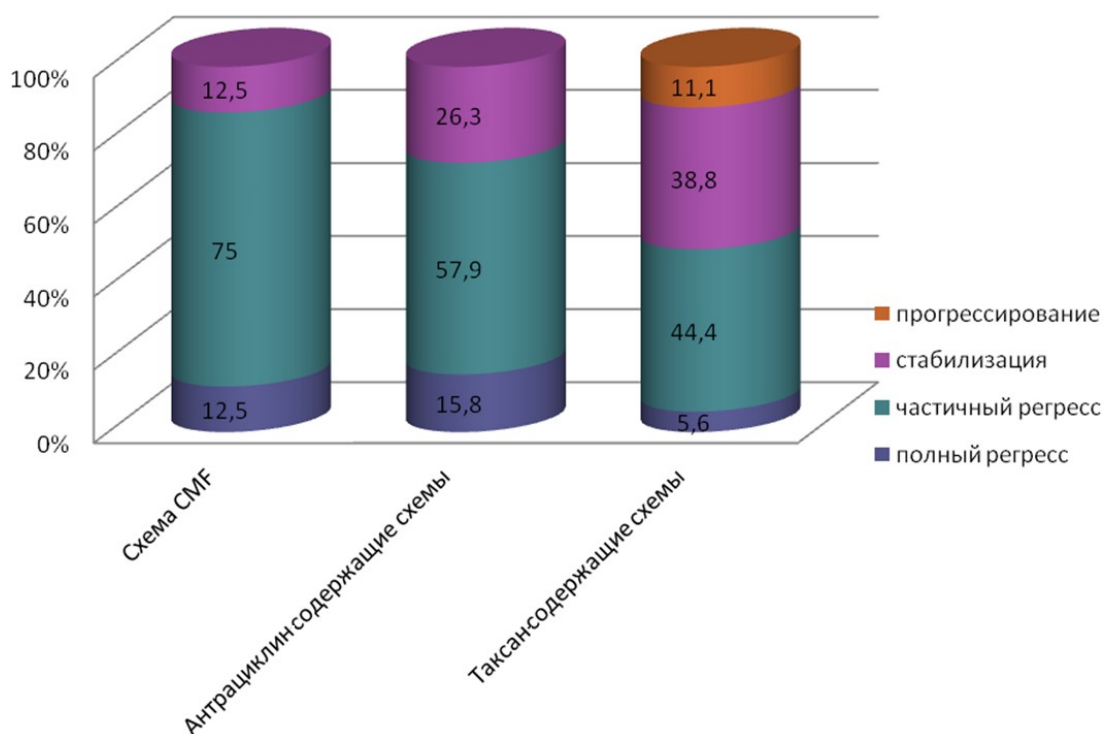


Рис. 3.3.2.1. Общий клинический ответ на неоадьювантную химиотерапию у больных НРМЖ

Полученные результаты позволяют предположить низкую чувствительность опухолей с мутацией в генах репарации ДНК к таксансодержащим режимам, представленную в работах Byrski T. et al. (2010), Clergue O. et al. (2015).

Полный патоморфологический регресс (pCR) достигнут у 21 % больных, получавших антрациклин-содержащие схемы, у 5,6 % – таксансодержащую химиотерапию, у 12,5 % – схему CMF соответственно ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, у 1 пациентки полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут после комбинированной неоадьювантной терапии – 4 циклов химиотерапии по схеме FAC с последующей лучевой терапией; у 1 больной – после 3 циклов доксорубицина ( $60 \text{ мг/м}^2$ ) + паклитаксела ( $150 \text{ мг/м}^2$ ), 4 циклов паклитаксела ( $175 \text{ мг/м}^2$ ) и 3 циклов CMF. Полученные результаты свидетельствуют о высокой химиочувствительности клеток с дефектом генов-супрессоров к цитотоксической системной терапии, причем в большей степени к антрациклин-содержащей. Неоадьювантная химиотерапия цисплатином в монорежиме ( $80 \text{ мг/м}^2$  4 цикла с интервалом в 21 день)

продемонстрировала высокую эффективность у больной *BRCA1* 5382insC-ассоциированным синхронным БРМЖ (справа – T3N2, слева – T1N0). При оценке ближайших результатов лечения достигнут частичный регресс (PR) в правой молочной железе и полный клинический регресс (CR) – в левой. Оценить патоморфологический регресс не представлялось возможным в связи с проведением хирургического лечения в другом учреждении.

### **3.4. Значение предсказывающих и прогностических факторов при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном раке молочной железы**

В ходе исследования выполнен анализ степени регресса опухоли от различных факторов (возраста, размера первичной опухоли в молочной железе, статуса регионарных лимфатических узлов, степени гистологической злокачественности, биологического подтипа).

#### **Однофакторный анализ**

В табл. 3.4.1 отражена зависимость общего объективного ответа (CR+PR) и полного патоморфологического регресса (pCR) от степени злокачественности опухоли (G) в группе больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ. При проведении вычисления достоверности различий точным методом Фишера (для малых групп) установлена закономерность частоты общего объективного ответа (OR) от степени гистологической злокачественности (G).

Таблица 3.4.1

Общий объективный ответ и полный морфологический регресс  
в зависимости от степени гистологической злокачественности  
*BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Степень гистологической злокачественности	OR		p	pCR		p
	N = 31	%		N = 8	%	
G1,2	9	50	0,02	1	5,6	0,07
G3	22	81,4		7	25,9	

Показатель OR был выше в группе больных с высокой степенью гистологической злокачественности (G3) по сравнению с низкой и средней (G1, G2) – 81,4 % (у 22 из 27 больных) против 50 % (у 9 из 18 больных), различие статистически достоверное ( $\chi^2 = 4,99424$ ,  $p = 0,02$ ). При сравнении показателя полного патоморфологического регресса (pCR) разница была близка к статистически достоверной – 25,9 % (у 7 из 27 больных) против 5,6 % (у 1 из 18 больных), соответственно ( $\chi^2 = 3,06588$ ,  $p = 0,07$ ), согласно табл. 3.4.1.

Предсказывающее значение при неоадьювантной химиотерапии также имела принадлежность НРМЖ к трижды негативному подтипу, при котором полный патоморфологический регресс (pCR) равнялся 30,4 % (у 7 из 23 больных), в группе люминального А – 5,9 % (у 1 из 17 больных) соответственно ( $\chi^2 = 3,68286$ ,  $p = 0,05$ ). В группе люминального В HER2-позитивного НРМЖ общий объективный ответ (OR) равнялся 66,7 % (у 2 больных после неоадьювантной антрациклинсодержащей химиотерапии), полный патоморфологический регресс не достигнут; прогрессирование заболевания (PD) наблюдалось в 13,3 % (у одной больной после схемы ТАС). В группе люминального В HER2-негативного НРМЖ две пациентки получали неоадьювантную химиотерапию (соответственно по схемам АТ и CMF) с частичным регрессом (PR), полный патоморфологический регресс (pCR) получен не был. При проведении однофакторного анализа частота общего объективного ответа (OR) была выше в категории T1 и T2 по сравнению с T3 – 75 % и 78 % против 66,6 % соответственно; полного морфологического регресса (pCR) – 20 % и 18,1 % против 16,7 % соответственно, различие в группах статистически недостоверное ( $p > 0,05$ ). Также не подтверждено предсказывающее значение возраста диагностирования НРМЖ (до и после 45 лет,  $p = 0,9$ ).

При корреляционном и однофакторном анализе подтверждено прогностическое значение стадии ( $p = 0,002$ ), биологического подтипа ( $p = 0,02$ ), согласно рис. 3.2.2 и 3.2.3.

### ***Многофакторный анализ***

При проведении регрессионного анализа Кокса для показателей безрецидивной выживаемости НРМЖ неблагоприятным прогностическим фактором были



наличие метастатического поражения 1 и более лимфатических узлов [pN+] ( $p = 0,02$ ) и трижды негативный биологический подтип РМЖ ( $p = 0,05$ ). При многофакториальном анализе не доказана прогностическая значимость возраста начала (диагностирования) РМЖ, клинического размера опухоли в молочной железе (категории T).

### 3.5. Генотип-фенотипические корреляции РМЖ в зависимости от мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2* и *BLM*

Наибольшее число случаев наследственной формы РМЖ было ассоциировано с мутациями в гене *BRCA1* (76,1 %), крайне редко встречалась мутация в *BRCA2* и *Nbs1*. На рис. 3.5.1 представлены ранее менее освещенные в отношении предрасположенности к РМЖ, имеющие не меньшую значимость мутации генов *CHEK2* и *BLM*.

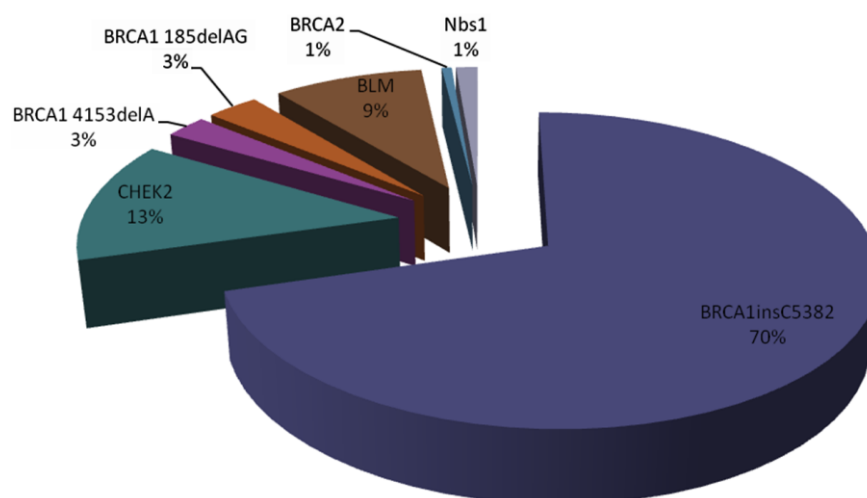


Рис. 3.5.1. Удельный вес герминальных мутаций при НРМЖ

#### *Наследственные характеристики*

##### *Молодой возраст*

Возрастной состав больных НРМЖ представлен в табл. 3.5.1. В ходе сравнительного анализа установлено, что один из наследственных признаков – молодой возраст начала заболевания (до 45 лет) встречался в 57,1 % (у 8 из 14 больных) *BLM*-ассоциированного РМЖ, в 58,9 % (у 66 из 112 больных) *BRCA1*

5382insC-ассоциированного РМЖ, что статистически достоверно чаще по сравнению со спорадическим раком – 28,6 % (у 190 из 664 больных) ( $p < 0,05$ ). Тогда как у больных *CHEK2*-ассоциированным РМЖ возраст возникновения опухоли не превышал 45 лет только в 38,1 %, согласно табл. 3.5.1. Иначе говоря, у носителей мутации *CHEK2* по сравнению с *BRCA1* 5382insC и *BLM* РМЖ встречался чаще после 50 лет (52,4 % против 24,1 и 14,3 %).

Таблица 3.5.1

Возрастной состав больных РМЖ  
с мутациями в генах репарации ДНК

Мутация	Моложе 45 лет		От 46 до 50 лет		От 51 до 55 лет		Старше 56 лет	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>CHEK2</i>	8	38,1	2	9,5	2	9,5	9	42,9
<i>BLM</i>	8	57,1	4	28,6	–	–	2	14,3
<i>BRCA1</i> 5382insC	66	58,9	19	17	9	8	18	16,1

Мутации *BRCA1* 5382insC и *BLM* реже встречались по сравнению с *CHEK2* в более старшей возрастной когорте (после 56 лет) – 16,1 % (у 18 из 112 больных) и 14,3 % (у 2 из 14 больных) против 42,9% (у 9 из 21 больной), согласно табл. 3.5.1. Отмечалась сравнительно низкая частота *BLM*- и *CHEK2*-ассоциированного РМЖ среди пожилых женщин, в возрасте 61–65 лет – 7,1 % и 2,7 %, 66–70 лет – 7,1 % и 1,8 % соответственно.

*Семейный онкологический анамнез у больных НРМЖ*

При наличии мутации *BLM* частота встречаемости РМЖ у кровных родственников II степени родства составила 28,6 % (у 4 из 14 больных). Отличительной особенностью у этих больных было отсутствие случаев заболеваемости у родных сестер и низкая частота РМЖ у матери пробанда по сравнению с больными *CHEK2*-ассоциированным РМЖ (7,1 % против 42,9 % соответственно ( $\chi^2 = 5,25000$ ,  $p < 0,05$ ),

согласно табл. 3.5.2. Встречаемость РМЖ у сестры и кровных родственников II–III степени родства *CHEK2*-носителя составила по 19 % соответственно.

Таблица 3.5.2

Семейный онкологический анамнез у больных РМЖ  
с мутациями в генах репарации ДНК

Семейный онкологический анамнез	<i>CHEK2</i>		<i>BLM</i>		<i>BRCA1</i> 5382insC	
	N	%	N	%	N	%
РМЖ у матери	9	42,9	1	7,1	26	23,2
РМЖ у сестры	4	19	–	–	25	22,3
РМЖ у родственников II–III степени родства	4	19	4	28,6	35	31,3
Другие злокачественные опухоли у кровных родственников	9	42,9	4	28,6	32	28,6
РЯ у матери	–	–	–	–	7	6,2
РЯ у сестры	–	–	–	–	4	3,6
РПЖ	–	–	–	–	4	3,6

Отмечена более высокая частота РМЖ у матери пробанда с мутацией *CHEK2* по сравнению с *BRCA1* 5382insC – 42,9 % против 23,2 % соответственно, отличие статистически не достоверно ( $\chi^2 = 3,51888$ ,  $p < 0,1$ ), согласно табл. 3.5.2. Наиболее характерным признаком для носителей *BRCA1* 5382insC является РМЖ у матери и сестры – 23,2 % и 22,3 %; встречаемость РМЖ у кровных родственников II–III степени родства составила 31,3 %.

Учитывая редкую встречаемость мутаций *BRCA1* 185delAG и *BRCA1* 4153delA, делать утверждения о высокой кумуляции онкологических заболеваний в семье в данных группах не представляется возможным, тем не менее отмечалась закономерность к их накоплению у кровных родственников I–III степени родства. Так, у 2 из 5 больных (40 %) *BRCA1* 185delAG-ассоциированным РМЖ как у матери, так и у 2 других кровных родственников пробанда по материнской линии,

встречался РМЖ в возрасте до 45 лет. РМЖ у матери (в возрасте до 45 лет) встречался у 2 больных (50 %) *BRCA1* 4153delA-ассоциированным РМЖ.

В ходе проведенного анализа получена следующая закономерность: только при наследовании мутации *BRCA1* 5382insC у кровных родственников пробанда имелись такие онкологические заболевания, как РЯ и РПЖ (9,8 % и 3,6 %), которые отсутствовали в семейном онкологическом анамнезе у больных с другими герминальными мутациями.

Синдром «РМЖ+РЯ» был диагностирован у 10 больных с мутациями в гене *BRCA1*, частота встречаемости составила 8 % (9 из 112 больных) при наличии мутации *BRCA1* 5382insC и 25 % (1 из 4 больных) – *BRCA1* 4153delA. Кроме того, синдром «РМЖ+РЯ» сочетался с метакронным БРМЖ у двух пациенток с мутацией *BRCA1* 5382insC, у одной – с *BRCA1* 4153delA (табл. 3.5.3).

Таблица 3.5.3

Первично-множественные опухоли у больных РМЖ  
с мутациями в генах репарации ДНК

Первично-множественные опухоли	<i>CHEK2</i>		<i>BLM</i>		<i>BRCA1</i> 5382insC	
	N	%	N	%	N	%
БРМЖ метакронный	1	4,7	1	7,1	15	13,4
БРМЖ синхронный	3	14,3	–	–	8	7,1
Синдром «РМЖ+РЯ»	–	–	–	–	9	8
РМЖ и др.	4	19	1	7,1	2	1,8

Согласно табл. 3.5.4 БРМЖ встречался при наследовании любой из герминальных мутаций: в 7,1 % случаев (у 1 из 14 больных) с мутацией в гене *BLM*, в 19 % (4 из 21 больной) – с *CHEK2* и в 20,5 % (у 23 из 112 больных) – с *BRCA1* 5382insC.

Таблица 3.5.4

Встречаемость билатеральных опухолей  
у больных наследственным РМЖ  
в соответствии с герминальными мутациями

Мутация	N	%
<i>BLM</i>	1	7,1
<i>CHEK2</i>	4	19
<i>BRCA1</i> 5382insC	23	20,5
<i>BRCA1</i> 4153delA	1	25
<i>BRCA1</i> 185delAG	1	20
<i>Nbs1</i>	1	50
<i>BRCA2</i>	1	100

Необходимо отметить, что БРМЖ встречался в 50 % случаев (у 1 из 2 больных) с мутацией в гене *Nbs1*, и у одной больной – с мутацией *BRCA2*, согласно табл. 3.5.4.

Среди больных с мутацией *BRCA1* 5382insC в 13,4 % случаев (у 15 из 112 больных) встречался метакронный двусторонний БРМЖ и по одному случаю в сравниваемых группах – с мутацией *BLM* и *CHEK2* (7,1 % и 4,7 % соответственно,  $\chi^2 = 1,24480$ ,  $p > 0,1$ ). Следует отметить высокую частоту синхронного БРМЖ у больных с мутацией *CHEK2* – 14,3 % (у 3 из 21 больной) по сравнению с *BRCA1* 5382insC – 7,1 % (у 8 из 112 больных) соответственно ( $\chi^2 = 0,84155$ ,  $p > 0,1$ ), согласно рис. 3.5.2.

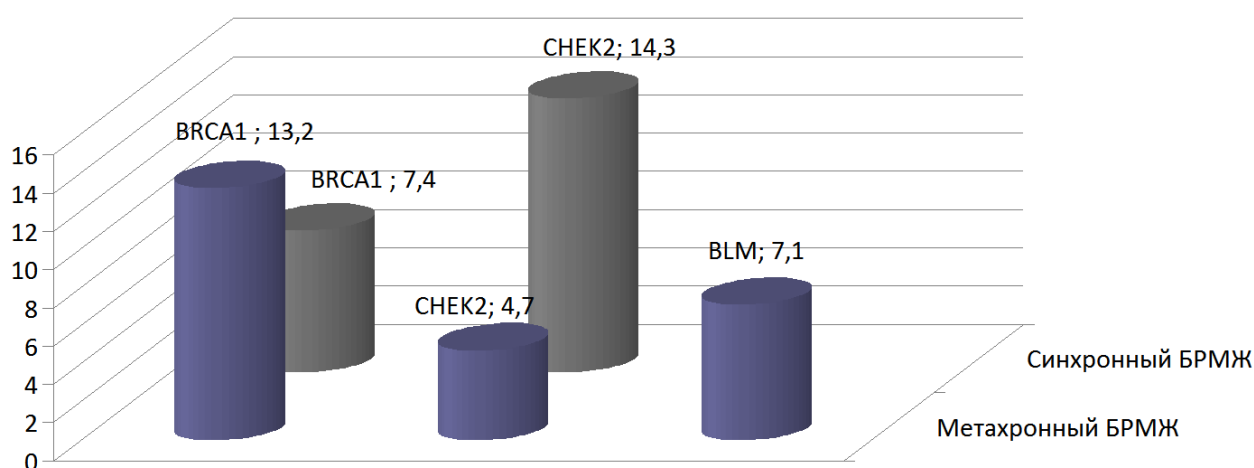


Рис. 3.5.2. Удельный вес БРМЖ у больных с мутациями в генах репарации ДНК

Синхронный БРМЖ был диагностирован у двух пациенток с мутациями *BRCA2* и *BRCA1* 185delAG, метакронный – с мутациями *BRCA1* 4153delA и *Nbs1*. Средний интервал между диагностированием рака во второй молочной железе при мутации *BRCA1* 5382insC составил 6,4 года.

***Патоморфологические и иммуногистохимические характеристики наследственного рака молочной железы в зависимости от мутаций в генах BRCA1, CHEK2, BLM***

У больных РМЖ с наличием «founder-мутаций» по сравнению с контрольной группой опухоль чаще была представлена медулярным раком – 6,9 % случаев (у 11 из 159 больных) и 2,3 % (у 15 из 664 больных) соответственно ( $\chi^2 = 9,10241$ ,  $p < 0,01$ ). В группе НРМЖ медулярный рак встречался в 7,1 % (у 8 из 112 больных) с мутацией *BRCA1* 5382insC, в 20 % (у 1 из 5 больных) с мутацией *BRCA1* 185delAG, в 25 % (у 1 из 4 больных) с мутацией *BRCA1* 4153delA и в 7,1 % (у 1 из 14 больных) с мутацией в гене *BLM*. При *BRCA1* 5382insC-ассоциированном РМЖ в 2,9 % случаев при гистологическом исследовании опухоли наблюдалась лимфоидная инфильтрация. Частота инвазивного протокового рака с преобладанием внутрипротокового компонента была выше среди пациенток с мутацией *CHEK2* – 19 % (у 4 из 21 больной) и *BRCA1* 5382insC – 16,9 % (у 19 из 112 больных), по сравнению с *BLM* – 7,1 % (у 1 из 14 больных) соответст-

венно ( $p > 0,1$ ). Встречаемость спонтанных некрозов опухоли была выше при мутации *BLM* – 14,3 % (у 2 из 14 больных) и *BRCA1* 5382insC – 9,8 % (у 11 из 112 больных) по сравнению с *CHEK2* 4,7 % (у 1 из 21 больной) соответственно ( $p > 0,1$ ). Из 21 случая НРМЖ, ассоциированного с мутацией в гене *CHEK2*, в 3 встречался синхронный БРМЖ и во всех случаях размер первичного узла в молочной железе не превышал 5 см. У двух больных опухолевые узлы были представлены инвазивным протоковым раком с различной степенью гистологической злокачественности (G2 и G3) и отсутствием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (pN–). У одной пациентки размеры первичного узла в обеих молочных железах были больше 2 см и имели различное гистологическое строение (инвазивный протоковый рак с внутрипротоковым компонентом и инвазивный дольковый рак), при морфологическом исследовании были выявлены метастазы в аксиллярных лимфатических узлах с обеих сторон (pN+). Инвазивный протоковый рак встречался в 89,5 % случаев *CHEK2*-ассоциированного молатерального РМЖ ( $n = 17$ ), из них в 3 – с преобладанием внутрипротокового компонента над инвазивным; неинвазивный дольковый рак с мультицентрическим ростом был выявлен у одной пациентки. Первичный узел в молочной железе не превышал 2 см в 38,9 % случаев (у 7 из 18 больных) и был больше 5 см в 5,6 % (у 1 из 18 больных), в остальных случаях имел промежуточный размер (от 2 до 5 см). Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах были выявлены в 50 % случаев (у 9 из 18 больных) *CHEK2*-ассоциированного молатерального РМЖ.

При НРМЖ, ассоциированном с мутацией в гене *BLM*, в 92,3 % случаев (у 13 из 14 больных) встречался инвазивный протоковый рак, из которых в 2 случаях с преобладанием внутрипротокового компонента, мультицентрический рост выявлен в 7,1 %, частота медуллярного рака составила 7,1 %. Размер опухолевого узла в молочной железе был менее 2 см в 42,9 % (у 6 из 14 больных), не превышал 5 см в 35,7 % (у 5 из 14 больных) и был более 5 см в 21,4 % (у 3 из 14 больных). При морфологическом исследовании метастазы в аксиллярных лимфатических узлах обнаружены в 57,1 % случаев (у 8 из 14 больных).

Инвазивный протоковый рак также встречался в подавляющем большинстве случаев при наличии мутаций в гене *BRCA1*. В группе больных молатеральным

НРМЖ чаще был выявлен медуллярный рак: в 7,7 % (у 8 из 104 больных) с мутацией *BRCA1* 5382insC, в 25 % (у 1 из 4 больных) – с *BRCA1* 4583delA и у одной пациентки с синхронным *BRCA1* 185delAG-ассоциированным БРМЖ. Частота инвазивного долькового рака была низкой и составила при мутации *BRCA1* 5382insC 1,9 % (у 2 из 104 больных), *BRCA1* 4583delA – 25 % (у 1 из 4 больных). Мультицентрический рост встречался только в группе НРМЖ, ассоциированной с мутациями *BRCA1* 5382insC и *BRCA1* 4583delA (2,9 % и 25 % соответственно). Размер опухолевого узла в молочной железе соответствовал категории Т1 в 32,7 % (у 34 из 104 больных) случаев НРМЖ, ассоциированного с мутацией *BRCA1* 5382insC, 25 % (у 1 из 4 больных) – *BRCA1* 4583delA и 50 % (у 2 из 4 больных) – *BRCA1* 185delAG. Не было выявлено случаев РМЖ с размером первичного узла более 5 см при мутации *BRCA1* 185delAG и редко встречалась категория Т3-4 в группе с мутацией *BRCA1* 5382insC и *BRCA1* 4583delA – 12,5 % (у 12 из 104 больных) и 50 % (у 2 из 4 больных). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при морфологическом исследовании выявлено в 51,9 % случаев (у 54 из 104 больных) с мутацией *BRCA1* 5382insC, в 75 % (у 3 из 4 больных) с мутацией *BRCA1* 4583delA и в 75 % (у 1 из 4 больных) с мутацией *BRCA1* 185delAG.

Для НРМЖ наиболее характерным было отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР-) и гиперэкспрессии HER2 – 56,6 % (у 90 из 159 больных). В группе больных с мутациями *BRCA1* 5382insC и *BLM* частота ТНРМЖ была выше по сравнению с *CHEK2* (58,9 % и 50 % против 42,9 % соответственно). Отсутствие рецепторов стероидных гормонов и сверхэкспрессии HER2 также часто наблюдалось среди больных с мутацией *BRCA1* 4153delA (n = 4), *BRCA1* 185delAG (n = 3) и *Nbs1* (n = 1). В ходе исследования выявлено, что такие биологические параметры, как наличие рецепторов стероидных гормонов (ЭР+/ПР+), отсутствие сверхэкспрессии HER2, низкая или средняя степень гистологической злокачественности (G1, G2), соответствующие «суррогатному» люминальному А подтипу, чаще были характерны для НРМЖ, ассоциированного с мутацией *CHEK2*, нежели с *BRCA1* 5382insC – 42,9 % (у 9 из 21 больной) против 30,4 % (у 34 из 112 больных), отличие статистически недостоверно ( $\chi^2 = 1,26298$ ,  $p = 0,1$ ). Лю-



минальный В HER2-негативный подтип чаще был ассоциирован с мутацией *CHEK2*, чем с *BRCA1* 5382insC – 9,5 % (у 2 из 21 больной) и 3,6 % (у 4 из 112 больных) соответственно, без статистически достоверного различия ( $\chi^2 = 1,45451$ ,  $p = 0,1$ ). Тогда как среди больных *BLM*-ассоциированным РМЖ чаще наблюдался трижды негативный подтип, реже – люминальный А и люминальный В HER2-негативный подтипы (50 %, 28,6 %, 7,1 % соответственно). Люминальный В HER2-позитивный подтип чаще был выявлен у больных с мутацией *BLM* по сравнению с *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* (14,3 % против 7,1 % и 4,8 % соответственно). Среди случаев НРМЖ обращает на себя внимание отсутствие группы больных с HER2-сверхэкспрессирующим (нелюминальным) биологическим подтипом.

Таким образом, НРМЖ, ассоциированный с мутацией *CHEK2*, по сравнению с другими наследственными раками характеризовался наибольшей частотой первично-множественных опухолей (синхронного БРМЖ, РМЖ + рак легких, РМЖ+рак желудка), высокой частотой случаев РМЖ у матери пробанда, низкой частотой трижды негативного подтипа. Только у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ встречался синдром «РЯ+РМЖ» и наибольшее число случаев БРМЖ, что свидетельствует о высокой частоте первично-множественных опухолей при носительстве дефектов в гене *BRCA1* и должно учитываться при профилактике и ранней диагностике РЯ и БРМЖ. В группе больных с мутацией *BRCA1* 5382insC по сравнению с остальными с наибольшей частотой встречался медуллярный рак. В большинстве случаев при мутации *BLM* встречался трижды негативный подтип, чаще размер первичного узла был больше 5 см в диаметре и чаще выявлялись метастазы в регионарные лимфатические узлы. К наиболее встречающимся наследственным признакам у больных с мутацией гена *BLM* был отнесен молодой возраст (меньше 45 лет) на момент постановки диагноза.

### ***Редкие мутации BRCA1 (BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG)***

Согласно полученным данным, у больных *BRCA1* 4153delA-ассоциированным РМЖ были выявлены основные характеристики наследственного рака: молодой возраст возникновения первичной опухоли, случаи РМЖ и/или РЯ у

кровных родственников, первично-множественный характер опухолевого процесса. У 3 из 4 больных (75 %) заболевание выявлено в возрасте до 45 лет, у 1 больной (25 %) – до 50 лет. При генеалогическом анализе РМЖ у матери до 45 лет встречался в половине случаев *BRCA1* 4153delA-ассоциированных опухолей. Тип опухоли в большинстве случаев был представлен инвазивным протоковым раком, дольковый рак встречался в 25 %. Частота медуллярного рака у носителей *BRCA1* 4153delA составила 25 %. У всех больных *BRCA1* 4153delA-ассоциированным РМЖ опухоль была представлена трижды негативным биологическим подтипом. Первично-множественный характер опухолевого процесса был представлен с высокой частотой – синдром «РМЖ+РЯ» и метакронный БРМЖ встречались в 25 % случаев (у 1 из 4 больных). У 3 больных выполнена мастэктомия по Пейти, у одной – профилактическая контрлатеральная подкожная мастэктомия с мастопексией, реконструктивно-пластическая операция обеих молочных желез и двусторонняя профилактическая лапароскопическая оофорэктомия.

Среди больных *BRCA1* 185delAG-ассоциированным РМЖ (n = 5) в 60 % случаев диагноз был установлен в возрасте до 45 лет, в 20 % – от 45 до 50 лет, в 20 % – после 56 лет. Семейный онкологический анамнез был отягощен у 2 из 5 больных (40 %): в обоих случаях РМЖ был установлен у матери и у 2 кровных родственников пробанда по материнской линии. У 1 больной (20 %) был диагностирован синхронный БРМЖ. Во всех случаях опухоль представлена инвазивным протоковым раком, трижды негативный подтип встречался у 3 больных, люминальный А подтип – у 2 больных. Всем пациенткам была выполнена мастэктомия по Пейти.

### 3.6. Сравнительная оценка ближайших результатов неoadьювантной химиотерапии у больных НРМЖ в зависимости от мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2* и *BLM*

В работе оценены ближайшие результаты неoadьювантной химиотерапии стандартными схемами в зависимости от наиболее часто встречающихся мутаций в генах репарации ДНК у больных НРМЖ II В–III стадий. В исследование включена 31 пациентка с мутациями в гене *BRCA1* (28 больных с мутацией *BRCA1*, 1 больная с *BRCA1* del4153 и 2 с *BRCA1* 185delAG), 6 – с *CHEK2*, 5 – с *BLM*. При мутациях в гене *BRCA1* общий объективный ответ (OR) после неoadьювантной химиотерапии составил 61,3 % случаев (у 19 из 31 больной). В нашем исследовании общий объективный ответ (OR) после антрациклинсодержащей химиотерапии составил 71,4 % (у 10 из 14 больных) и был выше по сравнению с таксансодержащей химиотерапией – 36,4 % (у 4 из 11 больных) соответственно, различие близкое к статистически достоверному ( $\chi^2 = 3,07387$ ,  $p = 0,07$ ). В группе больных, получавших неoadьювантную химиотерапию по схеме CMF частичный регресс (PR) равнялся 83,3 % (у 5 из 6 больных). Прогрессирование заболевания (PD) было зарегистрировано в 6,4 % (у 2 из 31 больной) после таксансодержащей неoadьювантной химиотерапии, согласно рис. 3.6.1.

