

Н.В. Бородай  
І.О. Дацюк  
Н.Ю. Лук'янова  
Р.Є. Денека  
І.І. Смолянка  
В.Ф. Чехун

## СПАДКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНІ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Інститут онкології АМН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** спадковий рак молочної залози, клініко-генеалогічний аналіз, клінічні особливості, гістологічний тип, *BRCA1*, рецептори стероїдних гормонів, проліферативна активність.

**Резюме.** У 58 хворих на спадковий, сімейний та спорадичний рак молочної залози (РМЗ) проведено порівняльний аналіз клінічних та біологічних особливостей. Встановлено кореляційний зв'язок між експресією *BRCA1* і рецепторами естрогенів, проліферативною активністю та віком пацієнток. Специфічні біологічні характеристики пухлин при спадковому РМЗ можуть свідчити про наявність мутації *BRCA1* та допомогти у вирішенні питання щодо проведення генетичного тестування на наявність у родичів мутації у цьому гені.

### ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) відносять до найбільш розповсюджених онкологічних захворювань у жінок. Однією з причин розвитку РМЗ є спадкова схильність. До 1980 р. вивчення останньої було обмежене описом великих родин, у яких щонайменше у 1 жінки у кожному поколінні діагностували РМЗ [6]. У 1982 р. W. Albano і співавтори [10] припустили існування особливої нозологічної одиниці — спадкового РМЗ, у межах якого можливою є наявність різноманітних генетично детермінованих форм і синдромів. Для розвитку спадкових пухлин необхідна мутація у гермінальних клітинах з подальшими генетичними подіями в епітеліальних клітинах-мішенях молочної залози. Схильність до раку в таких родинах успадковується. Критеріями сімейного РМЗ є сімейне накопичення; вертикальна передача захворювання у родах; ранній вік початку захворювання; двобічність або поліфокусність ураження; специфічні пухлинні асоціації. Кардинальними ознаками всіх спадкових видів раку (у тому числі і РМЗ) є: 1) факт сімейного накопичення пухлин; 2) три і більше хворих з пухлинами серед родичів I та II ступеня спорідненості; 3) ранній вік манифестації захворювання [2].

У випадку спадкового або сімейного РМЗ генетико-етіологічними факторами є порушення у будь-якому з високопенетрантних генів (*BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *PTEN*, *ATM*) або у будь-якому з низькопенетрантних генів (*CHEK2*, *NBS1*), що відповідають за репарацію ДНК [1, 11].

Одним із досягнень у вивченні спадкових форм РМЗ є відкриття генів *BRCA1* та *BRCA2* — супресорних генів з аутосомно-домінантним типом успадкування і високою пенетрантністю у ме-

жах однієї сім'ї. Гермінальна мутація в одному із алелів цих генів спричиняє високий ризик розвитку РМЗ. За літературними даними останніх років значна частина спадкових РМЗ зумовлена мутациями саме у генах *BRCA1/2* [13]. Мутації у цих генах призводять до ризику виникнення пухлин у 80–90%. *BRCA1* та *BRCA2* контролюють клітинну проліферацію та пригнічують неконтрольований ріст клітин [19]. *BRCA1* бере участь у гомологічній рекомбінації, з'єднуючи розриви двонитчатої ДНК, крім того, він забезпечує репарацію у випадку вирізання нуклеотидів ДНК. На сьогодні вже накопичено достатньо даних про спадкові мутації у гені *BRCA1*. Зокрема відомо, що вони можуть локалізуватися у будь-якому місці по всій довжині гена і в основному це делеції та інсерції, що призводять до зсуву рамки зчитування, а також «нонсенс-мутації» («стоп-мутації») [12, 19]. Згідно з Міжнародною базою даних Breast cancer Information Core (BIC) існує декілька сотень різноманітних мутацій у гені *BRCA1* [6], що ускладнює їх тестування. У той же час виявлена популяційна залежність у локалізації цих мутацій. Найбільш чітко це виражене серед євреїв Ашкеназі та в ісландській популяції, де 3 мутації, що проявляються з високою частотою, практично відображають весь спектр мутацій [5]. Різний молекулярний патогенез при *BRCA1*-асоційованому і спорадичному РМЗ передбачає, що такі пухлини можуть кардинальним чином відрізнитись за клінічними і прогностичними ознаками. У дослідженнях деяких вчених відзначена гетерогенність РМЗ, зумовлена спадковими мутациями *BRCA1* [16]. Так, у роботах S. Lakhani і співавторів, Н. Olsson відзначено зв'язок між мутациями у гені *BRCA1* та експресією рецепторів естрогенів (РЕ), рецепторів прогестерону (РП) і проліферацією у пухлинах [16, 18]. Однак

