

Метахронное развитие рака молочной железы и рака предстательной железы (клинический случай)

М.Г. Гордиев¹, М.О. Дружков², А.Ю. Дулесова³, А.Г. Никитин⁴, М.Ю. Ульянин^{5,6}, Е.В. Платонова⁷, О.И. Бровкина⁴

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3А;

²ООО «Клиника Дружковых»; Россия, 420126 Казань, ул. Сибгата Хакима, 31;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, 138;

⁶ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁷ООО «Геномный центр Ридсенс»; Россия, 142190 Москва, Троицк, ул. Промышленная, 2Б

Контакты: Ольга Игоревна Бровкина brov.olia@gmail.com

Одновременное развитие первично множественных злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы и рак предстательной железы, у одного пациента является редким случаем. Лечебно-диагностическая тактика в подобных ситуациях требует мультидисциплинарного подхода. В настоящий момент утвержденных рекомендаций по ведению пациентов с комбинацией этих заболеваний нет. В данной работе представлен клинический случай диагностики и лечения рака молочной железы и рака предстательной железы у одного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, мутация *BRCA2*, секвенирование нового поколения, генетическая диагностика

Для цитирования: Гордиев М.Г., Дружков М.О., Дулесова А.Ю. и др. Метахронное развитие рака молочной железы и рака предстательной железы (клинический случай). Онкоурология 2021;17(4):151–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-151-156.

Metachronous development of breast and prostate cancer (case report)

M.G. Gordiev¹, M.O. Druzhkov², A.Yu. Dulesova³, A.G. Nikitin⁴, M.Yu. Ulyanin^{5,6}, E.V. Platonova⁷, O.I. Brovkina⁴

¹Medical Diagnostic Center, Medical Institute named after Berezin Sergey; Build. 3A, 2 Yesenina St., Saint-Petersburg 194354, Russia;

²Druzhkov's Clinic; 31 Sibgata Khakima St., Kazan 420126, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bul'var, Moscow 115682, Russia;

⁵Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy Trakt St., Kazan 420064, Russia;

⁶Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;

⁷Reedsense Genomic Center; 2B Promyshlennaya St., Troitsk, Moscow 142190, Russia

Contacts: Ol'ga Igorevna Brovkina brov.olia@gmail.com

The formation of primary multiple malignant neoplasms, such as breast cancer and prostate cancer, in one patient is a rather rare combination. Treatment and diagnostic strategies in such cases require a multidisciplinary approach. Currently, there are no approved recommendations for the management of patients with a combination of these diseases. This manuscript presents a clinical case of diagnosis and treatment of breast and prostate cancer in one patient.

Key words: prostate cancer, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, *BRCA2* mutation, next generation sequencing, genetic diagnosis

For citation: Gordiev M.G., Druzhkov M.O., Dulesova A.Yu. et al. Metachronous development of breast and prostate cancer (case report). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):151–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-151-156.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) — одни из самых распространенных типов злокачественных новообразований [1]. При этом мужской РМЖ считается нетипичным, и его синхронное или метасинхронное развитие с первичным РПЖ встречается редко [2]. Данные онкологические заболевания могут быть как спорадическими, так и наследственными.

За последние несколько лет результаты генетических исследований подтвердили, что причиной развития обоих типов онкологических заболеваний у одного пациента может быть наличие синдрома наследственного РМЖ и рака яичников [3]. Данный синдром связан с патогенными вариантами в генах системы репарации повреждений ДНК, которая поддерживает стабильность генома во время клеточного цикла и обеспечивает правильное деление клеток [4]. Мутации в этой системе могут приводить к фенотипу как РПЖ, так и РМЖ. Поэтому в настоящей работе был сделан фокус на генетическую диагностику наследственного онкологического синдрома, который фенотипически проявился развитием данных нозологий.

