

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК: 618.19–006.6:575.1

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава<sup>1,2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1,2</sup>

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»<sup>1</sup>  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова»<sup>2</sup>  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: bit-sava@mail.ru<sup>1</sup>*

Наследственный рак молочной железы встречается в 5–20 % случаев и в большинстве опосредован мутациями в генах высокой пенетрантности BRCA1 и BRCA2. Гены CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, BLM, PALB2, Nbs обуславливают средний или низкий риск развития рака молочной железы (PMЖ). Исследования в области молекулярной генетики позволяют идентифицировать герминальные мутации, лежащие в основе наследственного рака молочной железы. В обзоре представлены данные о мутациях в генах различной степени пенетрантности PMЖ. В большинстве случаев наследственный PMЖ представлен трижды негативным фенотипом, который является наиболее агрессивным вариантом, характеризующимся отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона, а также сверхэкспрессией HER-2neu. В обзоре представлены методы диагностики, клинические особенности и лечение наследственного PMЖ. Клинико-морфологические аспекты позволяют идентифицировать новые методы диагностики и лечения наследственного PMЖ. Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) ингибиторы демонстрируют потенциал для эффективного лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный, триждынегативный рак молочной железы, ингибиторы PARP.

HEREDITARY BREAST CANCER

E.M. Bit-Sava<sup>1,2</sup>, M.B. Belogurova<sup>1,2</sup>

*St-Petersburg State Pediatric Medical Academy<sup>1</sup>*

*St-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University<sup>2</sup>*

*2, Litovskaya Street, 194100-St-Petersburg, Russia, e-mail: bit-sava@mail.ru<sup>1</sup>*

Hereditary breast cancer occurs in 5–20 % of cases and it is associated with inherited mutations in particular genes, such as BRCA1 and BRCA2 in most cases. The CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, BLM, PALB2, Nbs genes are associated with low and median risks of developing breast cancer. Molecular genetic studies identify germinal mutations underlying hereditary breast cancer. In most cases hereditary breast cancer refers to triple-negative phenotype, which is the most aggressive type of breast cancer, that does not express the genes for estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). The review presents the diagnostic and treatment methods of hereditary breast cancer. Clinical-morphological aspects allow the new diagnostic and treatment methods of hereditary breast cancer to be identified. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors demonstrate the potential for effective treatment of BRCA-associated breast cancer.

Key words: BRCA-associated breast cancer, triple-negative breast cancer, PARP inhibitors.

Молекулярно-генетические различия спорадического, семейного и BRCA-ассоциированного типов определяют фенотипические, иммуногистохимические и клинические особенности рака молочной железы (PMЖ). Этиопатогенетический механизм развития семейного и наследственного рака молочной железы опосредован нарушениями в генах репарации ДНК различной степени пенетрантности. Частота наследственного PMЖ составляет 5–20 % и определяется мутацией в генах наследственной предрасположенности к PMЖ

[1, 3, 19]. Необходимо различать семейный рак и наследственный, первый вариант встречается в 20–25 % и характеризуется накоплением случаев рака молочной железы и рака яичников (РЯ) в семье, при отсутствии мутаций в генах-супрессорах. BRCA1 и BRCA2 являются наиболее изученными и часто встречающимися высокопенетрантными генами предрасположенности к PMЖ, в то время как мутации генов CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 обуславливают средний риск возникновения PMЖ (табл. 1).

