

Однонуклеотидные полиморфизмы: роль в развитии рака молочной железы и перспективы клинического применения

Single nucleotide polymorphisms: the role of breast cancer development and clinical perspective

Цитирование: Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhnina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V. et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. *Malignant Tumours* 2015; 2:3-12

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-3-12

БАТЕНЕВА Е. И., МЕЩЕРЯКОВ А. А., КРОХИНА О. В., ПЕТРОВСКИЙ А. В., РАГИМОВ А. А., КАДОЧНИКОВА В. В., ТРОФИМОВ Д. Ю., ЛЮБЧЕНКО Л. Н.

Введение: Рак молочной железы – самое распространённое онкологическое заболевание у женщин во всём мире. Генетическая предрасположенность к раку молочной железы гетерогенна, обусловлена мутациями с высокой и средней пенетрантностью и однонуклеотидными полиморфизмами с низкой пенетрантностью. Точная оценка генетического риска позволит персонализировать программы профилактики и лечения, а также снизить смертность от рака молочной железы.

Задачи исследования: Определить частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) в неотобранной выборке больных раком молочной железы и у здоровых женщин в российской популяции, выявить возможные ассоциации указанных полиморфизмов с развитием рака молочной железы.

Материал и методы: Обследованы неотобранные выборки больных раком молочной железы (963 человека), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты: Частоты минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов составили $41,6 \pm 1,1\%$ и $36,2 \pm 1,1\%$ для rs2981582 (FGFR2), $35,3 \pm 1,1\%$ и $34,3 \pm 1,1\%$ для rs3817198 (LSP1), $39,3 \pm 1,1\%$ и $43,7 \pm 1,1\%$ для rs13387042 (2q35), $27,7 \pm 1,0\%$ и $27,8 \pm 1,0\%$ для rs889312 (5q11), $46,2 \pm 1,1\%$ и $44,7 \pm 1,1\%$ для rs13281615 (8q24), $35,7 \pm 1,1\%$ и $29,9 \pm 1,1\%$ для rs3803662 (16q12) в группах больных РМЖ и здоровых женщин, соответственно. Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов

ELENA BATENEVA, ANDREI MESHCHERYAKOV, OLGA KROKHINA, ALEXANDER PETROVSKY, ALIGEJDAR RAGIMOV, VLADISLAVA KADOCHNIKOVA, DMITRY TROFIMOV, LYUDMILA LYUBCHENKO

Background. Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer in women worldwide. Genetic susceptibility to BC is heterogeneous including mutations with medium to high penetrance and single nucleotide polymorphisms (SNPs) with low penetrance. Precise assessment of genetic risk would allow to personalize the programs of prevention and treatment of BC and to reduce mortality.

Objective. We aimed to determine the frequencies of single nucleotide polymorphisms rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) in unselected group of BC patients and healthy women in Russian population, to reveal possible associations of these polymorphisms with BC development.

Subjects and methods. An unselected group of 963 patients with BC and control group of 591 healthy female blood donors were examined. Whole peripheral blood samples were used to extract genomic DNA. Real-time polymerase chain reaction with melting curves analysis was performed for SNP genotyping.

rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1,26; 95% CI, 1,11–1,41; p=0,003), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0,84; 95% CI, 0,69–0,98; p=0,02) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,30; 95% CI, 1,14–1,45; p=0,002).

Выводы: Подтверждён вклад прежде идентифицированных низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 в наследственную предрасположенность к раку молочной железы в российской популяции.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственная предрасположенность, однонуклеотидный полиморфизм

Контактная информация:

Батенева Елена Ильинична – аспирант лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»; н.с., ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва, e-mail: elena.bateneva@gmail.com

Мещеряков Андрей Альбертович – к.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Крохина Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с. отделения реконструктивной и пластической онкологии НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Петровский Александр Валерьевич – к.м.н., с.н.с. отделения радиохирургии ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Кадочникова Владислава Викторовна – к.б.н., с.н.с., ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д.б.н., генеральный директор, ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Любченко Людмила Николаевна – д.м.н., заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Генетическая предрасположенность является существенным фактором риска развития РМЖ, наследственные формы РМЖ характеризуются выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [2, 3]. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей

женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин [3]. На сегодняшний день принята теория, согласно которой РМЖ рассматривается как сложное полигенное заболевание, в его основе лежит комбинированный эффект многих генетических вариантов

Results: Minor allele frequencies were as follows: 41.6±1.1% and 36.2±1.1% for rs2981582 (FGFR2), 35.3±1.1% and 34.3±1.1% for rs3817198 (LSP1), 39.3±1.1% and 43.7±1.1% for rs13387042 (2q35), 27.7±1.0% and 27.8±1.0% for rs889312 (5q11), 46.2±1.1% and 44.7±1.1% for rs13281615 (8q24), 35.7±1.1% and 29.9±1.1% for rs3803662 (16q12) in group of BC patients and group of healthy women respectively. The obtained ORs for BC were 1.26 (95% CI, 1.11–1.41; p=0.003) for rs2981582, OR=0.84 (95% CI, 0.69–0.98; p=0.02) for rs13387042 and OR=1.30 (95% CI, 1.14–1.45; p=0.002) for rs3803662.

Conclusion: We confirmed the associations of previously identified SNPs rs2981582 (FGFR2), rs13387042 (2q35) and rs3803662 (16q12) with BC in Russian population.

Key words: breast cancer, genetic predisposition, single nucleotide polymorphism

Contacts:

Bateneva Elena Ilyinichna – PhD student of Laboratory of Clinical Oncogenetics, Federal State Scientific Institution «Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin»; researcher, LLC DNA-Technology, Moscow, e-mail: elena.bateneva@gmail.com

с разной частотой встречаемости и пенетрантностью [2, 4]. Предрасположенность реализуется в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, что является сегодня предметом активного изучения учёных всего мира.

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичников (РЯ), ассоциированный с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, – самое частое аутосомно-доминантное онкологическое заболевание с повышенным риском развития РМЖ и РЯ. На его долю приходится 30–50% наследственных форм РМЖ [2, 5]. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* в отношении развития РМЖ к возрасту 70 лет составляют 57–65% [6], для носителей мутаций в гене *BRCA2* – 45–49% [7]. При отягощённом семейном анамнезе риски развития РМЖ возрастают до 84–87% [8, 9]. Небольшой в процентном соотношении, но важный вклад в наследственную предрасположенность к РМЖ вносят редкие аутосомно-доминантные синдромы (Ли-Фраумени, Пейтца-Егерса, Коудена и другие), они должны быть непременно учтены при проведении дифференциальной диагностики [4, 10]. Молекулярно-генетическая диагностика с целью выявления высокопенетрантных мутаций, ассоциированных с риском развития РМЖ, внедрена в клиническую практику во многих странах. Определены критерии отбора пациентов для генетического тестирования, разработаны модели для оценки вероятности носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и риска развития РМЖ у членов семей с отягощённым онкологическим анамнезом (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchesterscore, Penn II и другие). Национальные руководства в странах Западной Европы и США регламентируют порядок проведения генетического тестирования и дальнейшего наблюдения пациентов [11, 12]. Для носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* валидированы методы профилактики, ранней диагностики злокачественных новообразований и индивидуализации лечения (хирургического, химиотерапевтического) [12–14]. Для носителей высокопенетрантных мутаций в других генах (*TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS6*) также выработаны рекомендации по наблюдению и лечению, учитывающие специфику ассоциированных наследственных синдромов.

Наследственные формы РМЖ также могут быть обусловлены гетерозиготными мутациями в других генах, вовлечённых в репарацию ДНК: *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, *PALB2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD50*. Эти мутации редко встречаются в популяции и характеризуются средней пенетрантностью [2, 4, 10]. Внедрение в рутинную клиническую практику определения генетических вариантов со средней пенетрантностью, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, на сегодняшний день является предметом широких дискуссий. Накоплен большой массив данных, в первую очередь – для групп больных семейным РМЖ, однако на основании наличия/отсутствия этих генетических маркёров клинические решения приниматься не могут [15, 16]. В скором будущем, когда стоимость и время проведения секвенирования будут снижены до приемлемого уровня, полный анализ структуры всех генов, вовлечённых в репарацию ДНК и другие РМЖ-ассоциированные пути, станет доступным и экономически оправданным для членов семей с отягощённым анамнезом [4, 16]. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика мутаций со средней пенетрантностью уже применяется клиническими генетиками для оценки индивидуального риска в семьях с отягощённым анамнезом, однако конкретные рекомендации для дальнейшего ведения/лечения не разработаны. В перспективе носительство этих мутаций может быть использовано для оптимизации терапии (в том числе применения таргетных препаратов): показано, что *PALB2*-дефицитные клетки чувствительны к *PARP*-ингибиторам [17].

