

На правах рукописи

**Автомонов
Дмитрий Евгеньевич**

**BRCA-ассоциированный рак молочной железы у женщин
молодого возраста
(клинико-морфологические характеристики, прогноз)**

14.01.12 - онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

27 МАР 2014



Москва - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Российской академии медицинских наук (директор – академик РАН и РАМН, профессор Давыдов М.И.)

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Пароконная Анастасия Анатольевна
Любченко Людмила Николаевна

Официальные оппоненты:

Полякарпова
Светлана Борисовна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры онкологии
лечебного факультета ГБОУ ВПО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава РФ. г.Москва

Чердынцева
Надежда Викторовна

доктор биологических наук,
профессор, руководитель
лаборатории молекулярной онкологии
и иммунологии НИИ онкологии
СО РАМН. г.Томск

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» *апреля* 2014г. на заседании ученого совета (Д001.017.01) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН (115478 Москва, Каширское шоссе, 23).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН.

Автореферат разослан «12» *апреля* 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Шипкин Ю.В.

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости раком молочной железы среди женского населения молодого возраста. По данным ряда авторов заболеваемость среди пациенток в возрастной группе до 35 лет составляет от 2,6 до 16% от общей популяции больных раком молочной железы (Давыдов М.И., 2006; Закирходжаев А.Д., 2007; Innes K., 2000; Kothari A., 2002).

Ряд авторов выделяет факт наличия особенностей в клиническом течении РМЖ у женщин молодого возраста (Innes K., 2000; Gajdos C., 2000; Hanby M., 2002; Закирходжаев А.Д., 2007). Заболевание у них ассоциируется с «биологически более агрессивным раком», представленным более распространенной стадией, «рецепторотрицательным» статусом, высокой степенью злокачественности, склонностью к рецидивированию (Argüagada R., 2003; Zhou X., 2004; Klauber-De More, 2006). Так, при схожей лечебной тактике отмечаются более низкие отдаленные результаты, чем у более пожилых пациенток (Aebi S., 2000). Показатели выживаемости молодых пациенток до 40 лет, вне зависимости от стадии заболевания, ниже, чем в группе больных в менопаузе: 75% (25-30 лет) по сравнению с 86% в более старших группах (Ries L., 2007). Таким образом, молодой возраст, по утверждению ряда авторов, является независимым фактором плохого прогноза, повышающим риск рецидивирования, метастазирования и риск смерти.

На сегодняшний день установлено, что около 5% случаев РМЖ в молодом возрасте возникает на фоне герминальных мутаций, генетической основой которых являются гены репарации BRCA1 или BRCA2. В остальных случаях заболевание возникает спорадически и не имеет жестко детерминированной генетической предрасположенности. Различия в

молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированными и спорадическими опухолями молочной железы предполагают, что эти опухоли могут различаться по фенотипическим и прогностическим признакам. Ряд исследований показал, что BRCA1-ассоциированные опухоли чаще представлены протоковым раком, не имеют рецепторов ER и PgR, Her-2/neu негативны, имеют более высокую степень злокачественности по сравнению со спорадическим РМЖ. BRCA2-ассоциированные опухоли напротив, обычно экспрессируют ER и PgR и для них характерна тенденция к более высокой дифференцировке (Johnson S. 2002; Robson M., 1998; Atchley D., 2008). Таким образом, очевидна связь патоморфологических характеристик опухоли с типом носительства наследственных мутаций генов BRCA1/2.

Спорным до настоящего времени остается и вопрос о течении и прогнозе заболевания в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA. В ряде европейских исследований было показано, что наличие мутации BRCA1/2 сочетается с неблагоприятным клиническим исходом у женщин молодого возраста (Robson M., 1998), вплоть до чрезвычайно неудовлетворительных показателей выживаемости (Turner B. 1999., Pierce L. 2006). Другие же исследователи не показали разницы в оценке выживаемости между группами больных РМЖ с мутациями и без них (Johansson O., 1998; Verhoog L., 1998; O'Shaughnessy J., 2011). В этой связи дискуссионным остается вопрос, - можно ли прогнозировать исход заболевания, основываясь на молекулярно-генетических особенностях РМЖ.

Таким образом, актуальным является расширение знаний о взаимосвязи наличия герминальных мутаций в генах BRCA и развитии болезни в столь прогностически неблагоприятной группе молодых женщин, больных РМЖ. Все это требует более детального изучения клинических и биологических особенностей РМЖ ассоциированного с мутациями в генах

BRCA1/2 с целью выявления критериев прогноза заболевания и определения оптимальных подходов в лечении.

Цель исследования

Изучение анамнестических, клинических и патоморфологических особенностей рака молочной железы у пациенток молодого возраста (до 35 лет), а также определение прогноза заболевания, в зависимости от BRCA статуса и вариантов проводимого лечения.