Клинический случай

Пациенту А., 66 лет, в 2019 г. был диагностирован РПЖ с T2cN1M0. В течение 6 мес (с марта 2019 г. по октябрь 2019 г.) пациент 1 раз в 3 мес принимал гозерелин в дозе 10,8 мг. При повторном обследовании в сентябре 2019 г. было выявлено новообразование в левой молочной железе. Цитологический анализ биопсии новообразования показал наличие злокачественных клеток. Больной был направлен в онкологический центр Клиники Дружковых в конце сентября 2019 г. с подтвержденной ацинарной аденокарциномой предстательной железы и предварительным диагнозом РМЖ слева. Из семейного анамнеза известно, что у бабушки пациента по материнской линии в пожилом возрасте выявлен рак яичников (рис. 1).

Физикальное обследование. В левой молочной железе — неподвижная опухоль размером 60 × 50 мм. Сосок зафиксирован, молочная железа инфильтрирована. У пациента пальпируются подмышечные лимфатические узлы до 20 мм в диаметре. При этом правая молочная железа без пальпируемых новообразований. По данным трансректального пальцевого обследования предстательная железа размером 4 × 5 см, контур ровный, определяются очаговые уплотнения в правой (15 мм) и левой (10 мм) долях.

Ультразвуковое исследование молочных желез (октябрь 2019 г.). По данным исследования выявлена опухоль левой молочной железы с вращением в сосок, что соответствует категории BI-RADS 4C, метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов слева.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза. По данным исследования предстательная железа

размером 46 × 54 × 48 мм, асимметричной формы. Капсула железы имеет четкие границы, прослеживается на всем протяжении. На диффузионно-взвешенном изображении в правой периферической зоне очаг диффузии до 14 мм, в левой периферической зоне — до 9 мм. После введения контрастного вещества в очагах наблюдается раннее усиление сигнала. Семенные пузырьки интактны. Запирательные лимфатические узлы увеличены до 18 мм, что подтверждает подозрение на наличие метастазов, которое было учтено при проведении хирургического вмешательства.

Мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем (от 11.01.2020). Результат гистологического исследования предстательной железы: мелкоацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4) (рис. 2).

Биопсия левой молочной железы. При гистологическом исследовании ткани левой молочной железы морфологическая картина соответствует инвазивной карциноме неспецифического/протокового типа, II степени злокачественности (G₂, 6 баллов по системе Elston–Ellis), T4N1M0, IIIb стадии (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование. Оценка HER2/neu: 1+, отрицательный статус. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов 8 баллов по Allred Score (proportion score (PS) 5 + intensity of staining (IS) 3) (рис. 4). Оценка экспрессии рецепторов прогестерона 8 баллов по Allred Score (PS 5 + IS 3). Индекс пролиферации Ki-67 >30 % (рис. 5).

Генетический анализ. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови с использованием набора DNA

