

Формирование групп риска рака молочной железы с учётом отличительных медико-генетических факторов у женщин Алтайского края

ПЕТРОВА В. Д.^{1,2}, СИНКИНА Т. В.^{1,2}, СЕЛЕЗНЁВА И. А.¹, МИХЕЕВА Н. А.², СОКОЛОВА Е. А.², БОЯРСКИХ У. А.³, КОСТРЫКИНА Н. А.³, ФИЛИППЕНКО М. Л.³, ЛАЗАРЕВ А. Ф.^{1,2}

Контактная информация:

Петрова Валентина Дмитриевна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ¹; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ², valent_04@mail.ru

Селезнёва Инна Анатольевна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул, РФ¹, inna6712@mail.ru

Михеева Наталья Анатольевна — КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ², namikheeva23@rambler.ru

Соколова Елена Александровна — КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ², valent7272@mail.ru

Синкина Татьяна Владимировна — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ¹; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ², tatiyanasin@mail.ru

Боярских Ульяна Александровна — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ³, boyarskih_u@ngs.ru

Кострыкина Наталья Александровна — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ³, kostrykina@gmail.com

Филиппенко Максим Леонидович — Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, РФ³, max@niboch.nsc.ru

Лазарев Александр Фёдорович — Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул РФ¹; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул РФ², laf47@mail.ru

Введение

Эпидемиология рака молочной железы (РМЖ) является наиболее изученной, не только вследствие высокой частоты встречаемости этой опухоли, но и значительной эстетической и социальной важности для женщины этого органа [2, 5]. Заболеваемость РМЖ на протяжении уже более 20-и лет занимает лидирующее 1-ое место в структуре онкологической патологии у женщин как в Российской Федерации, так и в Алтайском крае [5, 8]. Тенденции снижения динамики заболеваемости не наблюдаются: если в 2002 г. в РФ данный показатель составил 38,89 на 100 тыс. населения (‰, стандартизованный показатель), то в 2012 г. — 46,17‰ (прирост за 10 лет — 19,94%) [5]. В Алтайском крае сохраняются те же тенденции: прирост «грубого» показателя заболеваемости РМЖ в период 2004–2012 гг. составляет 28,2%, стандартизованный показатель — 46,76‰, 2012 г. [5]. Рак молочной железы — одно из 3-х злокачественных новообразований (ЗН) для которых разработан достоверный маммографический скрининг, который снижает смертность от данных ЗН у женщин в возрасте 50–69 лет [2, 7, 9, 15]. На сегодняшний день изучены и определены множественные факторы риска, позволяющие формировать группы онкологического риска, задачами которых является профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы [1, 3, 6, 12, 19, 23]. Доказано, что до 10% ЗН молочной железы являются генетически обусловленными и, пожалуй, наибольшее количество молекулярно-генетических исследований в онкологии принадлежит проблемам рака

молочной железы [10, 13, 14, 16, 17, 24]. В то же время, несмотря на многочисленные достижения в профилактике и диагностике данной патологии, сохраняются стабильно высокие уровни смертности. Смертность от рака молочной железы в Алтайском крае в 2013 году составила 28,1‰ (в РФ 2012 г. — 29,8‰) [5]. Таким образом, проблема профилактики злокачественных новообразований молочной железы ещё не решена и остаётся чрезвычайно актуальной.

Цель работы

Целью нашей работы явилось проведение анализа и подбора отличительных генетических и негенетических факторов риска «семейного» и спорадического рака молочной железы у женщин Алтайского края для целенаправленного формирования групп риска данной патологии, что должно позволить сузить круг лиц, нуждающихся в углубленном мониторинге, и, тем самым, эффективно улучшить результаты профилактических мероприятий.

