

Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы у носителей мутаций в гене *BRCA1*

Н.И. Поспехова, Д.А. Головина, М.Г. Филиппова, А.В. Семьянихина, С.Л. Дранко, А.М. Данишевич, А.М. Строганова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Ивановна Поспехова prospekhova@mail.ru

Введение. По данным опубликованных исследований, *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы (РМЖ) наиболее часто относится к тройному негативному молекулярному подтипу (*triple-negative breast cancer, TNBC*). Данные о соотношении других молекулярных подтипов среди этой группы пациентов различаются у разных авторов.

Цель исследования – оценить частоту различных молекулярно-биологических подтипов опухолей в российской группе больных РМЖ с мутацией в гене *BRCA1*, находившихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2017 по 2020 г.

Материалы и методы. В исследование были отобраны пациенты с РМЖ с наличием мутации в гене *BRCA1* ($n = 209$), выявленной в результате ДНК-диагностики при скрининге больных РМЖ. Для выявления герминальной мутации использовали ДНК пациентов, выделенную из лимфоцитов периферической крови, анализ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При анализе первичной документации больных были учтены клиничко-морфологические данные: возраст постановки диагноза, стадия заболевания, результаты иммуногистохимического исследования (статус рецепторов эстрогена и прогестерона, *HER2* и индекс пролиферации *Ki-67*). На основании оценки статуса рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии *HER2* и значения *Ki-67* определена частота 5 молекулярных подтипов опухолей.

Результаты. Проведен анализ клинических и патоморфологических данных 209 пациентов с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Возраст постановки диагноза варьировал в диапазоне 23–72 лет (медиана 40 лет; среднее значение $41,46 \pm 9,82$ года). РМЖ, ассоциированный с *BRCA1*, в 71,3 % случаев относился к *TNBC*, в 19,1 % – к люминальному В, *HER2*-отрицательному (*LumB-*). Другие подтипы опухолей встречались значительно реже: люминальный В, *HER2*-положительный (*LumB+*) – в 7,2 % случаев, люминальный А (*LumA*) – в 1,0 %, *HER2*-положительный (*HER2+*) – в 1,4 %. Проведена оценка встречаемости подтипов в разных возрастных подгруппах: 1-я – больные в возрасте 23–34 лет ($n = 53$); 2-я – 35–49 лет ($n = 111$); 3-я – 50–72 лет ($n = 45$). Частота *TNBC* составила 81,1 % в 1-й подгруппе, 73,9 % – во 2-й и 53,4 % – в 3-й; частота *LumB-* составила 15,1; 15,3 и 33,3 % соответственно. При использовании критерия Фишера показано, что различия в частотах между 1-й и 3-й, а также между 2-й и 3-й подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение. Во всех возрастных подгруппах пациентов с РМЖ, имеющих герминальную мутацию в гене *BRCA1*, основным молекулярным подтипом является *TNBC*, частота встречаемости которого ниже в старшей возрастной подгруппе. Подтип *LumB-* также характерен для *BRCA1*-ассоциированных опухолей, особенно у женщин старшего возраста.

Ключевые слова: мутация *BRCA1*, молекулярно-биологический подтип опухоли, рак молочной железы, тройной негативный подтип

Для цитирования: Поспехова Н.И., Головина Д.А., Филиппова М.Г. и др. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы у носителей мутаций в гене *BRCA1*. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(4):29–36.

DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36



Molecular biological subtypes of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers

N.I. Pospekhova, D.A. Golovina, M.G. Filippova, A.V. Semyanikhina, S.L. Dranko, A.M. Danishevich, A.M. Stroganova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. According to the literature, *BRCA1*-associated breast cancer (BC) most often belongs to the triple negative (*TNBC*) molecular subtype. The data on the contribution of other molecular subtypes to this group of patients differ among different studies.

The study objective is to evaluate the frequency of different tumor molecular subtypes in BC patients with *BRCA1* gene mutation treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2017 to 2020.

Materials and methods. The study included BC patients with a mutation in the *BRCA1* gene ($n = 209$) identified as a result *BRCA1* mutation screening of patients with BC. DNA diagnostics was carried out on blood samples of patients using the real-time polymerase chain reaction method. After analyzing the patients primary documentation clinical and morphological data were taken into account: the age of diagnosis, the stage of the disease, the results of immunohistochemical studies (estrogen receptor status, progesterone receptor status, *HER2* expression, *Ki-67* proliferation index). The assignment to the particular molecular tumour subtypes was performed according to estrogen receptor status, progesterone receptor status, *HER2* status and *Ki67* value.