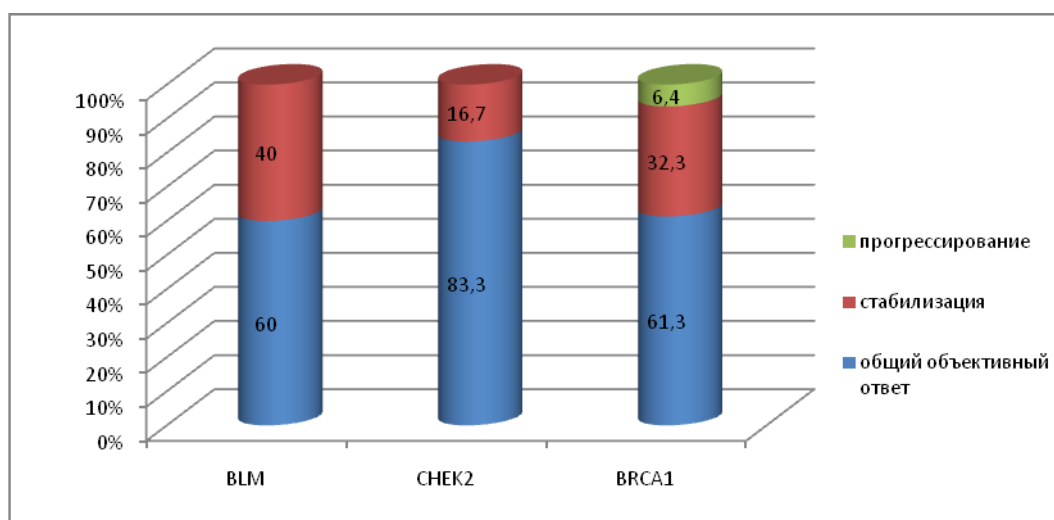


Рис. 3.6.1. Общий ответ на неoadьювантную химиотерапию  
с мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*

Полный патоморфологический регресс (pCR) у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ был достигнут в 22,6 % случаев (у 7 из 31 больной), из них у 4 больных – после антрациклинсодержащих схем, у 1 – после CMF, у 1 – после TAC и у 1 пациентки после 10 циклов неоадьювантной химиотерапии с включением паклитаксела, доксорубицина и схемы CMF ( $p > 0,1$ ). Таким образом, при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ наибольшая эффективность отмечена после неоадьювантной антрациклинсодержащей химиотерапии, частота полного патоморфологического регресса (pCR) равнялась 28,6 % (у 4 из 14 больных), что подтверждается результатами исследований Byrski T. et al. (2010) – 22 %. В работе установлено, что частота полного патоморфологического ответа (pCR) на неоадьювантную химиотерапию была выше в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 22,6 % (у 7 из 31 больной) против 8,6 % (у 19 из 221 больной) соответственно, различие статистически достоверное ( $\chi^2 = 5,74508$ ,  $p = 0,02$ ).

При *CHEK2*-ассоциированном РМЖ общий объективный ответ (OR) составил 83,3 % (у 5 из 6 больных) после неоадьювантной терапии различными режимами (у 1 больной после химиотерапии по схеме CMF, у 4 – после антрациклин- и таксансодержащих схем), стабилизация опухолевого процесса (SD) зарегистрирована в 16,7 % (у 1 из 6 больных) после химиотерапии по схеме CMF (рис. 3.6.1). Полный патоморфологический регресс (pCR) не достигнут, у двух больных определялись единичные опухолевые клетки.

Общий объективный ответ (OR) у больных с мутацией в гене *BLM* был получен в 60 % случаев (у 3 из 5 больных) без различий в используемой неоадьювантной химиотерапии; стабилизация заболевания (SD) – в 40 % (у 2 из 5 больных) после таксансодержащих схем (рис. 3.5.1). Полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут у 20 % (1 из 5 больных) после последовательного использования неоадьювантной химиотерапии (4 циклов схемы FAC) и лучевой терапии.

Проведение неоадьювантной химиотерапии у больных НРМЖ позволило увеличить количество органосохраняющих операций с мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2* и *BLM* (12,9 %, 33,3 % и 20%, соответственно).

При анализе отдаленных результатов лечения больных НРМЖ показатель 5-летней безрецидивной выживаемости был выше при ассоциации с мутацией в гене *CHEK2* по сравнению с *BRCA1* 5382insC и *BLM* (90 %, 84 % и 76 % соответственно ( $\chi^2 = 6,082520$ ,  $ss = 2$ ,  $p = 0,04$ ), согласно рис. 3.5.2.

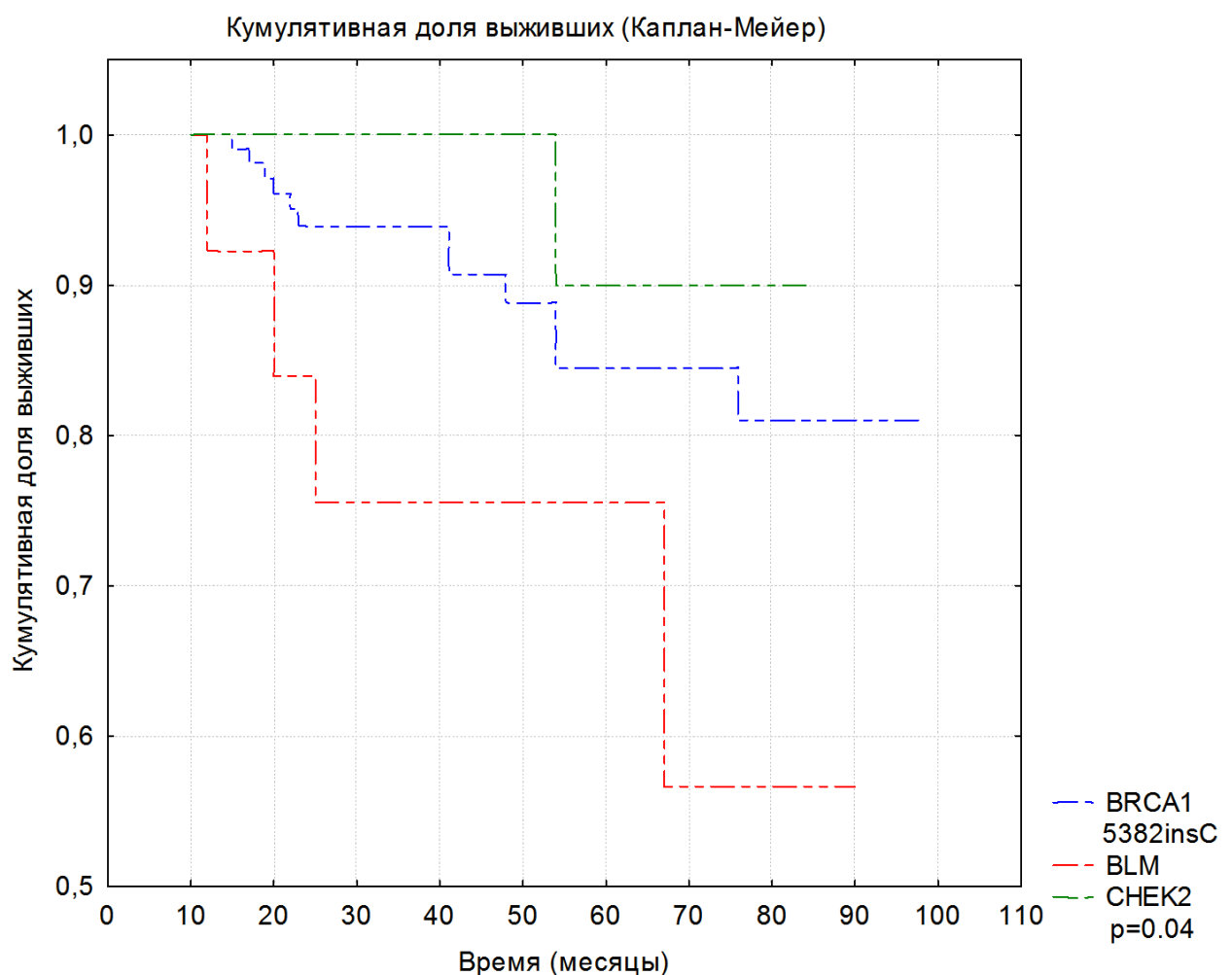


Рис. 3.6.2. Безрецидивная выживаемость больных НРМЖ в зависимости от мутации в генах репарации ДНК

Тем не менее, в соответствии со всеми представленными генами весьма перспективным и интересным представляется дальнейшее изучение клинических особенностей НРМЖ в рамках большей когорты.

## Глава 4. ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 4.1. Клинические и генетические особенности

#### трижды негативного рака молочной железы. Спорадический и наследственный трижды негативный рак молочной железы

В исследование включено 477 больных трижды негативным подтипом РМЖ I–III стадии за период 1998–2010 гг. Удельный вес НРМЖ в группе больных трижды негативным подтипом составил 19 % (у 90 из 477 больных), согласно рис. 4.1.1.

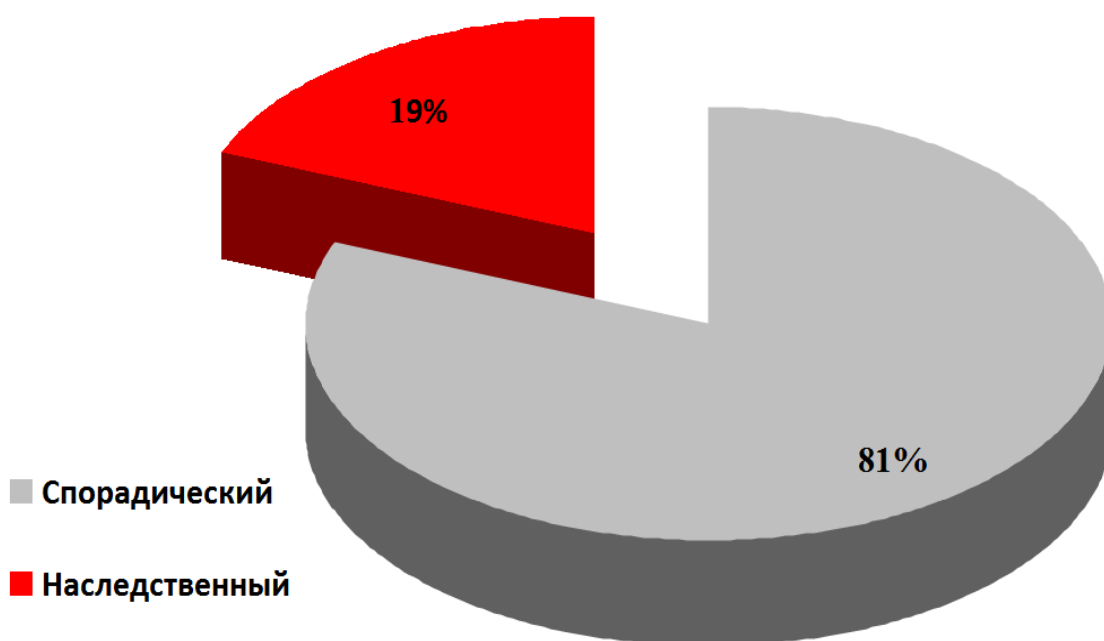


Рис. 4.1.1. Удельный вес наследственного и спорадического ТНРМЖ

По Mavaddat N. et al. (2012), Sharma P. et al. (2014), частота трижды негативного подтипа высока в группе РМЖ, ассоциированного с мутацией в генах наследственного рака. В ходе проведенного исследования получены подтверждающие результаты: отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и сверхэкспрессии *HER2* встречалось в 56,6 % случаев (у 90 из 159 больных).

В табл. 4.1.1 представлено распределение больных ТНРМЖ в соответствии с возрастом: в 62,3 % случаев диагноз был установлен до 55 лет, в 23,5 % пациентки были моложе 35 лет.

Таблица 4.1.1

## Возрастной состав больных трижды негативным РМЖ

Возраст	N	%
Моложе 35 лет	112	23,5
От 36 до 45 лет	71	14,9
От 46 до 55 лет	114	23,9
Старше 55 лет	180	37,7

Наиболее часто молодой возраст начала заболевания (до 45 лет) был более характерен для трижды негативного *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ по сравнению со спорадической формой – 63,3 % (у 57 из 90 больных) против 32,6 % (у 126 из 387 больных) соответственно ( $\chi^2 = 8,78237$ ,  $p < 0,001$ ), согласно табл. 4.1.2.

Таблица 4.1.2

Возрастной состав больных трижды негативным подтипом в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического РМЖ

Возраст	<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ		p
	N	%	N	%	
Моложе 35 лет	35	38,9	77	19,9	$<0,001$ $\chi^2 = 14,65932$
От 36 до 45 лет	22	24,4	49	12,7	$<0,01$ $\chi^2 = 8,00194$
От 46 до 55 лет	16	17,8	98	25,3	$>0,1$ $\chi^2 = 2,28562$
Старше 55 лет	17	18,9	163	42,1	$<0,01$ $\chi^2 = 17,44968$

В ходе проведенного исследования установлено, что в группе молодых пациенток с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и сверхэкспрессии HER2 в 31,3 % случаев (у 35 из 112 больных) заболевание было обусловлено мутацией в генах репарации ДНК. Иначе говоря, каждая третья пациентка не старше 35 лет с ТНРМЖ имела герминальную мутацию, что крайне важно учитывать при оценке рисков развития первично-множественных опухолей в тече-

ние жизни ( $\chi^2 = 14,65932$   $p < 0,001$ ). Согласно табл. 4.1.2, заболеваемость после 55 лет была ниже в группе наследственного по сравнению с СРМЖ – 18,9 % против 42,1 % соответственно ( $\chi^2 = 17,44968$ ,  $p < 0,01$ ), т.е., чем моложе больная ТНРМЖ, тем выше вероятность наличия «founder-мутации» в генах *BRCA1*, *CHEK2* или *BLM*. Таким образом, у всех больных РМЖ с отсутствием рецепторов стероидных гормонов и сверхэкспрессии *HER2* (особенно моложе 35 лет) целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования, даже при отсутствии признаков наследственного рака.

При оценке 5-летней общей выживаемости не получено статистически достоверных различий, но прослеживалась тенденция более низких показателей в группе больных молодого возраста (до 35 лет) по сравнению с когортой пациенток старше 55 лет – как при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном, так и при СРМЖ различие статистически недостоверное, согласно рис. 4.1.2, 4.1.3.

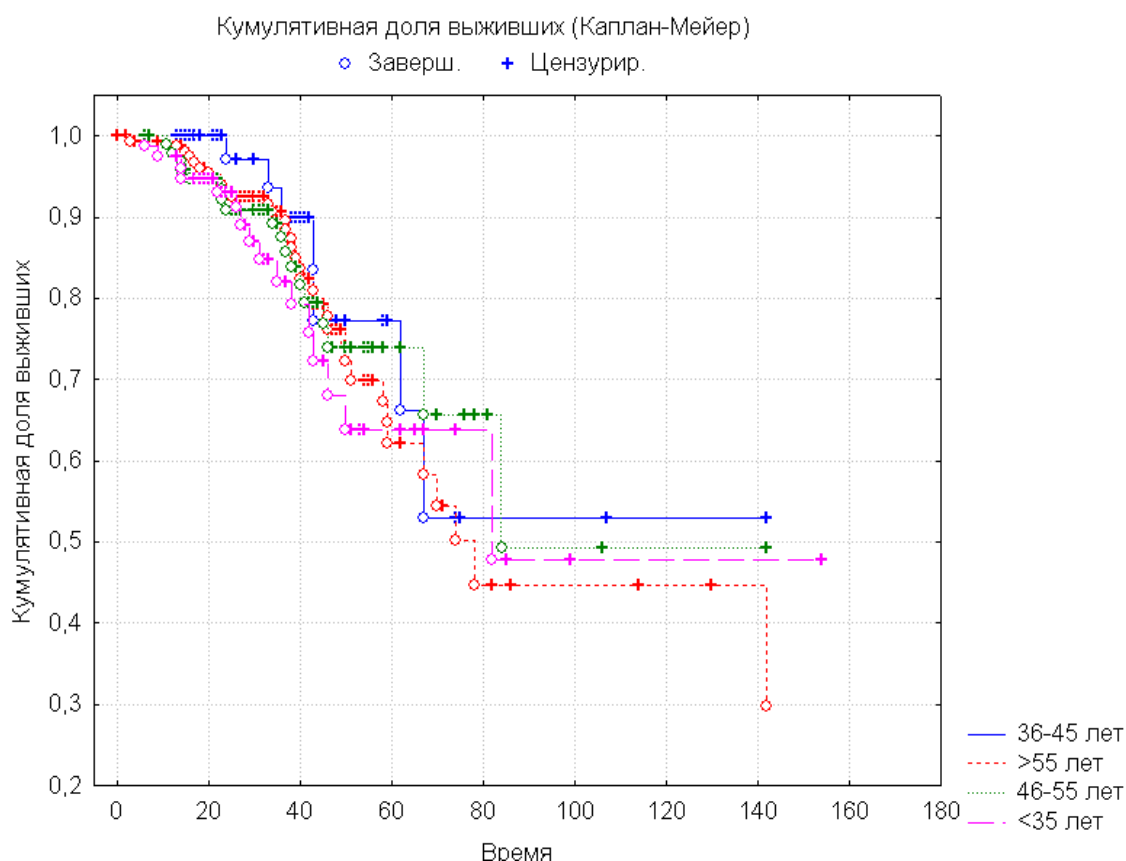


Рис. 4.1.2. Общая выживаемость больных трижды негативным  
спорадическим РМЖ в зависимости от возраста



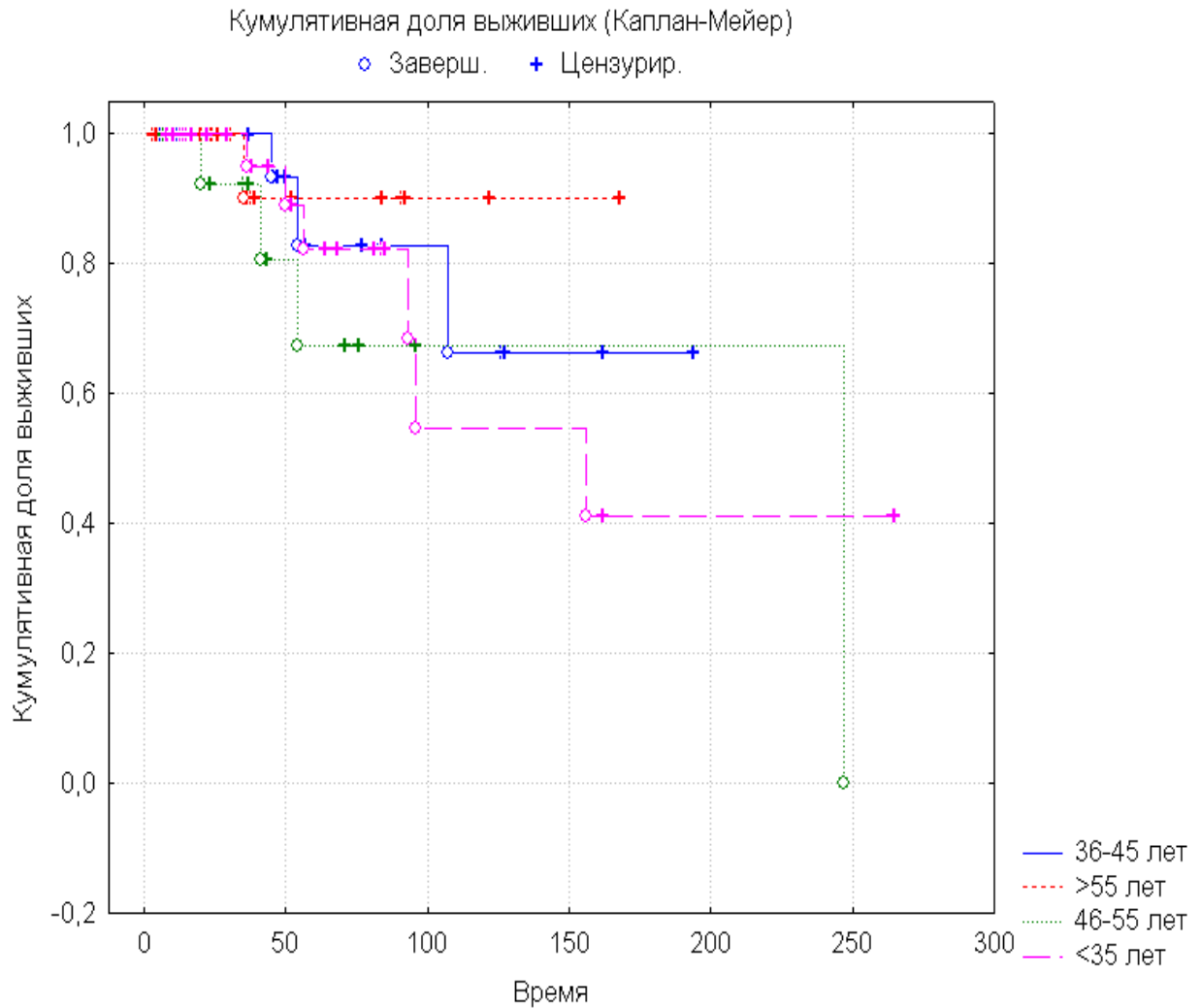


Рис. 4.1.3. Общая выживаемость больных трижды негативным наследственным РМЖ в зависимости от возраста

Отличительной особенностью трижды негативного спорадического от НРМЖ была высокая частота III стадии – 48,4 % (у 186 из 384 больных) против 27,7 % (23 из 83 больных) соответственно ( $\chi^2 = 11,85820$ ,  $p < 0,001$ ). Удельный вес I стадии в группе трижды негативного подтипа был низкий и составил 10,9 %. На I стадии ТНРМЖ в 2 раза реже был установлен у больных с герминальными мутациями, нежели в контрольной группе, – 6 % (у 5 из 83 больных) против 12 % (у 46 из 384 больных) соответственно, различие статистически достоверное ( $\chi^2 = 11,85820$ ,  $p < 0,001$ ), согласно табл. 4.1.3.

Несомненно, отдаленные показатели выживаемости зависели от стадии заболевания: при I стадии 5-летняя общая выживаемость больных трижды негатив-

ным типом составила 96 %, при II – 68,2 %, при III – 53,8 % соответственно ( $\chi^2 = 4,84$ ,  $p = 0,01$ ), что представлено в табл. 4.1.4.

Таблица 4.1.3

Распределение по стадиям больных трижды негативным подтипом в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического РМЖ\*

Стадия	Наследственный РМЖ		Спорадический РМЖ		p
	N	%	N	%	
I	5	6	46	12	$<0,1$ $\chi^2 = 2,48792$
II	55	66,3	152	39,6	$<0,001$ $\chi^2 = 19,68840$
III	23	27,7	186	48,4	$<0,001$ $\chi^2 = 11,85820$

\*Синхронный БРМЖ более чем в 2 раза чаще встречался среди пациенток с «founder-мутацией» ( $n = 7$ ) в представленных в работе генах, нежели в контрольной группе ( $n = 3$ ), – 21,1 % против 2 % соответственно ( $\chi^2 = 8,24723$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 4.1.4

Общая выживаемость больных трижды негативным подтипом РМЖ в зависимости от стадии

Общая выживаемость	I стадия	II стадия	III стадия
5-летняя, %	96 $\pm$ 2,1	68,2 $\pm$ 3,7	53,8 $\pm$ 6,1

На рис. 4.1.4. представлена зависимость общей выживаемости ТНРМЖ, без учета режима неoadъювантного и адъювантного лечения, генетического статуса и иных прогностических факторов, рассмотренных ниже, характеризующаяся закономерным уменьшением показателей с возрастанием стадии.

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных ТНРМЖ, согласно табл. 4.1.5, составили 89,9 %, 64,3 % и 50,2 % при I, II, III стадиях соответственно, ( $\chi^2 = 9,8$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,01$ ).

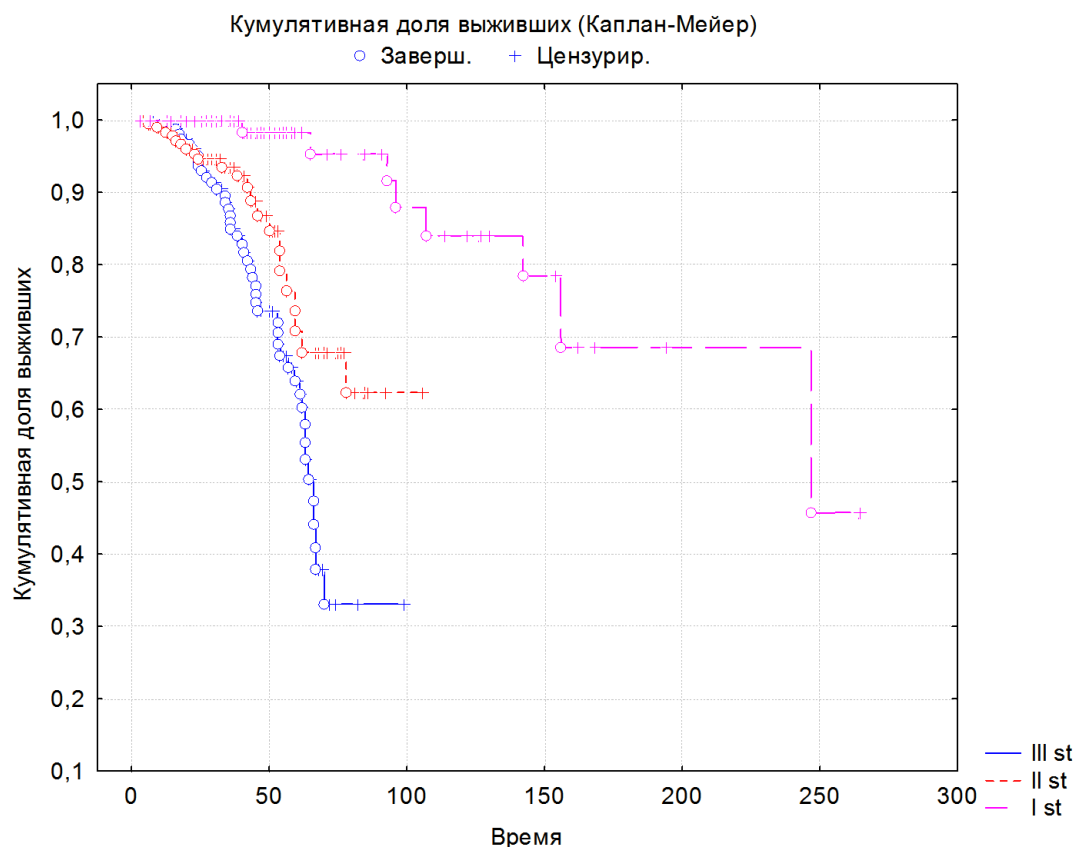


Рис. 4.1.4. Общая выживаемость трижды негативного подтипа РМЖ  
в зависимости от стадии

Таблица 4.1.5

Безрецидивная выживаемость больных  
трижды негативным подтипом РМЖ в зависимости от стадии

Безрецидивная выживаемость	I стадия	II стадия	III стадия
5-летняя, %	89,9±2,5	64,3±4,1	50,2±5,5

При анализе парных и частных корреляций также получена зависимость отдаленных показателей выживаемости от стадии ТНРМЖ ( $r = 0,40$ ).

## 4.2. Сравнительный анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии трижды негативного подтипа в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

В ходе исследования частота общего объективного ответа (OR) в группе ТНРМЖ после неoadъювантной химиотерапии (безотносительно генетического ста-

туса) равнялась 56,1 %. При сравнении режимов отмечено преимущество антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии по сравнению со схемой CMF (67,4 % и 56,9 % против 40,5 % соответственно ( $\chi^2 = 4,83732$ ,  $p < 0,05$ ). Частота полного патоморфологического регресса (pCR) составила 11,5 %.

Отмечено, что трижды негативный биологический подтип, ассоциированный с мутацией *BRCA1*, характеризуется высокой чувствительностью к неоадьювантной цитотоксической терапии (Mavaddat N. et al. 2012, Sharma P. et al. 2014). С целью определения предиктивной значимости «founder-мутаций» ретроспективно проведено сравнение ближайших результатов неоадьювантной химиотерапии в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного ТНPMЖ. Основные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 4.2.1. Была выполнена оценка величины клинического ответа и полного патоморфологического регресса в группе трижды негативного спорадического и НPMЖ. Величина объективного клинического ответа (OR) при наследственном ТНPMЖ равнялась 69,6 % (у 16 из 23 больных), при спорадическом трижды негативном – 53,6 % (у 67 из 125 больных ( $\chi^2 = 2,01029$ ,  $p = 0,06$ )). Прогрессирование заболевания (PD) чаще наблюдалось в группе спорадического по сравнению с наследственным трижды негативным подтипом – 12,8 % против 4,3 %, соответственно, различие статистически не достоверное ( $p = 0,1$ ).

Таблица 4.2.1

Характеристика больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНPMЖ, получавших химиотерапию в неоадьювантном режиме

Характеристики	Таксансодержащие схемы		Антрациклин- содержащие схемы		Схема CMF	
	СРМЖ	НPMЖ	СРМЖ	НPMЖ	СРМЖ	НPMЖ
Средний возраст	49 лет	45 лет	49 лет	48 лет	52 года	42 года
Стадия	СРМЖ	НPMЖ	СРМЖ	НPMЖ	СРМЖ	НPMЖ
	n = 54	n = 11	n = 39	n = 7	n = 32	n = 5
II В	29	6	20	4	18	2
III	25	5	19	3	14	3

Проведена сравнительная оценка ближайших результатов неоадьювантной химиотерапии (антрациклин- и таксансодержащих схемы режимов, схемы CMF) в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ. В неоадьювантном режиме таксан-содержащую химиотерапию (ТАС, АТ, ТС) получили 54 больных спорадическим трижды негативным и 11 – наследственным ТНРМЖ. Общий объективный ответ (OR) в группе трижды негативного *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и СРМЖ не различался (54,5 % против 57,4 % соответственно ( $\chi^2 = 0,03053$ ,  $p = 0,2$ ). При спорадическом ТНРМЖ чаще было отмечено прогрессирование заболевания (PD) – 14,8 % (у 8 из 54 больных) против 9% (у 1 из 11 больных), согласно табл. 4.2.2.

Таблица 4.2.2

Общий клинический ответ на неоадьювантную таксансодержащую химиотерапию при трижды негативном подтипе в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Общий ответ	Спорадический ТНРМЖ		<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный ТНРМЖ		p
	n = 54	%	n = 11	%	
Полный регресс	8	14,8	1	9	0,2
Частичный регресс	23	42,6	5	45,5	
Стабилизация	15	27,8	4	36,4	0,2
Прогрессирование	8	14,8	1	9	0,3

Неоадьювантную антрациклинсодержащую химиотерапию (FAC, FEC, CAF, AC, EC) получили 39 больных спорадическим и 7 больных наследственным трижды негативным подтипом. При сравнении двух групп величина полных (CR) и частичных ответов (PR) у больных спорадическим трижды негативным подтипом была ниже – 12,8 % (у 5 из 39 больных) и 51,3 % (у 20 из 39 больных), чем в группе наследственного трижды негативного – 14,3 % (у 1 из 7 больных) и 71,4 % (5 из 7 больных). Прогрессирование заболевания (PD) после антрациклин-

содержащих схем было зарегистрировано у одной больной спорадическим ТНPMЖ (табл. 4.2.3). По данным Delaloge S. et al. (2002) у больных с мутацией *BRCA1* общий объективный ответ (OR) был выше по сравнению с СPMЖ и равнялся 100 % против 53 %, полный патоморфологический регресс (pCR) – 53 % и 14 % соответственно. В ходе нашего исследования получены подтверждающие результаты: величина общего объективного ответа (OR) была выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного PMЖ по сравнению с СPMЖ (85,7 % против 64,1 % соответственно,  $\chi^2 = 1,261138$ ,  $p = 0,2$ ), согласно табл. 4.2.3.

Таблица 4.2.3

Общий клинический ответ на неоадьювантную антрациклинсодержащую химиотерапию при трижды негативном подтипе в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного PMЖ

Общий ответ	Спорадический ТНPMЖ		<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный ТНPMЖ		p
	n = 39	%	n = 7	%	
Полный регресс	5	12,8	1	14,3	0,2
Частичный регресс	20	51,3	5	71,4	
Стабилизация	13	33,3	1	14,3	0,3
Прогрессирование	1	2,6	–	–	

Таким образом, в группе наследственного ТНPMЖ величина общего объективного ответа (OR) оказалась выше при использовании антрациклин-содержащих схем по сравнению с таксансодержащими – 85,7 % и 54,5 % соответственно ( $\chi^2 = 0,17421$ ,  $p = 0,1$ ), что подтверждается данными Petit T. et al. (2007). Отсутствие статистически достоверного различия обусловлено небольшим числом выборки, тем не менее полученные данные позволяют предположить снижение чувствительности опухолевых клеток с мутациями в генах репарации ДНК к таксансодержащей химиотерапии.