Задачи исследования

1. Определить анамнестические особенности BRCA-ассоциированного РМЖ у женщин молодого возраста.
2. Оценить клинические и патоморфологические характеристики рака молочной железы у молодых женщин с учетом патологии генов BRCA.
3. Изучить особенности течения и прогноза РМЖ у женщин молодого возраста с положительным BRCA-статусом в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли.
4. Изучить особенности течения и прогноза РМЖ у женщин молодого возраста с положительным BRCA-статусом в зависимости от вариантов проводимого лечения.

Научная новизна

Впервые на Российской популяции изучены анамнестические и клинико-морфологические особенности РМЖ у пациенток молодого возраста (до 35 лет), носителей мутаций в генах BRCA1. Определены критерии прогноза заболевания в зависимости от клинико-морфологических и генетических особенностей опухоли. Получены данные о прогнозе РМЖ у женщин молодого возраста с положительным BRCA-статусом в зависимости от вариантов проводимого лечения.

Практическая значимость

Полученные данные анамнеза заболевания, клинического течения, морфологических особенностей и прогноза РМЖ, ассоциированного с

мутацией в гене BRCA1, планируется использовать в практической деятельности клинических отделений учреждений здравоохранения, а также в научных дисциплинах медицинских ВУЗов, с целью разработки и выбора оптимальных подходов к проблеме лечения и профилактики рака молочной железы у молодых женщин с наличием генетической патологии.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертации освещены в 5 журнальных публикациях, 3 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК. Также полученные новые сведения диссертации используются в диагностическом и лечебном процессе отделения радиохирургии ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН. Основные положения диссертации представлены на XI Всероссийском форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2010).

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместной научной конференции с участием отделения радиохирургии, отделения опухолей молочных желез, отделения опухолей женской репродуктивной системы, отделения диагностики опухолей, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения, отделения реконструктивной и сосудистой хирургии, лаборатории клинической онкогенетики НИИ КО ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, кафедры онкологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, состоявшейся 23 ноября 2012 года.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 76 таблиц, 43 рисунка и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 36 отечественных и 97 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данной работе проводился ретроспективный и проспективный анализ историй болезни 117 пациенток больных раком молочной железы (РМЖ), находившихся на стационарном лечении в ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН» с 1992г. по 2012 г., возраст которых на момент постановки диагноза не превышал 35 лет. Всем больным было выполнено молекулярно - генетическое исследование ДНК с целью выявления герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Данный вид молекулярно-генетического исследования также проводился больным, ранее получавшим лечение по поводу РМЖ и наблюдающихся в ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН. При проведении молекулярно-генетического исследования нами не было выявлено ни одной мутации в гене BRCA2, у больных были отмечены только структурные перестройки в данном гене (полиморфные варианты-(ПВ)), что не является истинной мутацией гена BRCA2. Данная группа больных была исключена из дальнейшего анализа. Сравнительный анализ клинико-морфологических критериев и результатов выживаемости проводился между двумя группами больных:

I группа – пациентки, у которых была выявлена мутация в гене BRCA1, с наиболее частой для российской популяции мутацией 5382 insC в экзоне 20. В данную группу вошло 30 пациенток. Медиана времени наблюдения за пациентками составила 55 месяцев (ИР от 29 до 107 месяцев).

II группа – пациентки, у которых отсутствовали мутации в гене BRCA1 и BRCA2 (спорадический РМЖ). Данная группа в нашем исследовании являлась контрольной и включала в себя 87 пациенток. Медиана времени наблюдения за пациентками составила 31 месяц (ИР от 25 до 47 мес.). Учитывая данные медиан времени наблюдения за пациентками, сравнительный анализ результатов выживаемости между группами проводился по данным за 3-х летний период. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета «Statistica 6.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анамnestические, клинические, морфологические особенности BRCA1-ассоциированного РМЖ

У 30 пациенток с наличием мутации в гене BRCA1, *средний возраст* составил 31,8±3,3 года (95% ДИ 30,6-33,0); медиана - 32,5 года. В контрольной группе средний возраст составил 30,3±3,4 года (95% ДИ 29,5-31,0); медиана - 31,0 год ($p=0,019$).

Онкологически отягощенная наследственность в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ встречалась в два раза чаще, чем в контрольной группе: 50% ($n=15$) и 26,5% ($n=23$) соответственно ($p=0,01$). В 40,0% ($n=12$) случаях в группе BRCA 1-ассоциированного РМЖ, было известно о заболевании раком молочной железы у родственников пациенток 1-ой и 2-ой степени родства по женской линии (матерей, сестер, бабушек). В контрольной группе онкологически отягощенная наследственность по РМЖ отмечалась всего в 9% ($n=8$) случаях, что значительно меньше ($p<0,001$).