Results. Clinical and pathomorphological data of 209 patients with *BRCA1*-associated BC were analyzed. The age at diagnosis ranged from 23 to 72 years, the median age was 40 years, the mean age was 41.46 ± 9.82 years. BC associated with *BRCA1* was found to be *TNBC*

in 71.3 % and luminal B, HER2 negative (LumB-) in 19.1 % of the cases. Other tumour subtypes were much less common: luminal B, HER2 positive (LumB+) in 7.2 %, luminal A (LumA) in 1 % and HER2-positive (HER2+) in 1.4 % of the cases. The frequency of subtypes was estimated in different age groups (1st – patients 23–34 (n = 53), 2nd – 35–49 (n = 111), and 3rd – 50–72 (n = 45) years old). TNBC frequency was 81.1 % in the 1st group, 73.9 % in the 2nd and 53.4 % in the 3rd group; LumB- frequency was 15.1, 15.3 and 33.3 % respectively. Using the Fisher test it was shown that the differences in frequencies were statistically significant between groups 1st and 3rd, as well as between groups 2nd and 3rd (p < 0.05).

Conclusion. TNBC was the main molecular subtype in all age groups of BC patients with BRCA1 germinal mutation, TNBC frequency was lower in the older age group. LumB- subtype was also common in BRCA1-associated tumors especially in older women.

Key words: BRCA1 mutation, molecular tumor subtype, breast cancer, triple negative subtype

For citation: Pospekhova N.I., Golovina D.A., Filippova M.G. et al. Molecular biological subtypes of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(4):29–36. (In Russ.).

Введение

Около 5–10 % случаев рака молочной железы (РМЖ) относится к наследственным формам, наиболее часто обусловленным мутациями в гене *BRCA1*. Опухоли, возникающие у носителей мутации в этом гене, обладают характерными клинико-морфологическими характеристиками. В многочисленных исследованиях показано, что в большинстве случаев такие опухоли не имеют рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) и не экспрессируют белок HER2, т. е. демонстрируют тройной негативный фенотип (triple-negative breast cancer, TNBC) [1–4]. В настоящее время РМЖ классифицируют по 5 основным молекулярным подтипам, которые предоставляют прогностическую и предиктивную информацию [5, 6]:

- люминальный А (LumA);
- люминальный В, HER2-отрицательный (LumB-);
- люминальный В, HER2-положительный (LumB+);
- HER2-положительный, не люминальный (HER2+);
- TNBC.

Цель исследования – оценить частоту различных молекулярно-биологических подтипов опухолей молочной железы среди российских пациентов с РМЖ, имеющих герминальную мутацию в гене *BRCA1*.

Материалы и методы

В настоящем исследовании ретроспективно проанализированы данные 209 пациентов, находившихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2017 по 2020 г. с диагнозом РМЖ.

Исследуемая группа больных была сформирована на основании молекулярно-генетического анализа по определению наличия герминальной мутации в *BRCA1* при скрининге пациентов с РМЖ. ДНК-диагностику мутаций проводили с использованием лимфоцитов периферической крови пациентов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением набора реагентов «ОнкоГенетика BRCA» (ДНК-технология, Россия). Набор «ОнкоГенетика BRCA» предназначен для определения повторяющихся в российской популяции мутаций в гене *BRCA1* (85delAG, 2080delA, 3875del4, 3819del5, 4153delA, 5382insC, C61G) и *BRCA2* (6174delT); наименование мутаций по номенклатуре HGVS (Human Genome

Variation Society): *BRCA1* – c.66_67delAG, c.1961delA, c.3700_3704delGTAAA, c.3755_3758delTGTC, c.035delA, c.5266dupC, p.C61G; *BRCA2* – c.5946delT.

В исследование были включены 169 больных с мутацией c.5266dupC (5382insC), 34 больных с мутацией p.C61G (C61G) и 6 пациентов с другими повторяющимися мутациями (в 3 случаях – c.66_67delAG (185delAG), в 2 – c.4035delA (4153delA), в 1 – c.3700_3704delGTAAA (3819del5)).

Клинические и морфологические данные. Проведен анализ первичной документации больных. Учитывали возраст пациента на момент постановки диагноза РМЖ, стадию заболевания и результаты иммуногистохимического исследования (статусы РЭ и РП, индекс пролиферации Ki-67, экспрессию HER2). В случае неопределенного уровня экспрессии HER2 (2+) учитывали результаты флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Молекулярные подтипы РМЖ были определены в соответствии с классификацией, представленной в Клинических рекомендациях «Рак молочной железы» Минздрава России 2018 г. [7].