**Гены предрасположенности к РМЖ**

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

Ген BRCA1 представлен 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами. Наличие повторяющихся фрагментов в генах BRCA (47 % в BRCA1 и 42 % в BRCA2, преимущественно представленную за счет Alu-повторов), по всей видимости, определяет их геномную нестабильность [2, 3]. Ген BRCA2 состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов [49]. Как известно, BRCA-ассоциированный РМЖ чаще всего является триждынегативным, что объясняется влиянием BRCA1 на этап созревания, дифференцировки стволовой клетки и ее трансформацию в ERa [3, 6, 17, 53]. При мутации BRCA1 стволовые клетки не дифференцируются в эстрогензависимые клетки, что проявляется в резком снижении уровня последних в культурной среде [14, 40]. Таким образом, еще к одной функции гена BRCA1 следует причислить регулирование дифференцировки стволовой клетки в эстрогенпозитивную, что подтвердилось *in vivo* по высокому уровню экспрессии эмбрионального маркера и низкому уровню рецепторов эстрогенов в условиях блокирования BRCA1 матричной РНК [3, 10, 14, 22, 46]. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, которые участвуют в регуляции репарации повреждений ДНК и размножения клеток. В интактном состоянии гены BRCA выступают в качестве супрессора опухоли и обеспечивают целостность генома. Белковый продукт гена BRCA1 репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, в частности при половом созревании и беременности. Мутации генов BRCA1 и BRCA2 приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Отличительными чертами мутаций BRCA2 являются более частое возникновение рака молочной железы у мужчин и больший риск развития молочно-яичникового

синдрома [2, 14]. Мутации, характерные для определенных сообществ и географических групп описаны в популяции евреев-ашкенази, а также среди жителей Исландии, Голландии, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канады и в странах Южной и Восточной Европы [7, 8]. Наиболее распространенными мутациями в гене BRCA1 являются 185delAG, 5382insC, C61G, в гене BRCA2 – 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT [4, 7, 8, 14]. Наблюдаются значительные вариации в распределении мутаций в различных этнических группах и географических зонах проживания, в российской – 79 %, в израильской – 47 %, в американской – 20 % [4, 8, 14]. Специфические этнические мутации описаны преимущественно в семьях евреев-ашкенази [8, 13–15, 29, 40, 47]. Встречаемость мутаций BRCA1 среди жителей нашей страны представлена в основном 5 вариациями, 80 % из которых составляет 5382insC [12, 15]. Наиболее распространена мутация в 20-м экзоне гена BRCA1-5382insC, которая составляет 80 % мутаций в гене BRCA1 и 60 % от общего объема мутаций в генах BRCA1/2 [4, 6]. Однако около 20–60 % случаев семейного РМЖ и РЯ невозможно объяснить вышеперечисленными генными полиморфизмами, в связи с чем активно изучаются возможные вариации мутаций в других генах, контролирующих клеточный цикл [9, 18, 46]. На сегодняшний день известны лишь некоторые гены, ответственные за стабильность генома, экспрессия которых меняется в зависимости от нормального функционирования супрессоров BRCA1/2. Одним из наиболее известных генов, на активность которого влияют белки BRCA1 является специфический регулятор транскрипции – ген-супрессор p53, который контролирует транскрипционную активность, а также опосредованно является активатором синтеза p21 и МДМ2. Однозначно, что значительная часть BRCA1/2-негативных РМЖ в семьях с высоким риском генетически детерминированных опухолей, вероятно, имеют мутации в высокопенетрантных

генах, которые еще не идентифицированы. Совместное действие средне- и низкопенетрантных генов, вероятно, ответственно за большинство случаев РМЖ [17, 36]. Это справедливо для 50 % наследственного и 20 % всех случаев спорадического РМЖ. Третий высокопенетрантный к РМЖ и РЯ ген RAD 51 выделен в 2010 г. Мутация в идентифицированном гене RAD51C встречается в 1,5–4 % от всех семей, предрасположенных к РМЖ и РЯ с высокой или умеренной пенетрантностью. Герминальные мутации в RAD51C, участвующем наряду с BRCA1/2 в репарации двунитевых разрывов ДНК, определяют предрасположенность к РМЖ и РЯ. Предварительные исследования, выполненные в Испании, подтверждают, что RAD51C является одним из генов предрасположенности к РМЖ. Риск развития РМЖ на протяжении жизни у женщин с мутацией в гене RAD51C варьирует от 60 до 80 %, РЯ от 20 до 40 %. Такой вариант генетически детерминированного РМЖ, так же как и BRCA-ассоциированный рак, встречаются в более раннем возрасте [37]. К генам репарации ДНК со средней пенетрантностью относятся ATM, CHEK2, BRIP1 и PALB2 [20, 30]. Мутации в гене CHEK2 увеличивают риск развития РМЖ в 2–3 раза и в 4–5 раз при наличии семейного онкологического анамнеза [13, 26]. Это подтверждает гипотезу, что пенетрантность CHEK2 мутаций в семьях высокого риска модифицируется другими генетическими нарушениями и/или факторами внешней среды. Изменения в гене CHEK2 встречаются в 4 % случаев наследственного РМЖ, половина из них вызвана определенной founder мутацией [31, 32].