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

клінічні та біологічні аспекти спадкового та сімейного РМЗ дотепер залишаються недостатньо вивченими і досить суперечливими. У літературі містяться різні точки зору стосовно метастазування та виживання при спадковому РМЗ, а саме ці показники зумовлюють прогноз захворювання. Актуальним є також вивчення біологічних характеристик пухлин з метою призначення найбільш адекватного лікування.

Мета дослідження — охарактеризувати клінічні та морфологічні особливості, а також експресію PE, PP, протеїну BRCA1 у пухлинах молочної залози у хворих на спадковий та сімейний РМЗ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 58 пацієнток віком від 22 до 67 років (середній вік 52,3 року) з діагностованим РМЗ I та II стадії. За даними клініко-генеалогічного дослідження всіх хворих на РМЗ поділили на 3 групи. 1-ша група — 15 хворих, які мали серед родичів I ступеня спорідненості 2 і більше хворих на РМЗ (спадковий РМЗ). 2-га — 26 хворих, які мали родичів з онкологічними захворюваннями різних локалізацій: молочно залоза, яечник, шийка матки, тіло матки, шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, передміхурова залоза, легена та ін. (сімейний РМЗ). 3-тя група (контрольна) — 17 хворих, які не мали родичів з онкологічними захворюваннями (спорадичний РМЗ). Клініко-генеалогічне дослідження проводили методом опитування хворої (пробанд) із занесенням інформації до клініко-генеалогічної карти. У подальшому застосовували клініко-генеалогічний аналіз родоводів пробанда. У роботі проаналізовано стан здоров'я 713 родичів пробандів I і II ступеня спорідненості (347 жінок і 366 чоловіків).

У всіх трьох групах пацієнток проводили гістологічні дослідження з метою встановлення гістологічного типу РМЗ за класифікацією ВООЗ (2003 р.). Проаналізовані розміри пухлин та наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Для визначення експресії PE, PP, BRCA1 та проліферативної активності клітин пухлини проводили імуногістохімічні дослідження. Після термічної обробки препаратів з метою демаскування антигенів (відновлення антигенної реактивності) на них наносили кролячі МкАТ виробництва компанії «ДАКО». Для виявлення експресії PE використовували МкАТ клону D5 (розведення 1 : 50), PP — МкАТ клону PgR636 (розведення 1 : 50), BRCA1 — МкАТ клону GLK-2 (розведення 1 : 50). При дослідженні проліферативної активності використовували МкАТ IPO 38 (ІЕПОР НАНУ) (розведення 1 : 20), що виявляють ядерний антиген проліферуючих клітин [9]. Позитивним результатом вважали наявність специфічного забарвлення ядер. Для візуалізації імуногістохімічної реакції використовували комплекс EnVision. Виявлення пероксидазної активності проводили за допомогою 3,3-діамі-

нобензидина (DAB), гістопрепарати дофарбовували гематоксиліном Маєра і поміщали у бальзам. Рівень досліджуваних молекулярних маркерів оцінювали напівкількісним методом за способом H-scor [8]. Для цього підраховували кількість ядер з різною інтенсивністю забарвлення на 1000 пухлинних клітин і результати обчислювали за формулою:

$$H-scor = 1 \times \% \text{ слабо позитивних клітин} + 2 \times \% \text{ помірно позитивних клітин} + 3 \times \% \text{ сильно позитивних клітин.}$$