При изучении взаимосвязи BRCA1-статуса *и беременности* было выявлено, что из 20 больных, у которых РМЖ был диагностирован на фоне беременности, лактации или в течение 1 года после завершения беременности, мутации в гене BRCA1 были выявлены у 60% ($n=12$). Так в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, из 30 пациенток, РМЖ на фоне беременности был диагностирован у 40% ($n=12$). В контрольной группе РМЖ выявленный на фоне беременности, был отмечен лишь в 9,2% ($n=8$ из 87). Различия между группами статистически значимы ($p=0,002$).

Сопутствующие патологические заболевания органов репродуктивной системы в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ встречались у 40% ($n=12$) больных, в контрольной группе - у 16,3% ($n=14$). Наиболее часто отмечена доброкачественная патология яичников: у 20% ($n=6$) в группе с BRCA1 и 9,2% ($n=8$) в контрольной группе ($p=0,116$). За время наблюдения нами не было выявлено ни одного случая рака яичников, однако высокий процент патологических состояний, связанных с яичниками, в группе BRCA1-

ассоциированного РМЖ, позволяет причислить этих больных к группе повышенного риска возникновения рака яичников в будущем.

В группе BRCA1-ассоциированного РМЖ за время наблюдения (медиана 55 месяцев) у 30,0% (n=9) пациенток был выявлен *рак второй молочной железы*, в контрольной группе (медиана 31 месяц) у 5,7% (n=5) пациенток. Различия между группами статистически значимы (p=0,004). Таким образом, наличие мутации в генах BRCA1 ассоциируется с крайне высоким риском возникновением контралатерального РМЖ. За время наблюдения нами не было зафиксировано ипсилатеральных вторых первичных опухолей в молочной железе.

При оценке клинических характеристик заболевания выявлено, что сравниваемые группы не отличались по *размерам опухоли* на момент установления диагноза. Как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной, наиболее часто выявлялись опухоли в интервале от 2 до 5 см.: 48% и 58% соответственно (p=0,378).

При анализе *частоты поражения регионарного лимфатического коллектора* в контрольной группе процент метастатического поражения регионарных лимфатических узлов был выше по сравнению с группой BRCA1-ассоциированного РМЖ: 51,2% (n=44) и 34,6% (n=9) соответственно, однако различия между группами статистически не значимы (p=0,368).

Изучая частоту выявления таких *фоновых заболеваний молочных желез* как фиброзно-кистозную мастопатию, и определяя связь с наличием мутации гена BRCA1, нами не было выявлено статистически значимых различий между группами. В обеих группах данная патология была выявлена в одинаковом соотношении: 52% в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ и 57% в контрольной группе (p=0,639).

При анализе *гистологического типа* опухоли было установлено, что в двух группах больных, в относительно равных долях, преобладал

инфильтративный протоковый рак: в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ в 77,8%, в контрольной группе - в 80,9% ($p=0,763$).

Опухоли со II степенью злокачественности преобладали в контрольной группе: 72,5% по сравнению с 43,7% в исследуемой группе ($p=0,037$). И напротив, опухоли с III степенью злокачественности чаще выявлялись в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ: в 56,2%, по сравнению с 26,1% в контрольной группе ($p=0,021$). В группе BRCA1-ассоциированного РМЖ не было выявлено опухолей с I степенью злокачественности.

На основании морфологического анализа было установлено, что *опухолевая лимфоваскулярная инвазия* в большем проценте случаев выявлялась в контрольной группе по сравнению с группой BRCA1-ассоциированного РМЖ: 65,4% и 55,6% соответственно, различия статистически не значимы ($p=0,489$).

При сравнении двух групп по *рецепторному статусу* опухоли было установлено, что в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ рецепторотрицательные опухоли встречались чаще, чем в контрольной группе: 64% и 27% соответственно ($p=0,004$),

В обеих группах преобладали опухоли с отсутствием *гиперэкспрессии HER-2/neu* ($p<0,001$): 95,5% - в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ и в 80,6% - в контрольной группе. Разница между группами статистически не значима ($p=0,098$).

Опухоли с высоким *индексом пролиферативной активности (Ki67)* в исследуемой группе составили 80,0% ($p=0,002$). В контрольной группе также преобладали опухоли с высокой пролиферативной активностью 69,2% ($p=0,007$). Медиана значений индекса пролиферации Ki-67 в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ составила «43,0 %» (ИР от 22,0% до 70,0%). В контрольной группе медиана значений Ki-67 составила «30,0%» (ИР от 18,0% до 60,0%), различия между группами статистически не значимы ($p=0,126$).