Материалы и методы

В сформированном регистре предрака высокого онкориска, (численностью — более 6000 пациентов) включены группы лиц — жителей Алтайского края, у которых риск возникновения злокачественных новообразований

превышает 80% и выше. Это: пациенты с облигатными предраками (в анамнезе), пострадавшие вследствие радиационных катастроф (ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, пострадавшие вследствие деятельности Семипалатинского ядерного полигона), члены «раковых» семей, лица с высокой (80–100%) степенью онкологического риска (расчёт произведён автоматизированным методом многофакторного анализа) [18] и диспансерные онкологические больные, излеченные от 2-х и более ЗН. Пациентам регистра проводят диагностические исследования и лечебно-оздоровительные мероприятия по разработанным алгоритмам [22]. На основании регистра были выделены и обследованы пациентки — жительницы Алтайского края с «семейной» (700 случаев) и спорадической (852) формой рака молочной железы. В группу пациенток с «семейной» РМЖ включали женщин, имеющих в анамнезе два и более случая этой патологии, случаи рака молочной железы в возрасте до 40 лет, сочетание у пациенток РМЖ и рака яичников и — при наличии мутации BRCA1 [3, 4, 20, 21]. В группе пациенток с семейной историей рака молочной железы только у 46 женщин были выявлены мутации BRCA1, что составило 7,0%. В контрольную группу вошли 1006 здоровых женщин с отсутствием в анамнезе и на момент взятия на учет онкологической патологии.

Проанализированы негенетические и генетические факторы риска РМЖ. Всем пациенткам исследуемых групп было проведено анкетирование, включающие данные о гено- и фенотипе, анамнезе, лабораторных тестах (всего более 200 рекуизитов), а также генетическое исследование (мутаций BRCA1, PGR, FGFR2 и других генов).

Генотипирование проводили методом ПЦР-реакции в режиме реального времени с использованием TaqМар зондов. В итоге были проанализированы полиморфизмы в генах системы репарации (ERCC2, XRCC3, XRCC2); системы антиоксидантного ответа (NQO1, GPX1, MnSOD, GSTM1); системы метаболизма половых гормонов (CYP17, CYP1A2, CYP1B1, PGR), гены фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTHFD, CBS, MTR), а также GWA-хиты — полиморфизмы в генах FGFR2, MAPK3, RNF146, 2q35.

Статистическая обработка данных проводилась методами современной медицинской статистики. Произведена оценка показателей относительного риска, связанных с факторами в исследуемых группах. Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации со ЗН молочной железы, тест на соответствие выборок равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. В качестве критерия, определяющего наличие ассоциации исследуемых SNP с повышенным риском развития рака молочной железы, использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. Вычисления производились с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

При анализе негенетических факторов риска установлено, что средний возраст пациенток спорадическим раком молочной железы был выше, чем у женщин с «семейной» формой рака [(56,0 (53,0–59,2) против 49,5 (45,6–53,2) $p < 0,05$)]. Удельный вес пациенток в периоде пременопаузы был, напротив, достоверно выше в группе «семейных» раков [(28,8 (24,5–32,6) против 20,1 (17,6–23,5); $p < 0,05$)]. Фактор наличия доброкачественных новообразований в анамнезе также чаще регистрировали у женщин с генетически обусловленными ЗН молочной железы [4,0 (2,46–5,54) против 0,2 (0,00–0,40) в группе спорадических РМЖ $p < 0,05$]].

При анализе сопутствующей соматической патологии в группе «семейных» раков чаще регистрировали заболевания печени [8,9 (6,16–11,64) против 5,4 (3,30–7,50) $p < 0,05$], реже — эндокринную патологию [(25,0 (19,18–35,82) против 54,7 (49,80–59,50) $p < 0,05$)]. В группе генетически обусловленных ЗН удельный вес эндокринных заболеваний был достоверно выше у женщин с выявленными мутациями BRCA1 [25,0 (9,18–40,82)], чем у женщин с семейной историей рака, но без мутаций BRCA1 [44,7 (39,80–49,50) $p < 0,05$]].