Встречаемость в Германии и Англии мутации в гене PALB2 составляет около 1 % [42]. На основе наследственной многофакториальной теории, базирующейся на взаимодействии между несколькими генами низкой, средней пенетрантности и внешних факторов окружающей среды, был проведен корреляционный анализ с целью обнаружения новых локализаций мутаций внутри генома [19, 25]. Некоторые варианты мутаций с низким риском предрасположенности к развитию РМЖ располагаются в пределах интронов генов FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 (2q35, 6q22.33, 8q24) [19]. Риски, связанные с этими вариантами, являются очень низкими, относительный риск составляет от 1,1 до 1,3, однако частота их встречаемости в гетерозиготном состоянии достаточно высокая.

Низкопенетрантные гены (FGFR2, TOX3 и LSP1) также имеют большее влияние в семьях с высоким риском РМЖ и РЯ, чем при отсутствии заболевания у кровных родственников. Это еще раз свидетельствует о многофакториальности наследственного заболевания и зависит от большого количество других факторов риска в семьях высокого риска РМЖ [36, 42].

Особое внимание в последнее время уделено 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 с RAP80, который, в свою очередь, «не позволяет распознать» гену BRCA1 повреждение в ДНК. Активно проводятся исследования, направленные на поиск путей применения комплементарных белков, подобных RAP80, к мутантным BRCA, что, возможно, будет способствовать «ослаблению» опухолевых клеток и повышению их чувствительности к воздействию химиотерапии

### **Диагностика BRCA-ассоциированного РМЖ**

Классическими критериями для проведения молекулярно-генетического анализа на наличие мутации в генах предрасположенности к РМЖ являются: 1) три и более случаев РМЖ или РЯ в семейном анамнезе (один из которых в возрасте <50 лет); 2) два случая РМЖ в семье в возрасте <40 лет, 3) РМЖ у мужчины и РЯ в раннем возрасте у женщины среди кровных родственников; 4) принадлежность к евреям ашкенази и РМЖ в возрасте до 60 лет; 5) РМЖ в раннем возрасте и/или молочно-яичниковый синдром у одной больной [12]. В некоторых странах критерии для проведения генетического исследования базируются на 10–20 % вероятности обнаружения мутации на основании предсказательных моделей, таких как BRCAPRO, BOADICEA или Manchester Score, с прогнозированием потенциальной пользы от изменения тактики хирургического лечения пробанда или её родственников. Наблюдение за носителями BRCA включает ежемесячное самообследование, клиническое обследование дважды в год, ежегодную маммографию и МРТ молочных желез, начиная с возраста 25–30 лет [36, 39, 52]. Учитывая средний возраст вы-

явления BRCA1-ассоциированного РМЖ, равный 35–39 годам, и BRCA2-ассоциированного РМЖ – 43–54 годам, скрининговые мероприятия должны начинаться в более раннем возрасте [7, 27, 52]. Чем выше плотность ткани молочной железы молодых женщин с высоким уровнем риска развития с учетом морфологии герминальной опухоли, высокой скорости ее распространения, тем более избирательны, специфичны и своевременны должны быть методы раннего выявления злокачественной опухоли. Мультимодальные обследования должны включать МРТ молочных желез, как наиболее чувствительного метода исследования, ежегодно в возрасте от 25 до 55 лет [29, 33, 45]. Пока нет данных, позволяющих определить, является ли чередование маммографии и МРТ каждые 6 мес или выполнение того и другого вида исследования 1 раз в год более эффективно в молодом возрасте в связи с высокой частотой «интервальных» раков. Таким образом, знание морфологических особенностей BRCA-ассоциированных опухолей [29] позволяет увеличить специфичность ежегодной цифровой маммографии после 30 лет и эхографии молочных желез каждые полгода [43, 52].