После проведения неoadьювантной химиотерапии *лечебный патоморфоз* III и IV степени в большем проценте определялся в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ по сравнению с контрольной группой: в 72% и 18% соответственно ($p=0,011$), однако данные результаты основаны на анализе малого количества больных и требуют дальнейшего изучения на более больших выборках. Стоит отметить, что в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ у 80% пациенток с лечебным патоморфозом III и IV степени определялся тройной негативный фенотип опухоли и у 20% отрицательный рецепторный статус по РЭ- и РП-. У больных с тройным негативным фенотипом опухоли, после проведения неoadьювантной ХТ лечебный патоморфоз III и IV степени в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ определялся в 80%, в контрольной группе в 20% ($p=0,578$).

Таким образом, изучение морфологических признаков определило фенотип BRCA1-ассоциированного РМЖ: инфильтративный протоковый рак, высокая степень злокачественности, отрицательный РЭ-, РП-, HER2/neu «отрицательный» статус, высокая пролиферативная активность опухоли, высокая чувствительность к химиотерапии.

При оценке частоты выявляемости молекулярного подтипа РМЖ в зависимости от BRCA-статуса было установлено, что в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ преобладали опухоли тройного негативного подтипа - 62%, далее следовал люминальный В подтип - 24%, люминальный А подтип -10% и Her2 позитивный подтип -5%. В контрольной группе преобладали опухоли люминального В подтипа -44%, далее следовали опухоли тройного негативного подтипа -26%, люминального А подтипа -19% и Her2 позитивный подтип РМЖ -10%.

Метастазы и рецидивы. Общие тенденции выживаемости

За время наблюдения локальные рецидивы заболевания в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ были выявлены в 3,3% случаев ($n=1$ из 30). В группе спорадического РМЖ в 8,1% ($n=7$ из 86 (с одной больной связ

была потеряна)). Медиана времени возникновения локального рецидива в контрольной группе составила 19 месяцев (ИР от 7 до 123 мес.), единственный локальный рецидив в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ был выявлен через 15 месяцев от начала лечения. Таким образом, данным исследованием не был подтвержден тот факт, что BRCA1-ассоциированные опухоли склонны к локальному рецидивированию.

Отдаленные метастазы были выявлены в 24,1% (n=7) наблюдений в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ и в 14,1% (n=12) в группе спорадического РМЖ (p=0,214). Медиана времени до выявления первого отдаленного метастаза в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ составила 15 месяцев (ИР от 4 до 48 мес.), в контрольной группе 15,5 месяцев (ИР от 2 до 25,5 мес.)(p=0,107).

Изучив общие тенденции выживаемости было установлено, что показатели безрецидивной выживаемости (были исключены больные с IV стадией заболевания) в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ и в контрольной группе, были схожи и статистически значимо не различались (p=0,669) (рис.1)



Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в двух исследуемых группах больных.

В группе BRCA1-ассоциированного РМЖ за время наблюдения умерло 4 (13,3%) пациентки, в контрольной группе 3 (3,4%) пациентки. В первой

группе 2 (50%) умершие пациентки на момент постановки диагноза имели ИС стадию заболевания, одна- ПА и еще одна больная ПВ стадию. В контрольной группе из 3-х умерших пациенток на момент постановки диагноза 2 (66,7%) имели ПВ стадию заболевания и одна - IV стадию. Анализируя показатели общей выживаемости было установлено, что 3-х и 5-ти летняя общая выживаемость в группах, как и безрецидивная, была также схожа и статистически не различалась ($p=0,341$)(рис. 2).

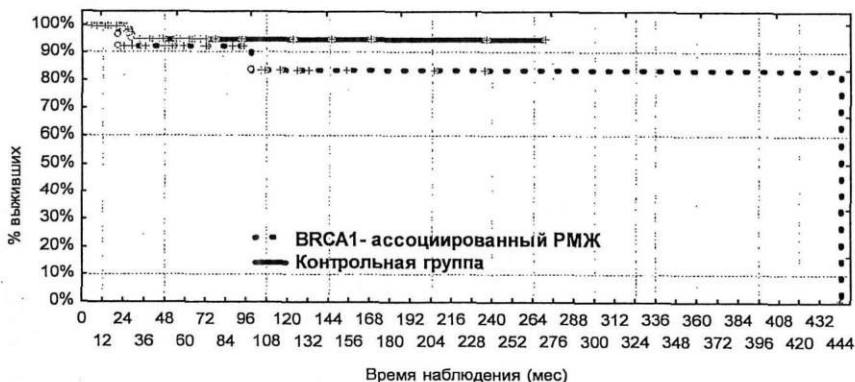


Рис. 2. Общая выживаемость в двух исследуемых группах больных.

Прогноз в зависимости от клиничко-морфологических характеристик РМЖ.