Неoadьювантная химиотерапия по схеме CMF была проведена 32 больным спорадическим и 5 – наследственным трижды негативным подтипом. Частичный регресс (PR) в 2,4 раза чаще встречался среди больных ТНРМЖ с мутациями в генах репарации ДНК, полных регрессов не наблюдалось при использовании схемы CMF в неoadьювантном режиме в обеих группах. Отмечена крайне низкая непосредственная эффективность режима CMF у больных трижды негативным СРМЖ по сравнению с НРМЖ – общий объективный ответ (OR) равнялся 34,4 % (у 11 из 32 больных) против 80 % (у 4 из 5 больных) соответственно, различие близкое к статистически достоверному ( $\chi^2 = 3,73434$ ,  $p = 0,06$ ), согласно табл. 4.2.4.

Таблица 4.2.4

Общий клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию по схеме CMF при трижды негативном подтипе в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Общий ответ	Спорадический ТНРМЖ		<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный ТНРМЖ		p
	n = 32	%	n = 5	%	
Полный регресс	–	–	–	–	0,06
Частичный регресс	11	34,4	4	80	
Стабилизация	14	43,8	1	20	0,2
Прогрессирование	7	21,9	–	–	

В группе спорадического ТНРМЖ неoadьювантная химиотерапия была проведена 125 больным, из них операция не выполнена 9 больным (1 пациентка отказалась от операции из-за полного клинического ответа, 8 – по причине прогрессирования РМЖ). Полный патоморфологический регресс (pCR) первичной опухоли среди больных спорадическим ТНРМЖ достигнут в 8,6 % случаев (у 10 из 116 больных), из них у 90 % (1 из 10 больных) не были выявлены опухолевые клетки в аксиллярных лимфатических узлах, что представ-

лено в табл. 4.2.5. При сохранении единичных опухолевых клеток в послеоперационном материале (в 7 из 116 образцов) в большинстве случаев (71,4 %) отсутствовали метастазы в аксиллярных лимфатических узлах.

Таблица 4.2.5

Патоморфологический регресс после неоадьювантной химиотерапии  
спорадического ТНРМЖ

	n	%	Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах (pN+)	
			есть	нет
Полный патоморфологический регресс (pCR)	10	8,6	10	90
Единичные клетки рака	7	6	28,6	71,4
Микрофокусы рака (<5 мм)	5	4,3	60	40

При спорадическом ТНРМЖ отмечена низкая частота полного патоморфологического регресса (pCR), особенно в группе таксансодержащей химиотерапии – 1,9 % (у 1 из 54 больных) и CMF – 9,4 % (у 3 из 32 больных) – по сравнению с антрациклинсодержащими схемами – 12,8 % (у 5 из 39 больных), соответственно ( $p = 0,1$ ). Следует отметить выраженный патоморфологический регресс, характеризующийся единичными клетками рака в поле зрения или их скоплениями в 9,3 % (у 5 из 54 больных) после таксансодержащей схем и в 7 % (у 3 из 39 больных) – после антрациклинсодержащих схем неоадьювантной химиотерапии.

В работе Pfeifer W. et al. (2014) представлены результаты высокой эффективности *BRCA1*-ассоциированного РМЖ антрациклинсодержащей по сравнению с таксансодержащей химиотерапией: частота полного патоморфологического регресса (pCR) равнялась 55,6 % и 0 %. По результатам нашего исследования, частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном ТНРМЖ была выше после антрациклинсодержащих схем по сравнению с таксансо-



держащими – 57,1 % (4 из 7 больных) против 9,1 % (1 из 11 больной) соответственно,  $\chi^2 = 4,01514$ ,  $p = 0,04$ ), что подтверждается результатами Petit T. et al 2007, Delalogue S. et al. 2002. В группе больных, получавших химиотерапию по схеме CMF, в 20 % (у 1 из 5 больных) был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR).

Таким образом, при сравнении частоты полного патоморфологического регресса (pCR) на фоне неoadъювантной химиотерапии (безотносительно применяемой схемы) в группе ТНРМЖ с «founder-мутациями» показатель оказался статистически достоверно выше, чем в группе СРМЖ: 30,4 % (у 7 из 23 больных) против 7,8 % (у 9 из 116 больных) соответственно ( $\chi^2 = 9,68980$ ,  $p = 0,004$ ).

В подавляющем большинстве случаев полный патоморфологический регресс (pCR) был ассоциирован с мутацией *BRCA1* 5382insC (85,7 %) и единожды – с мутацией в гене *BLM* (14,3 %).

При проведении однофакторного анализа установлено, что именно мутация *BRCA1* 5382insC является предсказывающим фактором в группе с наименее благоприятным прогнозом – ТНРМЖ; полный патоморфологический регресс был достигнут статистически достоверно выше (pCR) по сравнению с контрольной группой – 26,1 % против 7,8 % соответственно ( $\chi^2 = 6,69782$ ,  $p = 0,01$ ).

В группе больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ проведение неoadъювантной химиотерапии позволило выполнить большее число органосохраняющих операций по сравнению с группой спорадического ТНРМЖ 17,4 % (у 4 из 23 больных) против 6,9 % (у 8 из 116 больных), различие, близкое к статистически достоверному ( $\chi^2 = 2,68016$ ,  $p = 0,08$ ).

В соответствии с полученными в ходе исследования результатами очевидно, что, несмотря на агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз трижды негативного подтипа, наличие мутаций в генах НРМЖ (особенно *BRCA1* 5382insC) повышает чувствительность к неoadъювантной химиотерапии. В группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного ТНРМЖ антрациклинсодержащая схема

улучшали ближайшие результаты лечения по сравнению с таксансодержащей химиотерапией (по частоте полных патоморфологических регрессов (pCR)), что, видимо, обусловлено индуцированием антрациклинами двунитевых разрывов ДНК, гомологичная рекомбинация которой нарушена в опухолевых клетках с мутацией генов-супрессоров.

#### **4.3. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения трижды негативного подтипа в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного рака молочной железы**

С целью оценки влияния мутаций в генах-супрессорах (*BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*) на прогноз, выполнено сравнение отдаленных результатов лечения ТНРМЖ I–III А стадии (безотносительно адъювантной терапии, что представлено в 7 главе). Согласно приведенным в табл. 4.3.1 данным и графикам на рис. 4.3.1, 3- и 5-летняя общая выживаемость была выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного по сравнению с группой спорадического ТНРМЖ и равнялась  $98 \pm 2,4$  % и  $74 \pm 4,3$  % против  $91,2 \pm 0,7$  % и  $62 \pm 1,7$  % соответственно ( $p = 0,052$ ).

Таблица 4.3.1

Общая выживаемость больных трижды негативным подтипом  
в группах спорадического и наследственного РМЖ

Общая выживаемость	Спорадический ТНРМЖ	<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> - ассоциированный ТНРМЖ
3-летняя, %	$91,2 \pm 0,7$	$98 \pm 2,4$
5-летняя, %	$62 \pm 1,7$	$74 \pm 4,3$

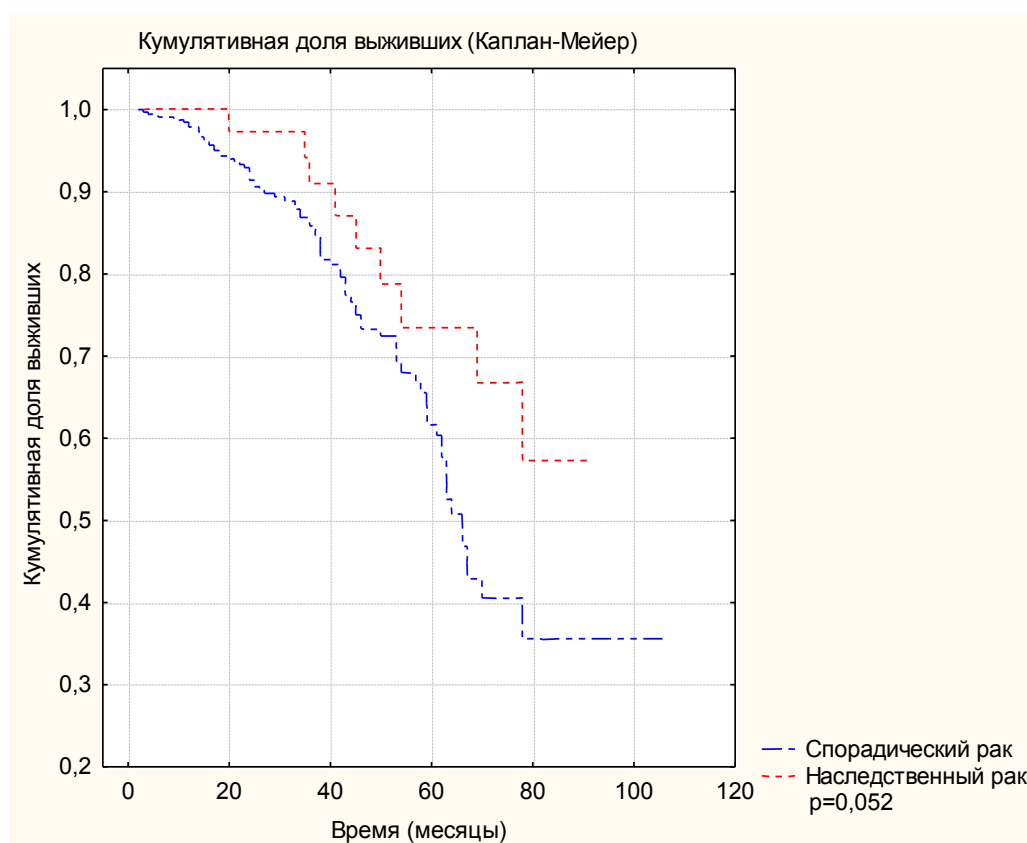


Рис. 4.3.1. Общая выживаемость больных ТНРМЖ

Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости преобладали у больных ТНРМЖ с герминальными мутациями по сравнению с контрольной группой –  $81,5 \pm 2$  % против  $76 \pm 0,2$  % соответственно ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность прослеживалась на протяжении более длительного периода наблюдения. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости был также выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного ТНРМЖ по сравнению с СРМЖ –  $71,5 \pm 3$  % против  $59 \pm 0,9$  % соответственно ( $WW = 6,5$ ,  $p < 0,05$ ) согласно табл. 4.3.2.

Таблица 4.3.2

Безрецидивная выживаемость больных трижды негативным подтипом в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Безрецидивная выживаемость	Спорадический ТНРМЖ	<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный ТНРМЖ
3-летняя, %	$76 \pm 0,2$	$81,5 \pm 2$
5-летняя, %	$59 \pm 0,9$	$71,5 \pm 3$

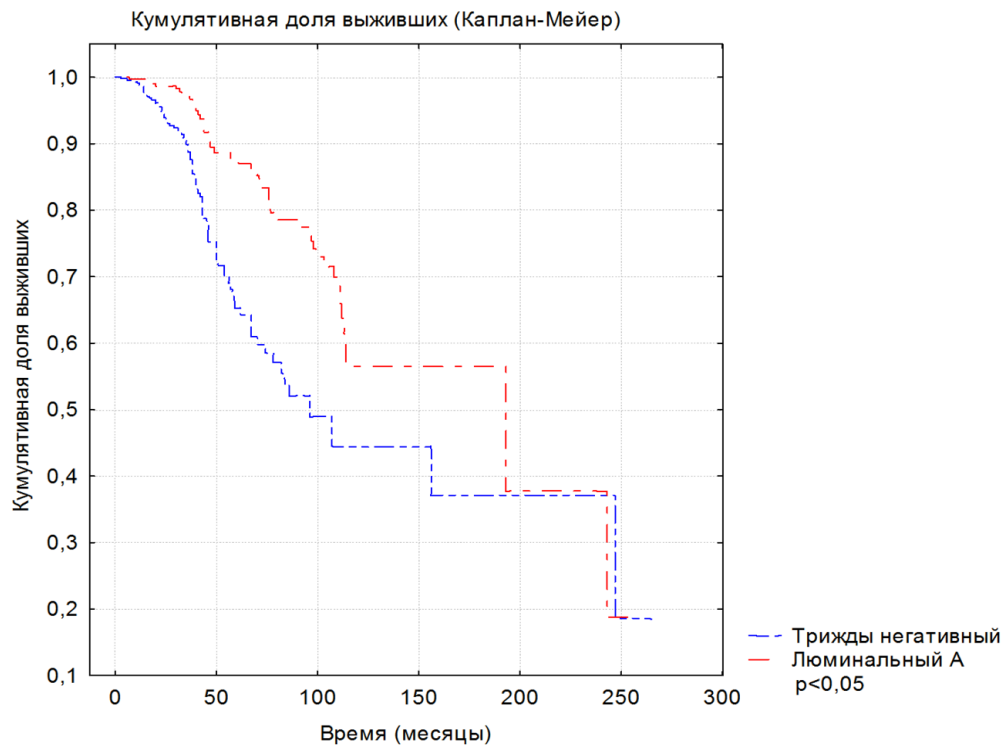


Рис. 4.3.2. Показатели общей выживаемости  
трижды негативного и люминального А подтипов РМЖ

При сравнительном анализе, как и следовало ожидать, трижды негативный подтип характеризовался менее благоприятным исходом по сравнению с люминальным А подтипом РМЖ. Так, 5-летняя общая выживаемость составила  $64 \pm 3,7$  % против  $87 \pm 1,3$  % соответственно ( $\chi^2 = 27,84647$ ,  $p = 0,001$ ), согласно рис. 4.3.2.

## Глава 5. ЛЮМИНАЛЬНЫЙ А РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 5.1. Клинические характеристики люминального А подтипа в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического РМЖ

В исследование вошло 50 больных люминальным А подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ I–III стадии, прошедших лечение с 1998 по 2010 гг., в контрольную группу включены 194 больных спорадическим РМЖ I–III стадии – с 2007 по 2010 гг. В подавляющем большинстве случаев люминальный А подтип был выявлен у больных старше 55 лет (65,1 %), на долю пациентов моложе 35 лет приходилось только 5,7 % случаев, из которых все имели дефект в одном из представленных в работе генов-супрессоров. Для люминального А подтипа в группе СРМЖ по сравнению с НРМЖ наиболее характерным было преобладание больных старше 55 лет – 72,2 % (у 140 из 194 больных) против 38 % (у 19 из 50 больных) соответственно ( $\chi^2 = 20,44123$ ,  $p < 0,001$ ), согласно табл. 5.1.1. Аналогичная закономерность отмечена при сравнении заболеваемости женщин в возрастной когорте до 45 лет, которая была выше в группе НРМЖ по сравнению с СРМЖ (44 % против 6,2 %,  $\chi^2 = 67,48395$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 5.1.1

Возрастной состав больных люминальным А подтипом  
в группах спорадического и наследственного РМЖ

Возраст	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
Младше 35 лет	–	–	14	28	<0,001 $\chi^2 = 67,48395$
От 36 до 45 лет	12	6,2	8	16	
От 46 до 55 лет	42	21,6	9	18	>0,1 $\chi^2 = 0,32026$
Старше 55 лет	140	72,2	19	38	

Преимущественно в обеих группах была представлена II стадия (60,6 %). Люминальный А подтип РМЖ I стадии статистически достоверно чаще встречался среди больных с герминальными мутациями, нежели в контрольной группе СРМЖ (22,2 % и 12,6 %, соответственно,  $\chi^2 = 2,75418$ ,  $p = 0,04$ ) (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Распределение по стадиям больных люминальным А подтипом  
в группах спорадического и наследственного РМЖ\*

Стадия	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
I	24	12,6	10	22,2	0,04
II	119	62,3	24	53,3	$\chi^2 = 2,75418$ 0,07 $\chi^2 = 1,22731$
III	48	25,1	11	44,4	0,1 $\chi^2 = 0,00915$

\*Синхронный БРМЖ чаще встречался среди пациенток с «founder-мутацией» ( $n = 5$ ) в представленных в работе генах, нежели в контрольной группе ( $n = 3$ ) – 11,1 % против 1,5 % соответственно ( $\chi^2 = 10,12206$ ,  $p < 0,001$ ).

В исследовании была выполнена оценка отдаленных результатов лечения от значимого прогностического фактора – стадии РМЖ. Согласно кривым выживаемости на рис. 5.1.1 и 5.1.2, наилучшие отдаленные показатели соответствовали I стадии РМЖ.

Показатели 5-летней общей выживаемости при I, II и III стадиях составили  $98,5 \pm 4,9$  %,  $88,3 \pm 2$  % и  $66,4 \pm 5$  % соответственно ( $\chi^2 = 16,4$ ,  $ss = 4$ ,  $p = 0,02$ ), что представлено в табл. 5.1.3.

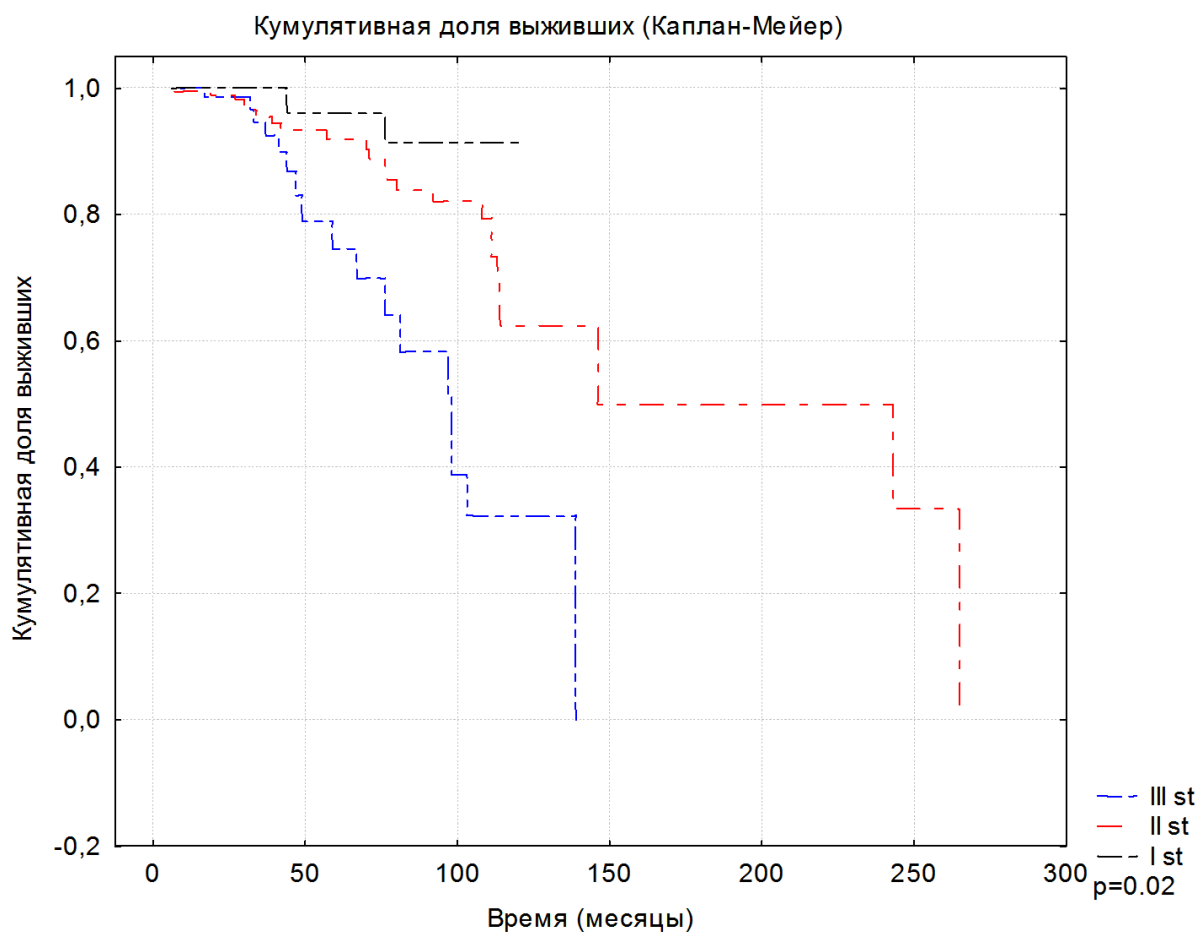


Рис. 5.1.1. Общая выживаемость больных люминальным А подтипом  
в зависимости от стадии

Таблица 5.1.3

Общая выживаемость больных люминальным А подтипом  
в зависимости от стадии

Общая выживаемость	I	II	III
5-летняя, %	98,5±4,9	88,3±2	66,4±5

При оценке 5-летней безрецидивной выживаемости показатели были также статистически достоверно выше при I и II по сравнению с III стадией – 96,4±4,9 % и 86,3±2 % против 60,4±5,1 % соответственно ( $p = 0,02$ ), согласно табл. 5.1.4 и рис. 5.1.2.

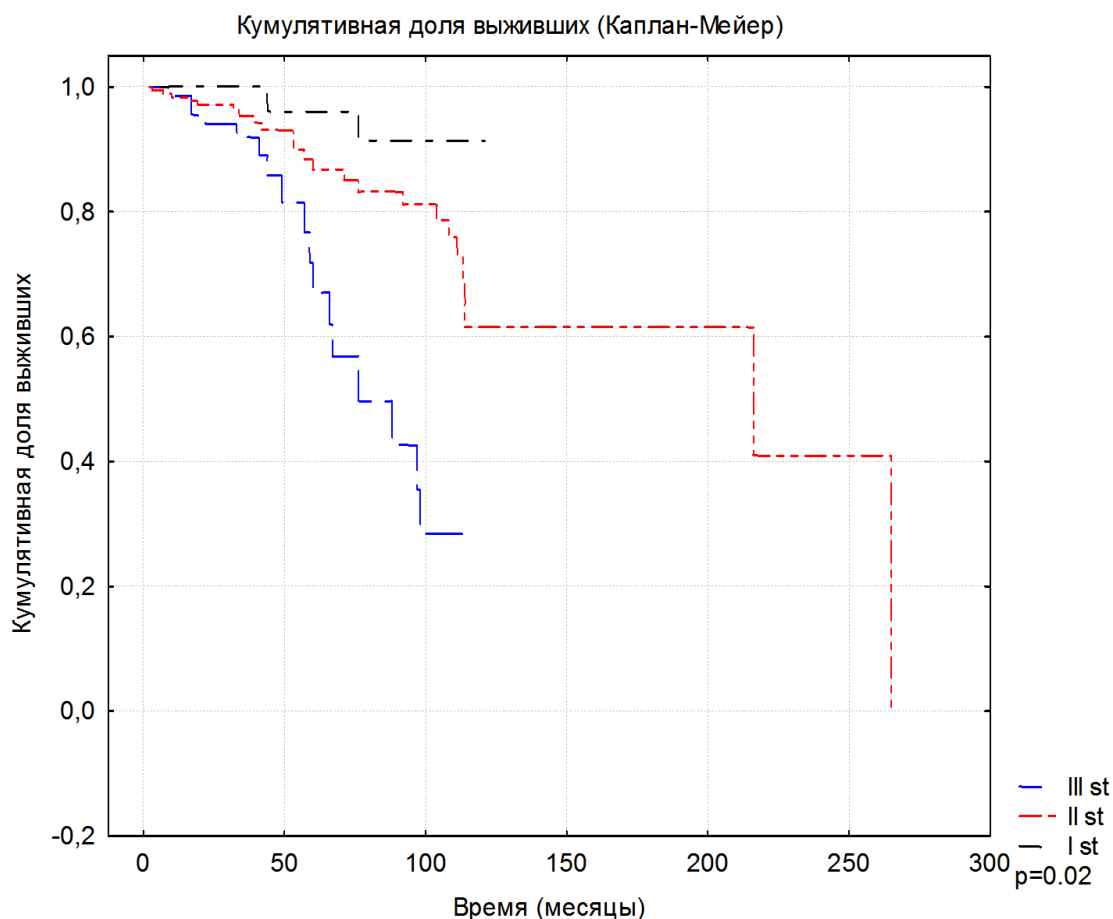


Рис. 5.1.2. Безрецидивная выживаемость больных люминальным А подтипом в зависимости от стадии

Таблица 5.1.4

Безрецидивная выживаемость больных люминальным А подтипом в зависимости от стадии

Безрецидивная выживаемость	I	II	III
5-летняя, %	96,4±4,9	86,3±2	60,4±5,1

## 5.2. Анализ эффективности неоадьювантной системной терапии люминального А подтипа в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

С целью определения влияния мутации в генах репарации ДНК на чувствительность к стандартным схемам системной неоадьювантной полихимиотерапии в



ходе исследования сравнивались группы спорадического люминального А и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного люминального А подтипов РМЖ, получившие неоадьювантное системное лечение. В табл. 5.2.1 представлены основные характеристики больных, вошедших в исследование. Химиотерапию в неоадьювантном режиме получили 47 больных люминальным А подтипом в группе СРМЖ (средний возраст – 53 года) и 17 больных – в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ (средний возраст – 43 года). В исследование включены больные РМЖ, получившие в неоадьювантном режиме от 4 до 6 циклов химиотерапии таксансодержащими (ТАС, АТ) и антрациклинсодержащими (FAC, FEC, ЕС, АС, САФ) схемами. Схему CMF получили только 2 больные РМЖ (Т2N1-2, средний возраст составил 47 лет) с мутациями в генах *BRCA1* 5382insC и *CHEK2*.

Таблица 5.2.1

Характеристика больных люминальным А подтипом,  
получивших антрациклин- и таксансодержащую химиотерапию  
в неоадьювантном режиме

Характеристика	Антрациклинсодержащие схемы		Таксансодержащие схемы	
	N = 22	%	N = 25	%
Спорадический РМЖ				
Средний возраст	53 года		53 года	
Стадия II В	7	31,8	8	32
III	15	68,2	17	68
<i>BRCA1, CHEK2, BLM</i> - ассоциированный РМЖ	N = 10	%	N = 5	%
Средний возраст	44 года		39 лет	
Стадия II В	3	30	4	80
III	7	70	1	20

Величина общего объективного ответа (OR) при люминальном А подтипе была выше при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном РМЖ и составила 58,8 % (у 10 из 17 больных), по сравнению с СРМЖ – 34 % (у 16 из 47 больных) соответст-

венно ( $\chi^2 = 1,06169$ ,  $p = 0,04$ ), согласно табл. 5.2.2. Случаев прогрессирования заболевания (PD) при *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированном люминальном А подтипе РМЖ не отмечено, стабилизация заболевания (SD) наблюдалась реже по сравнению с контрольной группой – 41,2 % против 63,8 % соответственно, различие близкое к статистически достоверному ( $\chi^2 = 2,62679$ ,  $p = 0,06$ ), согласно табл. 5.2.2.

Таблица 5.2.2

Общий клинический ответ на неоадьювантную химиотерапию  
люминального А подтипа в группе спорадического  
и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Общий ответ	Спорадический РМЖ		<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный РМЖ		p
	n = 47	%	n = 17	%	
Полный регресс	–	–	1	5,9	0,04, $\chi^2 = 1,06169$
Частичный регресс	16	34	9	52,9	
Стабилизация	30	63,8	7	41,2	0,06, $\chi^2 = 2,62679$
Прогрессирование	1	2,1	–	–	

В группе спорадического люминального А подтипа неоадьювантную полихимиотерапию с включением таксанов получили 25 больных, в 32 % ( $n = 8$ ) достигнут общий объективный ответ (OR), прогрессирования заболевания (PD) не зарегистрировано. При люминальном А подтипе в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ после неоадьювантной таксансодержащей химиотерапии объективный клинический ответ (OR) получен в 40 % случаев (у 2 из 5 больных), согласно табл. 5.2.3.

Антрациклинсодержащие схемы применялась у 37 больных люминальным А подтипом, общий объективный ответ (OR) чаще встречался в группе с герминальными мутациями по сравнению с СРМЖ – 60 % (у 6 из 10 больных) против 36,4 % (у 8

из 22 больных) соответственно, различие статистически недостоверное ( $\chi^2 = 1,56075$ ,  $p = 0,1$ ), прогрессирование заболевания (PD) зарегистрировано в последней группе в 4,5 % (у 1 из 22 больных), согласно табл. 5.2.3.

Таблица 5.2.3

Общий объективный (полный+частичный) ответ больных спорадическим и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ (люминальный А подтип) на таксан- и антрациклинсодержащую химиотерапию

Химиотерапия	<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ		p
	n	%	n	%	
Таксансодержащие схемы	2	40	8	32	0,35, $\chi^2 = 0,12000$
Антрациклин-содержащие схемы	6	60	8	36,4	0,1, $\chi^2 = 1,56075$

У 2 больных с мутациями в генах репарации ДНК, получавших химиотерапию по схеме CMF, был достигнут общий объективный ответ (OR); ограниченное число наблюдений и отсутствие контрольной группы не позволяет выявить тенденции.

Неoadъювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы на протяжении 3–4 месяцев (летрозол по 2,5 мг в сутки или эксеместан по 25 мг в сутки) получили 20 больных люминальным А подтипом РМЖ II В–III стадии. Наилучшие ближайшие результаты неoadъювантной системной терапии у больных люминальным А подтипом достигнуты после применения эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией – общий объективный ответ (OR) равнялся 80 % (у 16 из 20 больных) против 40,6 % (у 26 из 64 больных), соответственно ( $\chi^2 = 9,45000$ ,  $p = 0,001$ ). При сравнительном анализе в группе спорадического люминального А подтипа также подтверждено преимущество эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией – OR = 77,8 % (у 14 из 18 больных) против 34 % (у 16 из 47 боль-

ных) соответственно ( $\chi^2 = 10,01745$ ,  $p < 0,01$ ), согласно табл. 5.2.4. Полный патоморфологический регресс (pCR) после эндокринотерапии встречался крайне редко и только в группе люминального А СРМЖ – 5,6 %.

Таблица 5.2.4

Общий объективный (полный + частичный) ответ больных спорадическим и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ (люминальный А подтип) на неоадьювантную терапию

Люминальный А подтип	Эндокринотерапия		Химиотерапия		p
	n	%	n	%	
<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный РМЖ	2	100	10	58,8	0,38, $\chi^2 = 1,30392$
Спорадический РМЖ	14	77,8	16	34	0,001, $\chi^2 = 10,01745$

В группе люминального А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ прослеживалась аналогичная тенденция – 100 % (у 2 больных) против 58,8 % (у 10 из 17 больных) соответственно ( $\chi^2 = 1,30392$ ,  $p = 0,3$ ), статистически достоверного различия не получено в соответствии с ограниченным числом наблюдений в группе эндокринотерапии.

Таким образом, частота полного морфологического регресса (pCR) после неоадьювантной химиотерапии люминального А подтипа в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ была крайне мала (по одному случаю в каждой группе) – 2,1 % и 5,9 % соответственно, без статистически достоверного различия в показателях ( $\chi^2 = 0,58137$ ,  $p = 0,3$ ). В группе наследственного люминального А подтипа в 15,8 % случаев (у 3 из 19 больных, получивших неоадьювантную химио- и эндокринотерапию) была достигнута 4 степень лечебного патоморфоза по

Miller и Payne, 5 степень (pCR) – у одной больной с мутацией *BRCA1* 5382insC после химиотерапии по схеме FAC.

У всех больных по окончании неoadъювантной эндокринотерапии проведено хирургическое лечение. Среди больных люминальным А СРМЖ наибольшее число органосохраняющих операций выполнено после неoadъювантной эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией – 16,7 % (у 3 из 18 больных) против 6,4 % (у 3 из 47 больных) соответственно ( $\chi^2 = 1,64278$ ,  $p = 0,1$ ); у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ прослеживалась аналогичная тенденция – 50 % (у 1 из 2 больных) против 11,7 % (у 2 из 17 больных) соответственно ( $\chi^2 = 1,96752$ ,  $p = 0,2$ ).

Таким образом, у больных люминальным А подтипом (безотносительно генетического статуса) в неoadъювантном режиме наиболее эффективным является использование эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией. Среди больных, получивших неoadъювантную химиотерапию, величина общего объективного ответа (OR) оказалась выше с «founder-мутациями» по сравнению с контрольной группой (58,8 % против 34 % соответственно ( $\chi^2 = 3,17839$ ,  $p = 0,048$ )). Проведение неoadъювантной терапии люминального А подтипа позволило увеличить количество органосохраняющих операций, причем больше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного по сравнению с СРМЖ – 15,8 % (у 3 из 19 больных) против 9,2 % (у 6 из 65 больных) соответственно, без статистически достоверного различия ( $\chi^2 = 0,66112$ ,  $p = 0,2$ ).

### **5.3. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения люминального А подтипа в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного рака молочной железы**

Согласно приведенным в табл. 5.3.1 данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость люминального А подтипа в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного была выше по сравнению с контрольной группой, но без дости-

жения статистически достоверного различия ( $91 \pm 1,7$  % против  $84 \pm 3,1$  % соответственно ( $p = 0,9$ )).