В 2002 г. Antoniou A. и соавт. предположили, что наследственная предрасположенность к РМЖ у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* может быть главным образом объяснена в рамках полигенной модели с большим количеством низкопенетрантных аллелей, каждый из которых в отдельности незначительно повышает риск, но их кумулятивный эффект становится достаточно выраженным [18]. Была сформулирована гипотеза «распространённое заболевание – распространённый вариант» (common disease – common variant), согласно которой наследственная предрасположенность к распространённым заболеваниям (в том числе онкологическим) обусловлена многими генетическими вариантами, часто встречаю-

Таблица 1. Однонуклеотидные полиморфизмы – низкопенетрантные маркеры генетической предрасположенности к РМЖ

Ген/локус	Функция белка	Полиморфизм	OR для минорного аллеля	Ассоциации в разных группах больных	Модификация риска у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [26, 27]	
					BRCA1	BRCA2
<i>FGFR2</i>	Рецептор для факторов роста фибробластов	rs2981582	1,26 [20]	РМЖ в постменопаузе [30] Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными и РП-позитивными опухолями молочной железы [31]	Нет	Да
<i>LSP1</i>	Внутриклеточное связывание F-актина	rs3817198	1,07 [20]	Различия не показаны [31]	Нет	Да
<i>MAP3K1</i> (5q11)	Интеграция клеточного ответа на митогенные и метаболические стимулы	rs889312	1,13 [20]	Различия не показаны [31]	Нет	Да
<i>TNRC9</i> (16q12)	ДНК-зависимая регуляция транскрипции	rs3803662	1,28 [21] 1,20 [20]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными опухолями молочной железы [21]	Да	Да
<i>2q35</i>	–	rs13387042	1,12 [21]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными опухолями молочной железы [21]	Да	Да
<i>POU5F1B</i> (8q24)	Активация транскрипции	rs13281615	1,08 [20]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными и РП-позитивными опухолями молочной железы низкой степени злокачественности [31]	Нет	Нет

щимися в популяции [19]. Именно высокой популяционной частотой большинства этих аллелей объясняется значительная сложность их выявления. С развитием новых технологий стало возможным проведение полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS). С помощью этого подхода было идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) в различных генах и хромосомных локусах, ассоциированных с риском развития РМЖ (некоторые из них приведены в табл. 1) [21–23]. Отношения шансов (OR) находятся в интервале 1,1–1,3 и 1,2–1,6 для гетеро- и гомозиготных генотипов, соответственно [20, 21]. Примечательным является тот факт, что хотя мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2* обуславливают повышенный риск развития РМЖ, Waynes C. и соавт. показали, что между однонуклеотидными

полиморфизмами в этих генах (изолированно и в комбинации) и риском развития РМЖ ассоциаций нет [23]. Учитывая высокие частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов и межпопуляционные отличия (особенно межрасовые), необходимым этапом валидации их как аллелей предрасположенности являются репликативные исследования в различных популяциях/этнических группах. Для некоторых однонуклеотидных полиморфизмов изучены ассоциации с различными гистологическими типами РМЖ, а также риски у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (табл. 1).

Показано, что у женщин из семей с *BRCA1/BRCA2*-ассоциированным РМЖ риск развития РМЖ выше, чем среднепопуляционный, даже в отсутствие высокопенетрантных герминальных мутаций [24]. Antoniou A. C. и Easton D. F. выдвинули гипотезу о том, что риск развития РМЖ у носителей мутаций в генах *BRCA1*