Для исследования связи клиничко-морфологических особенностей опухоли с наблюдаемым временем жизни до наступления летального исхода или прогрессирования заболевания (локальные рецидивы и отдаленные метастазы), нами была создана мультифакторная регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса, в которую вошли прослеженные нами 30 пациенток из группы BRCA1-ассоциированного РМЖ и 86 из контрольной группы. В данную модель были включены такие клинические и морфологические характеристики как: стадия заболевания (для модели безрецидивной выживаемости были исключены больные с IV стадией заболевания), степень злокачественности опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, рецепторный статус опухоли, уровень

экспрессии HER-2/псн, пролиферативная активность опухоли. На основании этой модели (p модели = 0,042) было установлено, что на наблюдаемое время жизни до прогрессирования заболевания в обеих группах статистически значимо влияли следующие критерии: *размер опухолевого узла и наличие лимфоваскулярной инвазии*. При анализе влияния клинико-морфологических критериев на наступление летальных исходов было установлено, что единственными критериями, статистически значимо взаимосвязанными с наблюдаемым временем жизни до наступления смерти, также были именно размер опухолевого узла на момент начала лечения и наличие лимфоваскулярной инвазии (p модели = 0,039).

При проведении анализа безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров опухоли и BRCA-статуса, было установлено, что наилучшие показатели выживаемости в двух группах больных отмечены у пациенток с размером опухолевого узла до 2 см (табл. 1). Статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1

Безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров опухоли и BRCA-статуса ± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ ($p=0,218$)					
Размер первичного очага	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
До 2 см (n=9)	100	100	100	100	100
От 2 до 5 см (n=13)	100	75,0±12,5	75,0±12,5	64,2±14,6	64,2±14,6
Более 5 см (n=6)	83,3±15,2	83,3±15,2	83,3±15,2	83,3±15,2	83,3±15,2
Контрольная группа ($p=0,118$)					
Размер первичного очага	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
До 2 см (n=26)	96,0 ±3,9	91,8 ±5,5	91,8 ±5,5	91,8 ±5,5	91,8 ±5,5
От 2 до 5 см (n=46)	95,6 ±3,0	88,2 ±4,9	83,6±6,5	75,3 ±9,8	50,2±21,5
Более 5 см (n=9)	77,8 ±13,8	66,7±15,7	66,7±15,7	66,7±15,7	-

Сравнивая общую выживаемость, у больных с размерами опухолевого узла на момент начала лечения от 2 до 5 см, установлено, что общая выживаемость за наблюдаемое время статистически значимо была лучше в контрольной группе по сравнению с группой BRCA1-

ассоциированного РМЖ ($p=0,043$). При сравнении показателей выживаемости среди больных с размером опухоли более 5 см, статистических различий не получено ($p=0,282$) (табл. 2).

Таблица 2

Общая выживаемость в зависимости от размеров опухоли и BRCA-статуса ± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,227$					
Размер первичного очага	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
До 2 см (n=8)	100	100	100	100	100
От 2 до 5 см (n=14)	100	84,6±10,0	84,6±10,0	84,6±10,0	63,4±19,7
Более 5 см (n=6)	100	100	100	100	100
Контрольная группа $p=0,006$					
Размер первичного очага	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
До 2 см (n=26)	100	100	100	100	100
От 2 до 5 см (n=49)	100	100	95,8±4,1	95,8±4,1	95,8±4,1
Более 5 см (n=9)	100	100	77,7±13,8	77,7±13,8	-

У больных с выявленной опухолевой лимфоваскулярной инвазией показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости были хуже как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе, по сравнению с больными у которых данный признак отсутствовал ($p>0,05$). При сравнении между собой двух исследуемых групп статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 3).

При сравнении общей выживаемости у больных из группы BRCA1-ассоциированного РМЖ и из контрольной группы, среди больных с наличием опухолевой лимфоваскулярной инвазии, было установлено, что показатели общей выживаемости были лучше в контрольной группе по сравнению с исследуемой, однако различия между группами статистически не значимы ($p=0,101$). У больных без опухолевой лимфоваскулярной инвазии, общая выживаемость, напротив, несколько лучше была у больных из группы BRCA1-ассоциированного РМЖ по сравнению с контрольной группой ($p=0,360$) (табл. 4).