Молекулярно-биологический подтип:

- 1) LumA:
 - статус РЭ положительный;
 - HER2-отрицательный статус;
 - уровень Ki-67 низкий (<20 %);
 - уровень РП высокий (>20 %);
- 2) LumB-:
 - статус РЭ положительный;
 - HER2-отрицательный статус;
 - наличие одного из следующих факторов: уровень Ki-67 высокий (>30 %); уровень РП низкий (<20 %);
- 3) LumB+:
 - статус РЭ положительный;
 - HER2-положительный статус;
 - уровень Ki-67 любой;
 - уровень РП любой;
- 4) HER2+:
 - HER2-положительный статус;
 - статусы РЭ и РП отрицательные;
- 5) TNBC:
 - отрицательные статусы РЭ, РП, HER2.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators>). Для сравнения возраста в подгруппах применяли двусторонний непараметрический тест Манна–Уитни. Сравнение частот в разных подгруппах выполняли с помощью критерия Фишера.

Результаты

В исследованной группе 209 больных РМЖ с герминальной мутацией в гене *BRCA1* возраст постановки диагноза варьировал от 23 до 72 лет (медиана 40 лет; среднее значение 41,46 (стандартное отклонение 9,82) года) (табл. 1). В 49,5 % случаев диагностировали II стадию РМЖ, в 30,8 % – III, в 17,3 % – I, в 2,4 % – IV. Эти характеристики также были оценены отдельно у пациентов с 2 частыми мутациями с.5266dupC и р.С61G (см. табл. 1); статистически значимых различий между этими 2 подгруппами не отмечено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Клинические характеристики больных

Table 1. Patient clinical characteristics

Характеристика Characteristic	Всего Total	Мутация с.5266dupC с.5266dupC mutation	Мутация р.С61G р.С61G mutation
Всего пациентов Total number of patients	209	169	34
Возраст постановки диагноза, лет Age at diagnosis, years	23–72	23–67	26–72
Медиана возраста постановки диагноза (среднее значение ± стан- дартное отклоне- ние), лет Median age at diagnosis (mean ± standard deviation), years	40 (41,46 ± 9,82)	40 (41,48 ± 9,36)	39 (41,72 ± 11,03)
Число пациентов в возрасте, n (%): Number of patients aged, n (%):			
23–34 лет 23–34 years	53 (25,4)	40 (23,7)	11 (32,4)
35–49 лет 35–49 years	111 (53,1)	96 (56,8)	14 (41,2)
50–72 лет 50–72 years	45 (21,5)	33 (19,5)	9 (26,5)
Стадия, n (%): Stage, n (%):			
I	36 (17,3)	30 (17,8)	6 (17,6)
II	103 (49,5)	81 (47,9)	20 (58,9)
III	64 (30,8)	54 (31,2)	8 (23,5)
IV	5 (2,4)	4 (2,4)	–
нет данных no data	1		

Статусы РЭ, РП, HER2 были оценены во всех случаях. Опухоли, ассоциированные с *BRCA1*-мутацией, в 72,7 % случаев характеризовались отсутствием РЭ, в 77,5 % случаев – отсутствием РП, подавляющее большинство случаев (91,4 %) не экспрессировали HER2 (табл. 2).

Таблица 2. Иммуногистохимические данные опухолей

Table 2. Immunohistochemical tumor data

Характеристика Characteristic	n (%)
Статус рецепторов эстрогена: Estrogen receptor status:	
положительный positive	57 (27,3)
отрицательный negative	152 (72,7)
Статус рецепторов прогестерона: Progesterone receptor status:	
положительный positive	47 (22,5)
отрицательный negative	162 (77,5)
Уровень Ki-67: Ki-67 level:	
<20 %	8 (3,9)
≥20 %	197 (96,1)
нет данных no data	4
Статус HER2: HER2 status:	
отрицательный negative	191 (91,4)
положительный positive	18 (8,6)

На основании данных статусов РЭ, РП, HER2 и уровня Ki-67 был определен молекулярно-биологический подтип каждой опухоли. Большинство случаев (149 (71,3 %) из 209) представляли собой TNBC, к LumB– относились 40 (19,1 %) опухолей, к LumB+ – 15 (7,2 %), люминальный A и HER2+ встречались в 2 (1,0 %) и 3 (1,4 %) случаях соответственно (табл. 3). Частота встречаемости разных подтипов при 2 повторяющихся мутациях с.5266dupC и р.С61G имела такое же распределение без статистически значимых различий ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

