

Результаты предварительного анализа структуры наследственного рака молочной железы у женщин кыргызской популяции

К.Б. Макиева¹, С.В. Головачев², Б.Б. Султангазиева³, Н.М. Букуев³

¹ГОУ ВПО «Кыргызско-российский славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Бишкек;

²ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России;

³Национальный центр онкологии МЗ КР, Бишкек

Контакты: Сергей Владимирович Головачев cotsergio@mail.ru

Фенотипические и морфологические особенности наследственного рака молочной железы в зависимости от патологического BRCA-генотипа среди женщин кыргызской национальности в настоящее время остаются практически не освещенными. В настоящей работе представлены результаты проведенного впервые в Кыргызской Республике медико-генетического исследования, позволившего получить предварительные данные о спектре мутаций, ассоциированных с наследственной формой рака молочной железы у женщин кыргызской популяции. Полученные данные указывают на возможность и целесообразность дальнейшего изучения проблемы наследственного рака молочной железы для обоснования скрининговых исследований наследственной предрасположенности к этому заболеванию с целью формирования групп риска и своевременного проведения первичной профилактики.

Ключевые слова: наследственность, рак молочной железы, мутации в генах BRCA1/BRCA2, полиморфизм генов

Results of a preliminary analysis of the pattern of hereditary breast cancer in the women of a Kyrgyz population

K.B. Makieva¹, S.V. Golovachev², B.B. Sultangazieva³, N.M. Bukuyev³

¹First President of Russia B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek;

²Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

³National Oncology Center, Ministry of Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

The phenotypic and morphological features of hereditary breast cancer in relation to abnormal BRCA genotype among Kyrgyz women remain virtually unelucidated now. This paper presents the results of the first medical genetic study conducted in the Kyrgyz Republic, which has yielded preliminary data on the spectrum of mutations associated with hereditary breast cancer in the Kyrgyz female population. The findings suggest that it is possible and expedient to further study the problem of hereditary breast cancer for substantiation of screening for a genetic predisposition to this disease in order to form risk groups and to timely undertake primary prevention.

Key words: heredity, breast cancer, BRCA1/BRCA2 gene mutations, gene polymorphism

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые. В 2006 г. общая частота РМЖ в странах Европейского союза составила 109,8 случая на 100 тыс. населения, а смертность от этой патологии — 38,4 случая на 100 тыс. населения. С 1990 г. заболеваемость ежегодно увеличивается на 1,5 %. С начала 1990-х гг. благодаря ранней диагностике и адъювантной терапии смертность в большинстве западных стран стабильно снижается. Между тем РМЖ остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин [1].

Показатель распространенности РМЖ в Российской Федерации в 2010 г. составил 355,7 на 100 тыс. населения (для сравнения, в 2000 г. — 243,3). В абсолютном выражении это 54 872 больные, из которых 35,8 % имели III–IV стадию заболевания. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 9,1 % [2].

В Кыргызстане в 2009 г. показатель распространенности РМЖ составил 59,9 на 100 тыс. населения (удельный вес в структуре первичной заболеваемости вырос с 16,9 % в 1999 г. до 20,6 % в 2009 г.), 41,3 % заболевших имели III–IV стадию заболевания. Первичная заболеваемость РМЖ оказалась ниже среднероссийской более чем в 2 раза (19,5 и 44,2 на 100 тыс. населения соответственно). Показатель одногодичной летальности составил 21,5 %. В общей структуре онкологической смертности на РМЖ пришлось 6,8 % случаев [3].

С эпидемиологических позиций в настоящее время РМЖ — одна из самых изученных и изучаемых опухолей. С 1982 г. В качестве самостоятельной нозологической единицы выделен наследственный РМЖ (НРМЖ) [4]. НРМЖ, или генетически детерминированный РМЖ, встречается в 5–10 % случаев, четко ассоциирован с наличием поломки генного аппарата, в частности — наследуемой мутации в генах *BRCA1* или

BRCA2. В современном аспекте проблемы НРМЖ наиболее значимыми и перспективными считаются мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2*, а также *CHEK2* и *TP53* [5, 6].

Риск развития РМЖ в течение всей жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* высок и составляет 67–87 %. Кроме того, установлено, что сочетание экспрессии *BRCA1* и герминальных *BRCA*-мутаций увеличивает риск развития НРМЖ в 33–50 % случаев в возрасте до 50 лет и в 56–87 % случаев в возрасте до 70 лет [7]. Возрастной пик выявления РМЖ у носителей мутаций *BRCA1* приходится на 35–39 лет, *BRCA2* – на 43 и 54 года [8]. Кроме того, носители *BRCA*-мутаций имеют повышенный риск прогрессирования заболевания в виде развития вторых первичных ипсилатеральных (39 %) и контралатеральных (64 %) опухолей молочной железы [9].

Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы. Наиболее часто встречающиеся мутации в гене *BRCA1*: 5382insC, 185delAG, 4154delA, C61G; в гене *BRCA2*: 6174delT, K3326X, 3036delA, 6503delTT [10].

Многие авторы считают, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к РМЖ и раку яичников в 27–70 % случаев при 2 основных синдромах: синдроме семейного РМЖ и синдроме семейного РМЖ/раке яичников. Тем не менее, установлено, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* не объясняют весь спектр наследственных форм РМЖ и опухолей органов женской репродуктивной системы – у 20–55 % больных с другими семейными синдромами мутации в этих генах не выявляются [11].

Материалы и методы

Материалом нашего исследования явились образцы ДНК 50 больных РМЖ, находившихся на стационарном лечении в отделении опухолей женской репродуктивной системы Национального центра онкологии МЗ КР. При генетическом анализе ДНК была применена технология гелевых микрочипов «ПФ-Биочип (РМЖ)», разработанная в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН. Готовый микрочип представлял собой микроматрицу из иммобилизованных на стекле или пластинке полусфер поли-

акриламидного геля диаметром около 100 мкм, содержащих олигонуклеотиды, химически пришитые к гелю. Олигонуклеотидные пробы, расположенные в ячейках микрочипа, представляли собой участки генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* [12]. Регистрацию изображений проводили на портативном видеоанализаторе микрочипов («Биочип-ИМБ»). Генетические исследования проводились на базе НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии МЗ КР.

Результаты и обсуждение

Для постановки диагноза НРМЖ мы использовали следующие критерии: ранний возраст возникновения заболевания; наличие 2 и более родственников, страдающих РМЖ и/или раком яичников; двустороннее поражение; специфические опухолевые ассоциации – генетически детерминированные формы, сочетающие РМЖ со злокачественными новообразованиями других органов; первично-множественные новообразования у пациентки и/или ее родственников [13, 14].

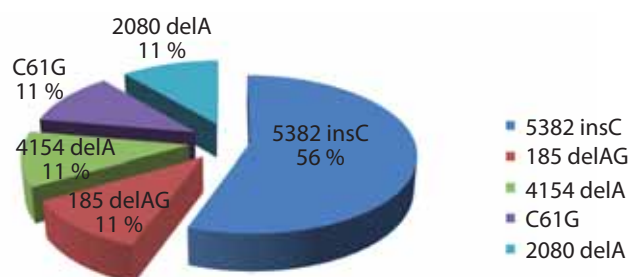
Сведения о каждой пациентке (на основании данных историй болезни, амбулаторных карт, опроса пациенток и их родственников) заносились в специально разработанную нами формализованную карту, на основании которой создана компьютерная база данных. Формализованную карту заполняли индивидуально на каждую пациентку для последующего занесения в генетический регистр. Возраст пациенток колебался от 28 до 75 лет. Случаи возникновения РМЖ по мужской линии не встречались. Стадирование заболевания проводилось после полного послеоперационного гистологического исследования в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра [15].

Все заболевшие имели II–III стадию опухолевого процесса. Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1.

После медико-генетического обследования данной группы больных с использованием технологии биочипов нами выявлены 9 мутаций гена *BRCA1* (мутаций гена *BRCA2* не выявлено). Основной составляющей спектра мутаций гена *BRCA1* явилась мутация 5382insC (5 пациенток), остальные генотипические варианты мутаций *BRCA1* встречались единично. Структура мутаций представлена на рисунке.

Таблица 1. Распределение больных РМЖ в группе наблюдения

Показатель	II стадия				III стадия			
	IIA		IIB		IIIA		IIB	IIIC
	T1N1	T2N0	T2N1	T3N0	T2N2	T3N1	T4N1	ТлюбоеN3
Число пациенток	14	7	9	8	4	3	3	2
Всего	38				12			



Структура выявленных мутаций в гене *BRCA1*

В соответствии с рекомендованной ВОЗ Международной классификацией онкологических заболеваний (МКБ 0, 3-й пересмотр) изучена гистологическая структура РМЖ в группе наблюдения, в том числе среди носителей мутаций гена *BRCA1*; результаты представлены в табл. 2.

В нашем исследовании среди носителей мутаций в гене *BRCA1* по гистологической структуре преобладала инвазивная протоковая аденокарцинома (55 % всех случаев). В остальных случаях имела место низкодифференцированная аденокарцинома. Эти данные полностью соответствуют современной общепринятой характеристике *BRCA1*-ассоциированного РМЖ [16].