Порівнювали ступінь експресії за сумою набраних H-scor балів (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка експресії рецепторів стероїдних гормонів, BRCA1 та ядерного антигену проліферуючих клітин за способом H-scor

Кількість балів (H-scor)	Оцінка експресії
0–50	Негативна
5–100	Низька
101–200	Помірна
201 і більше	Висока

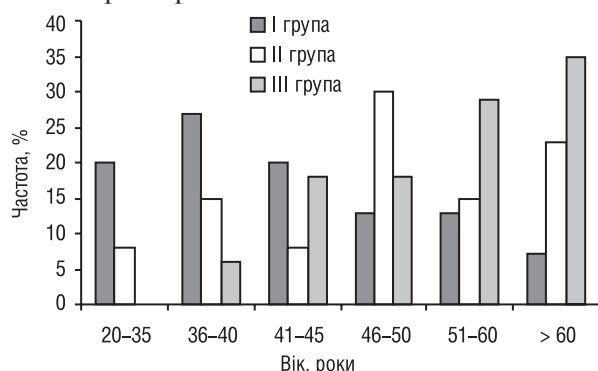
Інформацію стосовно кількості клітин, у яких виявляли експресію тієї чи іншої інтенсивності вносили у спеціально створену реляційну базу даних. Обробку отриманого масиву інформації проводили із застосуванням пакета прикладних програм Biostatics. Значимість відмінностей між окремими групами, а саме між групами спадкового РМЗ і спорадичного РМЗ та сімейного РМЗ і спорадичного РМЗ оцінювали за допомогою критерію Стюдента і вважали статистично достовірною, якщо ймовірність (p) менша або дорівнює 0,05 при вірогідності 0,95. Кореляційний зв'язок оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою статистичної значимості шляхом визначення величини t-критерію і порівняння отриманого значення з табличним критичним значенням t при ступені свободи  $k = n - 2$  та рівні значущості ( $\alpha$ ) 0,05 [3]. Згідно з даними літератури [7] використовували такі градації ступеня взаємозв'язку:  $r < 0,3$  — слабкий;  $0,3 \leq r < 0,5$  — помірний;  $0,5 \leq r < 0,7$  — значний;  $0,7 \leq r < 0,9$  — сильний;  $r > 0,9$  — дуже сильний.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного клініко-генеалогічного дослідження 58 хворих на РМЗ отримані наступні дані стосовно онкологічних захворювань у родичів пробандів I та II ступеня спорідненості. Із 713 родичів 287 (40,25%) — родичі I ступеня спорідненості, 426 (59,75%) — II ступеня спорідненості. Пробанди 1-ї групи (спадковий РМЗ) мали у родоводах серед родичів I ступеня спорідненості двох і більше хворих на РМЗ. У 46,7% пацієнток цієї групи були також родичі II ступеня спорідненості з виявленим РМЗ; у 33,3% — родичі I та II ступеня спорідненості з діагностованим раком яєчника та шийки матки, у 13,3% — раком шлунка. У 53,8% пацієнток 2-ї групи — родичі I ступеня спорідненості з РМЗ (проте у кожній з пацієнток не більше 1). У 65,4% пробандів цієї групи — родичі II ступеня спорідненості з діагностованим РМЗ; у 76,9% — I та II ступеня спорідненості з діагностованим РМЗ.

пеня спорідненості з установленим раком яєчника, у 26,9% — шийки або тіла матки, у 30,8% — шлунка, у 23,1% — товстого кишечника, у 34,6% — інших локалізацій.