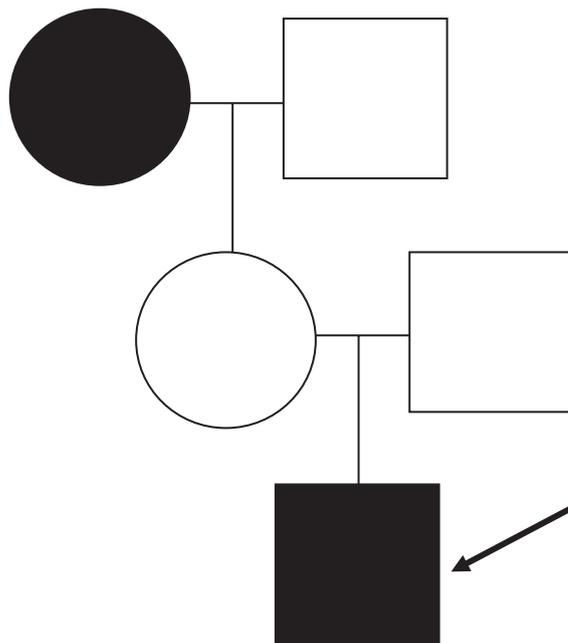


Рис. 1. Родословная пациента
Fig. 1. Family history of patient

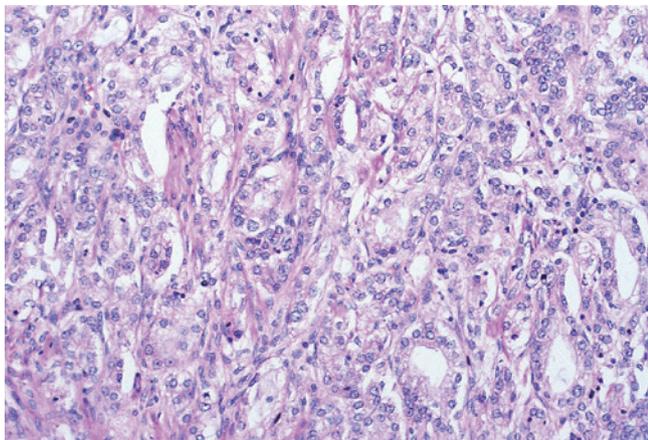


Рис. 2. Гистологический препарат ацинарной аденокарциномы предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Histological specimen of the prostate acinar adenocarcinoma, Gleason score 8 (4 + 4) (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

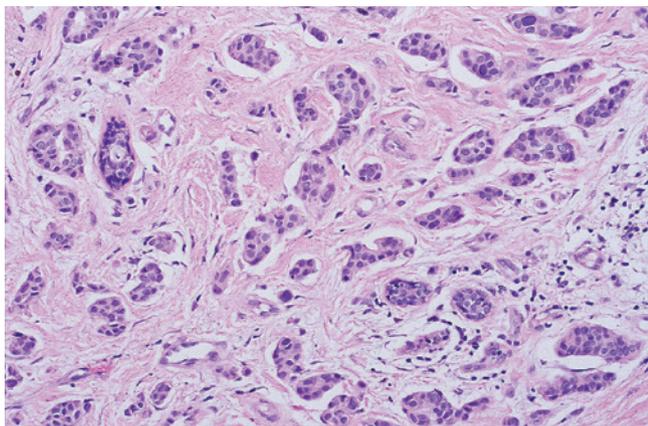


Рис. 3. Гистологический препарат инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, G₂ (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Histological specimen of invasive nonspecific breast carcinoma, G₂ (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

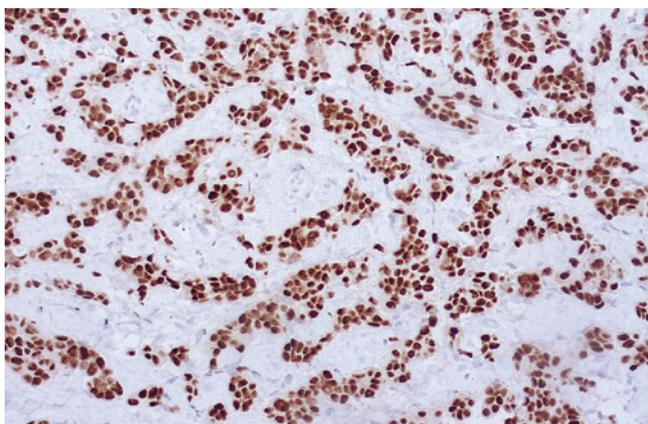


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов: 8 баллов по Allred Score (proportion score 5 + intensity of staining 3). Клон SP1 ($\times 200$)

Fig. 4. Immunohistochemical study of estrogen receptors: Allred Score 8 (proportion score 5 + intensity of staining 3). Clone SP1 ($\times 200$)