### Лечение BRCA-ассоциированного РМЖ

Решения относительно тактики хирургического лечения РМЖ у носителей мутации BRCA должны базироваться на тех же параметрах, что и лечение sporadic РМЖ при учете более высокого риска контралатерального РМЖ и ипсилатерального рецидива при проведении органосохраняющей операции и радиотерапии у больных, не подвергшихся овариоэктомии [21]. Эффективность адьювантной лучевой терапии продемонстрирована в ряде исследований с длительным периодом наблюдения. Действительно, рецидив РМЖ после органосохраняющей операции и лучевой терапии у носителей BRCA1 и BRCA2 мутаций не выше, чем у больных РМЖ без семейной истории, несмотря на более агрессивный тип опухоли и более высокий риск развития контралатеральной опухоли [38, 39]. В доклинических моделях на BRCA1 и p53-дефицитных клетках была продемонстрирована чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам топоизомеразы I, II и соединениям платины [24]. Несмотря на то, что BRCA1-ассоциированный РМЖ и РЯ со временем могут стать резистентными к препаратам платины, возрос интерес к применению цисплатина в неoadьювантном и лечебном

режиме. Клеточные линии с дефективным BRCA1 способны к репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, что делает их наиболее чувствительными к лечению цисплатином [23, 44]. С другой стороны, клетки с функционирующим геном BRCA1 более устойчивы к лечению цисплатином и наиболее чувствительны к терапии паклитакселом. Видимо, трансфекция функциональных BRCA1 в линиях мутантных генов BRCA1 меняет профиль химиочувствительности клетки. Восстановление BRCA1 приводит к апоптозу в ответ на лечение паклитакселом и снижению гибели клеток на фоне терапии цисплатином [1, 23, 48]. Учитывая высокую степень чувствительности к цисплатину при BRCA-ассоциированном РМЖ, который в 80 % является триждынегативным (ТНРМЖ), удается достигнуть полного патоморфологического регресса на фоне избирательной неoadьювантной химиотерапии [11, 15, 35]. В ходе молекулярного профилирования базального типа РМЖ, кроме генов BRCA1,2, идентифицированы другие предикторы, модулирующие чувствительность к цисплатину, один из которых – ген p63. Ингибирование p63 способствует P-73-индуцированному апоптозу клеток триждынегативного РМЖ [34]. Экспрессию P73 и/или p63 можно использовать как биомаркеры, которые могут дополнительно указать на чувствительность к цисплатину в неoadьювантном и лечебном режимах [34, 35]. В ряде работ последних лет отмечена высокая эффективность (83 %) цисплатина в неoadьювантном режиме: из 12 больных, получивших цисплатин в монорежиме, у 10 зафиксирован полный лечебный патоморфоз, тогда как при использовании таксансодержащих схем полная регрессия получена у 8 %, антрациклинсодержащих – у 22 % больных с BRCA-ассоциированным РМЖ [5, 10]. В ретроспективном анализе, проведенном A. Fourquet et al. (2010), оценивалась химиотерапия по схемам AC, FAC и/или лучевая терапия в группе из 54 пациентов с семейным и 39 больных с BRCA1/2-ассоциированным РМЖ и/или РЯ (93 опухоли) [25]. Полный клинический эффект был достигнут у 15/39 (46 %) больных BRCA1/2-ассоциированным РМЖ и/или РЯ и у 7/54 (17 %) – с семейным РМЖ и/или РЯ (p=0,008). Полный или частичный клинический ответ наблюдался в 55 из 74 (74,3 %) опухолях при неoadьювантной химиотерапии и в 13 из 19 (68 %) – при лучевой терапии. Объективный ответ на лучевую терапию достигнут у 6 (100 %) больных носителей BRCA1/2

мутаций по сравнению с 7 (53,8 %) из 13 больных BRCA1/2-негативным семейным РМЖ.