Учитывали возраст пациентов на момент постановки диагноза (диапазон, медиана, среднее значение) для каждого молекулярного подтипа (табл. 4). Несмотря на то что для TNBC средние и медианные значения возраста были ниже (40,36 и 39 лет) по сравнению с LumB– (44,33 и 43,5 года) и LumB+ (44,33 и 42 года), различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). При объединении люминальных подтипов в одну подгруппу (LumB–, LumB+ и LumA) среднее значение и медиана возраста постановки диагноза составили

Таблица 3. Частота молекулярно-биологических подтипов опухолей в выборках больных раком молочной железы, n (%)

Table 3. Frequency of tumor molecular subtypes in breast cancer patients, n (%)

Молекулярный подтип Molecular subtype	Всего (n = 209) Total (n = 209)	Мутация с.5266dupC (n = 169) с.5266dupC mutation (n = 169)	Мутация р.С61G (n = 34) р.С61G mutation (n = 34)
TNBC	149 (71,3)	120 (71)	24 (70,6)
LumA	2 (1)	2 (1,2)	—
LumB+	15 (7,2)	13 (7,7)	2 (5,9)
LumB–	40 (19,1)	32 (18,9)	7 (20,6)
HER2+	3 (1,4)	2 (1,2)	1 (2,9)

Примечание. Здесь, в табл. 4, 5 и на рисунке: TNBC – тройной негативный молекулярный подтип рака молочной железы; LumA – люминальный А подтип; LumB+ – люминальный В, HER2-положительный подтип; LumB– – люминальный В, HER2-отрицательный подтип; HER2+ – HER2-положительный, не люминальный подтип.

Note. Here, in the tables 4, 5 and on the figure: TNBC – triple-negative breast cancer; LumA – luminal A subtype; LumB+ – luminal B, HER2-positive subtype; LumB– – luminal B, HER2-negative subtype; HER2+ – HER2-positive, non-luminal subtype.

Таблица 4. Клинические характеристики выборки для разных молекулярных подтипов рака молочной железы

Table 4. Clinical characteristics of the sample of different molecular subtypes of breast cancer

Молекулярный подтип Molecular subtype	Возраст постановки диагноза, лет Age at diagnosis, years	Медиана возраста постановки диагноза (среднее значение ± стандартное отклонение), лет Median age at diagnosis (mean ± standard deviation), years	I стадия, n (%) Stage I, n (%)	II стадия, n (%) Stage II, n (%)	III стадия, n (%) Stage III, n (%)	IV стадия, n (%) Stage IV, n (%)	Нет данных, n No data, n
TNBC (n = 149)	23–72	39 (40,36 ± 9,5)	30 (20,1)	74 (49,7)	40 (26,8)	5 (3,4)	—
LumA (n = 2)	37, 61	49 (49 ± 17)	0	2	0	0	—
LumB+ (n = 15)	29–60	42 (44,33 ± 9,34)	2 (13,3)	6 (40,0)	7 (46,7)	0	—
LumB– (n = 40)	27–63	43,5 (44,33 ± 10,58)	3 (7,7)	20 (51,3)	16 (41,0)	0	1
HER2+ (n = 3)	32–45	38 (38,3 ± 6,5)	1	1	1	0	—
Все люминальные (n = 57) All luminal (n = 57)	27–63	42 (44,49 ± 10,28)	5 (8,8)	28 (49,1)	23 (40,4)	0	1