и *BRCA2* модифицируется генетическими факторами [25]. Мультицентровые исследования, проведенные Antoniou A. C. и соавт. и включавшие суммарно более 25000 носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [26, 27], показали модифицирующую роль тех же распространенных низкопенетрантных генетических вариантов, которые связаны с риском развития РМЖ в популяции в целом (табл. 1) [20, 21]. Важно, что относительный риск для этих генетических вариантов в группе больных с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* сопоставим с риском для популяции в целом, хотя и является модифицирующим намного более высокий риск развития РМЖ. Таким образом, полученные данные наиболее точно укладываются в простую мультипликативную модель взаимодействия, в которой эффект каждого варианта независим; точная оценка риска производится с учётом вклада высокопенетрантных мутаций [28]. Генетический риск является кумулятивным, и для носителей высокопенетрантных мутаций эффект, который является лишь умеренным в популяции в целом, может стать критичным. По данным Консорциума исследователей модификаторов *BRCA1/2* (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*), семь однонуклеотидных полиморфизмов ассоциированы с риском развития РМЖ у носителей мутаций в гене *BRCA2* и два – у носителей мутаций в гене *BRCA1*; при этом вероятность развития РМЖ для 5% носителей мутаций в гене *BRCA2* с максимальным генетическим риском была оценена как 80–96%, а для 5% с минимальным риском – 42–50% [29]. Проведены исследования по валидации некоторых однонуклеотидных полиморфизмов и в российской популяции: так, Боярских У. А. и соавт. показали ассоциации полиморфизма rs2981582 в гене *FGFR2* с развитием РМЖ в Западной Сибири, OR=1,46 (95% CI 1,30–1,62, $p=2 \cdot 10^{-6}$) [32]; в работе Фарахтдиновой А. Р. (республика Башкортостан) исследованы этнически смешанные группы больных РМЖ и здоровых женщин, достоверные различия выявлены для однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене *FGFR2* (OR=1,33), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=1,22), rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,18), rs889312 в локусе rs889312 (OR=1,18) [33].

В задачи нашего исследования входило определение частот встречаемости ше-

сти однонуклеотидных полиморфизмов – rs2981582 (*FGFR2*), rs3817198 (*LSP1*), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) – в неотобранной выборке больных РМЖ (963 человека) и у здоровых женщин (591 человек) в российской популяции и выявление их ассоциаций с развитием РМЖ. Генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов производства ЗАО «НПФ ДНК-Технология». Частоты минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов составили $41,6 \pm 1,1\%$ и $36,2 \pm 1,1\%$ для rs2981582 (*FGFR2*), $35,3 \pm 1,1\%$ и $34,3 \pm 1,1\%$ для rs3817198 (*LSP1*), $39,3 \pm 1,1\%$ и $43,7 \pm 1,1\%$ для rs13387042 (2q35), $27,7 \pm 1,0\%$ и $27,8 \pm 1,0\%$ для rs889312 (5q11), $46,2 \pm 1,1\%$ и $44,7 \pm 1,1\%$ для rs13281615 (8q24), $35,7 \pm 1,1\%$ и $29,9 \pm 1,1\%$ для rs3803662 (16q12) в группах больных РМЖ и здоровых женщин, соответственно. Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов rs2981582 в гене *FGFR2* (OR=1,26; 95% CI 1,11–1,41; $p=0,003$), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0,84; 95% CI 0,69–0,98; $p=0,02$) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,30; 95% CI 1,14–1,45; $p=0,002$). Таким образом, мы подтвердили вклад прежде идентифицированных низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене *FGFR2*, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 в наследственную предрасположенность к РМЖ в российской популяции.

Данные, полученные в рамках проекта Объединённого онкологического исследования генов и факторов окружающей среды (Collaborative Oncological Gene–environment Study, COGS), показали, что около 28% семейного РМЖ обусловлены распространёнными низкопенетрантными вариантами [34]. Учитывая интенсивное развитие технологий и снижение стоимости генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов, в настоящее время возможна разработка доступных диагностических наборов, которые могут быть использованы в дополнение к стандартным моделям оценки риска [15].

Проведено несколько исследований, посвящённых разработке модели оценки риска развития РМЖ с учётом распространённых генетических вариантов. Традиционно для

предсказания риска используется модель Гейла (Gail's model), суммирующая информацию о репродуктивном анамнезе женщины (возраст менархе, возраст первых родов), семейном анамнезе (РМЖ у родственников первой степени родства) и предыдущих биопсиях молочной железы. Для повышения точности также учитываются маммографическая плотность молочных желез и атипическая гиперплазия в анамнезе [35]. Высокий риск, определённый с помощью модели Гейла, является одним из показаний к хемотерапевтической профилактике тамоксифеном [36].