В исследовании по оценке эффективности антрациклинсодержащей химиотерапии у 12 больных BRCA1-ассоциированным РМЖ с триждынегативным статусом по сравнению с 55 больными без мутаций в исследуемых генах с РМЖ обнаружили большую эффективность антрациклинсодержащей химиотерапии в первой группе [41]. При сравнительном анализе в зависимости от статуса герминальных мутаций эффективности неоадьювантной химиотерапии по схеме AC (доксорубин, циклофосфамид) местнораспространенного РМЖ, объективный клинический ответ получен у 100 % пациентов с мутацией BRCA1, у 80 % – с мутацией BRCA2 и у 63 % – со спорадическим РМЖ. Полный лечебный патоморфоз получен в 53 % BRCA1-ассоциированных опухолей и в 14 % – при спорадическом РМЖ, при мутации BRCA2 полного регресса не выявлено. Таким образом, опухоли с мутацией BRCA1 продемонстрировали наибольшую чувствительность к ДНК-разрушающим агентам, чем при BRCA2 мутациях или при спорадическом раке молочной железы [47].

#### **Ингибиторы Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (ингибиторы PARP)**

Исследование BRCA-дефицитных клеточных линий возвестило начало клинического использования ранее малоизвестной группы препаратов – ингибиторов PARP. Они разработаны как средство монотерапии больных с РМЖ и РЯ с мутацией BRCA, препараты направлены на подавление пути восстановления одноцепочечного повреждения ДНК. Чувствительность к ингибиторам PARP в клетках с дефектом в генах-супрессорах значительно выше, чем к препаратам, связывающим ДНК. Во-первых, достаточно редко в клетках с дефектом рекомбинации после применения ингибиторов PARP наблюдается связывание двух цепочек. Во-вторых, PARP-1 и -2 участвуют в реактивации репликативных вилок в процессах, независимых от их основной роли в устранении одноцепочечного связывания [50]. PARP может быть необходимым при ответе на отложенную элонгацию, наблюдаемую в клетках с дефектом системы гомологичной рекомбинации. PARP1 способствует репарации, связываясь непосредственно с ДНК, а также опосредованно путем привлечения других генов-супрессоров к местам повреждения ДНК. Ингибиторы PARP

являются триггерами  $\gamma$ -H2AX и RAD51 в очагах образования. В отсутствие PARP1 спонтанные одностранные разрывы на краях репликационной вилки запускают начало репарации путем гомологичной рекомбинации. В BRCA2-ассоциированной опухоли, в результате дефицита соответствующего гена в процессе гомологичной рекомбинации результирующую свернутой репликационной вилки уже не восстановить, что и определяет высокую чувствительность к воздействию ингибиторов PARP. Таким образом, ингибиторы PARP1 играют определяющую роль в гомологичной рекомбинации клеток с дефицитом или мутацией гена BRCA2, приводя к гибели последних. Новые подходы в лечении BRCA-ассоциированного рака заключаются в блокировании сигнального пути с помощью искусственной летальности. Принцип искусственной летальности заключается в следующем: при наличии мутации в гене-супрессоре происходит инактивация одного сигнального пути, и злокачественная клетка действует через второй сигнальный путь. В результате данной модели поведения опухолевую клетку можно обезвредить, блокируя ее второй и, возможно, единственный сигнальный путь. Таким образом, возможно селективное воздействие на сигнальный путь опухолевой клетки, что приведет к ее бездействию и гибели, кроме того, без токсических, характерных для цитостатиков, побочных эффектов.

PARP1 является самым распространенным и хорошо изученным, он экспрессируется во всех ядродержащих клетках человека, за исключением нейтрофилов [20, 28, 29]. Выявлено снижение выживаемости BRCA2-дефицитных клеток при воздействии ингибиторами PARP NU1025 и AG14361, предшественников AG014699. Кроме того, отмечена чувствительность дефицитных по генам BRCA1-, BRCA2-клеточных линий к ингибиторам PARP1 – KU0058684 и KU0058948 [50]. BRCA-ассоциированные клетки были чувствительны к блокированию PARP и монотерапии ингибиторами PARP, способными выборочно приводить к апоптозу клеток. В исследовании Y. Drew, R. Plummer [18] частичный ответ на фоне терапии олапарибом по 400 мг 2 раза в сут был достигнут в 39 % случаев BRCA-ассоциированного РМЖ. У больных метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ, с прогрессированием на фоне I линии химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования на фоне олапариба составила 5,7 мес. Больные с мест-