Таблица 5.3.1

Отдаленные результаты лечения больных люминальным А подтипом в группах спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Показатель	Спорадический люминальный А РМЖ	<i>BRCA1/CHEK2/BLM</i> -ассоциированный люминальный А РМЖ
5-летняя безрецидивная выживаемость, %	$84 \pm 3,1$	$91 \pm 1,7$
5-летняя общая выживаемость, %	$86 \pm 2,3$	$92 \pm 1,8$

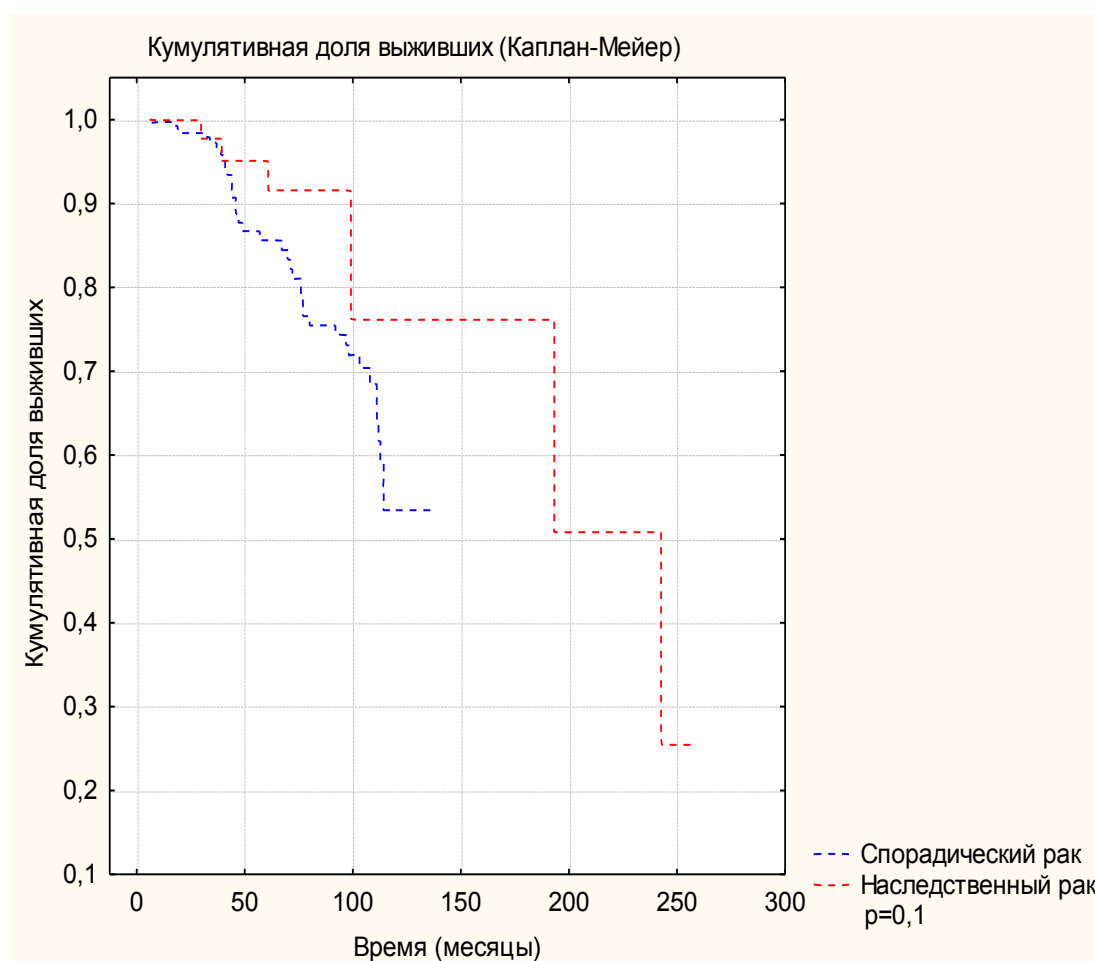


Рис. 5.3.1. Общая выживаемость больных люминальным А РМЖ I-III стадии

Не получено статистически достоверного отличия и при сравнении показателей 5-летней общей выживаемости люминального А подтипа у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным и СРМЖ ( $92 \pm 1,8$  % против  $86 \pm 2,3$  % соответственно ( $p = 0,1$ )), согласно рис. 5.3.1.

Таким образом, при сравнении отдаленных показателей общей и безрецидивной выживаемости люминального А РМЖ в группе больных с герминальными мутациями и без таковых (безотносительно адъювантной терапии, что представлено в 7 главе) статистически достоверных различий не выявлено.

**Глава 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2-ПОЗИТИВНОГО  
И ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2-НЕГАТИВНОГО ПОДТИПОВ  
В ГРУППЕ *BRCA1/CHEK2/BLM*-АССОЦИИРОВАННОГО  
И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В соответствии с иммуногистохимическим анализом из группы НРМЖ у 8 больных была выявлена положительная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, отсутствие гиперэкспрессии HER2 и высокая степень гистологической злокачественности (G3). Для сравнительного анализа клинических характеристик в группу СРМЖ было включено 30 больных люминальным В HER2-негативным подтипом, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2010 гг. В табл. 6.1.1. представлен возрастной состав больных, вошедших в исследование.

Таблица 6.1.1

Возрастной состав больных  
люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ

Возраст	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
Моложе 35 лет	2	6,7	1	12,5	0,1
От 36 до 45 лет	5	16,7	3	37,5	
От 46 до 50 лет	8	26,6	1	12,5	
Старше 55 лет	15	50	3	37,5	0,2

Как и при других биологических подтипах, наличие мутаций в генах репарации ДНК у больных люминальным В HER2-негативным подтипом определяло начало заболевания (дату диагностирования) в более молодом возрасте по



сравнению с контрольной группой – 50 % и 23,4 % соответственно, без статистически достоверного различия ( $\chi^2 = 2,18361$ ,  $p = 0,1$ ).

Из 159 больных НРМЖ положительная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона и гиперэкспрессия HER2 встречались у 11 больных. В контрольную группу (СРМЖ) люминального В HER2-позитивного подтипа включено 53 пациентки, прошедших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2010 гг. Для люминального В HER2-позитивного наследственного по сравнению с СРМЖ также наиболее характерным было более раннее начало заболевания (до 35 лет) – 36,3 % и 5,7 % соответственно ( $\chi^2 = 8,81545$ ,  $p < 0,01$ ), согласно табл. 6.1.2.

Таблица 6.1.2

Возрастной состав больных  
люминальным В HER2-позитивным раком молочной железы

Возраст	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
Моложе 35 лет	3	5,7	4	36,3	$<0,01$ , $\chi^2 = 8,81545$
От 36 до 45 лет	16	30,2	2	18,2	0,2, $\chi^2 = 0,64965$
От 46 до 55 лет	21	39,6	3	27,3	0,2 $\chi^2 = 0,59280$
Старше 55 лет	13	24,5	2	18,2	0,2 $\chi^2 = 0,20447$

На рис. 6.1.1 представлены более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в пользу выборки больных в возрасте от 46 до 55 лет по сравнению с молодыми пациентами (от 35 до 46 лет) –  $73 \pm 7,4$  % и  $59,5 \pm 11,7$  %, без достижения статистически достоверного различия ( $p = 0,1$ ).

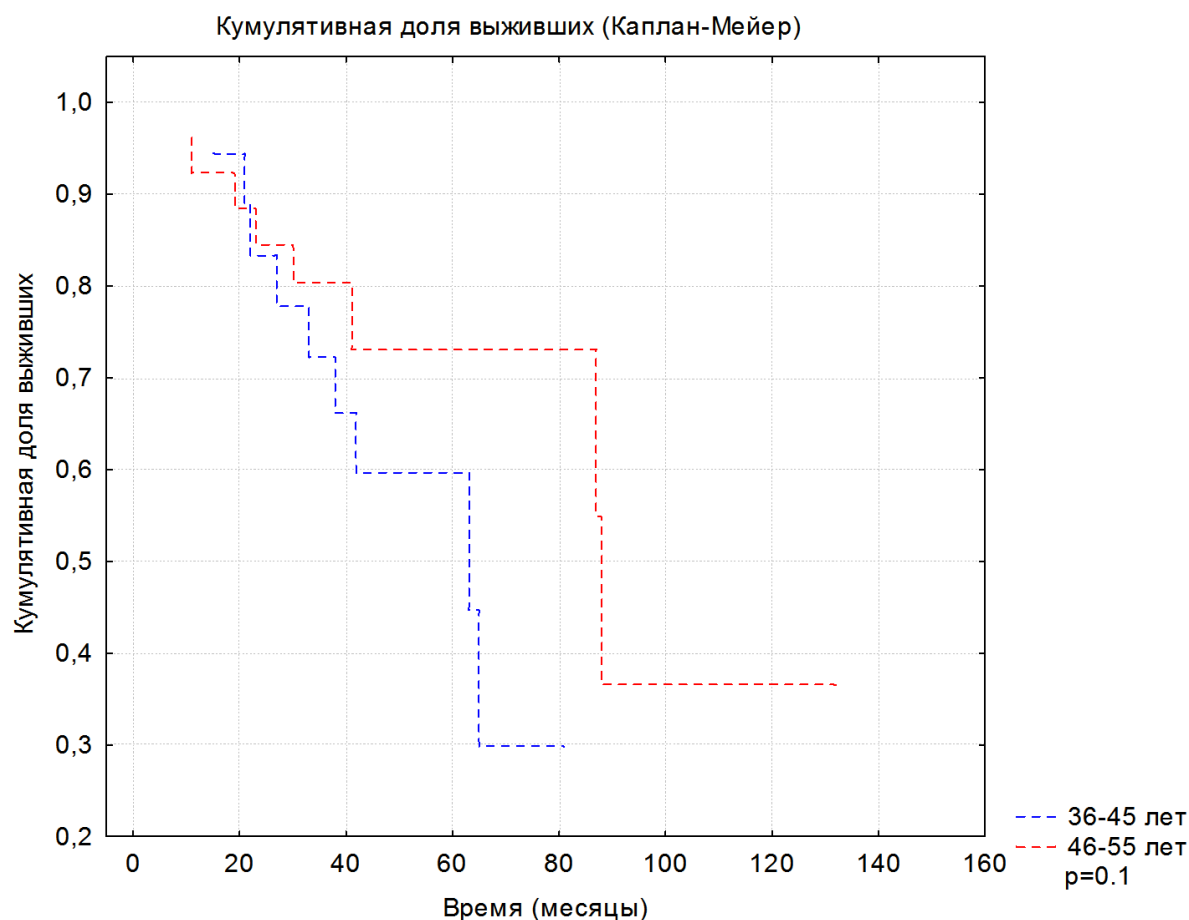


Рис. 6.1.1. Безрецидивная выживаемость больных  
люминальным В HER2-позитивным подтипом в различных возрастных когортах

Распределение по стадиям представлено в табл. 6.1.3, согласно которой при люминальном В HER2-негативном НРМЖ по сравнению с СРМЖ чаще встречались I–II стадии (62,5 % против 56,7 %,  $p>0,05$ ), без достижения статистически достоверного различия.

Таблица 6.1.3.

Распределение по стадиям больных  
люминальным В HER2-негативным раком молочной железы

Стадия	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
I	3	10	1	12,5	0,2
II	14	46,7	4	50	
III	13	43,3	3	37,5	

Люминальный В HER2-позитивный СРМЖ преимущественно был представлен III стадией (71,7 %), согласно табл. 6.1.4. На II стадии люминальный В HER2-позитивный спорадический РМЖ диагностировался статистически достоверно реже по сравнению с наследственным – 28,3 % и 100 % соответственно ( $\chi^2 = 19,41364$ ,  $p < 0,001$ ). В обеих группах люминального В HER2-позитивного подтипа не встречалась I стадия РМЖ.

Таблица 6.1.4

Распределение по стадиям больных  
люминальным В HER2-позитивным раком молочной железы

Стадия	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	N	%	N	%	
II	15	28,3	11	100	$<0,001$ , $\chi^2 = 19,41364$
III	38	71,7	–	–	–

Прогноз и выживаемость, несомненно, определялись стадией. Так 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость больных люминальным В HER2-позитивным РМЖ при II стадии были выше по сравнению с III стадией – 91 % и 94,1 % против 57,2 % и 62,3 % соответственно ( $p = 0,001$ ), согласно табл. 6.1.5. и рис. 6.1.2.

Таблица 6.1.5

Отдаленные результаты лечения больных  
люминальным В HER2-позитивным подтипом  
в зависимости от стадии РМЖ

Показатели	II стадия	III стадия
5-летняя безрецидивная выживаемость, %	91±4,6	57,2±6,2
5-летняя общая выживаемость, %	94,1±6	62,3±7,9

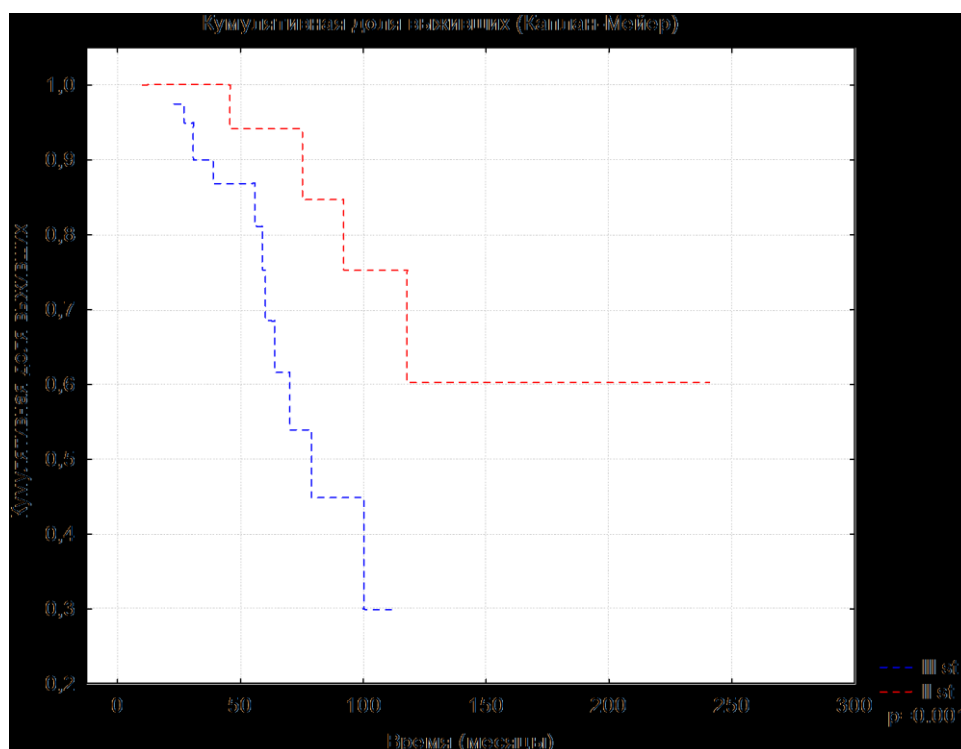


Рис. 6.1.2. Общая выживаемость больных люминальным В HER2-позитивным подтипом в зависимости от стадии

В табл. 6.1.6 представлена величина общего ответа на неоадьювантную химиотерапию в группе больных люминальным В HER2-позитивным РМЖ (безотносительно генетического анализа) ( $n = 48$ ). При оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии общий объективный ответ (OR) был выше после таксан- и антрациклинсодержащих схем по сравнению с режимом CMF – 88,3 % (у 15 из 17 больных) и 70,7 % (12 из 17 больных) против 54,5 % (у 6 из 11 больных). Из 11 больных наследственным люминальным В HER2-позитивным РМЖ одна пациентка получала неоадьювантную химиотерапию по схеме TAC (зарегистрировано прогрессирование заболевания [PD]), двое – антрациклинсодержащую химиотерапию (в обоих случаях был достигнут общий объективный ответ [OR]).

Таблица 6.1.6

Общий клинический ответ на неоадьювантную химиотерапию  
люминального В HER2-позитивного подтипа в группе  
спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ

Общий ответ	Таксансодержащие схемы		Антрациклин- содержащие схемы		Схема CMF	
	n	%	n	%	n	%
Полный регресс	2	11,8	2	11,8	–	–
Частичный регресс	13	76,5	10	58,9	6	54,5
Стабилизация	1	5,9	4	23,5	4	36,4
Прогрессирование	1	5,9	1	5,9	1	9,1

В группе спорадического люминального В HER2-позитивного РМЖ объективный клинический ответ (OR) был выше в группе ТАС по сравнению с FAC – 81,7 % против 69,7 % соответственно. Полный патоморфологический регресс (pCR) достигнут в 6,6 % (у 3 из 45 больных спорадическим люминальным В HER2-позитивным подтипом), и не получен при наследственной форме. Наименьшую эффективность продемонстрировал режим CMF, однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать вывод и требует дальнейшего углубленного исследования. Неоадьювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы получили 7 больных, объективный клинический ответ (OR) был достигнут в 62,5 % (у 5 из 7 больных), полный морфологический регресс составил 7,7 % (у одной больной).

У одной больной люминальным В HER2-негативным наследственным РМЖ был достигнут частичный регресс (PR) после неоадьювантной химиотерапии по схеме AT, у второй – после CMF, полных патоморфологических регрессов (pCR) не зарегистрировано, неоадьювантная эндокринотерапия не проводилась. Выполнить анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии не представляется возможным с учетом крайне малого числа наблюдений.

## Глава 7. АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ И ЛЮМИНАЛЬНЫМ А ПОДТИПАМИ В ГРУППАХ *BRCA1/CHEK2/BLM*-АССОЦИИРОВАННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В работе ретроспективно был проведен анализ отдаленных результатов адьювантной терапии больных с мутациями в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*), получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1998 по 2010 гг., выполнена сравнительная оценка с показателями общей и безрецидивной выживаемости в группе СРМЖ.

Адьювантную эндокринотерапию (тамоксифен 20 мг/сутки или ингибиторы ароматазы) больные люминальным А подтипом в группе с «founder-мутациями» в генах репарации ДНК получали на протяжении 5 лет после хирургического лечения или по окончании адьювантной химиотерапии (по схемам FAC, FEC, CAF, EC, AC, AT, TAC, CMF).

В анализ были включены 34 больные люминальным А подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ I–III А стадии со сходными клиническими характеристиками. Пациентки с синхронным БРМЖ, а также с мутациями в генах *BRCA2* и *Nbs1* в анализ не вошли. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 50 лет, в группе эндокринотерапии преобладала когорта старше 55 лет (табл. 7.1).

При оценке отдаленных результатов адьювантной эндокринотерапии больных люминальным А подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ на протяжении длительного периода наблюдения (151 мес.) не было зарегистрировано прогрессирования заболевания, все 17 пациенток были живы, что представлено на рис. 7.1 и 7.2.

Таблица 7.1

Характеристики больных  
люминальным А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ,  
получивших адъювантную терапию

Характеристики	Эндокринотерапия N = 17	Химиотерапия N = 17
<b>Возраст</b>		
Моложе 45 лет	7 (41,2 %)	8 (47 %)
От 46 до 55 лет	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)
Старше 56 лет	9 (52,9 %)	6 (35,3 %)
<b>Стадия</b>		
I	7 (41,2 %)	5 (29,4 %)
II А–II В	8 (47 %)	8 (47 %)
III А	2 (11,8 %)	4 (23,5 %)

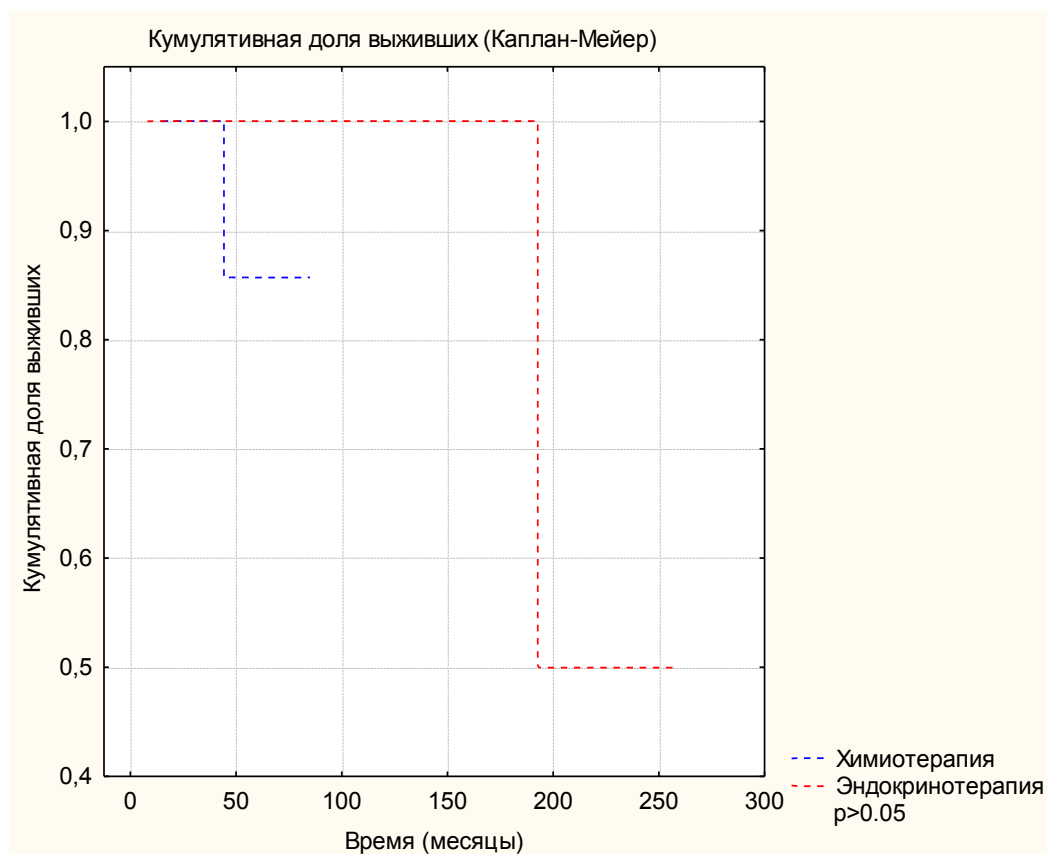


Рис. 7.1. Общая выживаемость больных люминальным А  
подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ  
в соответствии с адъювантной терапией

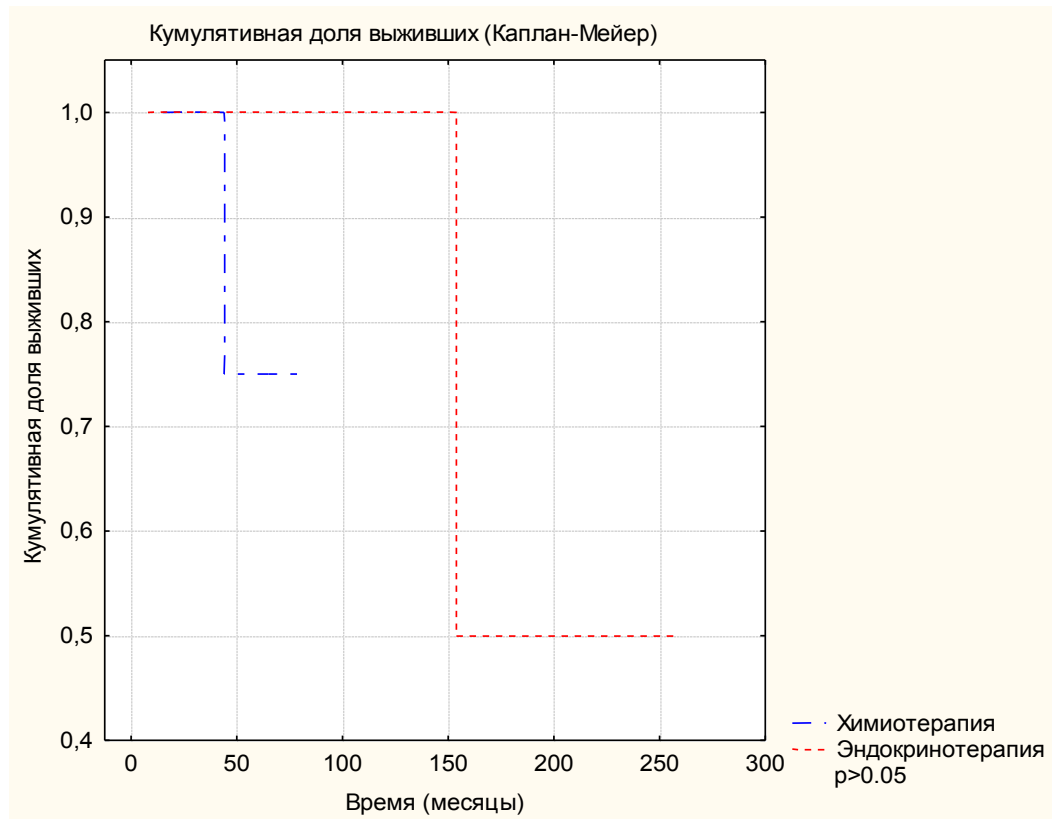


Рис. 7.2. Безрецидивная выживаемость больных люминальным А подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ в соответствии с адъювантной терапией

Отдаленные результаты лечения люминального А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ представлены в табл. 7.2, 5-летняя общая выживаемость равнялась 100 % при использовании эндокринотерапии и  $86 \pm 9,6$  % после химиотерапии ( $p = 0,3$ ), (рис. 7.1).

Согласно табл. 7.2, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных люминальным А подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ была выше также в группе больных, получивших адъювантную эндокринотерапию, по сравнению с химиотерапией (100 % и  $75 \pm 9,2$  % , соответственно ( $p = 0,3$ )).



Таблица 7.2

Отдаленные результаты лечения больных люминальным А  
подтипом *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ  
в соответствии с адъювантной терапией

Показатели	Эндокринотерапия	Химиотерапия
5-летняя общая выживаемость	100 %	86±9,6%
5-летняя безрецидивная выживаемость	100 %	75±9,2 %

В связи с небольшим и различным числом ретроспективных наблюдений статистически достоверного различия в зависимости от варианта адъювантной терапии люминального А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ не получено. Согласно кривым общей и безрецидивной выживаемости, преимущество адъювантной химиотерапии у больных люминальным А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ не выявлено (рис. 7.1, 7.2).

В группу спорадического люминального А РМЖ включены 92 больные, прошедшие лечение с 2007 по 2010 гг. со сходными клиническими характеристиками. Химиотерапия в адъювантном режиме (до 6 циклов) антрациклин- и таксансодержащими схемами (FAC, FEC, AC, EC, TAC, AT) и схемой CMF была проведена 41 больной, только эндокринотерапия в течение 5 лет (тамоксифен 20 мг/сутки, летрозол 2,5 мг/сутки, анастрозол 1 мг/сутки или эксеместан 25 мг/сутки) – 51 пациентке. В табл. 7.3 отражены основные характеристики больных спорадическим люминальным А подтипом, получивших адъювантное лечение; отмечается преобладание старшей возрастной когорты (после 55 лет) во всех лечебных группах, чаще встречался РМЖ II стадии. Следует отметить, что все пациенты

люминальным А подтипом получали эндокринотерапию на протяжении 5 лет (в группе химиотерапии – после ее завершения).

Таблица 7.3

Характеристики больных люминальным А  
подтипом спорадического РМЖ, получивших адъювантную терапию

Характеристика	Эндокринотерапия N = 51	Химиотерапия N = 41
Моложе 45 лет	4 (7,8 %)	5 (12,2 %)
От 46 до 55 лет	12 (23,5 %)	9 (26,9 %)
Старше 56 лет	35 (68,6 %)	27 (65,9 %)
I	6 (11,7 %)	3 (7,3 %)
II	27 (52,9 %)	22 (53,7 %)
III А	18 (35,3)	16 (39 %)

В табл. 7.4 представлены отдаленные результаты лечения больных люминальным А подтипом РМЖ.

Таблица 7.4

Отдаленные результаты лечения больных люминальным А  
подтипом спорадического РМЖ в соответствии с адъювантной терапией

Показатели	Эндокринотерапия	Химиотерапия
3-летняя общая выживаемость	97±1,7 %	82±3,9 %
3-летняя безрецидивная выживаемость	92,6±2,9 %	79±4,4 %

При сравнительном анализе показателей 3-летней безрецидивной выживаемости больных люминальным А подтипов СРМЖ доказано преимущество адъювантной эндокринотерапии над химиотерапией – 92,6±2,9 % и 79±4,4 %, соответственно ( $\chi^2 = 7,01680$ ,  $ss=2$ ,  $p = 0,01$ ), согласно рис. 7.3.

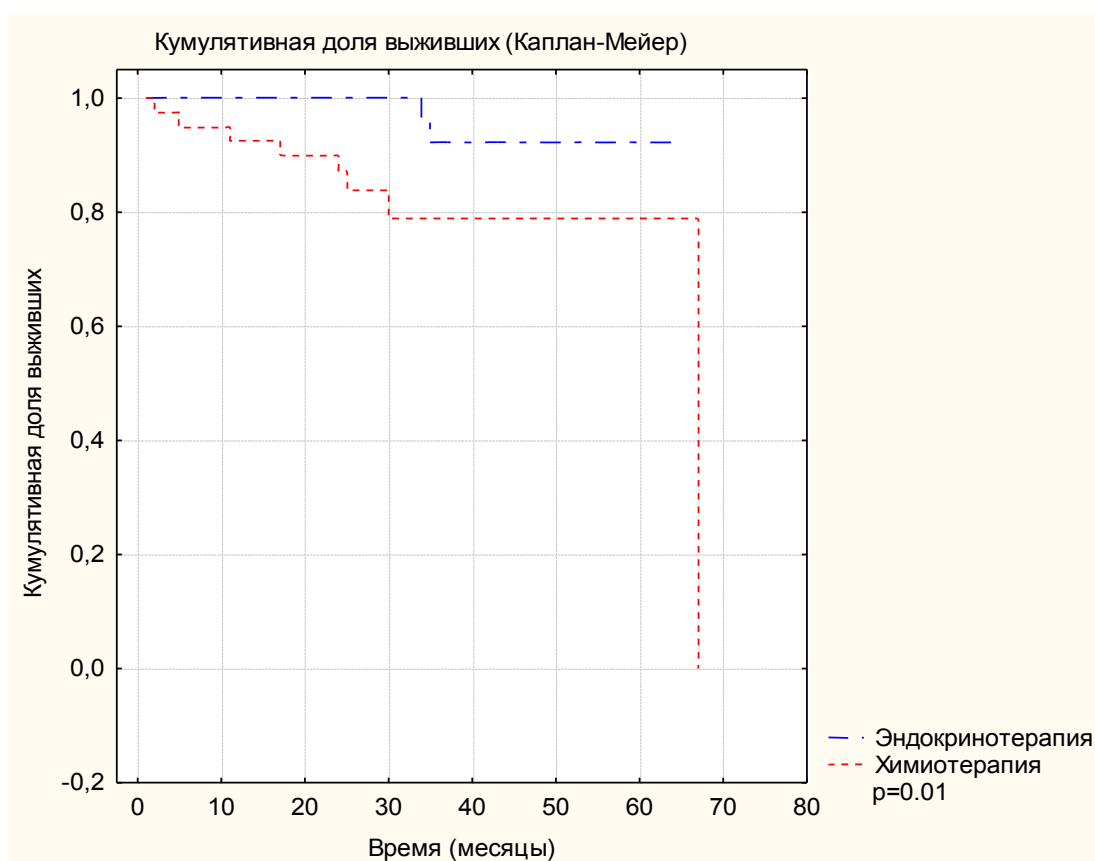


Рис. 7.3. Безрецидивная 3-летняя выживаемость больных люминальным А подтипом спорадического РМЖ в соответствии с адъювантной терапией

При оценке показателей 3-летней общей выживаемости также получено статистически достоверное различие в пользу эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией –  $97 \pm 1,7$  % и  $82 \pm 3,9$  %, соответственно ( $\chi^2 = 4,822983$ ,  $ss = 2$ ,  $p = 0,05$ ), согласно рис. 7.4.

Таким образом, при оценке отдаленных результатов лечения, как и следовало ожидать, эндокринотерапия у больных люминальным А подтипом продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с химиотерапией в группе СРМЖ. Аналогичная тенденция была выявлена у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ.



Рис. 7.4. Общая 3-летняя выживаемость больных люминальным А подтипом спорадического РМЖ в соответствии с адъювантной терапией

Для оценки эффективности адъювантной химиотерапии в группу спорадического трижды негативного РМЖ I–IIIА были включены 159 больных со сходными клиническими характеристиками (период включения 2000–2010 гг.). Было проведено до 6 циклов адъювантной химиотерапии с использованием антрациклин-содержащих (FAC, FEC, AC, EC), таксан-содержащих схем (TAC, AT) и режима CMF. Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 7.5.