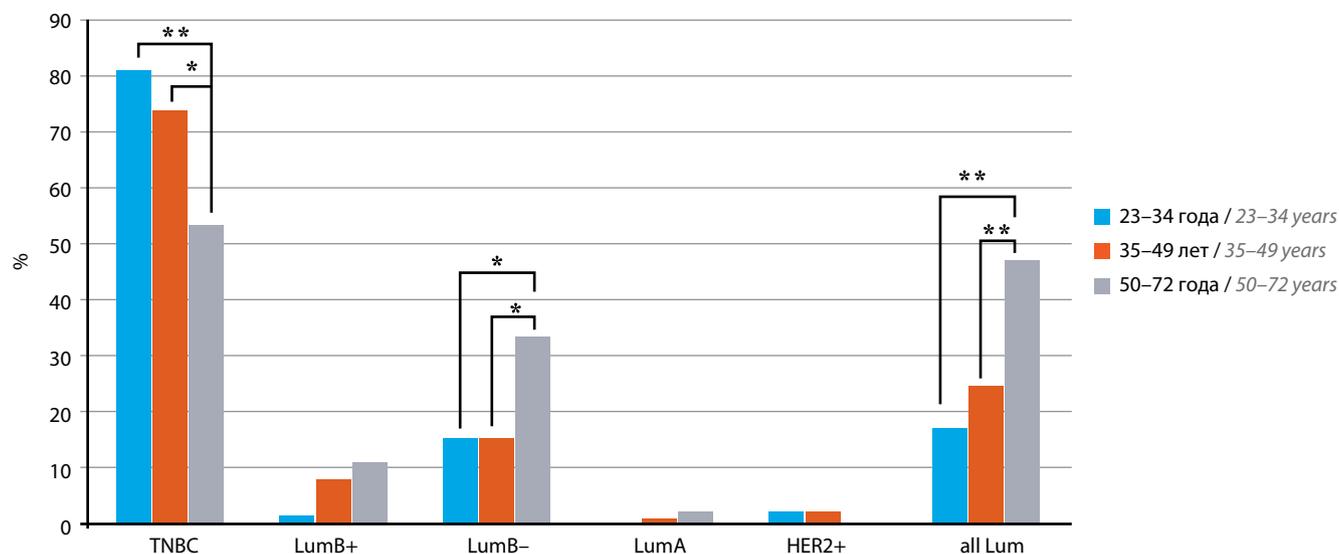
Таблица 5. Частота подтипов опухолей в разных возрастных группах больных, n (%)

Table 5. Frequencies of tumor subtypes in different patient age groups, n (%)

Молекулярный подтип Molecular subtype	23–34 года (n = 53) 23–34 years (n = 53)	35–49 лет (n = 111) 35–49 years (n = 111)	50–72 года (n = 45) 50–72 years (n = 45)
TNBC	43 (81,1)	82 (73,9)	24 (53,4)
LumB+	1 (1,9)	9 (8,1)	5 (11,1)
LumB–	8 (15,1)	17 (15,3)	15 (33,3)
LumA	0	1 (0,9)	1 (2,2)
HER2+	1 (1,9)	2 (1,8)	0
Все люминальные All luminal	9 (17)	27 (24,3)	21 (46,6)

44,49 и 42 года соответственно. При сравнении TNBC с этой подгруппой статистически значимых различий также не отмечено ($p > 0,05$) (см. табл. 4). Доля случаев

РМЖ, диагностированного на I стадии, среди подтипа TNBC была выше (20,1 %), чем при люминальных опухолях (8,8 %), и ниже для III стадии (26,8 и 40,4 %



Частота разных подтипов опухолей в 3 возрастных подгруппах больных. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. all Lum – объединенная группа люминальных подтипов
Frequency of different tumor subtypes in the three patient age groups. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. all Lum – combined group of luminal subtypes

соответственно), однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

В то же время исследуемая группа больных РМЖ была разделена на 3 возрастных подгруппы: 1-я – больные в возрасте 23–34 лет; 2-я – 35–49 лет; 3-я – 50 лет и старше (50–72). Для каждой возрастной подгруппы были определены количество и частоты молекулярных подтипов опухолей (табл. 5, см. рисунок).

Частота TNBC была наибольшей в 1-й возрастной подгруппе и наименьшей в 3-й, обратную закономерность наблюдали для опухолей LumB–. Различия в частотах статистически значимы (для TNBC: 1-я и 3-я подгруппы $F = 0,0076$, 1 % уровень значимости; 2-я и 3-я подгруппы $F = 0,023$, 5 % уровень значимости; для LumB–: 1-я и 3-я подгруппы $F = 0,054$, 5 % уровень значимости; 2-я и 3-я подгруппы $F = 0,017$, 5 % уровень значимости). Частота подтипа LumB+ также увеличивалась в старших возрастных группах, однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Для группы, включающей все люминальные подтипы (LumB–, LumB+ и LumA), различия в частотах среди возрастных когорт также статистически значимы (1-я и 3-я подгруппы $F = 0,002$, 1 % уровень значимости; 2-я и 3-я подгруппы $F = 0,0077$; 1 % уровень значимости) (см. рисунок).