нораспространенным или метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ получали в непрерывном режиме олапариб по 400 мг или 100 мг дважды в день. Объективный ответ был достигнут в 41 % у лиц, получавших олапариб по 400 мг дважды в день, и в 22 % в группе, принимающей олапариб по 100 мг два раза в день [51]. В исследовании, проведенном в Калифорнии, ингибитор PARP инипариб (BSI-201) применялся в сочетании с карбоплатином и гемцитабином у больных метастатическим ТНРМЖ. В рандомизированном исследовании II фазы 120 пациентов с метастатическим ТНРМЖ получали гемцитабин, карбоплатин (AUC2) в 1-й и 8-й дни и PARP BSI-201 – в 1, 4, 8, 11-й дни 21-дневного цикла. В результате при добавлении к химиотерапии BSI-201 объективный ответ составил 48 %, в группе без него – 16 % ( $p=0,002$ ), медиана выживаемости без прогрессирования – 6,9 и 3,3 мес ( $p<0,0001$ ), общая выживаемость – 9,2 и 5,7 мес ( $p=0,0005$ ) соответственно [38]. На ASCO 2011 были представлены результаты III фазы исследования инипариба, включавшего 519 больных ТНРМЖ, которые получали гемцитабин и карбоплатин в комбинации с инипарибом или без него. Обнаружено статистически незначимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе, получавшей инипариб, – 5,1 против 4,1 ( $p=0,01$ ). Одна из возможных причин, объясняющих подобный феномен, заключается в гетерогенности понятия триждынегативный РМЖ, к примеру, в исследованиях не было стратификации пациентов на основе BRCA-статуса [20, 39].

С.К. Donawho et al. [16] удалось продемонстрировать более значимый регресс опухоли модели клеточной линии на фоне комбинации велипариба (ABT-888) с карбоплатином или цисплатином, чем без добавления инипариба. Кроме того, отмечено повышение эффективности лучевой терапии на мышинной модели рака молочной железы, на фоне применения велипариба [20]. В II фазе изучения 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, что позволяет предположить, что велипариб может быть эффективным только у больных BRCA-ассоциированным РМЖ [28, 29]. Пока нет достаточных данных о долгосрочной безопасности ингибиторов PARP. Существуют данные о значительной индукции gH2AX очагов после

лечения ингибиторами PARP, что при постоянном воздействии на нормальные ткани приводит к вторичному повреждению ДНК. Возможно, периодические перерывы в приеме ингибиторов PARP являются методом профилактики вторичной резистентности. Доклинические данные показали, что в основе потери чувствительности к ингибиторам PARP лежат вторичные внутригенные нарушения BRCA2, что может быть основанием для лечения препаратами платины [49].

### Заключение

Идентификация мутаций в генах репарации ДНК позволяет индивидуализировать методы ранней диагностики и терапии BRCA-ассоциированного РМЖ. Ингибиторы PARP представляют новый селективный класс препаратов в таргетной терапии BRCA-ассоциированного и триждынегативного РМЖ, наиболее фенотипически определяющего наследственный рак, что позволит осуществить переход от эмпирического к целенаправленному подходу в лечении разных типов РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов Е.Н.* Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–264.
2. *Карлукhin 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.
3. *Киселев В.И., Муйжнек Е.Л.* Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. М., 2011. С. 1–16.
4. *Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др.* Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекулярная медицина. 2007. № 1. С. 8.
5. *Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др.* Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 93–99.
6. *Поспехова Н.И.* Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2011. 220 с.
7. *Соболевский В.А., Любченко Л.Н., Стрельцова Ю.А.* Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медицинская технология. М., 2010.
8. *Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и др.* Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5 (41). С. 32–35.
9. *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. Vol. 18. P. 163–164.
10. *Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al.* Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 108 (2). P. 289–296.
11. *Carey L.A., Doss E.C., Sawyer L. et al.* The triple negative paradox: primary tumor sensitivity of breast cancer subtypes // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 2329–2334.