В ряде работ продемонстрировано, что дополнение стандартной модели распространёнными генетическими факторами риска повышает, хоть и незначительно, её точность. Так, Wacholder S. и соавт. провели сравнение различных логистических регрессионных моделей, учитывающих как общепринятые клинические, так и генетические факторы риска (10 однонуклеотидных полиморфизмов). В исследовании участвовали 5590 больных РМЖ и 5998 здоровых женщин (возраст 50–79 лет). Самой эффективной была комбинированная модель, включающая все факторы риска: 61,8% vs 58,0% для модели Гейла. Авторы сделали вывод о том, что добавленная точность (3,8%) не настолько высока, чтобы достаточно дорогостоящие генетические тесты могли быть использованы в рутинной клинической практике [37].

Сопоставимый результат получен в исследовании, проведённом в японской популяции (697 больных РМЖ, 1394 здоровых женщин) Sueta A. и соавт.: в логистическую регрессионную модель был добавлен показатель полигенного риска (ППР) (polygenic risk score, PRS), учитывающий генотипы по семи полиморфизмам, что повысило её точность на 2,8% [38].

При создании подобных моделей критичным является тщательный отбор значимых однонуклеотидных полиморфизмов для расчёта ППР. Включение полиморфизмов с неподтверждённой на полногеномном уровне значимостью снижает точность такой модели [39].

Показано, что идентификация распространённых генетических вариантов с низкой пенетрантностью может существенно повысить эффективность оценки риска развития РМЖ у женщин с семейной отягощённостью. Sawyer S. и соавт. рассчитали ППР на основании 23 однонуклеотидных полиморфизмов

у 1143 женщин из группы высокого риска с отягощённым семейным анамнезом. ППР был значимо ассоциирован с ранним возрастом манифестации (до 35 лет) и риском развития рака контралатеральной молочной железы [40]. Таким образом, показатель полигенного риска мог бы быть использован:

1. для выявления молодых женщин с отягощённым РМЖ семейным анамнезом в категорию риска, подлежащую интенсивному скринингу РМЖ и хемотерапевтической профилактике тамоксифеном;
2. для оценки риска развития опухолей контралатеральной молочной железы у больных РМЖ и оптимизации тактики хирургического лечения.

Внедрение подобного генетического теста в клиническую практику позволит оптимизировать в этих группах пациенток стратегию скрининга, профилактики и лечения РМЖ [15].

Перспективным для клинического применения является определение однонуклеотидных полиморфизмов, модифицирующих риск у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [4, 29]. Подобное генетическое исследование:

1. позволит уточнить риск развития РМЖ с индивидуализацией ведения пациентов;
2. релевантно для относительно небольшой группы больных РМЖ;
3. для этой группы пациентов разработаны клинические рекомендации.

Внедрение персонализированной оценки генетического риска в клиническую онкологическую практику является сложной задачей. Критический вопрос заключается в том, каким образом имеющаяся информация может быть интегрирована в единую модель: как взаимодействуют различные генетические варианты, как определяется итоговый генетический риск развития РМЖ, и может ли этот генетический риск стать основанием для принятия клинических решений. В будущем, вероятно, индивидуальный генетический риск будет определять скрининговые программы, например, модифицируя возраст начала и интервалы проведения маммографии, необходимость включения МРТ в программы наблюдения и выполнения профилактических хирургических операций. Оптимальным вариантом является интенсивный скрининг у женщин из групп высокого риска и увеличение интервалов динамического наблюдения в группах с низким генетическим риском. Кли-

ническая ценность такого генетически обоснованного индивидуального подхода должна быть валидирована как для индивидуума, так и для популяции с точки зрения системы здравоохранения. Должны быть разработаны многокомпонентные модели предсказания индивидуального