В группе спорадического ТНРМЖ таксан- и антрациклинсодержащая адъювантная химиотерапия улучшала отдаленные результаты лечения по сравнению со схемой CMF: показатели 5-летней общей выживаемости равнялись  $71 \pm 4,4$  % и  $68 \pm 4,1$  % против  $50 \pm 6$  %, соответственно ( $\chi^2 = 5,820839$ ,  $ss = 3$ ,  $p = 0,054$ ), кривые выживаемости представлены на рис. 7.5.

Таблица 7.5

Характеристики больных трижды негативным спорадическим РМЖ,  
получивших адъювантную химиотерапию

Характеристика	Таксансодержащие схемы (N = 53)	Антрациклинсодержащие схемы (N = 53)	Схема CMF (N = 53)
<b>Возраст</b>			
Моложе 45 лет	18 (33,9 %)	16 (30 %)	11 (20,8 %)
От 46 до 55 лет	13 (24,5 %)	17 (32 %)	14 (26,4 %)
Старше 56 лет	22 (41,5 %)	20 (37,7 %)	28 (52,8 %)
<b>Стадия</b>			
I	4 (7,5 %)	4 (7,5 %)	5 (9,4 %)
II	22 (41,5 %)	24 (45,3 %)	23 (43,4 %)
III A	26 (49 %)	25 (47,2 %)	25 (47,2 %)

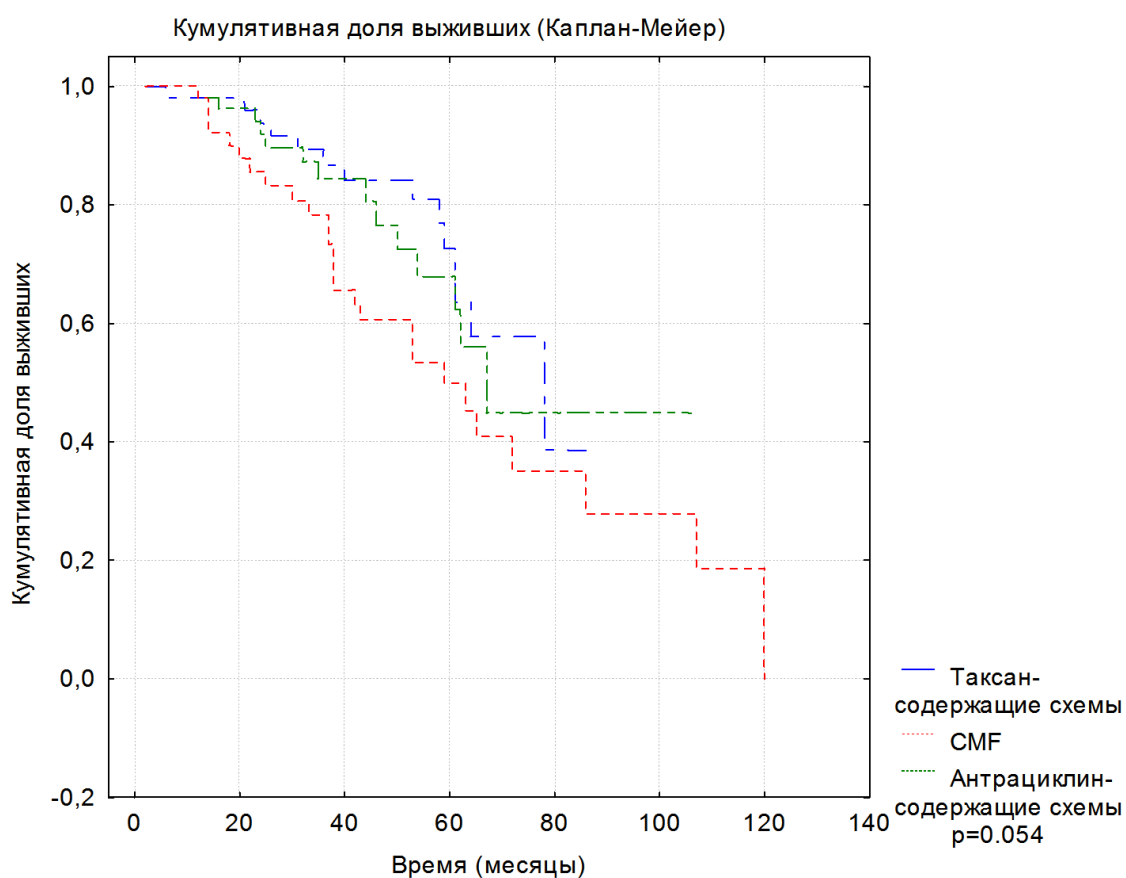


Рис. 7.5. Общая выживаемость больных трижды негативным  
спорадическим РМЖ в соответствии с адъювантной химиотерапией

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, представленные в виде графиков на рис. 7.6, статистически достоверно выше в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию с включением таксан- и антрациклинсодержащих схем, по сравнению со схемой CMF –  $65\pm 5,3\%$ ,  $63\pm 5,6\%$  и  $44\pm 6,3\%$  соответственно ( $\chi^2 = 12,24182$ ,  $ss = 3$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 7.6).

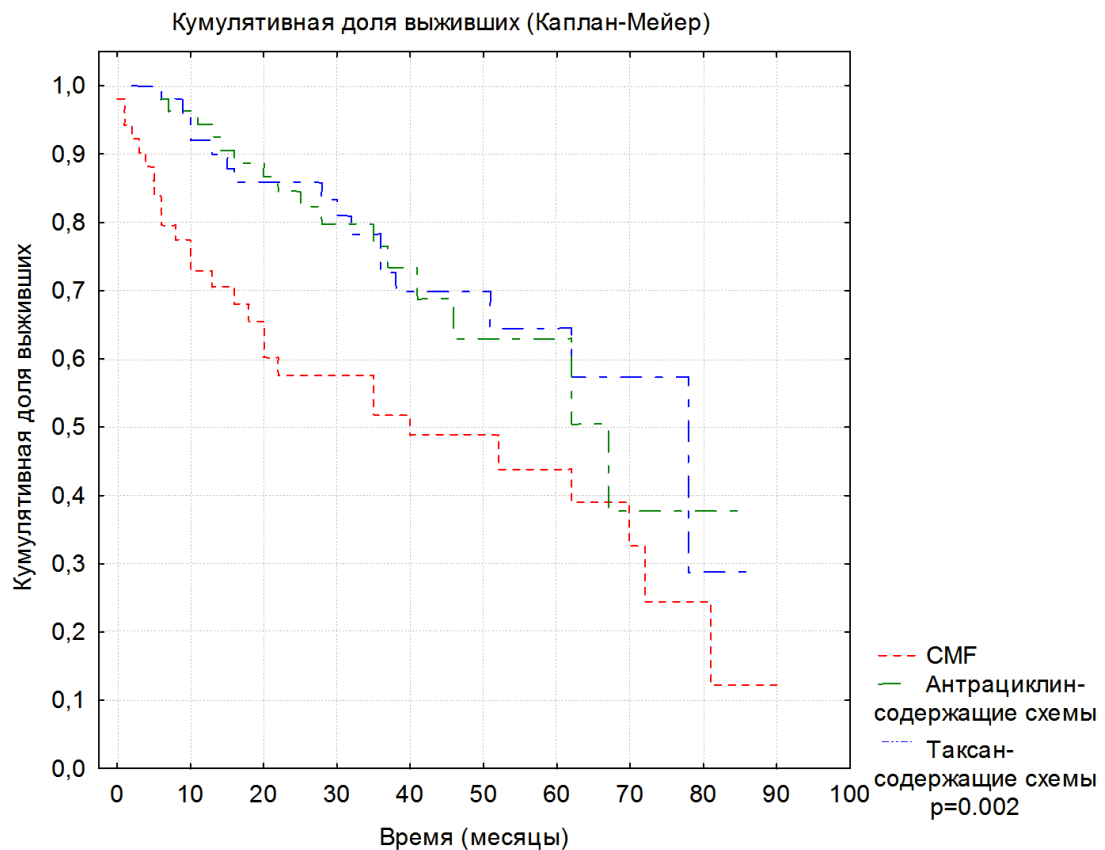


Рис. 7.6. Безрецидивная выживаемость больных трижды негативным СРМЖ в соответствии с адъювантной химиотерапией

Таблица 7.6

Отдаленные результаты лечения больных трижды негативным  
спорадическим РМЖ в соответствии с адъювантной терапией

Показатели	Таксан-содержащие схемы	Антрациклин- содержащие схемы	Схема CMF
5-летняя общая выживаемость	$71\pm 4,4\%$	$68\pm 4,1\%$	$50\pm 6\%$
5-летняя безрецидивная выживаемость	$65\pm 5,3\%$	$63\pm 5,6\%$	$44\pm 6,3\%$

В группу трижды негативного *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ включено 55 больных, получивших до 6 циклов адъювантной системной химиотерапии, из них 12 – по схеме ТАС/АТ, 38 – по схеме FAC/FEC/CAF/EC/АС и 5 – по схеме CMF с 1998 по 2010 гг. Отдельно представлена контрольная группа из 18 пациенток без адъювантной химиотерапии, проходивших лечение в более раннем периоде (12 из которых с I стадией РМЖ). Основные клинические характеристики включенных в исследование больных представлены в табл. 7.7; отмечается преобладание молодых пациенток (не старше 45 лет) с ТНРМЖ I стадии во всех лечебных группах.

Таблица 7.7

Характеристики больных трижды негативным  
*BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ

Характеристики	Таксан- содержащие схемы (N = 12)	Антрациклин- содержащие схемы (N = 38)	Схема CMF (N = 5)	Без адъювант- ной терапии (N = 18)
<b>Возраст</b>				
Моложе 45 лет	7 (58,3 %)	25 (65,8 %)	4 (80 %)	11 (61,1 %)
От 46 до 55 лет	–	9 (23,7 %)	1 (20 %)	2 (11,1 %)
Старше 56 лет	5 (41,7 %)	4 (10,5 %)	–	5 (27,8 %)
<b>Стадия</b>				
I	6 (50 %)	13 (34,2 %)	1 (20 %)	12 (66,6 %)
II	3 (25 %)	11 (28,9 %)	4 (80 %)	6 (33,3 %)
III A	3 (25 %)	6 (36,8 %)	–	–

Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости приведены в табл. 7.8. В группе больных ТНРМЖ с герминальной мутацией в генах наследственного рака, не получивших адъювантную системную химиотерапию, 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялась  $53 \pm 7,9$  %, проведение адъювантной химио-

терапии в данной группе улучшало показатели отдаленных результатов лечения до  $75 \pm 3,4$  % соответственно (рис. 7.7).

Таблица 7.8

Отдаленные результаты лечения больных  
трижды негативным *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ  
в соответствии с адъювантной химиотерапией

Показатели	Адъювантная химиотерапия	Без адъювантной химиотерапии
5-летняя общая выживаемость	$79 \pm 4,6$ %	$68 \pm 11,5$ %
5-летняя безрецидивная выживаемость	$75 \pm 3,4$ %	$53 \pm 7,9$ %

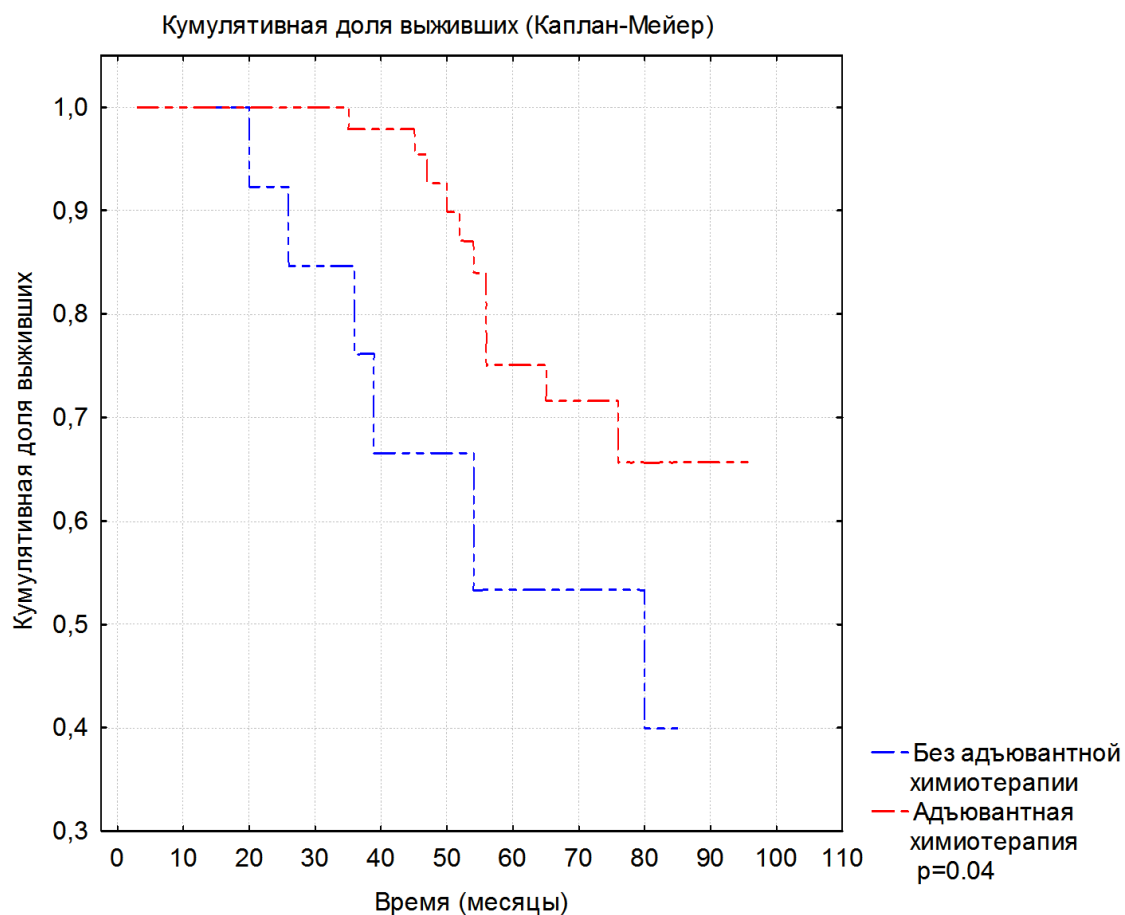


Рис. 7.7. Безрецидивная выживаемость больных трижды негативным *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ в соответствии с адъювантной химиотерапией



Показатели 5-летней общей выживаемости статистически достоверно превосходили в группе больных трижды негативным *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ, получивших адъювантную химиотерапию по сравнению с контрольной группой -  $79 \pm 4,6$  % против  $68 \pm 11,5$  % ( $p = 0,03$ ), согласно рис. 7.8.

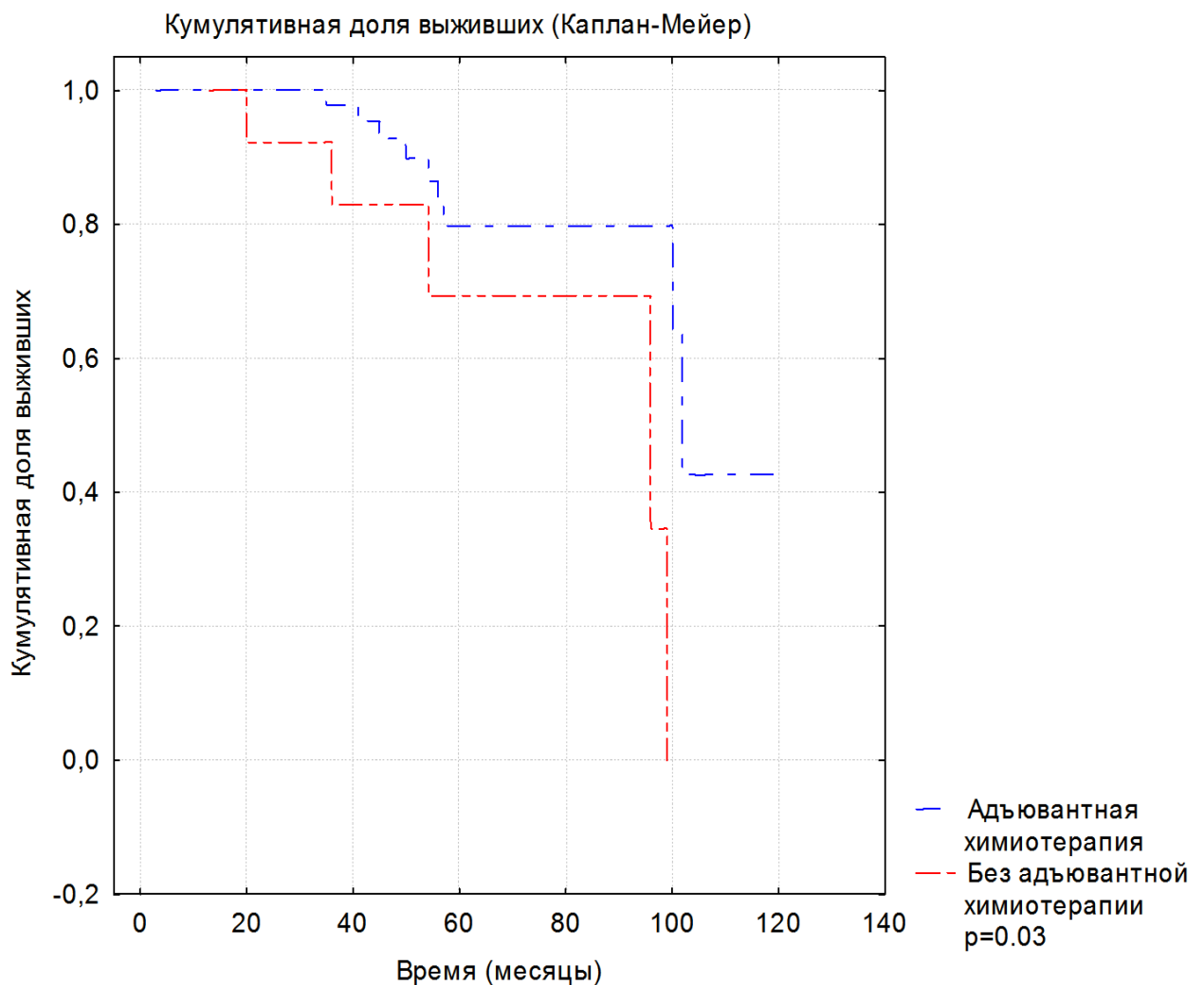


Рис. 7.8. Общая выживаемость больных трижды негативным *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ в соответствии с адъювантной химиотерапией

При анализе отдаленных результатов лечения у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ в зависимости от адъювантной химиотерапии (CMF, таксан - и антрациклинсодержащими схемами) статистически достоверных различий не выявлено.

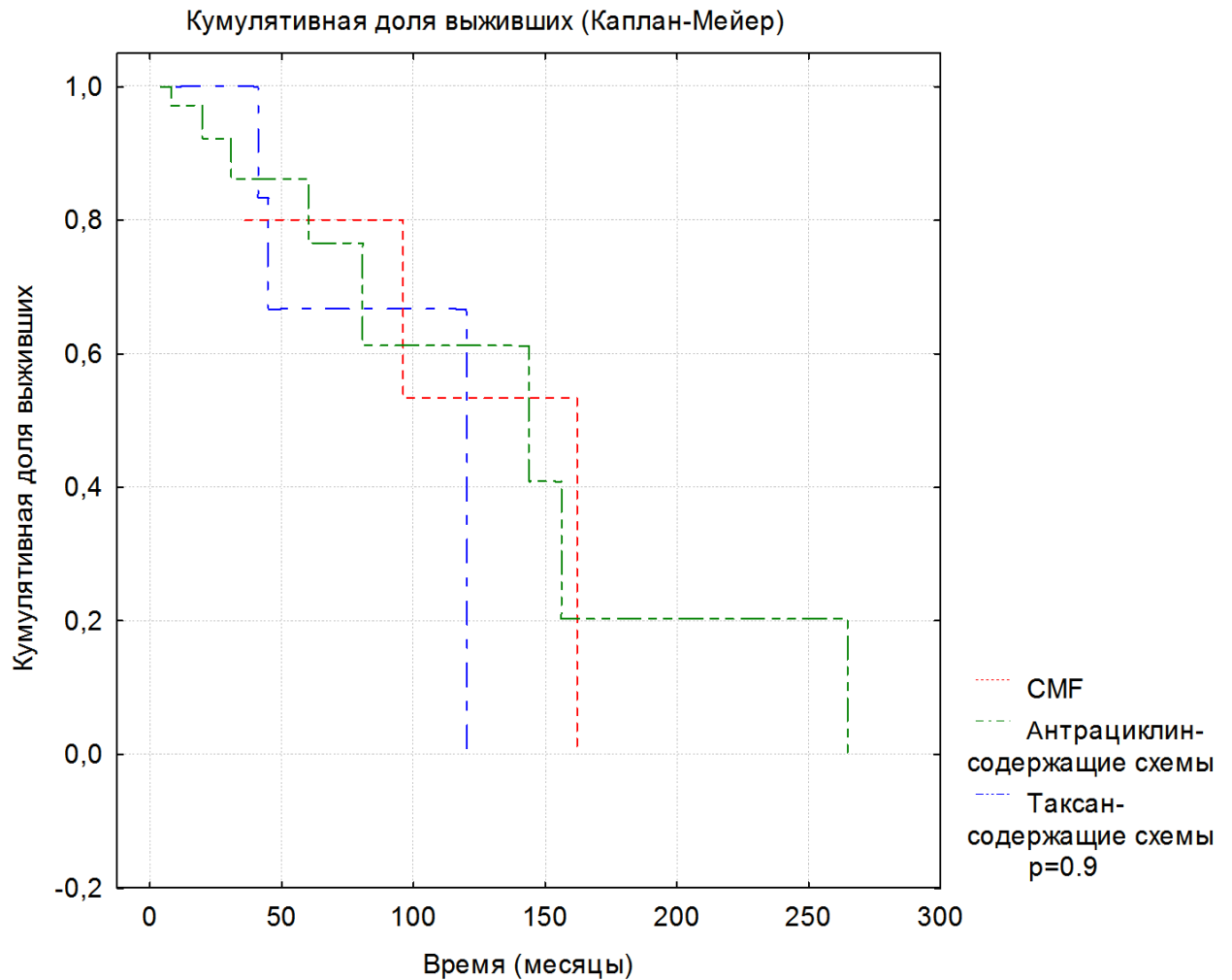


Рис. 7.9. Безрецидивная выживаемость больных трижды негативным *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ в соответствии с адъювантной химиотерапией

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости был выше у больных, получивших антрациклинсодержащие схемы, по сравнению с таксансодержащими схемами –  $78 \pm 5,4$  % и  $67 \pm 9,2$  % соответственно ( $p > 0,05$ ), согласно рис. 7.9. Для получения статистически достоверной разницы требуется большее число наблюдений.

## Глава 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 1998–2010 гг. в исследование вошли 159 больных с герминальными мутациями в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, *Nbs1*, *BRCA2*). В контрольную группу (СРМЖ) включены 664 больные. Учитывая высокую частоту встречаемости трижды негативного биологического подтипа среди больных НРМЖ, в контрольную группу вошли 387 больных спорадическим ТНРМЖ.

В работе представлены клинические особенности, ближайшие и отдаленные результаты лечения НРМЖ, ассоциированного с наиболее часто встречающимися мутациями в генах наследственного рака, а также проведен сравнительный анализ с трижды-негативным и люминальным А биологическими подтипами СРМЖ.

В ходе исследования выявлено, что наибольшее число случаев НРМЖ было ассоциировано с мутациями в гене *BRCA1* – 76,1 %, редко встречались мутации в генах *BRCA2* – 0,6 % и *Nbs1* – 1,3 %. Частота мутаций в генах *CHEK2* и *BLM* при НРМЖ равнялась 13,2 % и 8,8 %. *BRCA1*-ассоциированный РМЖ был преимущественно ассоциирован с мутацией *BRCA1* 5382insC, относительно редко встречались мутации *BRCA1* 4153delA и *BRCA1* 185 delAG (70,4 % против 2,5 % и 3,1 %).

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев у больных НРМЖ, кровные родственники страдали такими онкологическими заболеваниями, как РМЖ, РЯ. Частота встречаемости РМЖ среди кровных родственников больных с герминальными мутациями была выше по сравнению с СРМЖ – 76,1 % против 10,4 % и РЯ – 12,5 % против 1 % соответственно, ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто РМЖ у матери пробанда встречался среди больных НРМЖ с мутацией *CHEK2* по сравнению с *BRCA1* 5382insC и *BLM* (42,9 %, 23,2 % и 7,1 % соответственно ( $p = 0,05$ )). Частота БРМЖ была выше среди больных НРМЖ по сравнению со спорадической формой (20,1 % против 3,3 % соответственно ( $p < 0,001$ )). Для НРМЖ отличительной особенностью была высокая частота встречаемости синхронных двусторонних опухолей молочных желез, превосходящая таковую в группе больных

СРМЖ в 6,8 раз (8,2 % и 1,2 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Характерным признаком НРМЖ был синдром «РМЖ+РЯ», частота которого в 5,3 раза превосходила сочетания РМЖ и РЯ среди больных СРМЖ (6,3 % и 1,2 % соответственно ( $p < 0,001$ )). В отличие от других рассматриваемых мутаций, только у больных *BRCA1* 5382insC-ассоциированным РМЖ кровные родственники страдали РЯ и РПЖ (9,8 % и 3,6 %). В ходе проведенного исследования для больных с *BRCA1* 4153delA-ассоциированным РМЖ ( $n = 4$ ) характерным был более ранний возраст возникновения заболевания, трижды негативный подтип, высокая частота медуллярного рака и первично-множественных опухолей (метахронный БРМЖ, синдром «РМЖ+РЯ»).

Молекулярно-генетические особенности РМЖ позволяют продемонстрировать некоторые фенотипические различия у носителей герминальных мутаций. Так, НРМЖ, ассоциированный с мутацией в гене *CHEK2*, отличался наиболее благоприятными клинико-морфологическими характеристиками по сравнению с *BRCA1* и *BLM*: высокой частотой люминального А подтипа (42,9 %), отсутствием метастазов (pN–) в регионарных лимфатических узлах (50 %).

Встречаемость трижды негативного подтипа (58,9 %), наряду с высокой чувствительностью к системной цитотоксической терапии, была выше среди больных с мутацией *BRCA1* 5382insC. Только у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ наблюдался синдром «РЯ+РМЖ» и несколько чаще – БРМЖ (8 % и 20,5 % соответственно), что должно учитываться при профилактике и скрининге РЯ и двустороннего РМЖ.

Одной из гистологических особенностей *BLM*-ассоциированного РМЖ была высокая частота трижды негативного биологического подтипа (50 %). Наиболее часто встречающимся признаком наследственного рака у больных с мутацией гена *BLM* был молодой возраст на момент постановки диагноза (57,1 %). Иначе говоря, у больных РМЖ при мутации в гене *BLM* реже всего встречаются «классические» признаки наследственного рака.

По патоморфологическим характеристикам *BRCA1*-ассоциированные опухоли зачастую являются трижды негативными [268], тогда как для *BRCA2*-ассоциированного типа опухоли характерен высокий уровень ЭР и ПР, превышающий таковой при СРМЖ, что является основанием для назначения в профилактических целях антиэстрогенов [3, 4]. Помимо возраста, стадии и клинического размера первичной опухоли молочной железы, Chappuis et al. также отметили отсутствие экспрессии ЭР и ПР в группе НРМЖ ( $p = 0,44$ ) [73]. По результатам нашего исследования, в 56,6 % случаев НРМЖ отсутствовала экспрессия ЭР, ПР и гиперэкспрессия HER2. В то же время удельный вес генетически детерминированных опухолей при трижды негативном подтипе равнялся 19 %, что отражает этиопатогенетическую связь наследственного и ТНРМЖ, а именно – свидетельствует о низком уровне восстановительной деятельности генов-супрессоров или утрате их репаративной функции на этапе созревания стволовой клетки. Высокая частота трижды негативного подтипа в группе наследственного рака подтверждается данными Robson M. et al., согласно которым больные РМЖ с мутацией в гене *BRCA1* зачастую были представлены негативными по уровню экспрессии ЭР, ПР, имели более высокую частоту метастатических регионарных лимфатических узлов (pN+), но не различались в показателях общей и безрецидивной выживаемости [277].

В ходе проведенной работы было подтверждено, что для *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ одной из основных характеристик является молодой возраст возникновения заболевания. В 55,3 % случаев заболевание было диагностировано в возрасте до 45 лет, что статистически достоверно выше по сравнению с СРМЖ – 28,6 % соответственно ( $p < 0,001$ ). По данным Любченко А.Н., наиболее часто *BRCA1*-ассоциированный РМЖ встречается в 36 лет; *BRCA2*-ассоциированный – в 44 года [8]. По результатам нашего исследования установлено, что НРМЖ в возрасте до 35 лет встречался в 33,9 % случаев. В работе Chappuis P. et al. возраст возникновения РМЖ у носителей *BRCA1* и *BRCA2* был несколько выше и составил 44,1 и 47,6 лет соответственно ( $p = 0,37$ ) [73]. По результатам нашей работы, несмотря на высокую заболеваемость НРМЖ у молодых

женщин, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных не зависела от возраста начала заболевания (до 35 лет – 78 %, после 55 лет – 80,2 % соответственно ( $p = 0,9$ )).

Наиболее важным прогностическим фактором была стадия заболевания. В ходе исследования показано, что НРМЖ чаще встречался при II и крайне редко при III В, С стадиях (56,6 % против 4,7 % и 0,8 %). Chappuis et al. к особенностям НРМЖ отнесли большой размер опухоли, среднее значение которого составило 5,5 и 4,9 см ( $p = 0,52$ ) [73]. В нашей работе, при сравнительном анализе основных клинических параметров выявлено: именно у больных с мутацией *BLM* чаще по сравнению с *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* были выявлены опухоли с диаметром более 5 см (T3) – 21,4 % против 12,5 % и 4,7 % и метастазы в аксиллярных лимфатических узлах (pN+) – 57,1 % против 51,9 % и 50 % ( $p > 0,05$ ). При оценке отдаленных результатов лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ в соответствии с прогностическим значением категории TNM, 5-летняя общая выживаемость при II и III стадии составила 92 % и 71 % соответственно ( $p < 0,05$ ); 5-летняя безрецидивная выживаемость – 90 % и 60 % соответственно ( $p < 0,05$ ), что подтверждается результатами ретроспективного исследования Wong Keet A. et al., где одним из основных прогностических факторов была стадия, относительно которой показатели 10-летней общей выживаемости НРМЖ составили 100 % для I ( $n = 9$ ), 71,4 % для II ( $n = 20$ ) и 15,6 % для III стадии ( $n = 12$ ) соответственно ( $p = 0,002$ ) [346].

Согласно данным Maksimenko J. et al., мутация в гене *BRCA1* является независимым благоприятным прогностическим фактором у больных ТНРМЖ по сравнению с «не-носителями» (безрецидивная выживаемость на протяжении 36 месяцев равнялась 94,9 % против 76,9 % в течение 41 месяца ( $p < 0,02$ )) [228]. В ходе нашего исследования получены подтверждающие результаты: 5-летняя общая выживаемость *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ была выше по сравнению с СРМЖ в группе трижды негативного подтипа (74 % против 62 % соответственно ( $p < 0,05$ )). Подобное различие показателей, несомненно, определяется дизайном исследования (набором больных соответствующего биологического

подтипа в группу СРМЖ по кратному количеству из группы НРМЖ). В работе обе группы были представлены в большинстве случаев трижды негативным подтипом, в то время как без стратификации частота трижды негативного подтипа при СРМЖ в 3 раза ниже, нежели при НРМЖ. Иначе говоря, оценка отдаленных результатов лечения проводилась после стратификации на биологические подтипы (согласно иммуногистохимическим характеристикам) с/без «founder-мутаций» и является корректной при сравнении внутри каждого биологического подтипа. Тем не менее, полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными Любченко Л.Н., согласно которым 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ была выше в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 76 % против 74 % [8]. Статистически достоверная разница показателей 10-летней общей выживаемости НРМЖ была определена Wong Keet A. et al. в зависимости от статуса ЭР в ткани опухоли и составила 62,6 % ( $n = 20$ ) с положительной экспрессией ЭР и 34,9 % ( $n = 15$ ) при отсутствии таковой ( $p = 0,002$ ) [346]. По результатам собственных данных прослеживалась аналогичная тенденция, но не было получено статистически достоверного отличия при сравнении показателей 5-летней общей выживаемости люминального А НРМЖ по сравнению с СРМЖ (92 % против 86 % соответственно ( $p = 0,1$ )).