Таблица 3

Безрецидивная выживаемость в зависимости от лимфоваскулярной опухолевой инвазии и BRCA-статуса \pm стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,326$					
Лимфоваскулярная инвазия	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Наличие лимфоваскулярной инвазии (n=14)	100	76,9 \pm 11,6	76,9 \pm 11,6	64,1 \pm 15,2	64,1 \pm 15,2
Отсутствие лимфоваскулярной инвазии (n=12)	91,6 \pm 7,9	91,6 \pm 7,9	91,6 \pm 7,9	91,6 \pm 7,9	91,6 \pm 7,9
Контрольная группа $p=0,386$					
Лимфоваскулярная инвазия	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Наличие лимфоваскулярной инвазии (n=52)	92,1 \pm 3,7	83,5 \pm 5,3	83,5 \pm 5,3	69,6 \pm 13,4	-
Отсутствие лимфоваскулярной инвазии (n=25)	96,0 \pm 3,9	91,8 \pm 5,5	85,2 \pm 8,1	85,2 \pm 8,1	85,2 \pm 8,1

Таблица 4

Общая выживаемость в зависимости от наличия лимфоваскулярной опухолевой инвазии и BRCA-статуса \pm стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,119$					
Лимфоваскулярная инвазия	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Наличие лимфоваскулярной инвазии (n=15)	100	84,6 \pm 10,0	84,6 \pm 10,0	84,6 \pm 10,0	63,4 \pm 19,7
Отсутствие лимфоваскулярной инвазии (n=12)	100	100	100	100	100
Контрольная группа $p=0,294$					
Лимфоваскулярная инвазия	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Наличие лимфоваскулярной инвазии (n=53)	100	100	96,5 \pm 3,3	96,5 \pm 3,3	-
Отсутствие лимфоваскулярной инвазии (n=27)	100	100	90,7 \pm 6,2	90,7 \pm 6,2	90,7 \pm 6,2

Анализируя безрецидивную выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ установлено, что наилучшие показатели 3-х

летней безрецидивной выживаемости, как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе, отмечены среди пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ, далее следовали пациентки с люминальным А и В подтипами, однако различия статистически не значимы ($p>0,05$) (табл. 5). В обеих группах больных, среди пациенток с тройным негативным фенотипом, показатели безрецидивной выживаемости были примерно сопоставимы, и статистически не различались ($p=0,871$). Безрецидивная выживаемость среди больных с люминальным А и В подтипами РМЖ, в сравниваемых группах, также статистически не различалась ($p=0,589$).

Общая выживаемость больных с люминальным А и В подтипами РМЖ, как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе, была схожей с показателями выживаемости больных с тройным негативным подтипом РМЖ, и между собой статистически не различалась ($p>0,05$) (табл. 6).

Таблица 5

Безрецидивная выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ и BRCA-статуса ± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,090$					
Молекулярный подтип РМЖ	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Люминальный А и В (n=10)	100	88,9±10,0	88,9±10,0	88,9±10,0	88,9±10,0
Тройной негативный/ базальноподобный (n=12)	91,7±7,9	91,7±7,9	91,7±7,9	91,7±7,9	91,7±7,9
Her2+ (n=1)	-	-	-	-	-
Контрольная группа $p=0,828$					
Молекулярный подтип РМЖ	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Люминальный А и В (n=55)	94,4±3,1	86,6±4,7	83,0±5,7	73,8±10,0	73,8±10,0
Тройной негативный/ Базальноподобный (n=15)	93,3±6,4	93,3±6,4	93,3±6,4	93,3±6,4	-
Her2+ (n=6)	100	80,0±17,8	80,0±17,8	-	-

Таблица 6

Общая выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ и BRCA-статуса ± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ p=1,0						
Молекулярный подтип РМЖ	12 мес	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Люминальный А и В (n=10)	100	100	100	100	100	
Тройнонегативный/Базальноподобный (n=13)	100	100	100	100	100	
Her2+ (n=1)	-	-	-	-	-	
Контрольная группа (б) p=0,567						
Молекулярный подтип РМЖ	12 мес	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Люминальный А и В (n=58)	100	100	93,9±4,1	93,9±4,1	93,9±4,1	
Тройнонегативный/Базальноподобный (n=15)	100	100	90,9±8,6	90,9±8,6	-	
Her2+ (n=6)	100	100	100	-	-	

Прогноз РМЖ в зависимости от проводимого лечения

Одной из важных задач нашего исследования являлось изучение влияния различных вариантов лечения на наблюдаемое время жизни. Всем пациенткам были проведены различные варианты лечения. Комбинированная терапия была проведена у 11 (36,7%) пациенток из группы BRCA1-ассоциированного РМЖ и у 12 (13,8%) из контрольной группы, и включала в себя химиотерапию, или лучевую терапию, или гормонотерапию, или таргетную терапию в сочетании с хирургическим методом. Комплексное лечение, которое включало в себя два и более методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия) в сочетании с хирургическим методом, получили 77% пациенток, из них в исследуемой группе 57%, в контрольной группе 85%. Только оперативное лечение было проведено у 3 пациенток: у 2 больных с 0 и I стадией заболевания из группы BRCA1-ассоциированного РМЖ и у 1 пациентки с I стадией из контрольной группы. Учитывая малое количество больных, которым было выполнено только оперативное лечение, дальнейший анализ выживаемости этих больных не проводился. За время наблюдения (медиана

154 мес.) этих 3 пациенток, прогрессирования заболевания выявлено не было.