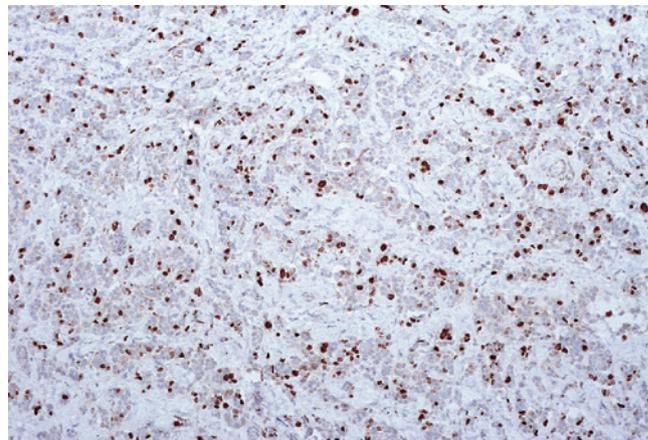


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование индекса пролиферативной активности Ki-67. Клон SP6 ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical study of the Ki-67 proliferative activity index. Clone SP6 ($\times 200$)

Blood Mini QIAsure (QIAGEN, Германия). Синтез библиотек для секвенирования выполняли в соответствии с протоколом набора KAPA HyperPlus Kits (KAPA Biosystems, Roche, Швейцария), обогащение библиотек — с протоколом KAPA HyperCapture Reagent Kit. Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США). Был идентифицирован патогенный вариант BRCA2 с.6591_6592del (p.T2197fs) (рис. 6), который расположен в экзоне 11 гена и приводит к сдвигу рамки считывания. При исследовании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, микросателлитной нестабильности не выявлено. Фенотип опухоли со стабильной системой репарации.

Компьютерная томография органов грудной клетки и живота. Признаков очаговых и инфильтративных изменений грудной клетки, а также отдаленных метастазов в органах брюшной полости не выявлено.

Радиоизотопное сканирование костей. Специфических поражений костей не обнаружено.

Уровень общего простатического специфического антигена составляет 14,8 нг/мл (норма 0–4,0 нг/мл).

Лечение. Пациенту было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме АС (адриамицин, циклофосфамид), далее 4 курса монохимиотерапии паклитакселом, что дало положительную динамику. Затем пациенту были выполнены мастэктомия с лимфодиссекцией III степени радикальности и позадилоная радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией.

Результаты гистологического исследования:

- по шкале Лавниковой лечебный патоморфоз II степени инвазивного РМЖ. Опухоль растет в кожу и сосок. Отмечаются опухолевые эмболы в сосудах. В 3 из 8 исследованных аксиллярных лимфатических узлов выявлены метастазы рака;
- ацинарная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), группы градации 4, с участками пенистого строения, положительным хирургическим