По данным, представленным Hubert A. с соавт., 3- и 5-летняя общая выживаемость больных НРМЖ с мутацией *BRCA1* составила 95 % и 70 %, *BRCA2* – 100 % на протяжении пяти лет [146]. Chappuis et al. считают, что прогностическим фактором является поврежденный ген-супрессор; так, при мутации *BRCA1* общая 5-летняя выживаемость, безотносительно стадии, составила 71,4 %, при *BRCA2* – 50 %. В контрольной группе этот показатель достигал 79,3 % [73]. В работах Robson M.E. et al., Hubert A. et al. не выявлено статистически достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между носителями мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [146, 277]. Общая 10-летняя выживаемость, оцененная безотносительно биологических особенностей опухоли, по данным Rennert G. et al., была меньше у больных с мутацией *BRCA1*, чем при отсутствии таковой (62 % против 86

%,  $p < 0,001$ ) [276]. Тем не менее в работе El-Tamer M. et al. среди 487 больных частота НРМЖ составила 10,3 %, за период наблюдения не было выявлено разницы в показателях 5- и 10-летней выживаемости у больных *BRCА*-ассоциированным и СРМЖ [313]. При сравнительном анализе спорадического и НРМЖ по таким клиническим параметрам как возраст и стадия заболевания, Johansson O. et Bendahl O. также не выявили статистически значимой разницы в показателях 5-летней общей (74 %) и безрецидивной выживаемости (52 %) соответственно [164].

В настоящее время нет стандартов в отношении терапии НРМЖ. Высокий уровень клеточной пролиферации, высокая степень гистологической злокачественности и отсутствие экспрессии стероидных гормонов и сверхэкспрессии HER2 определяют высокую чувствительность к системной цитотоксической терапии [18]. Анализ прогнозирования значимости различных предсказывающих факторов при НРМЖ имеет ограниченную надежность (в большей степени – из-за небольшого числа наблюдений). Известно, что гены *BRCА1* и *BRCА2* участвуют в репарации двунитевых разрывов совместно с *ATM*, *RAD51*, *PALB* и *CHEK2* [115, 131, 138, 149]. Дисфункция генов репарации ДНК увеличивает химио- и радиочувствительность клеток опухоли [99, 131]. Повышенная чувствительность клеток опухоли с мутациями *BRCА1* и *BRCА2* была доказана для митоксантрона, этопозиды, доксорубицина, цисплатина [22, 56]. Механизм гиперчувствительности может быть связан с потерей bcl-2 в опухолях носителей мутации *BRCА1*, что усиливает апоптоз в ответ на проводимое лечение [121]. При применении в неоадьювантном режиме антрациклин-содержащих схем и цисплатина в 40–100 % случаев удается достичь III–IV степени патоморфологического ответа у больных *BRCА1*-ассоциированным РМЖ. Таким образом, высокая вероятность общего объективного ответа (OR) и, как следствие, возможность выполнения органосохраняющей операции у больных РМЖ с мутациями *BRCА1* и *BRCА2* являются весьма впечатляющим и важным доводом в проведении неоадьювантной химиотерапии цисплатином, антрациклинсодержащими режимами [54, 59, 61, 161, 162, 233, 284].



В ходе нашего исследования частота клинического ответа (OR) была выше в группе НРМЖ по сравнению с СРМЖ – 66,7 % против 58,8 % соответственно ( $p = 0,08$ ). В работе частота полных патоморфологических регрессов (pCR) при НРМЖ была выше по сравнению с контрольной группой – 17,8 % и 8,6 % соответственно ( $p = 0,04$ ). Согласно результатам Hubert A. et al., полный клинический регресс (CR) у больных НРМЖ был получен в 40 % ( $n = 6$ ), полный патоморфологический регресс (pCR) – в 26,7 % ( $n = 4$ ) [146]. В работе Delagoge S. et al. продемонстрирована высокая частота объективного ответа у больных НРМЖ: частичный регресс достигнут в 100 % случаев при мутации *BRCA1* [100].

В исследовании представлены ближайшие результаты неоадьювантной химиотерапии (частота общего объективного ответа) НРМЖ, которые были выше при использовании схемы CMF и FAC по сравнению с TAC – 87,5 % и 73,7 % против 50 % соответственно. Fourquet A. et al. отметили высокую частоту общего объективного ответа (OR) на основе неоадьювантной химиотерапии с включением антрациклинов у носителей мутаций *BRCA1*, *BRCA2* – 46 % ( $n = 15$ ) при сравнении с «не-носителями» – 17 % ( $n = 7$ ) [120]. Полный патоморфологический регресс (pCR) в нашем исследовании после таксансодержащих схем составил 5,6 %, антрациклинсодержащих схем – 21 %, после химиотерапии по схеме CMF – 12,5 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты подтвердили данные Byrski T. et al., согласно которым полный патоморфологический регресс (pCR) у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ при использовании в неоадьювантном режиме схемы TAC был низким и составил 8 %, в то время как после режима FAC достигал 22 % [59]. По результатам исследований Chappuis P.O. et al. на фоне антрациклинов в неоадьювантном режиме у больных НРМЖ полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут в 44 % ( $N = 4$ ), при СРМЖ – в 4 % [73]. Кроме того, в ходе исследования у одной пациентки, полный патоморфологический регресс (pCR) был получен после химиотерапии по схеме FAC и последующей лучевой терапии, у второй – после 10 циклов химиотерапии с включением паклитаксела, доксорубицина и схемы CMF, что подтверждает данные Brodie S.G.

et al. о высокой чувствительности опухолей с дефектом в гене *BRCA1* к химиотерапии и лучевой терапии [52]. В работе Fourquet A. et al. также отмечена высокая эффективность лучевой терапии у больных с мутацией *BRCA1,2* – общий объективный ответ (OR) достигнут у всех 6 (100 %) больных по сравнению с 7 (53,8 %) больных *BRCA1,3* – негативным «семейным» РМЖ. После проведенного лечения у больных с общим объективным ответом (OR) выполнялась органосохраняющая операция, причем статистически достоверно чаще в группе с наличием мутаций *BRCA1,2* по сравнению с «не-носителями» – 82 % против 63 % соответственно ( $p = 0,045$ ). При сравнительном анализе (AC, FAC) и/или лучевой терапии общий объективный ответ (OR) был достигнут чаще у больных с мутациями *BRCA1,2* по сравнению с контрольной группой – 46 % (у 15 из 39 больных) против 17 % (у 7 из 54 больных) соответственно ( $p = 0,008$ ) [120].

Согласно результатам нашего исследования, прогрессирование заболевания (PD) зарегистрировано в 11,1 % после неоадьювантной химиотерапии по таксан-содержащим схемам. Полученные данные подтверждают результаты работы Wysocki et al., в которой авторы обнаружили, что 26 % случаев отсутствия чувствительности к таксотеру у больных РМЖ было обусловлено наличием мутации в гене *BRCA1* [347].

Таким образом, полученные в работе данные согласуются с результатами Byrski T. et al., Clergue O. et al., и свидетельствуют о низкой чувствительности опухолей с мутацией в генах репарации ДНК к таксан-содержащей химиотерапии [59, 86, 161, 162]. Ряд авторов, в частности Melichar B. et al., отметили высокую частоту полного патоморфологического регресса (pCR) – 100 % у носителей мутации *BRCA1* на фоне еженедельной химиотерапии паклитакселом, что позволяет предположить целесообразность рассмотрения применения интенсифицированных режимов цитотоксической терапии НРМЖ [222].

В ходе проведенного исследования представлена оценка ближайших результатов лечения НРМЖ в зависимости от носительства исследуемых в работе мутаций генов репарации ДНК.

При мутациях в гене *BRCA1* общий объективный ответ (OR) после неоадьювантной химиотерапии составил 61,3 %, был выше после антрациклинсодержащей химиотерапии по сравнению с таксансодержащей – 71,4 % против 36,4 % соответственно ( $p = 0,07$ ). Полный патоморфологический регресс (pCR) наблюдался при мутации *BRCA1* в 22,6 % и был статистически достоверно выше в группе больных с трижды негативным подтипом после антрациклинсодержащей по сравнению с таксансодержащей химиотерапией – 57,1 % против 9,1 % ( $p = 0,04$ ). Результаты подтверждаются данными Delaloge S. et al., согласно которым в 53 % случаев после неоадьювантной химиотерапии по схеме AC был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR) в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, в 14 % – в группе СРМЖ [99]. В работе Chappuis P.O. et al. общий объективный ответ (OR) у больных *BRCA1,2*-ассоциированным РМЖ равнялся 93 % ( $n = 10$ ), полный патоморфологический ответ (pCR) – 44 % ( $p = 0,009$ ) [73]. Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования показатели согласуются с данными иностранных авторов и свидетельствуют о высокой чувствительности опухолей с мутацией *BRCA1* к антрациклинсодержащим схемам по сравнению с СРМЖ.

При мутации в гене *CHEK2* общий клинический ответ (OR) после неоадьювантной химиотерапии достигнут в 83,3 % случаев, в гене *BLM* – в 60 %, причем полный патоморфологический регресс (pCR) получен лишь у одной больной *BLM*-ассоциированным РМЖ после 4 циклов химиотерапии по схеме FАC и последующей лучевой терапии. Следует отметить отсутствие полного патоморфологического регресса (pCR) в группе *CHEK2*-ассоциированного РМЖ в ходе проведенного исследования, что отмечено в работе Pfeifer W. et al. [257]. Учитывая небольшое число наблюдений в группе *BLM*- и *CHEK2*-ассоциированного РМЖ, не представляется возможным определить наиболее оптимальный режим химиотерапии у больных НРМЖ в данных группах, что требует большего числа наблюдений, но позволяет отметить высокую чувствительность к цитотоксической терапии с включением антрациклинсодержащих схем. В работе Chrisanthar R. et al. представлены ближайшие результаты (частичный клинический регресс) неоадьювантной хи-

миотерапии эпирубицином РМЖ, превосходящие в группе носителей мутации *CHEK2* по сравнению с «не-носителями» – 67 % (у 2 из 3 больных) против 8 % (у 8 из 104 больных) [75]. По данным Sokolenko A. et al., в 60 % случаев (у 3 из 5 больных) *BLM*-ассоциированного РМЖ был получен полный клинический регресс (CR), у 40 % (2 из 5 больных) – частичный регресс (PR) [288].

Весьма перспективным является использование цисплатина в лечении НРМЖ [59, 60, 61, 161, 162, 295]. В последней работе Byrski T. et al. использование цисплатина в монорежиме при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ позволило достичь полного патоморфологического регресса (pCR) в 61 % случаев (у 65 из 107 больных) [61].

В нашем исследовании в результате неоадьювантной химиотерапии цисплатином у больной *BRCA1* 5382 insC-ассоциированным синхронным БРМЖ был достигнут общий объективный ответ (OR). В работе Silver D.P. et al. полный клинический регресс (CR) после неоадьювантной химиотерапии цисплатином среди больных спорадическим и наследственным ТНРМЖ составил 64 %, полный патоморфологический ответ (pCR) – 22 % (в том числе у всех мутаций с *BRCA1*); по результатам исследования авторы сделали заключение о предсказывающем значении мутации *BRCA1* ( $p = 0,03$ ) и *p53* ( $p = 0,01$ ) [295].

При наличии мутации в генах репарации ДНК, значительно чаще встречаются первично-множественные опухоли, в частности, БРМЖ. По данным Han S.A. et al., высокая доля двусторонних опухолей молочных желез наблюдалась среди носителей мутации *BRCA2* (18,6 %). Авторами установлено, что среди генетически детерминированного БРМЖ отмечалась тенденция к улучшению показателей выживаемости по сравнению с контрольной группой [141]. В ходе проведенного исследования выявлено, что частота БРМЖ у носителей «founder-мутаций» была значительно выше по сравнению с контрольной группой – 20,1 % против 3,3 % ( $p < 0,001$ ). БРМЖ встречался при наследовании любой из герминальных мутаций, но чаще всего был ассоциирован с *CHEK2* (19 %) и с *BRCA1* 5382insC (20,5 %). Частота метакронного БРМЖ в группе больных с «founder-мутацией» также была выше по сравнению с контрольной группой – 11,9

% против 2,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе наследственного метакронного БРМЖ доля заболеваний, ассоциированных с мутацией *BRCA1* 5382insC, составила 78,9 %. Частота синхронного БРМЖ была в 6,8 раз выше среди больных с «founder-мутациями», нежели в группе спорадического рака – 8,2 % против 1,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Наследственный синхронный БРМЖ ( $n = 13$ ) в большинстве случаев был ассоциирован с мутацией *BRCA1* 5382insC (61,5 %) и *CHEK2* (23 %). В работе Kilpivaara O. et al. отмечена высокая частота БРМЖ у больных *CHEK2*-ассоциированным РМЖ [182].

По данным Hubert A. et al., примерно 1/3 носителей мутации *BRCA1* обладали химиорезистентностью [146]. Преимущество при оценке клинического и патоморфологического ответов на неоадьювантную химиотерапию встречается среди носителей мутации *BRCA1* по сравнению с *BRCA2*. В то же время *BRCA2*-ассоциированный РМЖ демонстрирует устойчивость к химиотерапии, характеризуется более высокой безрецидивной выживаемостью, что обусловлено в большинстве случаев положительной экспрессией ЭР [146]. При трижды негативном метастатическом *BRCA*-негативном РМЖ в работе Kriege et al. клинический ответ был ниже на фоне таксанов в монорежиме по сравнению с комбинацией с трастузумабом (23 % против 38 %); медиана без прогрессирования составила 2,2 против 4,9 мес., соответственно. При люминальных подтипах получены сходные результаты. Авторы отметили, что у больных с мутацией *BRCA2* по сравнению с «не-носителями» клинический ответ был выше (89 % против 38 %); медиана без прогрессирования равнялась 7,1 и 5,7 мес. соответственно [194, 195]. Таким образом, интеграция в практическую деятельность знаний о молекулярно-биологических особенностях опухоли, с учетом «традиционных» клинико-морфологических параметров позволяет индивидуализировать подход к лечению больных местно-распространенным и диссеминированным РМЖ и улучшить показатели выживаемости.

По результатам проведенного анализа установлено, что наиболее благоприятный исход заболевания был при люминальном А по сравнению с трижды негативным подтипом РМЖ (5-летняя общая выживаемость составила 87 % против 64 %

соответственно ( $p < 0,05$ ). В исследовании в связи с ограниченным числом случаев проведения неоадьювантной терапии в группах наследственного люминального В HER-позитивного и люминального В HER-негативного подтипов был проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения трижды негативного и люминального А биологических подтипов.

Встречаемость трижды негативного фенотипа среди больных РМЖ колеблется от 17 % до 26 % [4, 186, 201, 207, 234]. В исследование были включены 477 больных ТНМЖ, доля наследственной формы составляла 19 %. Характерной особенностью больных ТНРМЖ, включенных в исследование, была заболеваемость в возрастной группе до 55 лет (62,3 %). По данным Bauer K. et al., трижды негативный подтип чаще встречается у пременопаузальных, чем у постменопаузальных пациенток (24 % против 15 % соответственно). Согласно результатам исследований в США, наиболее часто ТНРМЖ был представлен у пременопаузальных афроамериканок (39 %), реже среди постменопаузальных (14 %) и женщин другой расовой принадлежности (14 %) – без различий по возрасту ( $p < 0,001$ ) [41]. В нашей работе, более ранний возраст выявления опухоли был ассоциирован с преобладанием генетически детерминированной формы. Наиболее часто молодой возраст начала заболевания (до 45 лет) был характерен для трижды негативного *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ по сравнению со спорадической формой – 63,3 % против 32,6 % соответственно ( $p < 0,001$ ). В то время как трижды негативный СРМЖ по сравнению с НРМЖ был чаще диагностирован у женщин старше 55 лет – 42,1 % и 18,9 % для каждой группы ( $p < 0,01$ ). При ТНРМЖ (в обеих группах) не выявлено статистически значимых различий в показателях выживаемости после 45 лет ( $p > 0,1$ ).

В ходе исследования среди больных ТНРМЖ моложе 35 лет в 31,3 % случаев заболевание было ассоциировано с мутацией в генах репарации ДНК, что следует учитывать при оценке рисков развития первично-множественных опухолей ( $p < 0,001$ ). Из вышеизложенного следует, что пациенткам с ТНРМЖ, особенно моложе 35 лет, показано проведение молекулярно-генетического анализа на наличие мутаций в генах наследственного рака (*BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*). Целесообразность

выполнения молекулярно-генетического исследования у больных ТНРМЖ моложе 50 лет в связи с высоким риском идентификации мутации *BRCA1* обоснована в работе Robertson L. et al. [270].

Люминальный А подтип в группе СРМЖ по сравнению с *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ чаще встречался у больных старше 55 лет (72,2 % и 38 %, соответственно ( $p < 0,001$ )). При сравнительном анализе статистически достоверно чаще люминальный А подтип диагностировался до 45 лет среди больных НРМЖ по сравнению с СРМЖ – 44,5 % и 6,2 %, соответственно ( $p < 0,001$ ). Полученные данные соответствуют результатам Kurian A.W. et al., в которых почти половина всех случаев люминального А РМЖ приходится на женщин старше 70 лет [197]. Для люминального В HER2-позитивного наследственного по сравнению с СРМЖ наиболее характерным было раннее начало заболевания (до 35 лет) – 36,3 % против 5,7 % ( $p < 0,01$ ). Как и при других биологических подтипах, при люминальном В HER-негативном подтипе наличие мутаций в генах репарации ДНК определяло начало заболевания и его диагностирование в более молодом возрасте (до 35 лет) по сравнению с контрольной группой – 12,5 % против 6,7 %, без достижения статистически достоверного различия ( $p = 0,1$ ).

В ходе исследования выявлено, что характерной особенностью ТНРМЖ в спорадической группе по сравнению с *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированной является высокая частота встречаемости III стадии – 48,4 % против 27,7 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Доказано прогностическое значение категории TNM в однофакторном анализе 5-летней безрецидивной выживаемости (89,9 %, 76,3 % и 53,2 % для I, II, III стадии соответственно ( $p = 0,01$ )); 5-летней общей выживаемости – 96 %, 68,2 % и 53,8 % для I, II, III стадии соответственно ( $p = 0,01$ ). Представленная закономерность установлена также при корреляционном анализе ( $r = 0,40$ ). Полученные данные подтверждаются в работе Gerson R. et al., где отдаленные результаты зависели от стадии заболевания: так, при I стадии общая 3-летняя выживаемость больных трижды негативным подтипом составила 100 %, при II – 96,1 %, при III стадии – 88,7 % (статистически достоверно,  $p = 0,01$ ) [128]. При люминальном А подтипе показатели 5-летней общей выживаемости были выше по сравнению с другими биологиче-

скими подтипами и равнялись при I, II, III стадии 98,5 %, 88,3 %, 66,4 % соответственно ( $p = 0,01$ ).

При сравнении антрациклинсодержащих схем с таксанами Liedtke C. et al. выявили, что наибольшая частота частичных регрессов отмечена в группе ТНРМЖ [207]. Несмотря на то, что объективный ответ на фоне неоадьювантного лечения среди больных ТНРМЖ выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты оказались ниже. У больных ТНРМЖ с полным патоморфологическим регрессом (pCR) показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» сходные, тогда как выживаемость трижды негативного типа с «остаточной опухолью» остается низкой. Подобное явление при трижды негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной терапии ( $>60$  %) [196, 232]. Более высокие риски рецидива заболевания при ТНРМЖ связаны с наличием резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения, что свидетельствует либо о необходимости более эффективной неоадьювантной терапии, либо о разработке новых комбинаций режимов химиотерапии, комбинированной терапии с использованием и таргетных агентов. Rouzier et al. отметили, что, несмотря на высокую частоту полного патоморфологического регресса (pCR) при трижды негативном подтипе, показатели общей и безрецидивной выживаемости статистически достоверно были выше при люминальном А РМЖ [275]. На фоне неоадьювантной терапии число полных патоморфологических регрессов (pCR) коррелирует с общей выживаемостью и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы, а также использовать новые варианты комбинированной, дозоуплотненной терапии. Minckwitz G. et al. при трижды негативном подтипе использовали более высокие дозы антрациклинов и таксанов для улучшения непосредственных результатов неоадьювантной химиотерапии. При оценке отдаленных результатов лечения 5-летняя общая выживаемость после интенсифицированных режимов превышала таковую по сравнению со стандартными схемами химиотерапии – 76 % и 61 % соответственно ( $p = 0,007$ ) [232]. Этапное исследование Intergroup C 9741 / CALGB 9741 оценило



изменение показателей безрецидивной ( $p = 0,012$ ) и общей выживаемости ( $p = 0,049$ ) при применении дозоуплотнительных режимов антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии (каждые 2 недели) по сравнению со стандартными схемами (каждые 3 недели) в группе больных с ранним РМЖ и метастазами в регионарные лимфатические узлы. Примечательно, что произведенный анализ по показателям безрецидивной и общей выживаемости продемонстрировал преимущество дозоуплотненного режима, который сочетался с абсолютной пользой в группе больных с ЭР-негативным РМЖ [77].

В ходе проводимого исследования общий объективный ответ (OR) в группе ТНРМЖ после неoadъювантной химиотерапии (безотносительно генетического статуса) равнялся 56,1 %. При сравнении режимов отмечено преимущество антрациклин – и таксансодержащей химиотерапии по сравнению со схемой CMF (67,4 % и 56,9 % против 40,5 % соответственно ( $p < 0,05$ )). Частота полного патоморфологического регресс (pCR) составила 11,5 %. Полученный результат согласуется с данными Bidard F.C. et al., согласно которым полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут в 17 % ТНРМЖ [48]. В работе Liedtke C. et al. полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут в 15 % ТНРМЖ, кроме того, авторы отметили низкий показатель 3-летней безрецидивной выживаемости – 63 % [207]. В результатах Carey L.A. et al. общий объективный ответ (OR) после антрациклин-содержащей химиотерапии составил 85 %, частота полных патоморфологических регрессов (pCR) – 27 %. [63]. Более высокий показатель получен Amos K.D. et al.: так, полный патоморфологический регресс (pCR) наблюдался в 45 % случаев [29]. В исследовании Huober et al. продемонстрирована эффективность неoadъювантной таксансодержащей химиотерапии. У 509 больных ТНРМЖ полный патоморфологический регресс (pCR) был зарегистрирован в 39 % случаев на фоне схемы ТАС или ТАС-винорельбин-капецитабин; последняя схема, по мнению авторов, представляет собой наиболее эффективный режим при ТНРМЖ [147]. В исследовании Minckwitz et al. в выборке из 542 больных ТНРМЖ также подтверждена высокая чувствительность к химиотерапии антрациклин- и таксансодержащими схемами – в 34 % случаях был зарегистрирован полный пато-

морфологический регресс (pCR) [232]. Martin M. et al. по результатам собственного исследования (N = 204) оспаривают значимость антрациклинов в терапии раннего ТНРМЖ по сравнению с другими биологическими типами. С другой стороны, в том же исследовании у пациентов с трижды негативным / базальноподобным РМЖ регистрировался статистически значимый ответ на фоне таксанов [230].

Полученные результаты в ходе нашего исследования позволяют сделать вывод: у больных спорадическим трижды негативным подтипом в неoadъювантном режиме менее эффективной схемой химиотерапии является CMF, не было выявлено различий между TAC и FAC (OR = 34,4 % против 57,4 % и 64,1 %). Следует отметить, что непосредственная эффективность схемы CMF у больных трижды негативным спорадическим была в 2,3 раза ниже по сравнению с *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ ( $p = 0,06$ ). Низкую эффективность в неoadъювантном режиме также продемонстрировала схема CMF по сравнению с FAC в работе Di Leo et al. при оценке безрецидивной выживаемости у 294 больных ТНРМЖ [204].

В группе спорадического ТНРМЖ было достигнуто небольшое число полных патоморфологических регрессов (pCR) – 7,8 %; в том числе после таксаносодержащих схем – 1,9 %, CMF – 9,4 %, антрациклинсодержащей химиотерапии – 12,8 %. Однако при гистологическом исследовании послеоперационного материала отмечался выраженный патоморфологический регресс, характеризующийся единичными клетками рака в поле зрения или их скоплениями после таксан- и антрациклинсодержащих схем химиотерапии (9,3 % и 7 % соответственно для каждого режима).

В работе получены подтверждающие результаты высокой чувствительности к неoadъювантной цитотоксической терапии *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ. Частота полного патоморфологического регресса (pCR) (безотносительно применяемой схемы) в группе ТНРМЖ с «founder-мутациями» оказалась статистически достоверно выше, чем в группе «не-носителей» – 30,4 % против 7,8 % соответственно ( $p = 0,004$ ). В 85,7 % случаев патоморфологический регресс (pCR) был ассоциирован с мутацией *BRCA1* 5382insC и в 14,3 % – с мута-

цией *BLM*. При *BRCA1* 5382insC-ассоциированном ТНРМЖ по сравнению с группой ТНРМЖ без мутаций статистически достоверно чаще был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR) – 26,1 % против 7,8 % соответственно ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что мутация *BRCA1* 5382insC является предиктором высокой чувствительности к цитотоксической системной терапии ТНРМЖ.

При анализе наиболее эффективного режима неоадьювантной химиотерапии выявлено, что величина общего объективного ответа (OR) после антрациклинсодержащих схем была выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного ТНРМЖ по сравнению со спорадическим – 85,7 % и 64,1 % соответственно ( $p = 0,2$ ). У больных ТНРМЖ с «founder-мутациями» наибольшей эффективностью в неоадьювантном режиме обладала антрациклинсодержащая химиотерапия по сравнению с таксансодержащей. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) была выше в группе антрациклин-содержащей по сравнению с таксансодержащей химиотерапией – 57,1 % против 9,1 % соответственно ( $p = 0,04$ ), что подтверждается результатами Delaloge S. et al., Petit T. et al., Pfeifer W. et al. [100, 256, 257].

В соответствии с полученными в ходе исследования результатами установлено, что, несмотря на агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз трижды негативного подтипа РМЖ, наличие мутаций в генах наследственного рака повышает чувствительность к неоадьювантной химиотерапии. В группе *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ антрациклинсодержащая химиотерапия улучшала ближайшие результаты лечения. Несомненно, непосредственные результаты эффективности неоадьювантной химиотерапии характеризуются количеством объективных клинических ответов опухоли и выполненными органосохраняющих операций (за счет «снижения стадии»), а также частотой полных патоморфологических регрессов. Согласно полученным в работе данным, среди больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ проведение неоадьювантной химиотерапии позволило выполнить большее число органосохраняющих операций

по сравнению с группой спорадического ТНРМЖ – 17,4 % против 6,9 % ( $p = 0,08$ ).

Говоря о хирургическом лечении, нельзя не сказать о профилактических операциях у больных с мутациями *BRCA1*. В результате проведенного исследования в 5,7 % *BRCA1*-ассоциированного РМЖ была выполнена профилактическая контрлатеральная мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией.

Goffin J.R. с соавт. ретроспективно оценили результаты лечения 278 больных РМЖ представительниц евреев-ашкенази и обнаружили, что по сравнению с СРМЖ у носителей мутации *BRCA1* общая выживаемость была хуже, если они не получали адъювантной химиотерапии. Авторами отмечено, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ обладает более высокой химиочувствительностью к ДНК-повреждающей химиотерапии по сравнению с СРМЖ [131]. В ходе нашего исследования выявлено, что проведение адъювантной химиотерапии у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным ТНРМЖ подтипе улучшает показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с группой без адъювантного лечения (79 % и 72 % против 68 % и 53 % ( $p = 0,04$ )).

При проведении сравнительной оценки в группах наследственного ТНРМЖ, получивших антрациклин- и таксансодержащие схемы адъювантной химиотерапии, в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Для получения статистически достоверной разницы требуется большее число наблюдений. В группе спорадического ТНРМЖ таксан- и антрациклинсодержащие режимы улучшали отдаленные результаты лечения по сравнению со схемой CMF: показатели 5-летней общей выживаемости равнялись 71 % и 68 % и 50 %, соответственно ( $p = 0,054$ ), 5-летней безрецидивной выживаемости – 65 %, 62 % и 44 %, соответственно ( $p = 0,02$ ).

В ходе нашего исследования безотносительно генетического статуса среди больных люминальным А РМЖ непосредственные результаты эндокринотерапии в неoadъювантном режиме превосходили химиотерапию – 80 % и 40,6 %, соответственно ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами Colleoni M. et al., которые не вы-

явили очевидных преимуществ химиотерапии по сравнению с эндокринотерапией в неoadъювантном режиме при люминальных подтипах. Статистически значимые преимущества от проведения неoadъювантной полихимиотерапии у больных были выявлены в группе трижды негативного при сравнении с люминальным подтипом РМЖ ( $p = 0,009$ ) [80]. В группе люминального А СРМЖ после неoadъювантной эндокринотерапии общий объективный ответ (OR) был достигнут в 77,8 %, в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ – у всех больных ( $n = 2$ ). Полный патоморфологический регресс (pCR) встречался крайне редко и только в группе люминального А СРМЖ – 5,6 %.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, вне зависимости от генетического статуса, у больных люминальным А РМЖ подтверждено преимущество эндокринотерапии над химиотерапией; в группе СРМЖ получено статистически достоверное отличие (OR = 77,8 % и 34 % соответственно ( $p = 0,001$ )). В группе люминального А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ прослеживалась аналогичная тенденция, статистического достоверного различия не получено ( $p > 0,05$ ) в связи с небольшим числом случаев в группе эндокринотерапии.

Следует отметить, что в рамках проведенного исследования наличие мутации в генах наследственного РМЖ увеличивало эффективность неoadъювантной химиотерапии не только при ТНРМЖ, но и при люминальном А подтипе (OR = 58,8 % и 34 % соответственно ( $p = 0,048$ )), что подтверждено корреляционным анализом ( $r = 0,28$ ).

Общий объективный ответ (OR) после таксансодержащей химиотерапии в неoadъювантном режиме не различался у больных люминальным А подтипом в группе спорадического и *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ – 32 % против 40 % соответственно ( $p = 0,1$ ). После антрациклинсодержащих схем отличия существенны в пользу *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ по сравнению с контрольной группой – 60 % против 36,4 % соответственно, но без статистически значимой разницы ( $p = 0,1$ ). Весьма характерным для люминального А

подтипа является низкая частота полных морфологических регрессов (pCR) после неоадьювантной химиотерапии, что также было установлено в ходе нашего исследования: 2,1 % в группе люминального СРМЖ и 5,9 % в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ ( $p = 0,3$ ).

Применение неоадьювантной терапии при люминальном А подтипе позволило увеличить количество органосохраняющих операций, причем больше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного по сравнению со СРМЖ – 15,8 % и 9,2 % соответственно, без достижения статистически достоверного отличия ( $p = 0,2$ ). В то же время неоадьювантная эндокринотерапия по сравнению с химиотерапией обеспечила выполнение большего количества органосохраняющих операций в группе СРМЖ – 16,7 % и 6,4 %, соответственно ( $p = 0,1$ ), в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ – 50 % и 11,7 %, соответственно ( $p = 0,2$ ).

Что касается адьювантной системной терапии у больных люминальным А подтипом, то наибольшая эффективность была достигнута при применении эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией в группе СРМЖ: 3-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 92,6 % и 79 %, соответственно ( $p = 0,01$ ). Показатели 3-летней общей выживаемости также были выше в группе эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией – 97 % против 82 %, различие статистически достоверное ( $p = 0,05$ ). Учитывая ограниченное число наблюдений, статистически достоверного различия не получено, но отмечено преимущество адьювантной эндокринотерапии над химиотерапией при анализе 5-летней общей выживаемости больных люминальным А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным РМЖ (100 % и 86 %, соответственно ( $p > 0,05$ )).

Ретроспективный обзор результатов лечения больных, получавших адьювантную терапию в рамках клинического исследования CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 9344 ( $n = 1322$ ), показал, что добавление таксанов (паклитаксела) к антрациклинсодержащей химиотерапии улучшает показатели выживаемости больных люминальным В HER2-негативным РМЖ, HER2-позитивным (нелюминальным) РМЖ,

трижды негативным подтипом РМЖ и не влияет на результаты лечения больных с люминальным А и люминальным В HER2-негативным РМЖ [142]. Проведенная в ходе нашего исследования сравнительная оценка эффективности адъювантной терапии у больных люминальным А подтипом согласовались с результатами CALGB.