риска, учитывающие семейный анамнез, средовые факторы, образ жизни, репродуктивное поведение и генотип пациента. Такой подход позволит персонализировать профилактические, диагностические и лечебные мероприятия и, как результат, снизить смертность от РМЖ.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году: под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель. – М., 2014. – 226 с.
2. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer // *Cell. Oncol. (Dordr.)*. – 2011. – V. 34. – P. 71–88.
3. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – V. 19. – P. 1723–1731.
4. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – V. 17. – P. 722–731.
5. Ferla R., Calò V., Cascio S., et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann. Oncol.* – 2007. – V. 18. – P. 93–98.
6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 1329–1333.
7. Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – V. 72. – P. 1117–1130.
8. Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium // *Lancet*. – 1994. – V. 343. – P. 692–695.
9. Ford D., Easton D. F., Stratton M., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – V. 62. – P. 676–689.
10. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – V. 2013. – P. 747318.
11. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H., et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // *J. Community. Genet.* – 2011. – V. 2. – P. 53–69.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012.
13. Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // *Int. J. Cancer*. – 2006. – V. 118. – P. 2281–2284.
14. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – V. 304. – P. 967–975.
15. Maxwell K. N., Nathanson K. L. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review // *Breast Cancer Res.* – 2013. – V. 15. – P. 212.
16. Filippini S. E., Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2 // *Front Biosci. (Landmark Ed.)*. – 2013. – V. 18. – P. 1358–1372.
17. Buisson R., Dion-Côté A. M., Coulombe Y., et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2010. – V. 17. – P. 1247–1254.
18. Antoniou A. C., Pharoah P. D., McMullan G., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes // *Br. J. Cancer*. – 2002. – V. 86. – P. 76–83.
19. Wang W. Y., Barratt B. J., Clayton D. G., Todd J. A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – V. 6. – P. 109–118.
20. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature*. – 2007. – V. 447. – P. 1087–1093.
21. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., et al. Common variants on chromosomes 2q35 and

- 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // *Nat. Genet.*— 2007.— V. 39.— P. 865–869.
22. Peng S., Lü B., Ruan W., et al. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies // *Breast Cancer Res Treat.*— 2011.— V. 127.— P. 309–324.
23. Baynes C., Healey C. S., Pooley K. A., et al. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk // *Breast Cancer Res.*— 2007.— V. 9.— R27.
24. Smith A., Moran A., Boyd M. C., et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening // *J. Med. Genet.*— 2007.— V. 44.— P. 10–15.
25. Antoniou A. C., Easton D. F. Models of genetic susceptibility to breast cancer // *Oncogene.*— 2006.— V. 25.— P. 5898–5905.
26. Antoniou A. C., Sinilnikova O. M., McGuffog L., et al. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Hum. Molec. Genet.*— 2009.— V. 18.— P. 4442–4456.
27. Antoniou A. C., Spurdle A. B., Sinilnikova O. M., et al., CIMBA. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Am. J. Hum. Genet.*— 2008.— V. 82.— P. 937–948.
28. Antoniou A. C., Beesley J., McGuffog L., et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // *Cancer Res.*— 2010.— V. 70.— P. 9742–9754.
29. Chenevix-Trench G., Milne R. L., Antoniou A. C. et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA) // *Breast Cancer Res.*— 2007.— V. 9.— P. 104.
30. Hunter D. J., Kraft P., Jacobs K. B., et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // *Nat. Genet.*— 2007.— V. 39.— P. 870–874.
31. Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics // *PLoS Genet.*— 2008. 4 (4): e1000054.
32. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., et al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia // *Eur. J. Hum. Genet.*— 2009.— V. 17.— P. 1688–1691.
33. Фарахтдинова А. Р. Молекулярно-генетическое изучение рака молочной железы [диссертация]. Уфа 2012: ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН.
34. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // *Nat. Genet.*— 2013.— V. 15.— P. 353–361.
35. Gail M. H., Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1994.— V. 86.— P. 573–575.
36. Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.*— 1999.— V. 91.— P. 1829–1846.
37. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— V. 362.— P. 986–993.
38. Sueta A., Ito H., Kawase T., et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2012.— V. 132.— P. 711–721.
39. Wang X., Oldani M. J., Zhao X. et al. A review of cancer risk prediction models with genetic variants // *Cancer Inform.*— 2014.— V. 13 (Suppl 2).— P. 19–28.
40. Sawyer S., Mitchell G., McKinley J., et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer // *J. Clin. Oncol.*— 2012.— V. 30.— P. 4330–4336.