При исследовании безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах комплексный подход продемонстрировал преимущество перед «комбинированным» лечением: как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ ($p=0,115$), так и в контрольной группе ($p=0,006$) (табл. 7). Между группами статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Оценивая общую выживаемость среди пациенток получивших комплексное и комбинированное лечение, установлено, что показатели общей выживаемости в обеих группах также были лучше у больных после комплексного лечения по сравнению с комбинированным ($p>0,05$). Статистических различий между группами выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 8).

Таким образом, даже при наличии неблагоприятных факторов прогноза в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, использование комплексного лечебного подхода не ухудшает прогноз заболевания.

Таблица 7

Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведенного лечения и BRCA-статуса \pm стандартная ошибка (%).
BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,115$

Вид проведенного лечения	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Комплексное лечение (n=17)	100	93,3 \pm 6,4	93,3 \pm 6,4	93,3 \pm 6,4	93,3 \pm 6,4
Комбинированное лечение (n=10)	88,9 \pm 10,4	77,7 \pm 13,8	77,7 \pm 13,8	66,7 \pm 15,7	66,7 \pm 15,7
Контрольная группа $p=0,006$					
Вид проведенного лечения	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Комплексное лечение (n=70)	97,0 \pm 2,1	90,7 \pm 3,6	87,8 \pm 4,4	82,0 \pm 7,0	82,0 \pm 7,0
Комбинированное лечение (n=12)	76,9 \pm 11,6	68,4 \pm 13,1	68,4 \pm 13,1	68,4 \pm 13,1	34,2 \pm 25,0

Таблица 8

Общая выживаемость в зависимости от проведенного лечения и BRCA-статуса± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ p=0,103					
Вид проведенного лечения	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Комплексное лечение (n=17)	100	100	100	100	100
Комбинированное лечение (n=11)	100	90,0±9,4	90,0±9,4	90,0±9,4	67,5±20,7
Контрольная группа p=0,427					
Вид проведенного лечения	12 месяцев	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Комплексное лечение (n=73)	100	100	95,8±2,9	95,8±2,9	95,8±2,9
Комбинированное лечение (n=12)	100	100	90,0±9,5	90,0±9,5	90,0±9,5

За время наблюдения нами не было отмечено ухудшение прогноза заболевания в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ после органосохранного лечения в течении первых 5-ти лет наблюдения по сравнению с мастэктомией (табл. 9, 10), основным прогностическим фактором была стадия заболевания. Показатели выживаемости больных с мутацией BRCA1 как после радикальной резекции, так и после мастэктомии, были схожи с результатами лечения больных из контрольной группы.

Таблица 9

Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема оперативного вмешательства и BRCA-статуса± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ p=0,002					
Объем операции	12 мес.	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Радикальная резекция(n=14)	100	100	100	100	100
Радикальная мастэктомия(n=15)	93,3±6,4	71,8±11,9	71,8±11,9	62,8±13,4	62,8±13,4
Контрольная группа p=0,048					
Объем операции	12 мес.	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Радикальная резекция(n=46)	93,4±3,6	91,0±4,2	91,0±4,2	91,0±4,2	91,0±4,2
Радикальная мастэктомия(n=36)	94,2±3,9	82,1±6,6	76,2±8,3	63,5±13,5	31,7±23,4

Таблица 10

Общая выживаемость в зависимости от объема оперативного вмешательства и BRCA-статуса ± стандартная ошибка (%).

BRCA1-ассоциированный РМЖ $p=0,137$

Объем операции	12 мес.	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Радикальная резекция (n=14)	100	100	100	100	100
Радикальная мастэктомия (n=16)	100	86,7±8,7	86,7±8,7	86,7±8,7	72,2±15,0
Контрольная группа $p=0,864$					
Объем операции	12 мес.	2-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Радикальная резекция (n=49)	100	100	94,3±3,9	94,3±3,9	94,3±3,9
Радикальная мастэктомия (n=36)	100	100	95,0±4,8	95,0±4,8	95,0±4,8

Тот факт, что нами было показано, что результаты безрецидивной выживаемости в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ были лучше после органосохранных операций, чем после мастэктомии ($p=0,002$), можно объяснить тем, что радикальные мастэктомии выполнялись в большем проценте случаев больным с изначально более распространенной стадией заболевания, по сравнению с больными, которым выполнялись органосохранные операции. Немаловажную роль в подобных результатах на наш взгляд сыграл и тот факт, что лучевая терапия была выполнена в подавляющем большинстве наблюдений больным после органосохранных операций, нежели после радикальных мастэктомий.