За результатами аналізу вікової структури захворюваності на РМЗ усіх хворих розподілили на 6 вікових груп: 20–35, 36–40, 41–45, 46–50, 51–60, старше 60 років. Встановлено, що пацієток, у яких РМЗ виник у молодшому віці, більше серед пацієток 1-ї та 2-ї груп (рисунок). У 57% хворих 1-ї групи РМЗ діагностований у віковому інтервалі 20–45 років, найбільший відсоток (27%) — у 36–40 років. Найбільший відсоток (30%) випадків сімейного РМЗ (2-га група) — у 46–50 років, другий пік (23%) — старше 60 років. Слід відзначити, що 2 наймолодші пацієтки з РМЗ віком 22 та 24 роки відповідно належали до групи спадкового РМЗ. У віці 20–35 років не виявлено жодної хворої 3-ї групи (спорадичний РМЗ). Це підтверджує, що саме молодий вік є характерним для спадкового раку. Це насамперед зумовлено наявністю мутації у гермінальних клітинах хворої на спадковий РМЗ. Поява другої, необхідної для виникнення злоякісного захворювання мутації, що відбувається порівняно у молодому віці, призводить до маніфестації захворювання. При спорадичному РМЗ перша мутація, що з'являється у соматичній клітині, не може зумовити маніфестацію захворювання; для цього необхідний додатковий вплив ендегенних і екзогенних факторів.



**Рисунок.** Вік початку захворювання у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ

Відомо, що наявність факторів ризику РМЗ є одним з найбільш вагомих чинників у розвитку злоякісного процесу даної локалізації. При аналізі матеріалів щодо факторів ризику розвитку РМЗ отримані наступні дані. Такі ендегенні фактори ризику, як ранній вік менархе, пізній вік народження першої дитини, кількість абортів більше 2, вигодовування першої дитини менше ніж 3 міс та ін. частіше відзначали у пацієток групи спорадичного РМЗ порівняно зі спадковим РМЗ. Дані стосовно наявності окремих факторів ризику у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ наведені в табл. 2. Така різниця можливо пояснюється тим, що, як вказа-

но вище, для маніфестації спадкового РМЗ роль вищезазначених факторів ризику значно менша, ніж для спорадичного РМЗ, а головною є генетична схильність, зумовлена мутаціями у генах *BRCA1* та *BRCA2*.

Таблиця 2

Фактор ризику	Частота, %		
	Спадковий РМЗ	Сімейний РМЗ	Спорадичний РМЗ
Менархе до 12 років	13,3	19,2	47,1
Народження першої дитини після 30 років	6,67	15,4	29,4
Кількість абортів більше 2	13,3	19,2	35,3
Вигодовування першої дитини менше 3 міс	13,3	26,9	35,3
Дратівливість, біль у молочній залозі та приливи під час третьої фази менструального циклу	13,3	19,2	29,4
Паління	–	7,7	17,7

Ряд вчених [13] вважає, що окремі патогенетичні варіанти РМЗ відрізнятимуться залежно від характеру мутації (генеративна чи соматична). Зокрема встановлено, що спадковий РМЗ відрізняється від спорадичного за клінічним перебігом та прогнозом, а це в свою чергу пов'язано з морфологічними та патофізіологічними особливостями пухлини [14]. Однак дані щодо клінічних та морфологічних відмінностей спадкового та спорадичного РМЗ, що представлені різними групами вчених, суперечні. На сьогодні вважається доведеним, що розбіжності ознак, характерних для спадкового РМЗ, залежать від місця проживання хворих [5]. Деякі вчені припускають, що біологічні особливості спадкового РМЗ можуть бути зумовлені не тільки територіальною приналежністю, а й національністю хворих [5]. На думку авторів, відмінність у біологічних особливостях спадкового та спорадичного РМЗ залежить від локалізації та виду мутації і в першу чергу в генах *BRCA1* та *BRCA2*.