Определенный интерес представляет информация о наследственности пациенток в группе наблюдения — во всех случаях имелся отягощенный наследственный анамнез. Условно все больные разделены нами на 2 группы — НРМЖ (9 пациенток, у которых выявлена

мутация гена *BRCA1*) и семейный РМЖ (пациентки, в семьях которых отмечались 2 и более больных РМЖ и злокачественными новообразованиями других локализаций, но не было выявлено мутаций генов), данные представлены в табл. 3.

Наибольший удельный вес в группе НРМЖ составил синдром семейного РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы — яичников (33,3 %) и эндометрия (22,2 %). Кроме того, наблюдались случаи синдрома Линч II (ассоциация РМЖ и колоректального рака), органоспецифического РМЖ (накопления в 3 поколениях родственников первой линии случаев РМЖ), а также 2 случая накопления в 3 поколениях среди родственников первой линии заболеваний раком пищевода, желудка, поджелудочной железы, головного мозга (глиобластома), шейки матки (так называемая «раковая» семья). В группе семейного РМЖ в большинстве случаев отмечались синдром органоспецифического РМЖ — накопление в семьях только злокачественных новообразований молочной железы — 20 (49 %) наблюдений, и «раковые» семьи — 12 (29 %).

Таким образом, как было отмечено выше, НРМЖ составляет 5–10 % в общей структуре онкологической патологии молочной железы, поэтому для того, чтобы обнаружить какую-либо характерную мутацию среди женщин кыргызской популяции, необходимо продолжить набор пациенток. Положительные результаты этих исследований дадут возможность повысить эффективность ранней диагностики, индивидуализации

Таблица 2. Гистологическая структура РМЖ в группе наблюдения

Гистологический тип опухоли	Всего в исследованной группе, абс. (%)	В том числе среди носителей мутаций <i>BRCA1</i> , абс. (%)				
		5382insC	185delAG	4154delA	C61G	2080delA
Внутрипротоковая аденокарцинома	9 (18)	—	—	—	—	—
Дольковая неинвазивная аденокарцинома	5 (10)	—	—	—	—	—
Протоковая инфильтрирующая аденокарцинома	19 (38)	3 (33,3)	—	1 (11,1)	1 (11,1)	—
Дольковая инфильтрирующая аденокарцинома	10 (20)	—	—	—	—	—
Низкодифференцированная аденокарцинома	7 (14)	2 (22,2)	1 (11,1)	—	—	1 (11,1)

Таблица 3. Наследственные синдромы у пациенток в группе наблюдения

Наследственные синдромы	НРМЖ		Семейный РМЖ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РМЖ + колоректальный рак	1	11,1	3	7	4	8
РМЖ + рак яичников	3	33,3	2	5	5	10
РМЖ + рак эндометрия	2	22,2	4	10	6	12
Органоспецифический РМЖ	1	11,1	20	49	21	42
«Раковая» семья	2	22,2	12	29	14	28
Всего	9	100	41	100	50	100

специфического лечения и, возможно, увеличить выживаемость больных.

Выводы

В настоящее время фенотипические и морфологические особенности наследственного, семейного и спорадического РМЖ в зависимости от патологического *BRCA*-генотипа среди женщин кыргызской национальности остаются практически не освещенными, что представляет определенный научный интерес — создание алгоритма ДНК-диагностики с учетом индивидуального и семейного анамнеза

для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ формирует базу для медико-генетического консультирования на принципиально новой основе. По результатам предварительного медико-генетического обследования с использованием технологии биочипов группы больных, имеющих факторы риска НРМЖ, не выявлено значимых эпидемиологических особенностей распространенности *BRCA*-мутаций. Предполагается, что это обусловлено малым количеством выборки, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы на более широкой выборке больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
2. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ 2011;22 (3 Прил 1):3–170.
4. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 1982;50(2):360–3.
5. Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П. и др. Аллельные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, ассоциированные с развитием рака молочной железы. *Клин онкол* 2011;13(3):22–6.
6. Будик Ю.А., Крохина О.В., Соболевский В.А., Любченко Л.Н. Генетически обусловленный рак молочной железы: особенности, хирургическая профилактика. Вестн РОНЦ 2012;23(2):14–20.
7. Fackental J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with *BRCA1* and *BRCA2* in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7(12):937–48.
8. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. М., 2011. 16 с.
9. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in *BRCA1/2*-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2437–43.
10. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional>.
11. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2011. 47 с.
12. Иванова О.С. Клинико-морфологические особенности наследственного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 22 с.
13. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. Вестн РАМН, 2001;9(9):27–32.
14. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы. *Совр онкол* 2004;6(22):67–9.
15. TNM: классификация злокачественных опухолей, 7-й пересмотр. Под ред. Л.Х. Собина и др. М.: Логосфера, 2011. 304 с.
16. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Поспехова Н.И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы. В кн.: Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. М., 2003. С. 44–7.