Несмотря на небольшое число наблюдений в группе люминального В HER2-позитивного подтипа, общий объективный ответ (OR) после неоадъювантной эндокринотерапии был высок – 69,2 %. По результатам исследования было установлено, что трижды негативный и люминальный В HER2-экспрессирующий (нелюминальный) подтипы отличаются наибольшей чувствительностью к неоадъювантной терапии (суммарно по числу объективных и полных патоморфологических регрессов), что соответствует данным, представленным Jinno H. et al. Авторами была проведена сравнительная оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии (4 циклов капецитабина и доцетаксела после 4 циклов FEC) среди биологических подтипов II–III стадии РМЖ. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) составила 11,9 % (у 12 из 101 больной). Многофакторный анализ показал, что молекулярно-генетические подтипы были независимыми факторами для прогнозирования полного патоморфологического регресса p(CR), наибольшая частота которого была достигнута среди люминального В HER2-позитивного, HER2-сверхэкспрессирующего и базальноподобного подтипов [173].

На сегодняшний день оценка отдаленных результатов лечения проводится в соответствии с принадлежностью к биологическому подтипу РМЖ с учетом предсказывающих и прогностических факторов. Определяющим в повышении числа объективных и полных патоморфологических ответов на фоне химиотерапии (таксансодержащими схемами), по данным А.А. Божок, является высокая степень гистологической злокачественности в сочетании с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и сверхэкспрессия HER2. Автором определено, что только отрицательный статус ЭР был значимым в количестве полных клиниче-

ских ответов, а также сверхэкспрессия HER2 вне зависимости от уровня экспрессии стероидных рецепторов [1]. Следовательно, трижды-негативный и люминальный В HER2-позитивный подтипы являются претендентами для неoadъювантной химиотерапии, что и было продемонстрировано в исследовании в сочетании с молекулярно-генетическими характеристиками РМЖ.

При определении предсказывающей значимости в ходе однофакторного анализа было установлено, что показатели общего объективного ответа и полного патоморфологического регресса были выше в группе больных НРМЖ с высокой степенью гистологической злокачественности (G3) по сравнению с низкой и средней (G1, G2) – OR = 81,4 % и 50 %, соответственно ( $p = 0,02$ ); pCR = 25,9 % и 5,6 %, соответственно ( $p = 0,07$ ).

Предсказывающее значение в достижении полного патоморфологического регресса при неoadъювантной химиотерапии имел биологический подтип НРМЖ (трижды негативный подтип по сравнению с люминальным А): pCR = 30,4 % и 5,9 %, соответственно ( $p = 0,05$ ). Полученные в исследовании данные согласуются с результатами других авторов, согласно которым отрицательный ЭР-статус был значимым признаком, влияющим на результат лечения, где частота общего объективного ответа (OR) была более чем в два раза выше по сравнению с ЭР-положительными опухолями. Иначе говоря, отсутствие экспрессии ЭР, ПР, высокая степень гистологической злокачественности (G3) и гиперэкспрессии HER2 увеличивают вероятность полного патоморфологического регресса [1, 17, 18].

При оценке отдаленных показателей выживаемости, согласно результатам Liedtke C. et al., показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в группе ТНРМЖ составили 63 % и 76 % и были ниже по сравнению с другими биологическими типами – 74 % и 89 % [207]. В ходе нашего исследования 5-летняя общая выживаемость неметастатического трижды негативного РМЖ без учета возраста возникновения заболевания и генетического статуса равнялась 64 % соответственно, в группе люминального А – 87 % ( $p < 0,05$ ). По данным Sotiriou C. et al., результаты 3-летней общей выживаемости базально-подобного и



HER2-позитивного (нелюминального) подтипов были ниже по сравнению с люминальными подтипами – 68 % против 93 %, показатели 5 летней выживаемости равнялись 58 % и 81 % соответственно [298]. Wang S. et al. и Carey L. et al., представили сходные показатели 5-летней общей выживаемости ТНРМЖ – 82 % и 81,5 % [63, 345]. В результате проведенного исследования выявлено, что наличие мутации генов репарации ДНК у больных РМЖ, получивших системное цитотоксическое лечение, имеет прогностическое значение. У больных трижды негативным биологическим подтипом 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ по сравнению с СРМЖ – 74 % и 71 % против 62 % и 59 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

При выполнении многофакторного анализа безрецидивной выживаемости больных НРМЖ от различных параметров в соответствии с регрессионной моделью Кокса к неблагоприятным прогностическим факторам отнесены наличие 1 и более метастазов [pN+] в регионарных лимфатических узлах ( $p = 0,02$ ), а также принадлежность к трижды негативному биологическому подтипу РМЖ ( $p = 0,05$ ). В ходе статистического анализа парных и частных корреляций 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных ТНРМЖ коррелировала с наличием герминальных мутаций ( $r = 0,19$ ,  $r = 0,39$  соответственно) и стадией заболевания ( $r = 0,40$ ).

В заключении следует подчеркнуть, дефекты в генах репарации ДНК являются предсказывающим фактором к цитотоксической системной терапии больных РМЖ. Наличие мутации *BRCA1* 5382insC повышает чувствительность к антрациклинсодержащей терапии, что важно учитывать при отсутствии таковой или низкой ее степени у больных ТНРМЖ.

Представленные в работе различия в молекулярно-биологических особенностях РМЖ позволяют индивидуализировать методы лечения и диагностики. Учет клинико-морфологических, биологических (уровень ЭР и ПР, сверхэкспрессии HER2) и молекулярно-генетических характеристик (наличие мутаций *BRCA1*,

*CHEK2, BLM*) позволяет не только улучшить непосредственные результаты, но и увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных РМЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Наибольшее число случаев НРМЖ ассоциировано с мутациями в гене *BRCA1* – 76,1 % (у 121 из 159 больных), реже с мутациями в генах *CHEK2* – 13,2 % (n = 21) и *BLM* – 8,8 % (n = 14). Среди НРМЖ преимущественно встречалась мутация *BRCA1* 5382insC – 70,4 % (n = 112), в редких случаях мутация *BRCA1* 185delAG – 3,1 % (n = 5), *BRCA1* 4153delA – 2,5 % (n = 4), *Nbs1* – 1,3 % (n=2) и *BRCA2* – 0,6 % (n = 1).

2. Мутации *BLM* и *BRCA1* 5382insC чаще выявлялись у больных НРМЖ до 45 лет – 57,1 % (у 8 из 14 больных) и 58,9 % (у 66 из 112 больных), что свидетельствует о высоком риске развития РМЖ у молодых женщин при их носительстве ( $p < 0,05$ ).

3. Наличие «founder-мутаций» *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, *BRCA2*, *Nbs1* увеличивало риск развития БРМЖ по сравнению с контрольной группой – 20,1 % (у 32 из 159 больных) и 3,3 % (у 22 из 664 больных), соответственно ( $p < 0,001$ ).

4. У пациентов с мутацией *BRCA1* 5382insC наблюдалось развитие первично-множественных опухолей: синдрома «РЯ+РМЖ» и БРМЖ – 8 % (n = 9;  $p < 0,001$ ) и 20,5 % (n = 23;  $p < 0,001$ ); с мутацией *CHEK2* – развитие БРМЖ – 19 % (n = 4;  $p < 0,001$ ), что должно учитываться в программах профилактики РЯ и контрлатерального РМЖ.

5. Мутации в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BLM*) являются предсказывающим фактором к системному цитотоксическому лечению: полный патоморфологический регресс (pCR) в группе НРМЖ был выше по сравнению с СРМЖ - 17,8 % против 8,6 % ( $p = 0,04$ ).

6. У больных НРМЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость выше при ассоциации с мутацией *CHEK2* по сравнению с мутациями *BRCA1* 5382insC и *BLM* - 90 % против 84 % и 75 % ( $p = 0,04$ ).

7. При неoadьювантной химиотерапии *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ предсказывающее значение в достижении полного патоморфоло-

гического регресса (pCR) имеет принадлежность к трижды негативному биологическому подтипу ( $p = 0,05$ ).

8. Наличие мутации *BRCA1* 5382insC имеет предсказывающее значение при неоадьювантной химиотерапии ТНPMЖ: частота полного патоморфологического регресса (pCR) в группе с «founder-мутацией» была выше по сравнению с контрольной группой – 26,1 % против 7,8 % ( $p = 0,01$ ). Мутация *BRCA1* 5382insC является маркером более высокой чувствительности ТНPMЖ к антрациклинсодержащей химиотерапии по сравнению с таксансодержащей (pCR = 57,1 % против 9,1 % ( $p = 0,04$ )).

9. У больных люминальным А PMЖ наблюдалась более высокая частота общего объективного ответа (OR) на неоадьювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы в сравнении с цитотоксической терапией – 80 % против 40,6 % ( $p = 0,001$ ). Величина общего объективного ответа (OR) после неоадьювантной химиотерапии была выше в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного PMЖ по сравнению с СPMЖ – 58,8 % против 34 % ( $p = 0,048$ ).

10. Наличие герминальной мутации определяет более благоприятный прогноз при трижды негативном подтипе: показатель 5-летней общей выживаемости равнялся 74 % при НPMЖ против 62 % при СPMЖ ( $p = 0,052$ ).

11. Проведение адьювантной химиотерапии у больных *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированным подтипом ТНPMЖ улучшало показатель 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой без адьювантного лечения – 75 % против 53 % ( $p = 0,04$ ).

12. В группе спорадического ТНPMЖ таксан- и антрациклинсодержащая адьювантная химиотерапия улучшала отдаленные результаты лечения по сравнению со схемой CMF: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 65 %, 62 % против 44 % ( $p = 0,02$ ).

13. У больных спорадическим люминальным А подтипом адьювантная эндокринотерапия была эффективнее химиотерапии: показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 92,6 % против 79 % ( $p = 0,01$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лечения РМЖ, особенно у молодых женщин, необходимо учитывать не только TNM-стадию заболевания, патоморфологические характеристики опухоли, биологический подтип заболевания, но и наличие мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*.

2. Показание к проведению молекулярно-генетического анализа не должно ограничиваться наличием семейного онкологического анамнеза, а выполняться у больных с признаками наследственного РМЖ (молодой возраст, БРМЖ, синдром «РМЖ+РЯ»).

3. У больных с трижды негативным подтипом РМЖ показано проведение молекулярно-генетического анализа мутаций в генах *BRCA1*, *CHEK2* и *BLM*.

4. Результаты анализа мутаций генов *BRCA1*, *CHEK2* и *BLM* должны учитываться для уточнения прогноза РМЖ и предсказания чувствительности опухоли к различным схемам химиотерапии.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

БРМЖ – билатеральный рак молочной железы  
НРМЖ – наследственный рак молочной железы  
ПР – рецепторы прогестерона  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РМЖ – рак молочной железы  
СРМЖ – спорадический рак молочной железы  
ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы  
ЭР – рецепторы эстрогенов  
АС – Doxorubicin, Cyclophosphamide  
ASCO – American Society of Clinical Oncology  
АТ - Doxorubicin, Docetaxel  
BCLC – Breast Cancer Linkage Consortium  
CAF – Cyclophosphamide, Doxorubicin, 5-Fluorouracil  
CMF – Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil  
EC - Epirubicin, Cyclophosphamide  
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group  
ESMO – European Society of Medical Oncology  
FAC – 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide  
FEC - 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide  
NCCN – National Comprehensive Cancer Network  
NGFR – nerve growth factor receptor  
NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
TAC – Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide  
TAC – Docetaxel, Doxorubicin  
pCR – pathological complete response

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божок А.А. Оптимизация лечения раннего и местно-распространенного рака молочной железы: дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – С. 3–170.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М., 2014. – С. 46–142.
3. Добренский М.Н., Добренский А.М. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2006. – № 5 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr\\_v5.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm).
4. Иванова О.С., Сельчук И.Ю., Иванова Л.Ф. и др. Сравнительный анализ морфологических особенностей BRCA1-ассоциированного, семейного (без герминальных мутаций генов BRCA1/2) и спорадического рака молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18. – № 4.
5. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.В., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы // Медицинская генетика. – 2002. – Т.1 – №6. – С. 254-261.
6. Киселев В.И., Муйжнейк Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. – М., 2011. – С. 1–16.
7. Логинова А.Н., Поспелов Н.И., Любченко Л.Н. и др. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственных формах рака молочной железы и яичников в российских семьях // БЭБМ. – 2003. – № 136 (9). – С. 315–317.
8. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – С. 14–140.
9. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекулярная медицина. – 2007. – Т. 1. – № 8.

10. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Ч. I. – СПб., 2011. – С. 199.
11. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Одномоментная пластика молочной железы у больных раком // Материалы Российской научно-практической конференции: новые технологии в онкологической практике. – Барнаул, 2005. – С. 46–47.
12. Пароконная А.А., Лушникова А.А., Любченко Л.Н. и др. Прогноз и течение рака молочной железы на фоне беременности и лактации: вирусно-генетические особенности // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2 (26). – С. 15–20.
13. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. с соавт. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников // XIV-й Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2010. – С. 93–99.
14. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: автореф. ... к.м.н. – М., 2010. – С. 7–20.
15. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах BRCA // Медицинская генетика. – 2005. – № 1. – С. 23–27.
16. Пшениснов К.П., Сажиненко В.В. Реконструкция молочной железы после онкологических операций // Избранные вопросы пластической хирургии. – Т. 1, № 16. – С. 67.
17. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). – Алма-Ата, 2001. – С. 344.
18. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы: пособие для врачей. – СПб., 2009. – С. 3–17.



19. Соболевский В.А., Любченко Л.Н., Стрельцова Ю.А. Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией // РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Медицинская технология. – М., 2010.
20. Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П. с соавт. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. – 2011. – № 3. – С. 22–26.
21. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – № 4 – С. 247–252.
22. Abbott D.W., Freeman M.L., Holt J.T. Double-strand break repair deficiency and radiation sensitivity in BRCA2 mutant cells // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – № 90 (13). – P. 978–985.
23. Adebamowo C.A., Ogundiran T.O., Adenipekun A.A. Waist–hip ratio and breast cancer risk in urbanized Nigerian women // Breast Cancer Res. – 2003. – № 5 (2). – P. 18–24.
24. Agnarsson B., Jonasson J., Bjomdottir I. et al. Inherited BRCA 2 mutation associated with high grade breast cancer // Breast. Cancer Res. Treat. – 1998. – № 47. – P. 121–127.
25. Aida H., Takakuwa K., Nagata H. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1 // Clin. Cancer Res. – 1998. – № 1. – P. 235–240.
26. Alan S. Coates, Marco Coleoni and Aron Goldhirsch. Is Adjuvant Chemotherapy Useful for Women With Luminal A Breast Cancer? // JCO. – 2012. – Apr. 20. – Vol. 30, № 12. – P. 1260–1263.
27. Al-Mulla F., Bland J.M., Serratt D. et al. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the *BRCA1* gene // J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 62, № 4. – P. 350–356.
28. Amir E., Demons M., Freedman O.C., Miller N. et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: pooled analysis of two large prospective studies // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 1007.

29. Amos K.D., Barbara Adamo, Carey K. Anders. Triple-Negative Breast Cancer: An Update on Neoadjuvant Clinical Trials // *Int. J. Breast Cancer*. – 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/385978>.
30. Anders C.A., Winer E.P., Ford J.M. et al. PARP Inhibition: «Targeted» Therapy for Triple Negative Breast Cancer // *Clin Cancer Res*. Author manuscript: available in PMC 2011 October 1. Published in final edited form as: *Clin Cancer Res*. – 2010. – № 16 (19). – P. 4702–4710.
31. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – № 72. – P.1117–1130.
32. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies // *J. Med. Genet.* –2005. – № 42 (7). – P. 602–603.
33. Antoniou A.C., Spurdle A.B., Sinilnikova O.M. et al. Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – № 82 (4). – P. 37–948.
34. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Sep. 10. – № 26(26). – P. 4282-8.
35. Arnes J.B., Brunet J.S, Stefansson I. et al. Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer // *Clin. Cancer Res*. – 2005. – № 11 (11). – P. 4003–11.
36. Arnaudeau C., Lundin C., Helleday T. DNA double-strand breaks associated with replication forks are predominantly repaired by homologous recombination involving an exchange mechanism in mammalian cells // *J. Mol. Biol.* – 2001. – № 307. – P. 1235–1245.

37. Bai B., Yuan Z.Y., Liu D.G., Teng X.Y., Wang S.S. Clinical features and survival analysis of different subtypes of patients with breast cancer brain metastases // *Chin. J. Cancer.* – 2010. – Apr. – № 29(4). – P. 413–439.
38. Banasik M., Komura H., Shimoyama M. et al. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl) transferase // *J. Biol. Chem.* – 1992. – № 267. – P. 1569–1575.
39. Bartsch D.K., Krysewski K., Sina-Frey M. et al. Low frequency of CHEK2 mutations in familial pancreatic cancer // *Fam. Cancer.* – 2006. – № 5. – P. 305–308.
40. Baudi F., Quaresima B., Grandinetti C. Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer // *Hum. Mutat.* – 2001. – № 18. – P. 163–164.
41. Bauer K.R., Brown M., Cress R.D. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry // *Cancer.* – 2007. – № 109 (9). – P. 1721–1728.
42. Bauer K., Parise C., Caggiano V. Use of ER/PR/HER2 subtypes in conjunction with the 2007 St Gallen Consensus Statement for early breast cancer // *BMC Cancer.* – 2010. – № 10. – P. 228.
43. Bergh J., Greil R., Voytko N., Makhson A. et al. Sunitinib (SU) in combination with docetaxel (D) versus D alone for the first-line treatment of advanced breast cancer (ABC) // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1010.
44. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. et al. How basal are triple-negative breast cancers? // *Int. J. Cancer.* – 2008. – № 123. – P. 236–240.
45. Bigenwald R.Z., Warner E., Gunasekara A., Hill K.A. et al. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – № 17. – P. 706–711.
46. Blows F.M., Kristy E., Driver1., Marjanka K. et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short

and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10, 159 Cases from 12 Studies // *Plos. Medicine*. – 2010. – Vol. 7. – Issue 5. – P. 1–12.

47. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S. et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA*. – 2012. – № 307(4). – P. 382–390.

48. Bidard F.C., Conforti R., Boulet T. et al. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers // *Ann. Oncol.* – 2007. – № 18 (7). – P. 1285–1286.

49. Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D. et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase // *Nature*. – 2007. – № 447 (7142). – P. 346.

50. Bryant H.E., Petermann E., Schultz N. et al. PARP is activated at stalled forks to mediate Mrell-dependent replication restart and recombination // *EMBO J.* – 2009. – № 28. – P. 2601–2615.

51. Brekelmans C.T., Tilanus – Linthorst M.M., Seynaeve C. et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – № 43. – P. 867–876.

52. Brodie S.G., Xu X., Qiao W. et al. Multiple genetic changes are associated with mammary tumorigenesis in *Brcal* conditional knockout mice // *Oncogene*. – 2000. – № 20. – P. 7514–7523.

53. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – № 91 (15). – P. 1310–1316.

54. Brekelmans C.T. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2003. – Feb. – № 15 (1). – P. 63–68.

55. Britt A., Ashworth A., Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 907–933.

56. Bhattacharyya A., Ear U.S., Koller B.H. et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for sub nuclear assembly of Rad51 and survival following

treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin // *J. Biol. Chem.* – 2000. – № 275. – P. 23899–23903.

57. Bostwick J. III Plastic and reconstructive breast surgery. – 2002. – Vol. 2. – P. 1606–2000.

58. Buscemi G., Savio G., Zannini L. et al. Chk2 Activation Dependence on Nbs1 after DNA Damage // *Mol. Cell. Biol.* – 2001. – № 21 (15). – P. 5214–5222.

59. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28 (3). – P. 375–379.

60. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E. Response to neoadjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2008. – Vol. 108. – C. 289–296.

61. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 147. – Issue 2. – P. 401–405.

62. Carey L.A., Dess E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor sensitivity of breast cancer subtypes // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – № 13. – P. 2329–2334.

63. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.V., Dressler L.G. et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, № 21. – P. 2492–2502.

64. Carey L., Winer E., Viale G., Cameron D., Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2012. – № 7. – P. 683–692.

65. Carey L., Rugo H., Marcom P. et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – № 30 (21). – P. 2615–2623.

66. Carlson B. Tumor marker: a new standard of breast cancer care// *Biotechnol Healthc.* – 2008. – № 5 (1). – P. 36–41 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: PMID: 22478699 [PubMed – in process].
67. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T. et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // *Cancer.* – 2003. – № 97. – P. 2187–2195.
68. Cazzaniga M., Bonanni B. Prevention of ER-negative breast cancer: where do we stand? // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2012. – № 21 (2). – P. 171–181.
69. Charmley P., Chao A., Concannon A. et al. Haplotyping the human T-cell receptor beta-chain gene complex by use of restriction fragment length polymorphisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – № 87(12). – P. 4823–4827.
70. CHEK2 Breast Cancer Consortium. CHEK2 1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – № 74. – P. 1175–1182.
71. Chen S., Iversen E.S., Friebel T. et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large US sample // *J. Clin Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 863–871.
72. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M. et al. Identification and aryl hydrocarbon receptor // *Cancer Res.* – P. 2523–2533.
73. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer // *J. Med. Genet.* – 2002. – № 39 (8). – P. 608–610.
74. Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadedtzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 26 (1). – P. 20–25.
75. Chrisanthar R., Knappskog S., Lokkevik E., Anker G. et al. CHEK2 mutations affecting kinase activity together with mutations in TP53 indicate a functional pathway associated with resistance to epirubicin in primary breast cancer // *PLoS One.* – 2008. – P. 3062.

76. Choi J., Kim do H., Jung W.H., Koo J.S. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular phenotypes // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2013. – 137 (2). – P. 417–229.
77. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – № 21 (8). – P. 1431–1439.
78. Cleator S., Heller W., Coombes R.C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options // *Lancet Oncol.* – 2007. – № 8 (3). – P. 235–244.
79. Collett K., Stefansson I.M., Eide J. et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – № 14. – P. 1108–1112.
80. Colleoni M., Cole B.F., Viale G. et al. (2010) Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: Results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – № 28. – P. 2966–2973.
81. Coleman K.A., Greenberg R.A. The BRCA1-RAP80 complex regulates DNA repair mechanism utilization by restricting end resection // *J. Biol Chem.* – 2011. – № 286 (15). – P. 13669–13680.
82. Coleman S.R., Saboeiro A.P. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy // *Plast. Recon. Surg.* – 2007. – № 119 (3). – P. 775–785.
83. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Expression of ER, PgR, Her1, Her2 and response: a study of preoperative chemotherapy // *Ann. Oncol.* – 2008. – № 19. – P. 465–472.
84. Comen E., Balistreri L., Gönen M. et al. Discriminatory accuracy and potential clinical utility of genomic profiling for breast cancer risk in BRCA-negative women // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – № 127 (2). – P. 479–487.

85. Comen E.A., Robson M. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in triple-negative breast cancer // *Cancer J.* – 2010. – № 16 (1). – P. 48–52.
86. Clergue O., Jones N., Sévenet N., Quenel-Tueux N., Debled M. Should knowledge of BRCA1 status impact the choice of chemotherapy in metastatic breast cancer: A review // *Bulletin du Cancer.* – 2015. – Vol. 102 – Issue 3. – P. 245–255.
87. Cybulski C., Górski B., Huzarski T. et al. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – № 75 (6). – P. 1131–1135.
88. Crown J., Dieras V., Staroslawska E., Yardley D.A., Davidson N., Bachelot T.D., Tassell V.R., Huang X., Kern K.A., Romieu G. Phase III trial of sunitinib (SU) in combination with capecitabine (C) versus C in previously treated advanced breast cancer (ABC) // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1011.
89. Crum C.P., Drapkin R., Miron A. et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis // *Curr. Opin. Obstet Gynecol.* – 2007. – № 19 (1). – P. 3–9.
90. Curtin N.J. PARP inhibitors for cancer therapy // *Exp. Rev. Mol. Med.* – 2005. – № 7. – P. 1–20.
91. Daly M.B., Axilbund J.E., Buys S. et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. National Comprehensive Cancer Network // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2010. – № 8 (5). – P. 562–594.
92. Daniel P. Silver, Andrea L. Richardson, Aron C. Eklund et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatinin Triple-Negative Breast Cancer // *J. Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1145–1153.
93. De Jong M.M., Nolte I., Te Meerman G. et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility // *J. Med Genet.* – 2002. – № 39(4). – P. 225–242.
94. Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Litvyakov N.V. et al. TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2009. – № 192. – P. 93–95.



95. Ding S.L., Yu J.C., Chen S.T. et al. Genetic variants of BLM interact with RAD51 to increase breast cancer susceptibility // *Carcinogenesis*. – 2009. – № 30(1). – P. 43–9.
96. Domchek S.M., Friebel T.M., Neuhausen S.L. et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2006. – № 7. – P. 223–229.
97. Dontu G., El – Ashry D., Wisha M.S. Breast cancer/stem progenitor cells and estrogen receptor // *Trends Endocrinol Metabs.* – № 15. – P. 193–197.
98. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – № 13 (15). – P. 4429–4439.
99. Delaloge S., Marsiglia H. Genetic bases of the radiosensitivity of breast cancer // *Cancer Radiother.* – 2005. – Vol. 9. – Issue 2. – P. 77–86.
100. Delaloge S., Pélissier P., Kloos I. et al. BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts // *Ann. Oncol.* – 2002. – № 13 (5). – P. 34.
101. Dent R., Hanna W. M., Trudeau M., Rawlinson E. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 115. – № 2. – P. 423–428.
102. Dent R., Lindeman G.J., Demons M. et al. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1018.
103. Drew Y., Plummer R. The emerging potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of breast cancer // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – № 22. – P. 67–71.

104. Easton D.F., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* – 2012. – № 44(3). – P. 312–318.
105. Egawa C., Miyoshi Y., Takamura Y. et al. Decreased expression of BRCA2 mRNA predicts favorable response to docetaxel in breast cancer // *Int. J. Cancer.* – 2001. – № 95. – P. 255–9.
106. Egawa C., Motomura K., Miyoshi Y. et al. Increased expression of BRCA1 mRNA predicts favorable response to anthracycline-containing chemotherapy in breast cancers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2003. – № 78. – P. 45–50.
107. Eiermann W., Bergh J., Linderholm B.K. et al. Triple negative breast cancer: proposals for a pragmatic definition and implications for patient management and trial design // *Breast.* – 2012. – № 21 (1). – P. 20–26.
108. Emery J., Barlow-Stewart K., Metcalfe S.A. et al. There's cancer in the family // *Aust. Fam. Physician.* – 2009. – № 38 (4). – P. 194-8.
109. ESMO. Guidelines Working Group // *Ann. Oncol.* – 2010. – № 21 (5). – P. 20–22.
110. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann. Oncol.* – 2007. – №18 (6). – P. 93–8.
111. Fatemi El. H., Chahbouni S., Jayi S., Moumna K. et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco // *Diagn Pathol.* – 2012. – № 7. – P. 170.
112. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005. – № 434 (7035). – P. 917–921.
113. Fasano J., Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development // *Ann. of Oncology.* – 2009. – № 20. – P. 609–614.

114. Finn R.S., Bengala C., Ibrahim N. et al. Dasatinib as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study // Clin. Cancer Res. – 2011. – № 17 (21). – P. 6905–6913.
115. Feng Zhang., Jianglin Ma., Jiaxue Wu. et al. PALB2 Links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-Damage Response // Curr. Biol. – 2009. – Vol. 19. – Issue 6. – P. 524–529.
116. Fedier A., Steiner R.A., Schwarz V.A. et al. The effect of loss of BRCA on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells // Int. J. Oncol. – 2003. – № 22. – P. 1169–1173.
117. Finn R.S., Dering J., Ginther C. et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/«triple-negative» breast cancer cell lines growing in vitro // Breast. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 105 (3). – P. 319–326.
118. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // Engl. J. Med. – 2009. – № 361 (2). – P. 123–134.
119. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // Am. J. Hum Genet. – 1998. – № 62 (3). – P. 676–689.
120. Fourquet A., Stoppa-Lyonnet D., Kirova Y.M. et al. Familial breast cancer Clinical Response to Induction to chemotherapy or radiotherapy Related to BRCA1\2 Mutations Status // Am. J. Clin. Oncol. – 2009. – № 32. – P. 127–131.
121. Freneaux P., Stoppa-Lyonnet D., Mouret E. et al. Low expression of bcl-2 in BRCA1-associated breast cancers // Br. J. Cancer. – 2000. – № 83. – P. 1318–1322.
122. Friebel T.M., Domchek S.M., Neuhausen S.L. et al. Bilateral Prophylactic Oophorectomy and Bilateral Prophylactic Mastectomy in a Prospective Cohort of Unaffected BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // Clinical Breast Cancer. – Vol. 7, № 11. – P. 875–882.

123. Frost M.H., Slezak J.M., Tran N.V. et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: The significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – № 23. – P. 7849–7856.

124. Foulkes W.D., Narod S.A., Swenerton K. et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – № 95 (21). – P. 1640.

125. Foulkes W.D., Stefanson I.M., Chappuis P.O. et al. Germinale BRCA1 mutations and basalepithelial phenotype in breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – № 95. – P. 1482–1485.

126. Ge Q.D., Lv N., Kong Y.N., Xie X.H. et al. Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – № 13 (10). – P. 5081–5086.

127. Geiger A.M., West C.N., Nekhlyudov L. et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 1350–1356.

128. Gerson R., Alban F., Villalobos A., Serrano A. Recurrence and survival rate among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype // *Gac. Med. Mex.* – 2008. – Vol. 144, № 1. – P. 27–34.

129. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // *Ann. Oncol.* – 2013. – 24 (9): 2206–2223.

130. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // *Lancet. Oncol.* – 2011. – № 12 (9). – P. 852–856.

131. 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. – 2003. – № 97. – P. 527–536.

132. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A.S., Gelber R. D. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 // Ann. Oncol. – 2011. – № 22 (8). – P. 1736–1747.

133. Gorski B., Menkiszak J., Gronwald J. A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breast cancer // J. Med. Genet. – 2004. – № 41 (12). – P. 130.

134. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // J. Clin. Oncol. – 2009. – № 27. – P. 1–6.

135. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C. et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – № 27. – P. 4966–4972.

136. Graves K.D., Peshkin B.N., Halbert C.H. et al: Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors// Breast. Cancer Res. Treat. –2007. – № 104. – P. 321–329.

137. Grown J. Docetaxel: overview of an active drug for breast cancer // Oncologist. – 2001. – № 6 (13). – P. 1–4.

138. Gudmundsdottir K., Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability // Oncogene. – 2006. – № 25. – P. 5864–5874.

139. Haffty B.G., Silber A., Matloff E. Racial differences in the incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of early onset breast cancer patients: African American compared to white women. J Med Genet. 200 Recent changes in breast cancer incidence and risk factor prevalence in San Francisco Bay area and California women: 1988 to 2004 receptor activity // Oncogene. – № 20. – P. 77–87.

140. Haffty B. G., Yang Q., Reiss M., Kearney T. et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 5652–5657.

141. Han S.A., Park S.K., Ahn S.H. et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study: protocols and interim report // Clin. Oncol (RCollRadiol). – 2011. – № 23 (7). – P. 434–441.
142. Hayes D.F., Thor A.D., Dressler L.G. et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Investigators // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357 (15). – P. 1496–1506.
143. Hicks D.G., Yoder B.Y., Short S. Loss of Breast Cancer Metastasis Suppressor 1 Protein Expression Predicts Reduced Disease-Free Survival in Some Breast Cancer Patients // Clin. Cancer Res. – 2006. – № 12 (22). – P. 6702–6708.
144. Hines S.L., Vallow L.A., Tan. W.W., McNeil R. B. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triplenegative breast cancer // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1561–1565.
145. Huang F., Kushner Y.B., Langleben A., Foulkes W.D. Medscape: Eleven years disease-free: role of chemotherapy in metastatic BRCA2-related breast cancer // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2009. – № 6. – P. 488–492.
146. Hubert A., Mali B., Hamburger T., Rottenberg Y., Uziely B. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer // Familial Cancer. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 173–177.
147. Huober J., von Minckwitz G., Denkert C. et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study // Breast. Cancer Res. Treat. – 2010. – № 124. – P. 133–140.
148. Hemminki K., Müller-Myhsok B., Lichtner P. et al. Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients // Int. J. Cancer. – 2010. – № 126. – P. 2858–2862.
149. Hedenfalk I., Duggan D., Chen Y. et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – № 344. – P. 539–548.