Подводя итоги можно утверждать, что BRCA1-ассоциированные опухоли в большинстве случаев, бесспорно, несут наследственный характер и имеют свои определенные клинические и патоморфологические особенности, которые несомненно должны учитываться при выборе оптимальной тактики лечения с целью улучшения прогноза заболевания в столь прогностически неблагоприятной группе молодых женщин, больных РМЖ. При этом статистически достоверных отличий в общей и безрецидивной выживаемости при BRCA1-ассоциированном и спорадическом РМЖ выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Анамнестическими особенностями РМЖ у пациенток молодого возраста с положительным BRCA1-статусом являются:
 - средний возраст $31,8 \pm 3,3$ лет, медиана 32,5 года;
 - высокая частота РМЖ в семейном анамнезе - 40% наблюдений (9% в контрольной группе), ($p < 0,001$);
 - высокая частота диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации - 40% наблюдений (9,2% в контрольной группе), ($p = 0,002$).
2. Клинико-морфологическими особенностями РМЖ с положительным BRCA1-статусом являются:
 - преобладание инфильтративного протокового рака (77,8%);
 - III степень злокачественности (56,2%); (26,1% в контрольной группе), ($p = 0,028$);
 - тройной негативный фенотип (61,9%); (26,3% в контрольной группе), ($p = 0,009$);
 - высокий уровень экспрессии Ki 67 (80%).
3. Наиболее значимыми клинико-морфологическими критериями влияющими на прогноз заболевания у молодых пациенток с положительным BRCA1 статусом являются: размер опухолевого узла и опухолевая лимфоваскулярная инвазия.
4. BRCA1-ассоциированные опухоли характеризуются высокой чувствительностью к неoadьювантной химиотерапии: III и IV степень лечебного патоморфоза отмечена в 72% наблюдений (18% - в контрольной группе), ($p = 0,011$).
5. Течение заболевания у больных молодого возраста с положительным BRCA1 статусом характеризуется 30% риском возникновения контралатерального РМЖ в течении первых 5-ти лет наблюдения (в контрольной группе 5,7%), ($p = 0,004$).

6. Наличие герминальной мутации BRCA1 не ухудшает показателей общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости больных РМЖ молодого возраста. В группе BRCA1-ассоциированного РМЖ 3-х летняя безрецидивная выживаемость составила $85,4 \pm 6,7\%$, общая выживаемость $92,5 \pm 5,0\%$; в контрольной группе: безрецидивная выживаемость $84,9 \pm 4,3\%$, общая - $94,7 \pm 2,9\%$. ($p=0,669$ и $p=0,341$ соответственно).

7. Органосохраняющие операции с последующей лучевой и химиотерапией не ухудшают показатели общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости больных РМЖ молодого возраста с положительным BRCA1-статусом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии в семейном анамнезе молодой женщины случаев РМЖ, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 для заблаговременного выявления групп повышенного риска возникновения РМЖ.
2. Всем женщинам молодого возраста, входящим в группу риска, показано ежегодное скрининговое обследование органов женской репродуктивной системы в специализированных медицинских учреждениях.
3. Молодым женщинам, планирующим беременность, при наличии случаев РМЖ в семейном анамнезе, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.
4. В первом триместре беременности при наличии случаев РМЖ в семейном анамнезе помимо проведения молекулярно-генетического исследования, необходимо включение в число обязательных диагностических мероприятий ультразвуковое обследование молочных желез.

5. При выборе методов лечения у больных с BRCA1-ассоциированными опухолями, необходимо использовать комплексный подход (более двух методов лечения).
6. У больных с наличием мутации в гене BRCA1 органосохраняющий подход в лечении предполагает помимо выполнения радикальной резекции использование адъювантных методов химиолучевого и гормонального лечения.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации в журналах
рекомендованных ВАК РФ**

1. **Автомонов Д.Е.** Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста / **Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Н.И. Поспехова** // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. N 1. С.20-23.
2. **Автомонов Д.Е.** Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного РМЖ у женщин молодого возраста / **Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Д.Н. Кравченко** // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. N 3-4. С.54-57.
3. **Автомонов Д.Е.** Клинические и морфологические особенности BRCA-ассоциированного РМЖ у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / **Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, М.Б. Нурбердыев** // Проблемы репродукции. 2013. N 2. С.16-20.

Тезисы конференций по теме диссертации

4. **Пароконная А.А.** Беременность и новообразования молочных желез / **А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая, Д.Е. Автомонов** // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». 2010. С.176-177.
5. **Avtomov D.** BRCA-associated breast cancer in women young age / **D. Avtomov, A. Parokonnaya, M. Nechushkin, L. Lyubchenko** // The Breast. 2011. Vol. 20. supplement 4. P. S31.

Подписано в печать 10.02.14 Формат 60×84/16.
Бумага офисная «SvetoCору». Тираж 100 экз. Заказ № 77

Отпечатано на участке множительной техники
ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН
115478, г. Москва, Каширское ш., 24