При дослідженні ряду клінічних характеристик (розмір та локалізація пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах) у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ встановлено наступне (табл. 3). У пацієток 1-ї групи метастази у регіонарних лімфатичних вузлах виявлені у 26,7, 2-ї та 3-ї — у 30,8 та 11,8% відповідно. Найменший розмір пухлин (не більше 1 см у діаметрі) відзначали у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп у 33,3, 50,0 та 52,9% відповідно. Розмір пухлин від 1 до 2,5 см виявлено у 53,0, 30,8 та 29,4% відповідно; найбільший розмір пухлин (більше 2,5 см у діаметрі) — у 13,3, 19,2 та 17,7% відповідно. Локалізація пухлин мала також свої особливості. У хворих 1-ї групи пухлини більш ніж у половині випадків локалізувались на межі внутрішніх квадрантів. У пацієток 2-ї групи у половині випадків — на межі внутрішніх квадрантів, проте (як і при спорадичному РМЗ) досить часто (30,8%) відзначали локалізацію і у верхньозовнішньому квадранті. У хворих 3-ї групи пухлини

у більшості випадків (58,8%) локалізувались у верхньозовнішньому квадранті.

Таблиця 3

Клінічні характеристики		Частота, %		
		Спадковий РМЗ	Сімейний РМЗ	Спорадичний РМЗ
Розмір пухлини	≤ 1 см	33,3	50,0	52,9
	1–2,5 см	53,3	30,8	29,4
	> 2,5 см	13,3	19,2	17,7
Локалізація пухлини	Верхньозовнішній квадрант	20,0	30,8	58,8
	Межа внутрішніх квадрантів	60,0	50,0	–
	Межа верхніх квадрантів	6,7	11,5	29,4
	Верхньовнутрішній квадрант	6,7	7,7	4,8
	Інша локалізація	6,7	11,5	–
Наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах		26,7	30,8	11,8

Згідно з даними більшості дослідників спадковий РМЗ за гістологічною структурою — це переважно медулярний або дольковий рак [18]; існують дослідження, згідно з якими найбільш часто при спадковому РМЗ виявляли протоковий тип пухлин. При аналізі гістологічного типу пухлин (табл. 4) встановлено, що більше хворих з інвазивним протоковим РМЗ з переважанням солідного та скірозного типів росту у 1-й та 2-й групах. У 3-й групі також діагностований інвазивний протоковий РМЗ, проте з меншою частотою; крім того, характер росту відрізнявся (папілярний та ін.). Характерною особливістю пухлин у пацієнтів зі спадковим РМЗ є виражена лімфоїдна інфільтрація, яка виявлена у 33,3% пухлин хворих 1-ї групи, у 19,2% — 2-ї і лише у 5,9% — 3-ї.

Наявність рецепторів стероїдних гормонів у пухлині сприяє її чутливості не тільки до гормональної терапії, але і до дії певних хіміопрепаратів [15]. Експресію РЕ відзначали у 50–70% хворих на РМЗ, приблизно в 50% вона супроводжується експресією РП [15]. Стосовно спадкового РМЗ деякі вчені [14] відзначають, що у пухлинах пацієнток, які є носіями мутацій у генах *BRCA1* або *BRCA2*, нижче рівень експресії рецепторів стероїдних гормонів порівняно з хворими, у яких мутації у цих генах не виявлені. Пухлини, що експресують РЕ, а особливо РЕ та РП одночасно, як правило, чутливі до гормональної терапії і мають більш сприятливий прогноз [4]. Однак деякі автори вважають, що експресія тільки РП — несприятлива ознака для прогнозу захворювання [15]. У дослідженнях стосовно експресії РЕ та РП нами отримані такі результати. У 1-й групі високий рівень експресії РЕ не встановлено у жодному випадку, а помірну експресію РЕ — у 6,7%. У 2-й групі високу експресію РЕ відзначали у 19,2%, у 3-й групі найчастіше — у 35,3%. Експресія РЕ була відсутня у 80,0, 58,8 та 17,7%, і, навпаки, у пухлинах хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно.