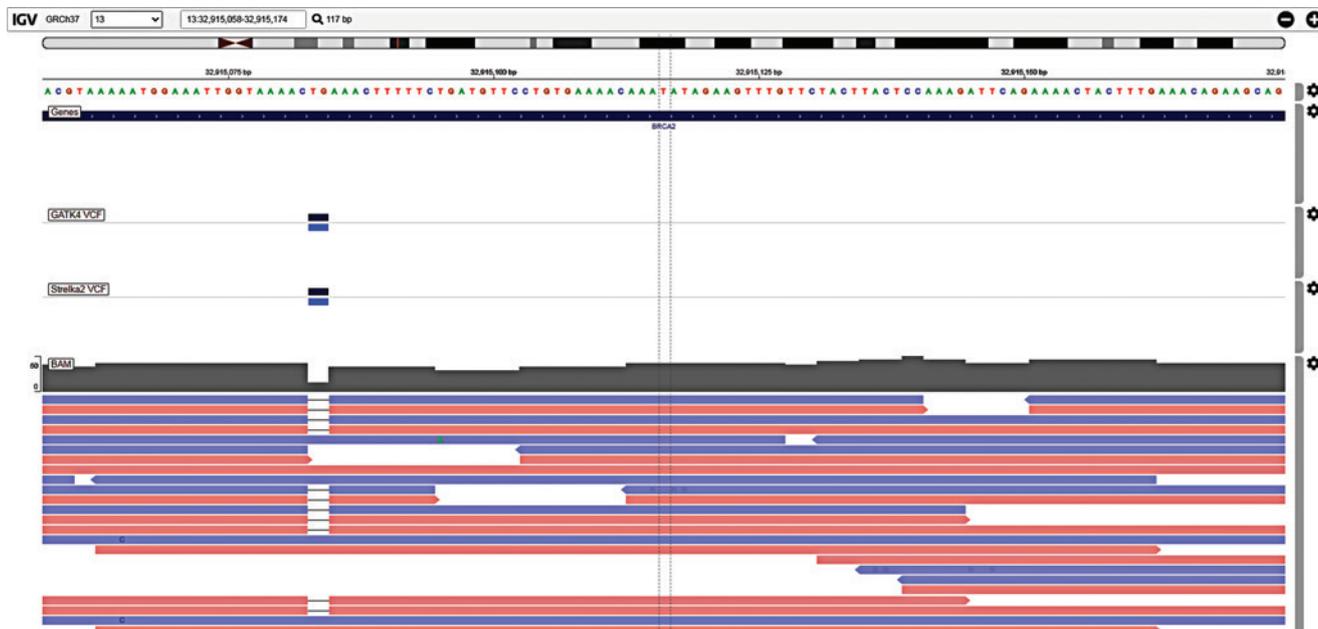


Рис. 6. Результаты секвенирования варианта *BRCA2* с.6591_6592del (p.T2197fs)
 Fig. 6. Sequencing results for *BRCA2* variant c.6591_6592del (p.T2197fs)

краем резекции. В 4 из 13 исследованных тазовых лимфатических узлов справа и в 2 из 11 слева выявлены метастазы ацинарной аденокарциномы (см. рис. 2) pT2cN1M0 IV стадии.

На 10-е сутки пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из хирургического отделения для продолжения лечения по месту жительства.

После хирургического вмешательства больному проведена дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли молочной железы суммарной очаговой дозой 45 Гр. Пациенту назначена эндокринная терапия в адъювантном режиме по схеме тамоксифен + гозерелин на длительный срок с ежеквартальным обследованием и контролем лечения.

Обсуждение

Случаи метакронного развития РМЖ и РПЖ являются достаточно редкими в онкологической практике [5]. Зарегистрировано всего несколько случаев этой комбинации без злокачественных новообразований в семейном анамнезе или наличия наследственных патогенных вариантов.

В представленном клиническом случае в семейном анамнезе пациента присутствовал рак яичников, поэтому в обследование был включен поиск наследственного компонента. Результат массового параллельного секвенирования подтвердил наличие у больного мутации с.6591_6592del (p.T2197fs) в гене *BRCA2*, которая, вероятно, является этиологической причиной развития обоих типов рака.

Ассоциация генов *BRCA1/2* с наследственным синдромом РМЖ и рака яичников хорошо известна и давно описана [6, 7]. Тем не менее мутации в этих генах

часто могут влиять на развитие других форм онкологических заболеваний, таких как РПЖ, рак поджелудочной железы и др. Так, до 60 % пациентов с диагнозом РПЖ имеют патогенные нуклеотидные варианты в генах системы репарации повреждений ДНК, среди которых наиболее частые приходятся на ген *BRCA2* [8, 9]. Более того, абберации гена *BRCA2* связаны с агрессивным развитием заболевания и плохим клиническим исходом.

Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных зарубежных и отечественных работ связанными с ассоциацией герминальных патогенных вариантов генов *BRCA1/2* и развития РПЖ. Так, E. Castro и соавт. на выборке из 2019 пациентов продемонстрировали, что носители патогенных вариантов *BRCA1/2* имеют более агрессивный фенотип РПЖ с более высокой вероятностью поражения лимфатических узлов и развития отдаленных метастазов [10]. Группой российских ученых также было показано, что патогенные варианты в гене *BRCA2* служат независимым фактором неблагоприятного прогноза для больных РПЖ, ассоциированным со снижением времени до развития кастрационной резистентности [11, 12].