12. Cazzaniga M., Bonanni B. Prevention of ER-negative breast cancer: where do we stand? // *Eur. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 21 (2). P. 171–181.
13. 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. Vol. 74. P. 1175–1182.
14. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M. et al. Identification and aryl hydrocarbon receptor // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64 (7). P. 2523–2533.
15. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Expression of ER, PgR, Her1, Her2 and response: a study of preoperative chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 465–472.
16. Donawho C.K., Luo Y., Luo Y. et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (9). P. 2728–2737.
17. Dontu G., El-Ashry D., Wisha M.S. Breast cancer/stem progenitor cells and the estrogen receptor // *Trends Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 15. P. 193–197.
18. Drew Y., Plummer R. The emerging potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of breast cancer // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 22. P. 67–71.
19. Easton D., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44 (3). P. 312–318.
20. Efimova E.V., Mauceri H.J., Golden D.W. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor induces accelerated senescence in irradiated breast cancer cells and tumors // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (15). P. 6277–6282.
21. Evans D.G., Laloo F., Hopwood P. et al. Surgical decisions made by 158 women with hereditary breast cancer aged <50 years // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 31. P. 1112–1118.
22. Fan S., Ma Y.X., Wang C. et al. Role of direct interaction in BRCA inhibition of estrogen receptor activity // *Oncogene.* 2001. Vol. 20 (1). P. 77–87.
23. Fasano J., Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 609–614.
24. Fedier A., Steiner R.A., Swarz V.A. et al. The effect of loss of BRCA on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells // *Int. J. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. 1169–1173.
25. 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. Vol. 32. P. 127–131.
26. 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. Vol. 126. P. 2858–2862.
27. Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I., Heindel W., Katalinic A. Imaging studies for the early detection of breast cancer // *Dtsch Arztebl Int.* 2008. Vol. 105. P. 541–547.
28. 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: 829315. doi: 10.1155/2012/829315. Epub 2011.
29. Isakoff S.J., Overmoyer B., Tung N.M. et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 28. P. 15S, 118S.
30. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // *Science.* 2009. Vol. 324 (5924). P. 217.
31. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations // *J. Med. Genet.* 2007. Vol. 44. P. 467–471.
32. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science.* 2003. Vol. 302. P. 643–646.
33. 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.* 2005. Vol. 365. P. 1769–1778.
34. Leong C.O., Vidovic N., De Touny 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. Vol. 117. P. 1370–1380.
35. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. et al. Response to neoadjuvant and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1275–1281.
36. Meindl A., Ditsch N., Kast K., Schmutzler R.K. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts // *Dtsch Arztebl Int.* 2011. Vol. 108 (19). P. 323–330.
37. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. P. 410–414.
38. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364 (3). P. 205–214.
39. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L.S., Danso M.A. et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29/ Suppl. Abst. 1007.
40. 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. Vol. 60. P. 1041–1049.
41. Petit T., Wilt M., Rodier J. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. Suppl. P. 580.
42. Rahman N., Seal S., Thompson D. et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 165–167.
43. Rhiem K., Flucke U., Schmutzler R.K. BRCA1-associated breast carcinomas frequently present with benign sonographic features // *Am. J. Roentgenol.* 2006. Vol. 186. E. 11–12.
44. 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. Vol. 61. P. 965–971.
45. Schrading S., Kuhl C.K. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer // *Radiology.* 2008. Vol. 246. P. 58–70.
46. Shackleton M., Valliant F., Simpson K.J. et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell // *Nature.* 2006. Vol. 439 (7072). P. 84–88.
47. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (7). P. 1145–1153.
48. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. P. 1285–1291.
49. Teng D., Bogden R., Mitchell J. et al. Low incidence of BRCA2 mutations in breast carcinoma and other cancer // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 13 (2). P. 241–247.
50. Tong W.M., Yang Y.G., Cao W.H. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in esisuppressing mammary tumorigenesis in mice // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. P. 3857–3867.
51. 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.
52. 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. Vol. 292. P. 1317–1325.
53. Welch P.L., King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of the breast and ovarian cancer // *Hum. molec. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 705–713.

Поступила 24.09.12