Високу експресію РП у пухлинах хворих 1-ї та 2-ї груп відзначали рідше, ніж у 3-й групі (6,7, 11,5 та 35,3% відповідно). Відсутність експресії РП у пухлинах хворих 1-ї групи виявляли у 60,0, 2-ї — у 38,5,

3-ї — у 35,5%. За даними деяких авторів експресія РЕ корелює з експресією РП [13, 4]. Встановлено, що у хворих з онкологічною обтяженістю у сім'ях за відсутності експресії РЕ, експресію РП відзначали у 12,2%. У хворих без онкологічної обтяженості з відсутньою експресією РЕ, експресію РП також не виявляли.

Таблиця 4

**Морфологічні та імуногістохімічні особливості пухлин при спадковому, сімейному та спорадичному РМЗ**

Характеристика	Частота, %		
	Спадковий РМЗ	Сімейний РМЗ	Спорадичний РМЗ
Інфільтративний протоковий рак з солідним типом росту	46,7	34,6	17,7
Скір	20,0	19,2	5,9
Лімфоїдна інфільтрація	33,3	19,2	5,9
Високий рівень експресії РЕ	–	19,2	35,5
Високий рівень експресії РП	6,7	11,5	35,3
Високий рівень експресії BRCA1	–	7,7	29,4
Високий рівень експресії ядерного антигену проліферуючих клітин	40,0	38,5	11,8

Відомо, що у тканинах нормальної молочної залози *BRCA1* експресується в ядрі. При пошкодженні гена *BRCA1* протеїн *BRCA1* або не експресується зовсім, або експресується у цитоплазмі [17]. При імуногістохімічному дослідженні *BRCA1* показано, що ядерна експресія *BRCA1* виявлена у 6,7% хворих на спадковий РМЗ, експресія у цитоплазмі — у 13,3%, відсутність експресії — у 80,0%. У пацієнтів з сімейним РМЗ ядерна експресія *BRCA1* встановлена у 7,7, експресія в цитоплазмі — у 19,2, відсутність експресії — у 73,1%. Серед пацієнток зі спорадичним РМЗ експресія *BRCA1* у ядрі виявлена у 47,1, у цитоплазмі — у 5,9, відсутність експресії — у 4,8%. Таким чином, отримані дані свідчать про часткову відсутність експресії *BRCA1* при сімейному РМЗ та майже повну її відсутність при спадковому РМЗ.

Однією з характеристик злоякісного процесу є рівень проліферації, за яким можна судити про агресивність пухлини та прогнозувати перебіг злоякісного захворювання. Існують дані, що рівень проліферативних процесів у пухлинах пацієнтів з РМЗ — носіїв мутацій *BRCA1* вищий, ніж у тих, у яких мутації у *BRCA1* відсутні [13]. При оцінці рівня проліферації у пухлинах у хворих на спадковий, сімейний та спорадичний РМЗ встановлено високий рівень проліферації у 40,0% хворих 1-ї групи, 38,5% — 2-ї та 11,8% — 3-ї. Згідно з цими даними можна припустити, що спадковий РМЗ має найменш сприятливий прогноз; сімейний — більш сприятливий прогноз порівняно зі спадковим, проте не такий сприятливий порівняно зі спорадичним РМЗ.

Проведено кореляційний аналіз між експресією *BRCA1* та деякими іншими характеристиками РМЗ і отримані такі дані. Встановлено прямий сильний взаємозв'язок між експресією *BRCA1* і РЕ ( $r = 0,87$ ), а також віком хворих ( $r = 0,72$ ). Між експресією *BRCA1* і проліферативною активністю пухлин виявлено сильну обернену кореляцію —  $r = -0,71$ .

## ВИСНОВКИ

1. Для фенотипу BRCA1-асоційованого РМЗ характерним є більш ранній початок захворювання, вища частота метастазування у регіонарні лімфатичні вузли, більший розмір пухлин, відмінна від спорадичного РМЗ локалізація пухлини, вища проліферативна активність, більша кількість пухлин, негативних за експресією РЕ.

2. В анамнезі хворих на спадковий та сімейний РМЗ порівняно з пацієнтами з спорадичним РМЗ, рідше відзначають наявність факторів ризику.