Таким образом, определение носителей патогенных вариантов генов *BRCA1/2* позволит выделить группу пациентов, которые могут иметь неблагоприятный прогноз течения заболевания, и подобрать оптимальную тактику лечения.

Заключение

В случаях развития РПЖ в комбинации с РМЖ обязательно проведение полноценного гистологического

и молекулярно-генетического исследования для установления этиологии заболеваний. Наличие у пациентов с РМЖ и РПЖ патогенных нуклеотидных вариантов в генах системы репарации повреждений ДНК указывает на общие молекулярные основы развития этих патологий. Однако данных для детального

исследования механизмов метакронного появления РМЖ и РПЖ в настоящий момент недостаточно. Отсутствуют также утвержденные рекомендации для лечения комбинации этих типов рака. Поэтому необходимы дальнейшее изучение и подробное описание таких редких случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Konduri S., Singh M., Bobustuc G. et al. Epidemiology of male breast cancer. Breast 2020;54:8–14. DOI: 10.1016/j.breast.2020.08.010.
3. Hemminki K., Försti A., Chen B. Breast and prostate cancer: familial associations. Nat Rev Cancer 2010;10(7):523. DOI: 10.1038/nrc2795-c1.
4. Fedier A., Fink D. Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity (review). Int J Oncol 2004;24(4):1039–47.
5. Risbridger G.P., Davis I.D., Birrell S.N., Tilley W.D. Breast and prostate cancer: more similar than different. Nat Rev Cancer 2010;10(3):205–12. DOI: 10.1038/nrc2795.
6. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. Ann Oncol 2007;18 Suppl 6:vi93–8. DOI: 10.1093/annonc/mdm234.
7. Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with *BRCA1* and *BRCA2* in diverse populations. Nat Rev Cancer 2007;7(12):937–48. DOI: 10.1038/nrc2054.
8. Stone L. The IMPACT of *BRCA2* in prostate cancer. Nat Rev Urol 2019;16(11):639. DOI: 10.1038/s41585-019-0249-4.
9. Messina C., Cattrini C., Soldato D. et al. *BRCA* mutations in prostate cancer: prognostic and predictive implications. J Oncol 2020;2020:4986365. DOI: 10.1155/2020/4986365.
10. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
11. Matveev V., Lyubchenko L., Kirichek A. Impact of germline DNA-repair gene *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a single center analysis. J Clin Oncol 2019;37:5056. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5056.
12. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г. и др. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Урология 2019;(5):79–85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G. et al. Impact of germline *BRCA2* and *CHEK2* mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer. Urologiya = Urologiia 2019;(5):79–85. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85.

Вклад авторов

М.Г. Гордиев: разработка концепции и дизайна статьи;
 М.О. Дружков: сбор клинических данных;
 А.Ю. Дулесова: гистологический анализ и редактирование статьи;
 А.Г. Никитин: обработка данных;
 М.Ю. Ульянин: консультация по стратегии терапевтического ведения пациента;
 Е.В. Платонова: проведение генетической части исследования;
 О.И. Бровкина: написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

M.G. Gordiev: developing the article concept and design;
 M.O. Druzhkov: collection of clinical data;
 A.Yu. Dulesova: histological analysis, article editing;
 A.G. Nikitin: data processing;
 M.Yu. Ulyanin: consultation on the strategy of therapeutic management of the patient;
 E.V. Platonova: conducting the genetic part of the study;
 O.I. Brovkina: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Г. Гордиев / M.G. Gordiev: <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>
 А.Ю. Дулесова / A.Yu. Dulesova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-9450>
 А.Г. Никитин / A.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0001-9762-3383>
 О.И. Бровкина / O.I. Brovkina: <https://orcid.org/0000-0002-0946-7331>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).
Financing. The work was performed with the support of the Russian Science Foundation grant No. 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.