References

- Davydov M. I., Axel E. M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS in 2012. Moscow, 2014 – p. 226.
- van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer // *Cell. Oncol. (Dordr.)*. – 2011. – V. 34. – P. 71–88.
- Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – V. 19. – P. 1723–1731.
- Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – V. 17. – P. 722–731.
- Ferla R., Cal V., Cascio S., et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // *Ann. Oncol.* – 2007. – V. 18. – P. 93–98.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 1329–1333.
- Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – V. 72. – P. 1117–1130.
- Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium // *Lancet.* – 1994. – V. 343. – P. 692–695.
- Ford D., Easton D. F., Stratton M., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – V. 62. – P. 676–689.
- Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – V. 2013. – P. 747318.
- Gadzicki D., Evans D. G., Harris H., et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer: comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // *J. Community. Genet.* – 2011. – V. 2. – P. 53–69.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012.
- Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // *Int. J. Cancer.* – 2006. – V. 118. – P. 2281–2284.
- Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA.* – 2010. – V. 304. – P. 967–975.
- Maxwell K. N., Nathanson K. L. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review // *Breast Cancer Res.* – 2013. – V. 15. – P. 212.
- Filippini S. E., Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2 // *Front Biosci. (Landmark Ed.)*. – 2013. – V. 18. – P. 1358–1372.
- Buisson R., Dion-C t A. M., Coulombe Y., et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2010. – V. 17. – P. 1247–1254.
- Antoniou A. C., Pharoah P. D., McMullan G., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes // *Br. J. Cancer.* – 2002. – V. 86. – P. 76–83.
- Wang W. Y., Barratt B. J., Clayton D. G., Todd J. A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – V. 6. – P. 109–118.
- Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature.* – 2007. – V. 447. – P. 1087–1093.
- Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // *Nat. Genet.* – 2007. – V. 39. – P. 865–869.
- Peng S., L B., Ruan W., et al. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – V. 127. – P. 309–324.
- Baynes C., Healey C. S., Pooley K. A., et al. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk // *Breast Cancer Res.* – 2007. – V. 9. – P. R27.
- Smith A., Moran A., Boyd M. C., et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for

- modifier genes and implications for screening // *J. Med. Genet.*– 2007.– V. 44.– P. 10–15.
25. Antoniou A. C., Easton D. F. Models of genetic susceptibility to breast cancer // *Oncogene.*– 2006.– V. 25.– P. 5898–5905.
26. Antoniou A. C., Sinilnikova O. M., McGuffog L., et al. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Hum. Molec. Genet.*– 2009.– V. 4442–4456.
27. Antoniou A. C., Spurdle A. B., Sinilnikova O. M., et al., CIMBA. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Am. J. Hum. Genet.*– 2008.– V. 82.– P. 937–948.
28. Antoniou A. C., Beesley J., McGuffog L., et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // *Cancer Res.*– 2010.– V. 70.– P. 9742–9754.
29. Chenevix-Trench G., Milne R. L., Antoniou A. C. et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA) // *Breast Cancer Res.*– 2007.– V. 9.– P. 104.
30. Hunter D. J., Kraft P., Jacobs K. B., et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // *Nat. Genet.*– 2007.– V. 39.– P. 870–874.
31. Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics // *PLoS Genet.*– 2008. 4 (4): e1000054.
32. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., et al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia // *Eur. J. Hum. Genet.*– 2009.– V. 17.– P. 1688–1691.
33. Farakhdinova A.R. Molecular and genetic investigation of breast cancer. Diss. Ufa. 2012.
34. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // *Nat. Genet.*– 2013.– V. 15.– P. 353–361.
35. Gail M. H., Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.*– 1994.– V. 86.– P. 573–575.
36. Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.*–1999.– V. 91.– P. 1829–1846.
37. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models // *N. Engl. J. Med.*– 2010.– V. 362.– P. 986–993.
38. Sueta A., Ito H., Kawase T., et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // *Breast Cancer Res. Treat.*– 2012.– V. 132.– P. 711–721.
39. Wang X., Oldani M. J., Zhao X. et al. A review of cancer risk prediction models with genetic variants // *Cancer Inform.*– 2014.– V. 13 (Suppl 2).– P. 19–28.
40. Sawyer S., Mitchell G., McKinley J., et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer // *J. Clin. Oncol.*– 2012.– V. 30.– P. 4330–4336.