Обсуждение

В группе больных РМЖ с наследственной мутацией в гене *BRCA1* были рассмотрены клинические данные пациентов и морфологические характеристики опухолей. Исследованные параметры (возраст постановки диагноза, статусы РЭ, РП и HER2) характерны для *BRCA1*-ассоциированного РМЖ и не отличаются для пациентов с 2 разными мутациями (с.5266dupC и р.С61G). Медиана и среднее значение возраста постановки диагноза составили 40 и 41,46 года соответственно, что аналогично данным других работ. Так,

в масштабном исследовании N. Mavaddat и соавт., включившем 3797 носителей мутации в гене *BRCA1*, медиана возраста постановки диагноза также составила 40 лет [8], в работе D. Atchley и соавт. ($n = 56$) – 42 (25–71) года [2], в работе R. El Tannouri и соавт. ($n = 91$) – 43 (22–69) года [3].

Количество опухолей с отрицательным статусом РЭ при носительстве *BRCA1*-мутации значительно выше, чем в общей группе больных РМЖ, и варьирует в диапазоне 67–88 % [2–4, 8–12]. Полученный нами показатель 72,7 % соответствует данным других работ. Отрицательный статус РП также ассоциирован с мутацией в *BRCA1*. В нашей группе 77,5 % опухолей имели отрицательный статус РП, что согласуется с результатами других исследований [2–4, 8, 10–12]. Преобладание опухолей с отрицательным статусом HER2 (87,6 %) также согласуется с данными литературы [2–4, 8, 10–12].

На основании имеющихся данных иммуногистохимического исследования дифференцировали образцы опухолей исследуемой группы по 5 молекулярным подтипам. Как и ожидалось, для *BRCA1*-ассоциированных опухолей преобладающее количество образцов относилось к TNBC (149 (71,3 %) из 209 опухолей). Вторым по частоте подтипом был LumB– (40 (19,1 %) опухолей). На долю других подтипов приходится менее 10 %. Распределение молекулярных подтипов опухолей в подгруппах с повторяющимися мутациями с.5266dupC и р.С61G аналогично. Частота TNBC в исследованной нами группе коррелирует с данными литературы. Так, в шведском исследовании с участием больных с *BRCA1*-мутацией частота TNBC составила 65 % [13], в работе S. Talhouet и соавт. – 68 % [14], среди японских пациентов – 77,6 % [15]. Похожие значения характерны и для российских пациентов. В работе А.О. Иванцова частота TNBC составила 80 %, но группа была невелика – 15 больных [16]. По данным

Е. М. Бит-Сава, этот показатель был ниже – 56,6 %, однако исследованная группа включала, помимо пациентов с мутацией в гене *BRCA1*, носителей мутаций в генах *CHEK2* и *BLM* [17].

Вторым по частоте подтипом в нашей работе был LumB– (19,1 %), а опухоли LumA встретились только в 2 (1,0 %) случаях. Эти результаты сходятся с данными ряда работ. J. Huzno и соавт. отнесли к подтипу LumB– 27 % опухолей, к LumA – 7 % [12]. В работе I. Sønderstrup и соавт. с подтипом LumB– были 21 % опухолей, LumA– 9 % [13]. В то же время в некоторых исследованиях частоты люминальных подтипов отличаются. Так, R. Naqе и соавт. определили подтип LumA в 20,7 % (25 из 121) случаев. Подобное различие, по-видимому, связано с использованием другой методики классификации: авторы работы относили к подтипу LumA опухоли с PЭ+ и/или PП+/HER2– без учета значения Ki-67. Таким образом, опухоли с высоким уровнем Ki-67, которые в нашем случае классифицировались как LumB–, в этой работе были LumA. Подтверждением этого объяснения является тот факт, что к подтипу LumB– авторы отнесли только 1 опухоль [11]. Последний, молекулярный подтип HER2+ (не люминальный) редко встречается среди *BRCA1*-носителей. Мы обнаружили только 3 (1,4 %) таких случая. В исследовании J. Huzno и соавт. не обнаружили ни одного из 76 случаев [12], I. Sønderstrup и соавт. сообщили о 6 % образцов HER2+ [13]. Таким образом, хотя TNBC превалирует у носителей мутации в гене *BRCA1*, значительная доля опухолей (в нашей группе 27,3 %) имеет иной, люминальный фенотип.

Исследуя частоту молекулярных подтипов PMЖ в разных возрастных подгруппах, мы выявили, что доля TNBC отрицательно коррелирует с возрастом постановки диагноза и, наоборот – для люминальных подтипов. Несмотря на то что медиана и средние значения возраста постановки диагноза статистически значимо не отличались для разных подтипов, наблюдались статистически значимые различия частоты их встречаемости между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й возрастными подгруппами. В литературе мы не нашли аналогичных результатов анализа данных. Однако количественная оценка PЭ-положительных и PЭ-отрицательных опухолей (коррелирующая с частотой соответствующих молекулярных подтипов) в зависимости от возраста постановки диагноза имеется в ряде исследований. N. Tung и соавт. и W. Foulkes и соавт. сообщили о более высокой распространенности PЭ-положительных опухолей среди носителей *BRCA1*, у которых PMЖ был диагностирован в возрасте старше 50 лет [18, 19]. Аналогичные данные представлены в исследовании консорциума CIMBA: доля PЭ-положительных и PП-положительных опухолей возрастала с увеличением возраста постановки диагноза PMЖ среди носителей мутации в гене *BRCA1* [20].