3. Дані клініко-генеалогічного аналізу хворих та специфічні біологічні характеристики пухлин при спадковому РМЗ можуть вказувати на наявність мутації *BRCA1* та доцільність проведення генетичного тестування мутації у цьому гені у родичів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Артамонов ВВ, Любченко ЛН, Шабанов МА и соавт. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CYP 19 CYP 17 со спорадическим раком молочной железы. Мол биол 2003; 37 (6): 975–82.
2. Гарькавцева РФ, Казубская ТП, Любченко ЛН и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. Вестн РАМН 2001; (9): 27–32.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика, 1999. 459 с.
4. Зайратьянц ОВ, Колобов СВ, Акоюн ИГ и др. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 клетками рака молочной железы. Арх патол 2004; 66 (5): 9–12.
5. Логинова АН, Поспелова НИ, Любченко ЛН и др. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственных формах рака молочной железы и яичников в российских семьях. БЭБМ 2003; 136 (9): 315–7.
6. Любченко ЛН, Гарькавцева РФ, Брюзгин ВВ, Летягин ВП. Медико-генетическое консультирование при заболеланиях молочной железы: возможности, проблемы, перспективы. Маммология 2006; (2): 45–50.
7. Пилипенко МІ, Радзішевська ЄБ, Книгавко ВГ. Лекції з математичної статистики для лікарів. Харків: 2001. 88 с.
8. Самсонова ЕА, Максимова НА, Урманчева АФ, Пожариский КМ. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показатели клинического течения и исхода эндометриоидной аденокарциномы тела матки (иммуногистохимическое исследование). Вопр онкол 2004; 50 (2): 196–201.
9. Юрченко ОВ, Бердова АГ, Скрыма МР и др. Использование моноклональных антител отечественного производства в диагностике неходжкинских злокачественных лимфом. Онкология 2006; 8 (1): 23–8.
10. Albano W, Recabaren J, Lynch H, et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. Cancer 1982; (50): 360–3.
11. Dumitrescu R, Cotarla I. Understanding breast cancer risk — where do we stand in 2005? J Cell Mol Med 2005; (9): 208–21.

12. Easton DF, Buller RE, Shahin SE, Geisler JP. Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival. Clin Cancer Res 2002; (8): 1196–202.

13. Frank Th, Deffenbaugh A, Reid J, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutation in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. J Clin Oncol 2002; 20 (6): 1480–90.

14. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. Modern Pathology 2005; (18): 1305–20.

15. Lakhani S, Marc J, 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 (9): 2310–18.

16. Lakhani S, Sloane J, Gusterson B, et al. A detailed analysis of the morphological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes. J Natl Cancer Inst 1999; (90): 1138–45.

17. Lee WY, Jin YT, Chang TW, et al. Immunolocalisation of BRCA1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. Histopathology 1999; (34): 106–12.

18. Olsson H. A hypothesis about tumor development and the clinical features of hereditary breast cancers. Eur J Cancer 2001; (37): 2023–9.

19. Zhong Q, Chen CF, Li S, et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. Science 1999; (285): 747–50.

## HEREDITARY BREAST CANCER: CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES

N.V. Boroday, I.O. Datsyuk, N.Yu. Lukianova, R.Ye. Deneka, I.I. Smolanka, V.F. Chekhun

**Summary.** Comparative analysis of clinical and biological features in 58 patients with hereditary, family and sporadic breast cancer was carried out. The correlation between expression of BRCA1 and estrogen receptors, proliferative activity and age in patients was established. The specific biological features of tumors in patients with hereditary breast cancer suggest BRCA1 germ-line mutations and may be used to predict BRCA1 mutations status in relatives.

**Key Words:** hereditary breast cancer, clinical-genealogical analysis, clinical features, histological type, BRCA, receptors of steroid hormones, proliferative activity.

## Адреса для листування:

Бородай Н.В.

03022, Київ, ул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України