150. Heitz F., Rochon J., Harter P. et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival // *Ann. Oncol.* – 2011. – № 22 (7). – P. 1571–1581.
151. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – № 21. – P. 976–83.
152. Herrinton L.J., Barlow W.E., Yu O. et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – № 23. – P. 4275–4286.
153. Hiller D.J., Chu Q.D. Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer // *Int. J. Breast. Cancer.* – 2012. – P. 829315.
154. Honrado E., Benítez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications // *Modern Pathology.* – 2005. – № 18. – P. 1305–1320.
155. Howard-McNatt M., Schroll R.W., Hurt G.J. et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients who test negative for BRCA mutations // *The American Journal of Surgery.* – 2011. – Vol. 202, № 3. – P. 298–302.
156. Hudis C. The best use of adjuvant chemotherapy: new drugs and new use of «old» drugs // *Breast.* – 2005. – № 14(6). – P. 570–575.
157. Hughe D., Ginolthac S., Coupret A. Common BRCA2 variants and modification of breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – № 14 (1). – P. 265–7.
158. Hoadley K.A., Weigman V.J., Fan C. et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype // *BMC Genomics.* – 2007. – № 8. – P. 258.
159. Huang F., Reeves K., Han X. et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection // *Cancer Res.* – 2007. – № 67 (5). – P. 2226–2238.

160. Hughes-Davies L., Huntsman D., Ruas M. et al. EMSY links the BRCA2 path way to sporadic breast and ovarian cancer // *Cell*. – 2003. – № 115. – P. 523–535.
161. Imyanitov E.N., Byrski T. Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update // *Hered. Cancer. Clin. Pract.* – 2013. – № 11(1). – P. 2. doi: 10.1186/1897-4287-11-2.
162. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2011. – № 9 (1). – P. 5.
163. Jazaeri A.A., Yee C.J., Sotiriou C. et al. Gene expression profiles of BRCA1-linked, BRCA2-linked, and sporadic ovarian cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – № 94 (13). – P. 990–1000.
164. Johansson O., Bendahl O. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA 1 or BRCA 2 mutations or unknown susceptibilit genes // *Cancer*. – 1998. – № 83. – P. 310–319.
165. Isakoff S.J., Leong C., Vidnovic N. et al. p53/p73 expression mediates cisplatin sensitivity in a subset of triple negative primary breast cancer: implication for new clinical trial // *JCO*. – 2007. – № 25. – P. 10522.
166. Isakoff S.J., Overmoyer B., Tung N.M., Gelman R.S. et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1019.
167. Jakubowska A., Jaworska K., Cybulski C. Do BRCA1 modifiers also affect the risk of breast cancer in non-carriers? IHCC-Breast Cancer Study Group // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – № 45 (5). – P. 837–842.
168. Jagtap P., Szabo C. Poly (ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2005. – № 4. – P. 421–440.
169. John E.M., Hopper J.L., Beck J.C. et al. The Breast Cancer Family Registry: an infrastructure for cooperative multinational, interdisciplinary and translational studies of the genetic epidemiology of breast cancer // *Breast. Cancer Res.* – 2004. – № 6 (4). – P. 375–389.



170. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – № 3 (6). – P. 415–428.
171. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // *Science.* – 2009. – P. 324.
172. Jones R.L., Walsh G., Ashley S. et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2009. – № 100 (2). – P. 305–310.
173. Jinno H., Matsuda S., Hayashida T., Takahashi M. et al. Differential Pathological Response to Preoperative Chemotherapy across Breast Cancer Intrinsic Subtypes // *Chemotherapy.* – 2012. – № 58 (5). – P. 364–370.
174. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations // *J. Med. Genet.* – 2007. – № 44. – P. 467–471.
175. Kadouri L., Ayala H., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations // *J. Med. Genet.* – 2007. – № 44. – P. 467–471.
176. Kaelin WG. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – № 5. – P. 689–698.
177. Kennedy D.F., Quinn J.E., Mullan P.B. The Role of BRCA1 in the Cellular Response to Chemotherapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – № 96. – P. 1659–1668.
178. Kirchhoff T., Kauff N.D., Mitra N. et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – № 10. – P. 2918–2921.
179. Kirova Y., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A. et al. Risk of breast recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – № 41. – P. 2304–2311.
180. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M. et al. 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). – P. 1331–1337.

181. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 1609–1615.
182. Kilpivaara O., Bartkova J., Eerola H., Syrjäkoski K. Correlation of CHEK2 protein expression and c.1100delC mutation status with tumor characteristics among unselected breast cancer patients // *Inter. J. of Cancer.* – Vol. 113, № 4. – P. 575–580.
183. Keleher A.J., Theriault R.L., Gwyn K.M. et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent of pregnancy // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194, №1. – P. 54-64.
184. Keen J.C., Yan L., Mack K.M. et al. A novel histone deacetylase inhibitor, scriptaid, enhances expression of functional estrogen receptor alpha (ER) in ER negative human breast cancer cells in combination with 5-aza 2'-deoxycytidine // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2003. – № 81 (3). – P. 177–186.
185. Keegan T., Chang E.T., John M.E. et al. Recent changes in breast cancer incidence and risk factor prevalence in San Francisco Bay area and California women: 1988 to 2004 // *Breast Cancer Res.* – 2007. – № 9 (5). – P. 133–137.
186. Kim J.Y., Chang S.K., Park H., Lee B.M., Shin H.S. Treatment outcome in patients with triple negative early stage breast cancers compared with other molecular subtypes // *J. Radiat. Oncol.* – 2012. – № 30 (3). – P. 124–131.
187. Kim M.Y., Zhang T., Kraus L. et al. Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP-1: PAR laying NAD into a nuclear signal // *Gen. Dev.* – 2005. – № 19. – P. 1951–1967.
188. Kopetz S., Mita M.M., Mok I. et al. First in human phase I study of BSI-201, a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in subject with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 26 (15). – P. 172.
189. Kontos M., Fentiman I.S. Perioperative endocrine status and prognosis in early breast cancer // *Breast J.* – 2006. – № 12 (6). – P. 518–525.

190. Kronn D., Oddoux C., Phillips J. et al. Prevalence of Canavan disease heterozygotes in the New York metropolitan Ashkenazi Jewish population // *Am. J. Hum. Genet.* –1995. – № 57 (5). – P. 1250–1252.
191. Korsching E., Packeisen J., Agelopoulos K. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis // *Lab. Invest.* –2002. – № 82 (11). – P. 1525–1533.
192. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C. et al. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 351. – P. 427–437.
193. Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas // *Breast. Cancer Res.* – 2007. – № 9 (5). – P. 65.
194. Kriege M., Seynaeve C., Meijers – Heijboer H., Collee J.M. et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 3764–3771.
195. Kriege M., Jager A., Hooning M.J., Huijskens E. et al. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Cancer.* – 2011. – № 118 (4). –P. 899–907.
196. Krug D. Prognostic factors for locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy. Results of a combined analysis from NSABP B-18 and B-27 Strahlenther. – 2013. – № 189 (7). – P. 594–595.
197. Kurian A.W., Fish K., Shema S.J. et al. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups // *Breast. Cancer Res.* – 2010. – № 12. – P. 99.
198. Laakso M., Loman N., Borg A., Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors // *Mod. Pathol.* – 2005. – № 18(10). – P. 1321–1328.

199. Lacroix M., Leclercq G. The «portrait» of hereditary breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – № 89 (3). – P. 297–304.
200. Lakbani S., Sloane J., Gusterson B. et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1999. – № 90. – P. 1138–1145.
201. Lakhani S.R., Reis-Filho J.S., Fulford L. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – № 11 (14). – P. 5175–5180.
202. Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y.J. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway // *Oncogene.* – 2001. – № 20. – P. 6597–6606.
203. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) *Lancet* // *Eur. Radiol.* – 2005. – № 365. – P. 1769–1778.
204. Di Leo A., Isola J., Piette F. et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy // *Proceedings of the 31st CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium.* – San Antonio, 2008. – P. 705.
205. Levy-Lahad E., Lahad A., Eisenberg S. A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2001. – № 98 (6). – P. 3232–3236.
206. Li S. H., Sjolund A., Harris L. DNA Repair and Personalized Breast Cancer Therapy // *Environ Mol. Mutagen.* – 2010. – № 51 (8–9). – P. 897–908.
207. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triplenegative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 26. – P. 1275–1281.

208. Leong C.O., Vidnovic N., De Toungh M.P. et al. The p63\p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancer // J. Clin. Invest. – 2007. – № 117. – P. 1370–1380.

209. Liedtke C., Broglio K., Moulder S., Hsu L. et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – № 20. – P. 1953–1958.

210. Liede A., Karlan B.Y., Narod S.A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2 // J. Clin. Oncol. – 2004. – № 22. – P. 735–742.

211. Lindström L., Howell S., Åström G. et al. Controversies in the management of metastatic breast cancer: biologic evaluation of breast cancer – should metastases be biopsied? // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 7.

212. Liu X., Shi Y., Maag D.X. et al. Iniparib nonselectively modifies cysteine-containing proteins in tumor cells and is not a Bona Fide PARP inhibitor // Clin. Cancer Res. – 2012. – № 18 (2). – P. 510–523.

213. Lin N.U., Claus E., Sohl J., Razzak A.R. et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases // Cancer. – 2008. – № 15. – № 113 (10). – P. 2638–2645.

214. Lacevic M., Minton S.E., Schmitt M.L. et al. Phase II trial of the HDAC inhibitor, vorinostat, in combination with tamoxifen for patients with advanced breast cancer who have failed prior antihormonal therapy // Breast. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 106 (1). – P. 117.

215. Liedtke C., Ludwig Kiesel L. Current Issues of Targeted Therapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // Breast. Care (Basel). – 2011. – № 6 (3). – P. 234–239.

216. Liedtke C., Bernemann C., Kiesel L., Rody A. Genomic Profiling in Triple-Negative Breast Cancer // Breast. Care (Basel). – 2013. – № 8 (6). – P. 408–413.

217. Linderholm B.K., Hellborg H., Johansson U., Elmberger G. et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival

times for patients with primary operable triple-negative breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2009. – № 20. – P. 1639–1646.

218. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma // *Mod. Pathol.* – 2006. – № 19 (2). – P. 264–271.

219. Loibl S., Mueller B., Von Minckwitz G. PARP expression in early breast cancer and its predictive value for response to neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 105–111.

220. Lu R., Serrero G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells // *J. Cell. Physiol.* – 1999. – №179 (3). – P. 297–304.

221. Lynch H.T., Chapelle A., Hampel H. et al. American founder mutation for Lynch syndrome. Prevalence estimates and implications // *Cancer.* – 2006. – № 106(2). – P. 448–452.

222. Melichar B., Fridrichová P., Lukesová S. et al. Pathological complete response after primary chemotherapy in a mother and daughter with hereditary breast carcinoma: two case reports // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2008. – № 29. – P. 188–190.

223. McInerney N.M., Miller N., Rowan A. et al. Evaluation of variants in the CHEK2, BRIP1 and PALB2 genes in an Irish breast cancer cohort // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – № 121 (1). – P. 203–210.

224. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* – 2010. – № 42. – P. 410–414.

225. Meindl A., Ditsch N., Kast K. et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts // *Dtsch Arztebl Int.* – 2011. – № 108 (19). – P. 323–330.

226. Monterio A.N., August A., Hanutusa H. Evidence for a transcriptional function of BRCA C-terminal regional // *Prot. Nac. Akad. Sci. USA.* – 1996. – № 93. – P. 13595–13599.

227. Millot G., Carvalho M., Caputo S. et al. A Guide for Functional Analysis of *BRCA1* Variants of Uncertain Significance (VUS) // *Human Mutation*. – 2012. – Vol. 33. – Issue 11. – P. 1526–1537.

228. Maksimenko J., Irmejs A., Nakazawa-Miklasevica M. et al. Prognostic role of *BRCA1* mutation in patients with triple-negative breast cancer // *Oncol. Lett.* – 2014. – № 7 (1). – P. 278–284.

229. Metcalfe K., Lubinski J., Ghadirian P. et al. Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group // *JCO*. – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1093–1097.

230. Martin M., Romero A., Lopez G.A. Molecular and genomic predictors of response to single-agent doxorubicin (ADR) versus single-agent docetaxel (DOC) in primary breast cancer (PBC) // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 502.

231. Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes // *JCO*. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 1796–1804.

232. Minckwitz G., Untch M., Nuesch E. et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2011. – № 125. – P. 145–149.

233. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y. et al. High sensitivity of *BRCA1*-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – № 197. – P. 91–94.

234. Moyano J.V., Evans J.R., Chen F. et al. AlfaB-crystallin is novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer // *J. Clin. Invest.* – 2006. – № 116 (1). – P. 261–270.

235. Taghian A.G., Katz A.M., Niemierko A. et al. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy // *JCO*. – 2008. – Vol. 26, № 14. – P. 2373–2378.

236. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2004. – № 10 (16). – P. 5367–5374.
237. Nadeau G., Boufaed N., Moisan A. et al. BRCA1 can stimulate gene transcription by a unique mechanism // EMBO Reports. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 260–265.
238. Neuhausen S.L., Mazoyer S., Friedman L. et al. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutations in 61 families: results of an international study // Am. J. Hum. Genet. Berman. – 1996. – № 58 (2). – P. 271–280.
239. Niwińska A., Murawska M., Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT) // Ann. Oncol. – 2010. – № 21 (5). – P. 942–948.
240. Oei S.L., Keil C., Ziegler M. Poly ADP-ribosylation and genomic stability // Biochem. Cell. Biol. – 2005. – № 83 (3). – P. 263–269.
241. Oei S.L., Herzog H., Hirschkauffmann M. et al. Transcriptional regulation and autoregulation of the human gene for ADP-ribosyltransferase // Mol. Cell. Biochem. – 1994. – № 138. – P. 99–104.
242. Offit K., Pierce H., Kirchhoff T. et al. Frequency of CHEK2 1100delC in New York breast cancer cases and controls // BMC Med. Genet. – 2003. – № 4. – P. 1.
243. Ordway J.M., Budiman M.A., Korshunova Y. Identification of Novel High-Frequency DNA Methylation Changes in Breast Cancer // PLoS ONE. – 2007. – № 2 (12). – P. 1314.
244. O'Shaughnessy J., Miles D., Gray R.J. et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 1005.
245. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin



(G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial // ASCO Meet. Abstr. – 2009. – № 27. – P. 3.

246. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 364 (3). – P. 205–214.

247. O'Shaughnessy J., Romieu G., Diéras V. et al. Meta-analysis of patients with triple-negative breast cancer (TNBC) from three randomized trials of first-line bevacizumab (BV) and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer (MBC) // Cancer Res. – 2010. – № 70. – P. 452.

248. O'Shaughnessy J., Weckstein D.J., Vukelja S.J. et al. Preliminary results of randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer // Breast. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 106 (1). – P. 32.

249. Ozols R.F. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer // Semin. Oncol. – 2000. – № 27. – P. 3–7.

250. Palma J.P., Wang Y.C., Donawho C.K. et al. ABT-888 confers broad in vivo activity in combination with temozolomide in diverse tumors // Clin. Cancer Res. – 2009. – № 15 (23). – P. 7277–7290.

251. Palli D., Falchetti M., Masala G. et al. Association between the BRCA2 N372H variant and male breast cancer risk: a population-based case-control study in Tuscany // BMC Cancer. Central Italy. – 2008. – № 7. – P. 170.

252. Patterson-Fortin J., Shao G., Bretscher H., Messick T.E., Greenberg R.A. Differential regulation of JAMM domain deubiquitinating enzyme activity within the RAP80 complex // J. Biol. Chem. – 2010. – № 285 (40). – P. 30971–30981.

253. Peelen T., van Viet M., Petrij-Bosch A. et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – № 60. – P. 1041–1049.

254. Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M., Easton D.F. et al. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk // PLoS Genet. – 2007. – № 3. – P. 42.
255. Paranjape T., Heneghan H., Lindner R. et al. A 3'-untranslated region KRAS variant and triple-negative breast cancer: a case-control and genetic analysis // Lancet Oncology. – 2011. – № 12 (4). – P. 377–386.
256. Petit T., Wilt M., Rodier J. et al. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? [2007 ASCO Annual Meeting Proceedings] // J. Clin. Oncol. – 2007. – № 25. – P. 580.
257. Pfeifer W., Sokolenko A.P., Potapova O.N. et al. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers // Breast Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 148. – Issue 3. – P. 675–683.
258. Piccart M.J., Bertelsen K., James K., Cassidy J. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – № 92. – P. 699–708.
259. Pilarski R., Patel D.A., Weitzel J. et al. The KRAS-Variant Is Associated with Risk of Developing Double Primary Breast and Ovarian Cancer // PLoS One. – 2012. – № 7 (5).
260. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000. – № 406 (6797). – P. 747–752.
261. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2006. – № 24. – P. 2437–2443.
262. Pontier S. M., Muller W.J. Integrins in mammary-stem-cell biology and breast-cancer progression – a role in cancer stem cells? // J. Cell. Sci. – 2009. – № 122 (2). – P. 207–214.

263. Parise C.A., Bauer K.R., Brown M.M., Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004 // *Breast J.* – 2009. – № 15 (6). – P. 593–602.
264. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A. et al. Genotype-phenotype correlations among *BRCA1* 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Medical Genetics.* – 2011. – № 12. – P. 147.
265. Pritchard K.I., Thomssen C., Pierga J.Y. et al. Final overall survival results, including analysis of patients with triple-negative disease and aged  $\geq 70$  years, from the Athena study evaluating first-line bevacizumab-containing therapy for locally recurrent/metastatic breast cancer // *Cancer Res.* – 2010. – № 70. – P. 236.
266. Quinn J.E., Kennedy R.D., Mullan P.B. et al. *BRCA1* acts as a differential modulator of sensitivity to chemotherapeutic agents // *Clin Cancer Res.* – 2003. – P. 636221–636228.
267. Rahman N., Seal S., Thompson D., Kelly P. et al. *PALB2*, which encodes a *BRCA2*-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* – 2007. – № 39. – P. 165–167.
268. Rakha E.A., Ellis I.O., Reis-Filho J.S. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) // *Mod Pathol.* – 2008. – № 21 (8). – P. 1060–1061.
269. Rajaratnam R., Belmont T., Lim K. et al. Operation Innovation: A New Level of Care and Service for Breast Cancer Screening, Detection, and Treatment // *Perm J.* – 2006. – № 10 (2). – P. 17–26.
270. Robertson L., Hanson H., Seal S. et al., *BRCA1* testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years // *Br. J. Cancer.* – 2012. – № 106 (6). – P. 1234–1238.
271. Robson M.E., Chappuis P.O., Satagopan J. et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on *BRCA1/BRCA2* mutation

status and administration of adjuvant treatment // *Breast Cancer Res.* – 2004. – № 6 (1). – P. 8–17.

272. Rodier F., Campisi J., Bhaumic D. Two faces of p53: aging and tumor suppression // *Nucleic. Acid. Res.* – 2007. – № 35. – P. 7475–84.

273. Ratner E., Lu L., Boeke M. et al. A KRAS-variant in Ovarian Cancer Acts as a Genetic Marker of Cancer Risk // *Cancer Research.* – 2010. – № 15. – P. 6509–6515.

274. Rocca A., Viale G., Gelber R. et al. Pathologic complete remission rate after cisplatin based primary chemotherapy in breast cancer correlate with p63 expression // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2008. – № 61. – P. 965–971.

275. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin Cancer Res.* – 2005. – №11 (16). – P. 5678–5685.

276. Rennert G., Bisland-Naggan S., Barnett-Griness O., Bar-Joseph N. Clinical Outcomes of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 357. – P. 115–123.

277. Robson M.E., Chappuis P.O., Satagopan J., Wong N. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment // *Breast Cancer Res.* – 2004. – № 6. – P. 8–17.

278. Robson M., Levin D., Federici M., Satagopan J. et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations // *J Natl Cancer Inst.* -1999.- Dec. 15.- № 91(24). – P. 2112-7.

279. Rodgers M., Soares M, Epstein D., Yang H., Fox D., Eastwood A. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer // *Health Technol Assess.* – 2011. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 1–12.

280. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – № 22. – P.1055–1062.

281. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – № 101. – P. 80–87.

282. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – P. 1616–1622.

283. Reynolds C., Davidson J.A., Lindor N.M. et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – № 18 (11). – P. 3102–3109.

284. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario // *J. Nat. Cancer Inst. Canada.* – 2006. – № 98 (23). – P. 1694–1706.

285. Shakleton M., Valliant F., Simpson K.J. et al. Generation of functional mammary gland from a single stem cell // *Nature.* – 2005. – № 439. – P. 84–89.

286. Sharon B. Cantor, Shawna Guillemette. Hereditary Breast Cancer and BRCA1-Associated FANCI/BACH1/BRIP1: Future Perspective // *Future Oncology.* – 2011. – № 7 (2). – P. 253–261.

287. Schrading S., Kuhl C.K. Mammographic, US and MR imaging phenotypes of familial breast cancer // *Radiology.* – 2008. – № 246. – P. 58–70.

288. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer. International Journal of Cancer.* – 2012. – Vol. 130, № 12. – P. 2867–2873.

289. Struwing J.P., Brody L.C., Erdos M.R. et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – № 57 (1). – P. 1–7.

290. Szabo C.I., King M.C. Population genetics of BRCA1 and BRCA2 // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – № 60 (5). – P. 1013–1020.

291. Suhasini A.N., Brosh R.M. Fanconi anemia and Bloom's syndrome cross-talk through FANGJ – BLM helicase interaction // *Trends Genet.* – 2012. – № 28 (1). – P. 7–13.
292. Sabnis G.J Gedia L.K., Njar VCO et al. HDAC inhibitors sensitize ER negative breast cancer cells to Ais // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2007. – № 106 (1). – P. 117.
293. Sakai W., Swisher E.M., Karlan B.Y. et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers // *Nature.* – 2008. – № 451. – P. 1116–1120.
294. Sikov W.M., Perou C.M., Golsham M. et al. Randomized phase II trial of adding carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 15.
295. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 1145–1153.
296. Smid M., Wang Y., Zhang Y. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse // *Cancer Res.* – 2008. – № 68 (9). – P. 3108–3114.
297. Sparano J.A., Gray R., Goldstein L.J. et al. GRB7 dependent pathways are potential therapeutic targets in triple negative breast cancer // *Cancer Res.* – 2009. – № 69. – P. 70.
298. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M., Korn E.L., Long P.M. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – Sep. 2, № 100 (18). – P. 10393–10398.
299. Salhab M., Bismohun S., Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying brca1/2mutations with a focus on prophylactic surgery // *BMC Womens Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 10–28.
300. Silverman D.T., Schiffman M., Everhart J., et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and family history of cancer as risk factors for pancreatic cancer // *Br. J. Cancer.* – 1999. – № 80. – P. 1830–1837.

301. Sioshansi S., Ehdaivand S., Cramer C. et al. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy // *Cancer*. – 2012. – № 118 (16). – P. 3893–3898.
302. Science Daily. BRCA2 mutations associated with improved survival for ovarian cancer // Retrieved. – 2012. – № 2.
303. Schwartz M.D., Lerman C., Brogan B. et al: Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – № 22. – P. 1823–1829.
304. Schreiber V., Dantzer F., Ame J.C., de Murcia G. Poly (ADP-ribose): novel functions for an old molecule // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2006. – № 7 (7). – P. 517–528.
305. Spurdle A.B., Hopper J.L., Chen X. et al. The BRCA2 372 HH-genotype is associated with risk of breast cancer in Australian women under age 60 years // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* – 2002. – № 11. – P. 413–6.
306. Simbulan-Rosenthal C.M., Haddad B.R., Rosenthal D.S. et al. Chromosomal aberrations in PARP(–/–) mice: Genome stabilization in immortalized cells by reintroduction of poly(ADP-ribose) polymerase cDNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – № 96. – P. 13191–13196.
307. Siziopikou K.P., Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies // *Breast.* – 2007. – № 16 (1). – P. 104–7.
308. Siziopikou K.P., Ariga R., Prousaloglou K.E. et al. The challenging estrogen receptor-negative/progesterone receptor-negative/HER-2-negative patient: a promising candidate for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? // *Breast J.* – 2006. – № 12 (4). – P. 360–362.
309. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – № 100. – P. 8418–23.

310. Southey M.C., Tesoriero A.A., Andersen C.R. et al. BRCA1 mutations and other sequence variants in a population-based sample of Australian women with breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 1999. – № 79 (1). – P. 34–39.

311. Snoj M., Arnez Z.M., Sadikov A. et al. Reconstruction following mastectomy for invasive breast cancer by free flaps from the abdomen is oncologically safe // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33, № 5. – P. 541–545.

312. Sueta A., Ito H., Islam T., Hosono S. et al. Differential impact of body mass index and its change on the risk of breast cancer by molecular subtype: A case-control study in Japanese women // *Springerplus.* – 2012. – № 1 (1). – P. 39.

313. El-Tamer M., Russo D., Troxel A., Bernardino L.P. et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – № 11 (2). – P. 157–64.

314. Tangutoori S., Baldwin P., Sridhar S. PARP inhibitors: A new era of targeted therapy // *Maturitas.* – 2015. – № 81 (1). – P. 5–9.

315. Tilanus-Linthorst M.M., Kriege M., Boetes C. et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy // *Eur. J. Cancer.* – 2005. – № 41. – P. 1610–1617.

316. Thompson D., Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in *BRCA1* cancer risks by mutation position // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 329–336.

317. Tentori L., Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy // *Pharmacol Res.* – 2005. – № 52 (1). – P. 25–33.

318. Turner N.C., Reis-Filho J.S., Russell A.M., Springall R.J. et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer // *Oncogene.* – 2007. – № 26. – P. 2126–2132.

319. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers // *Nat Rev Cancer.* – 2004. – № 4. – P. 814–819.

320. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and



advanced breast cancer: a proof-of-concept trial // Lancet. – 2010. – № 376. – P. 235–244.

321. Thorlacius S., Sigurdsson S., Bjarnadottir H. et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population // Am J. Hum Genet. – 1997. – № 60 (5). – P. 1079–1084.

322. Tai Y.C., Domchek S., Parmigiani G. et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // J. Natl Cancer Inst. – 2007. – Vol. 5, № 99 (23). – P. 1811–1814.

323. Tang H., Coram M., Wang P. et al. Reconstructing Genetic Ancestry Blocks in Admixed Individuals // Am J. Hum Genet. – 2006. – № 79 (1). – P. 1–12.

324. Taniguchi T., Tischkowitz M., Ameziane N. et al. Disruption of the Fanconi anemia – BRCA pathway in cisplatin sensitive ovarian tumors // Nat. Med. – 2003. – № 9. – P. 568–574.

325. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells // Br. J. Cancer. – 2003. – № 88. – P. 1285–1291.

326. The CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2 1100delC and Susceptibility to Breast Cancer: A Collaborative Analysis Involving 10,860 Breast Cancer Cases and 9,065 Controls from 10 Studies // Am J. Hum Genet. – 2004. – № 74(6). – P. 1175–1182.

327. Tercyak K., Peshkin B.N., Brogan B.M. et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing // J. Clin Oncol. – 2007. – № 25. – P. 285–291.

328. Turner N., Tutt A. Platinum chemotherapy for *BRCA1*-related breast cancer: do we need more evidence? // Breast Cancer Res. – 2012. – № 14 (6). – P. 115.

329. Tilanus-Linthorst M.M., Alves C., Seynaeve C. et al. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer // Br. J. Surg. – 2006. – № 93. – P. 961–968.

330. Troester M.A., Herschkowitz J.I., Oh D.S. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer // BMC Cancer. – 2006. – № 6. – P. 276.
331. Thompson D., Easton D.F. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers // J. Natl Cancer Inst. – 2002. – Sep. 18, № 94(18). – P. 1358–1365.
332. Thompson D., Seal S., Schutte M. A. Multicenter Study of Cancer Incidence in CHEK2 1100delC Mutation Carriers // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – № 15 (12). – P. 2542–2545.
333. Tsang J.Y., Wong K.H., Lai M.W. et al. Nerve growth factor receptor (NGFR): a potential marker for specific molecular subtypes of breast cancer // J. Clin Pathol. – 2013. – Vol. 66. – Issue 4. – P. 291–296.
334. Thomssen C., Pierga J.Y., Pritchard K.I., First-line bevacizumab-containing therapy for triple-negative breast cancer: analysis of 585 patients treated in the ATENA study // Oncology. – 2012. – № 82 (4). – P. 218–227.
335. Tong W.M., Yang G., Cao W.H. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in suppressing mammary tumorigenesis in mice // Oncogene. – 2007. – № 26. – P. 3857–3867.
336. Turner N.C., Reis-Filho J.S., Russell A.M. et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer // Oncogene. – 2007. – № 26 (14). – P. 2126–2132.
337. Tutt A., Robson M., Garber E. et al. Oral poly (ADP-ribose) inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof – of-concept trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 235–244.
338. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // Nat. Genet. – 2010. – № 42. – P. 504–507.
339. Tung N., Wang Y., Collins L.C. et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features // Breast Cancer Res. – 2010. – № 12 (1). – P. 12.

340. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2008. – № 9. – P. 321–345.

341. Van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J. et al. Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary // *J. Med Genet.* – 2005. – № 42 (9). – P. 711–719.

342. Van Calster B., Vanden Bempt I., Drijckoningen M., Pochet N. et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 113, № 1. – P. 181–187.

343. Vidarsdottir L., Bodvarsdottir S.K., Hilmarsdottir H., Tryggvadottir L., Eyfjörd J.E. Breast cancer risk associated with AURKA 91T -->A polymorphism in relation to BRCA mutations // *Cancer Lett.* – 2007. – № 250 (2). – P. 206–212.

344. Wang Z., Xu Y., Tang J. et al. A polymorphism in Werner syndrome gene is associated with breast cancer susceptibility in Chinese women // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – № 118 (1). – P. 169–175.

345. Wang S., Weidong Li, Ning Liu, Tongxian Zhang et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for molecular subtypes in low-grade breast carcinoma: comparison with grade one invasive ductal carcinoma-not otherwise specified // *Medical Oncology.* – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 2556–2557.

346. Wong Keet A., Al-Rafae M., Chappuis P.O., Brunet J.S. et al. Long-term outcome after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer in BRCA1/2 carriers // *Int J Cancer.* – 2009. – № 125. – P. 2236–2238.

347. Wysocki P.J., Korski K., Lamperska K. et al. Primary resistance to docetaxel-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients correlates with a high frequency of BRCA1 mutations // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – № 14. – P. 7–10.

348. Warner E., Plewes D.B., Hill K.A. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination // *JAMA.* – 2004. – № 292. – P. 1317–1325.

349. Welch P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of the breast and ovarian cancer // *Hum. molec. Genet.* – 2001. – Vol. 10 – P. 705–713.
350. Whittemore A.S., Gong G., Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer // *Am. J. Hum Genet.* – 1997. – № 60 (3). – P. 496–504.
351. Wang Z.Q., Stingl L., Morrison C. et al. PARP is important for genomic stability but dispensable in apoptosis // *Genes Dev.* – 1997. – № 11. – P. 2347–2358.
352. Weitzel J.M., McCaffrey S.M., Nedelcu R., et al: Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis // *Arch Surg.* – 2003. – № 138. – P. 1323–1329.
353. Willsher P., Ali A., Jackson L. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease // *ANZ J Surg.* – 2008. – № 78. – P. 670–672.
354. Yang Y., Saidi A., Frappart P-O. et al. Conditional deletion of Nbs1 in murine cells reveals its role in branching repair pathways of DNA double-strand breaks // *EMBO J.* – 2006. – Nov. 29, №25 (23). – P. 5527–5538.
355. Yang Y.G., Cortes U., Patnaik S. et al. Ablation of PARP-1 does not interfere with the repair of DNA double-strand breaks, but compromises the reactivation of stalled replication forks // *Oncogene.* – 2004. – № 23. – P. 3872–3882.
356. Yang X.R., Chang-Claud J. , Goode ,E.A. et al. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, № 3. – P. 250–263.
357. Yin W.J., Lu J.S., Di G.H., Lin Y.P., et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 325–333.
358. Yuan Z.Y., Wang S.S., Gao Y., Su Z.Y. et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases // *Ai. Zheng.* – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 561–565.

359. Yinon Y., Beiner M.E., Gotlieb W.H. et al. Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors // Fertil Steril. – 2007. – № 88 (2). – P. 479–484.