Факторы, лежащие в основе патогенеза различных подтипов опухолей молочной железы, до сих пор пол-

ностью не изучены. N. Tung и соавт. показали, что потеря гетерозиготности с потерей аллеля *BRCA1* «дикого» типа происходит с одинаковой частотой (80 %) в PЭ-положительных и PЭ-отрицательных *BRCA1*-ассоциированных опухолях. По предположению авторов, PЭ-положительные опухоли у носителей *BRCA1* могут быть гетерогенной группой, в некоторых случаях – развивающейся в результате полной потери функции *BRCA1*, а в других – с одним интактным аллелем [21].

В недавних крупномасштабных исследованиях с помощью GWAS (Genome-Wide Association Studies, полногеномный поиск ассоциаций) идентифицировали ряд общих аллелей предрасположенности к PMЖ, которые преимущественно связаны либо с PЭ-положительным, либо с PЭ-отрицательным статусом опухоли. Ассоциации аллельных генетических вариантов (SNP) с PЭ-отрицательным и PЭ-положительным фенотипом для носителей мутации аналогичны определяемым в общей популяции [22], т. е. SNP, связанные с риском развития PЭ-отрицательной опухоли, также могут определять риск развития именно PЭ-отрицательной опухоли для носителей мутаций в *BRCA1*, предполагая, что общие механизмы лежат в основе фенотипа опухолей как у носителей мутации, так и у населения в целом. A. Mulligan и соавт. продемонстрировали различия в ассоциациях генетических модификаторов с риском развития PЭ-положительного и PЭ-отрицательного PMЖ у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Были показаны значительные различия в отношении шансов у носителей *BRCA1* для 2 SNP: *FGFR2* SNP (rs2981582) и *SLC4A7/NEK10* SNP (rs4973768) продемонстрировали наиболее сильную ассоциацию с PЭ-положительным PMЖ. Для PЭ-отрицательного PMЖ только rs2046210, локализованный на 6q25.1, показал статистически значимые ассоциации [20].

В то же время вклад генетических модификаторов в формирование различных фенотипов PMЖ не может объяснить показанное нами изменение доли TNBC в разных возрастных подгруппах. Предположение о том, что PЭ-положительные опухоли у больных старшего возраста не связаны с дефицитом функции *BRCA1* и являются «спорадическими», не подтверждается при геномном профилировании таких опухолей, которое выявило полную потерю *BRCA1* [23]. Фенотипическое разнообразие PMЖ у носителей мутаций в гене *BRCA1* может объясняться вкладом генетических вариантов, модифицирующих риск развития различных подтипов опухолей, возрастных физиологических изменений, а также факторов окружающей среды.

Заключение

Рак молочной железы у носителей мутаций в гене *BRCA1* значительно отличается от спорадических новообразований по своим клинико-биологическим характеристикам. Наличие герминальной патогенной мутации в генотипе пациенток с PMЖ ассоциировано

с подтипами TNBC и LumB—. Частоты встречаемости молекулярных подтипов варьируют в разных возрастных подгруппах больных. Люминальные подтипы