Влияние канцерогенных факторов окружающей среды чаще регистрировали в группе пациенток спорадическим раком, однако, эти статистические данные недостоверны. Интерес представляет детальный анализ воздействия физических факторов окружающей среды. Удельный вес воздействия лучевыми факторами был достоверно выше в группе «семейных» раков [7,7 (5,12–10,28) против 2,6 (1,12–4,08) $p < 0,05$], а воздействие химических канцерогенов, напротив, в группе спорадических злокачественных новообразований [7,1 (4,72–9,48) и 3,3 (1,58–5,02) $p < 0,05$]. Сочетание физико-химических факторов регистрировали чаще у пациенток с «семейной» формой ЗН [4,2 (2,26–6,14); 1,9 (0,64–3,16) — в группе спорадических ЗН $p < 0,05$]]. Наличие 3-х и более негенетических факторов повышало степень риска рака молочной железы до уровня облигатных предраков (80% и выше) [18].

Генетические факторы. При исследовании ассоциации семи однонуклеотидных замен в гене FGFR2 (в том числе rs2981582 и rs7895676) с риском развития РМЖ у больных спорадическим раком молочной железы, три однонуклеотидные замены показали ассоциацию с развитием заболевания: rs7895676 [C] (OR = 1.28 [1.12–1.43], $p = 1.7 \times 10^{-3}$), rs2981582 [T] (OR = 1.46 [1.30–1.62], $p = 2 \times 10^{-6}$) и rs3135718 [G] (OR = 1.43 [1.27–1.58], $p = 6 \times 10^{-6}$).

Исследована роль полиморфных вариантов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков GSTM1 (del) и GSTT1 (del), GSTP1 Ile105Val и генов ферментов антиоксидантной защиты MnSOD Ala9Val, GPX1 Pro198Leu в развитии рака молочной железы среди женщин с семейной и спорадической формой РМЖ. Обнаружено, что совокупность делеционных генотипов GSTM1 0/0+GSTT1 0/0 чаще встречается в группе женщин, больных спорадическим раком молочной железы (OR=2,03 (1,09–3,83; $p=0,02$). Было показано, что носительство аллеля T (rs1050450) гена GPX1 является про-

тективным в отношении спорадического рака молочной железы (OR=0.74 (95% CI = 0.58–0.94), p=0.012). Совместное носительство генотипов MnSOD CC+GPX1 CC увеличивает риск развития спорадического рака молочной железы в 1,6 раза (OR=1.59 (1.05–2.41), p=0.0258). Не было обнаружено значимых ассоциаций полиморфных локусов GSTP1 (rs1695) и MnSOD (rs4880) с увеличением риска развития семейного или спорадического рака молочной железы.

Изучена роль аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла — A2756G гена MTR, A66G гена MTRR, 844ins68 гена CBS, C677T и A1298C гена MTHFR, C1420T гена SHMT1 и G1258A гена MTHFD в формировании предрасположенности к раку молочной железы. Определены частоты встречаемости указанных однонуклеотидных полиморфизмов в группе без РМЖ (840 женщин) и в группе больных со спорадической формой рака молочной железы (770 женщин). Ни один из полиморфных локусов не показал статистически значимой ассоциации с риском развития рака молочной железы. Проведение мета-анализа, в который вошли как опубликованные ранее данные [11, 25], так и результаты, полученные в нашей работе, не было обнаружено статистически значимой ассоциации ни одного из изучаемых полиморфных локусов с риском рака молочной железы.

С учётом вышеуказанных факторов в 2012–2013 гг. сформирована группа высокого онкологического риска в количестве 201 женщины, где в результате мониторинга согласно разработанным алгоритмам было выявлено 3-и случая с-г in situ и три случая рака молочной железы I стадии, что составило 1,5%. Эффективность профилактических мероприятий (выявляемость РМЖ в совокупности со случаями рака in situ) составила 2,98%, что значительно превышает результативность иных общепринятых профилактических мероприятий.

Выводы. В результате проведенного исследования выявлены отличительные особенности негенетических и генетических факторов «семейного» и спорадического рака молочной железы. Это позволяет целенаправленно формировать группы риска рака молочной железы, а именно, сузить круг лиц, нуждающихся в углубленном мониторинге, и, тем самым, эффективно улучшить результаты профилактических мероприятий.