опухолей чаще определяют на момент манифестации заболевания у пациенток, относящихся к старшей возрастной подгруппе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lakhani S., Van De Vijver M., Jacquemier J. et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *J Clin Oncol* 2002;20:2310–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.023.
- Atchley D., Albarracin C., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with *BRCA*-positive and *BRCA*-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4282–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
- El Tannouri R., Albuissou E., Jonveaux P., Luporsi E. Clinical and pathologic characteristics of breast cancer patients carrying the c.3481_3491del11 mutation. *Familial Cancer* 2019;18(1):1–8. DOI: 10.1007/s10689-018-0079-1.
- Musolino A., Michiara M., Bella M. et al. Molecular profile and clinical variables in *BRCA1*-positive breast cancers: a population-based study. *Tumori* 2005;91(6):505–12.
- Nielsen T., Jensen M., Burugu S. et al. High-risk premenopausal luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy: results from the DBCG77B clinical trial. *Clin Cancer Res* 2017;23:946–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1278.
- Sorlie T., Perou C., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
- http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf.
- Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*(CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(1):134–47. DOI: 10.1158/1055-9965.
- Eerola H., Heikkilä P., Tamminen A. et al. Histopathological features of breast tumours in *BRCA1*, *BRCA2* and mutation negative breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):R93–100. DOI: 10.1186/bcr953.
- Comen E., Davids M., Kirchoff T. et al. Relative contributions of *BRCA1* and *BRCA2* mutations to “triple-negative” breast cancer in Ashkenazi women. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(1):185–90. DOI: 10.1007/s10549-011-1433-2.
- Haque R., Ji Xiaojiao M., Telford C. et al. Survival outcomes in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers and the influence of triple-negative breast cancer subtype. *Perm J* 2018;22:17–197. DOI: 10.7812/TPP/17-197.
- Huzno J., Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol* 2019;11(2):192–200. DOI: 10.3892/mco.2019.1869.
- Sønderstrup I., Jensen M., Ejlersten D. et al. Subtypes in *BRCA*-mutated breast cancer. *Hum Pathol* 2019;84:192–201. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.10.005.
- Talhouet S., Peron J., Vuilleumier A. et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep* 2020;10(1):7073. DOI: 10.1038/s41598-020-63759-1.
- Yoshida R., Watanabe C., Yokoyama S. et al. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the Japanese founder mutation *BRCA1* L63X. *Oncotarget* 2019;10(35):3276–84. DOI: 10.18632/oncotarget.26852.
- Иванцов А.О. Клинические и морфологические особенности *BRCA1*-ассоциированных опухолей человека. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2019. 50 с. [Ivantsov A.O. Clinical and morphological features of *BRCA1*-associated tumors in humans. Author's abstract dis. ... Doctor of Medical Sciences. Saint-Petersburg, 2019. 50 p. (In Russ.)].
- Бит-Сава Е.М. Молекулярно-биологическое обоснование лечения *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного и спорадического рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014. 48 с. [Bit-Sava E.M. Molecular and biological justification for treatment of *BRCA1/CHEK2/BLM*-associated and sporadic breast cancer. Author's abstract dis. ... Doctor of Medical Sciences. Saint-Petersburg, 2014. 48 p. (In Russ.)].
- Tung N., Wang Y., Collins L. et al. Estrogen receptor positive breast cancers in *BRCA1* mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Res* 2010;12:R12. DOI: 10.1186/bcr2478.
- Foulkes W., Metcalfe K., Sun P. et al. Estrogen receptor status in *BRCA1*- and *BRCA2*-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004;10:2029–34. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-1061.
- Mulligan A., Couch F., Barrowdale D. et al. Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R110. DOI: 10.1186/bcr3052.
- Tung N., Miron A., Schnitt S. et al. Prevalence and predictors of loss of wild type *BRCA1* in estrogen receptor positive and negative *BRCA1*-associated breast cancers. *Breast Cancer Res* 2010;12:R95. DOI: 10.1186/bcr2776.
- Milne R., Antoniou A. Genetic modifiers of cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 1):i11–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq660.
- Lips E., Debipersad R., Scheerman C. et al. *BRCA1*-mutated estrogen receptor-positive breast cancer shows BRCAness, suggesting sensitivity to drugs targeting homologous recombination deficiency. *Clin Cancer Res* 2017;23(5):1236–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0198.

Вклад авторов

Н.И. Поспехова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Д.А. Головина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;
М.Г. Филиппова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Семьянихина: анализ научной работы, получение данных для анализа;
С.Л. Дранко, А.М. Данишевич: получение данных для анализа;
А.М. Строганова: анализ научной работы, редактирование черновика рукописи.

Authors' contributions

N.I. Pospekhova: development of research design, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript;
D.A. Golovina: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis;
M.G. Filippova: development of research design, review of publications on the topic of the article;
A.V. Semyanikhina: analysis of the article, obtaining data for analysis;
S.L. Dranko, A.M. Danishevich: obtaining data for analysis;
A.M. Stroganova: analysis of the article, correction of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.И. Поспехова / N.I. Pospekhova: <https://orcid.org/0000-0001-5255-5065>
М.Г. Филиппова / M.G. Filippova: <https://orcid.org/0000-0002-1883-2214>
А.В. Семьянихина / A.V. Semyanikhina: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>
С.Л. Дранко / S.L. Dranko: <https://orcid.org/0000-0003-3315-0817>
А.М. Данишевич / A.M. Danishevich: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.