Идеология формирования групп высокого онкологического риска с учётом отличительных территориальных медико-генетических факторов и проведение целенаправленной диспансеризации в этих группах, на сегодняшний день является, пожалуй, наиболее результативной и может обеспечить прогрессивные изменения в профилактике злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Берштейн Л. М., Факова Р. М., Цырлина Е. В., Крюкова О. Г., Порошина Т. Е., Семиглазов В. В. Особенности гормонально-метаболических нарушений у больных с основными биологическими подтипами рака молочной железы / Евразийский онкологический журнал 3 (03) 2014 // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16–18 сентября 2014 года. С 243–244.
2. Заридзе Д. Г. Профилактика рака. Руководство для врачей.— М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.—224 с.
3. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. С-Петербург: Печатный дом МАПО.— 2007.— 210 с.
4. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практическая онкология — Т. 11, № 2—2010, С 102–107.
5. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России.— 2014.— 250 с.
6. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Практическая онкология — Т. 11, № 4—2010, С. 203–216.
7. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. акад. РАМН В. И. Чиссова, акад/ РАН и РАМН М. И. Давыдова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.—576 с.
8. Писарева Л. Ф. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска / Л. Ф. Писарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал.— 2012.— № 5 (53).—С. 12–17.
9. Руководство по медицинской профилактике / Под. ред. Р. Г. Оганова, Р. А. Хальфина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 464 с.
10. Abecasis G. R., Auton A., Brooks L. D. et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012; 491 (7422): 56–65.
11. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., Sinkina T. V., Voronina E. N., Lazarev A. F., Petrova V. D., Aulchenko Y. S., Filipenko M. L. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia // European Journal of Human Genetics (2009), 1–4.
12. Clemons M. and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 344.— P.276–285.
13. De Leeneer K., Hellemans J., De Schrijver J. et al. Massive parallel amplicon sequencing of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2: opportunities, challenges, and limitations. Hum. Mutat. 2011; 32 (3): 335–344.
14. Garcia-Closas M., Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status // Clin Cancer Res.— 2008.— Vol.14, № 2.— P.8000–800910.
15. IARC. Breast cancer screening / IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
16. Imyanitov E. N. and Hanson K. P. Mechanisms of breast cancer // Drug discovery today: Disease mechanisms.— 2004.— Vol.1, № 2.— P.235–245.
17. Knudson A. G. Cancer genetics // Amer. J. Med. Genet.— 2002.— Vol.111.— P.96–102.

18. Lazarev A. F., Petrova V. D., Terekhova S. A. et al. Factor analysis in early detection of malignancies //2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Suppl. to Journal of Clinical Oncology, Vol. 24, No.18S, June 20, 2006,57 s.
19. McPherson K. et al.ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics // Brit. Med. J.— 2000— Vol.321.— P.624–628.
20. Michils G., Hollants S., Dehaspe L. et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J. Mol. Diagn. 2012; 14 (6): 623–630.
21. Morgan J. E., Carr I. M., Sheridan E. et al. Genetic diagnosis of familial breast cancer using clonal sequencing. Hum. Mutat. 2010; 31 (4): 484–491.
22. Petrova V. D., Sinkina T. V., Zarubina N. A., Terekhova S. A., Dimitriadi J. N., Selezneva I. A., Lazarev A. F. Algorithm of monitoring of patients with family history of cancer as a method of cancer prevention // 43rd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology.— Chicago, Illinois, June 1–5, 2007.— 2007 Annual Meeting Proceedings Part I (a supplement to the Journal of Clinical Oncology).—P. 71s.
23. Singletary S. E. Rating the risk factors for breast cancer // Ann. Surg.— 2003.— Vol.237.— P.474–482.
24. Stratton M. R., Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat. Genet. 2008; 40 (1): 17–22.
25. Alexandra S. Weiner, Uljana A. Boyarskikh, Elena N. Voronina, Inna A. Selezneva, Tatiana V. Sinkina, Alexandr F. Lazarev, Valentina D. Petrova, Maxim L. Filipenko Polymorphisms in the folate-metabolizing genes MTR, MTRR, and CBS and breast cancer risk / Cancer Epidemiology // The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention journal home page: www.cancerepidemiology.net G Model CANEP-390; No.of Pages 6.