

Н.В. Чердынцева^{1, 2, 3}, Л.Ф. Писарева¹, Е.В. Панфёрова⁴, А.А. Иванова¹, Е.А. Малиновская¹, И.Н. Одинцова¹, А.В. Дорошенко¹, П.А. Гервас¹, Е.М. Слонимская^{1, 2}, А.А. Шивит-оол⁵, В.В. Дворниченко⁴, Е.Л. Чойнзон^{1, 2, 6}

¹ Томский НИИ онкологии, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Томский государственный университет, Российская Федерация

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Российская Федерация

⁵ Республиканский онкологический диспансер, Кызыл, Республика Тыва, Российская Федерация

⁶ Томский политехнический университет, Российская Федерация

Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири

Обоснование: этническая разнородность населения Сибири предполагает наличие разных наследственных мутаций в генах BRCA1/2, ассоциированных с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников в различных популяциях, спектр которых не изучен. **Цель исследования:** оценить частоту встречаемости наиболее распространенных в РФ мутаций BRCA1/2 (BRCA1 5382insC, BRCA1 185delAG, BRCA1 4153delAG, BRCA1 T300G, BRCA2 6174delT) у представительниц коренного и пришлого населения Сибири. **Методы:** протестирован 1281 образец геномной ДНК на наличие распространенных мутаций у больных с диагнозом РМЖ. **Результаты:** из 765 больных РМЖ славянской принадлежности 27 человек (3,5%) были носителями аллеля BRCA1 5382insC. Частота мутации у пациенток с признаками наследственного рака составила: у молодых пациенток до 40 лет — 8,3%, у пациенток с билатеральным раком — 20,0%, при отягощенном семейном анамнезе — 5,7%. На наличие мутации BRCA15382insC протестировано 516 больных РМЖ из Агинского Бурятского автономного округа, республик Тыва и Алтай, из них 319 женщин пришлого населения (славянки) и 197 представительниц коренного населения (бурятки, тувинки, алтайки). Мутации обнаружены только у славянок, частота без учета семейного анамнеза составила 6%, с учетом признаков семейного рака — около 14%. У больных РМЖ коренного населения мутация не обнаружена, хотя 59 пациенток имеют признаки наследственного рака. Мутации BRCA1 185delAG, BRCA1 4153delAG и BRCA1 T300G выявлены у славянок в 6,7% случаев и не выявлены у представительниц коренного населения. **Заключение:** получены данные о высокой частоте встречаемости «мутации-основателя» 5382insC у больных РМЖ славянской популяции и отсутствии «славянских» мутаций у больных РМЖ женщин монголоидного происхождения. Актуальны исследования по выявлению генов наследственного рака молочной железы у представительниц коренного населения.

Ключевые слова: мутации BRCA1/2, рак молочной железы, этнические различия.
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 72–79)

72

N.V. Cherdyntseva^{1, 2, 3}, L.F. Pisareva¹, A.A. Ivanova¹, Ye.V. Panferova⁴, E.A. Malinovskaya¹, I.N. Odintsova¹, A.V. Doroshenko¹, P.A. Gervas¹, E.M. Slonimskaya^{1, 2}, A.A. Shivit-ool⁵, V.V. Dvornichenko⁴, Ye.L. Choinzonov^{1, 2, 6}

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Tomsk State University, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Federation

⁵ Tuva Republican Oncological Dispensary, Kyzyl, Russian Federation

⁶ Tomsk Polytechnic University, Russian Federation

Ethnic Aspects of Hereditary Breast Cancer in the Region of Siberia

Background: Ethnic diversity of the population in the region of Siberia suggests the existence of different germline mutations in the BRCA1/2 genes associated with breast and ovarian cancer in different ethnic populations, but spectrum of these mutations has not been studied. **Objective:** Our aim was to evaluate the frequency of the most common mutations BRCA1 / 2 (BRCA1 5382insC, BRCA1 185delAG, BRCA1 4153delAG, BRCA1 T300G, BRCA2 6174delT) in women diagnosed with breast cancer among indigenous people and newcomers living in Siberia. **Methods:** We tested 1281 genomic DNA samples for the presence of BRCA1 5382insC mutation in patients diagnosed with breast cancer considering no family history. 72 patients having hereditary cancer signs were tested for the mutations BRCA1 185delAG, BRCA1 4153delAG, BRCA1 T300G, BRCA2 6174delT. **Results:** Out of 765 patients of Slavic ethnic group, 27 women (3.5%) were carriers of allele BRCA1 5382insC. The frequencies of mutations in patients with signs of hereditary cancer were: 8.3% in group of young patients (under 40 years), 20.0% in patients with bilateral cancer and 5.7% in patients with family history of breast or ovarian cancers. We tested 516 BC patients residing on the territory of the Buryat-Aginsky district, Republics of Tyva and Altai. Out of them, there were 197 patients among the indigenous population (buryats, tuvinians, altaians), and 319 patients among newcomers (Slavic ethnics). Mutations BRCA1 5382insC were detected only in women from Slavic ethnic groups. The frequency of BRCA1 5382insC mutation was 6% in the group where family history was excluded and 14% in the group of patients with characteristics of family cancer. Allele BRCA1 5382insC was not found in indigenous breast cancer patients, although 59 patients had signs of hereditary cancer. In women from Slavic ethnic group, the BRCA1 185delAG, BRCA1 4153delAG and BRCA1 T300G mutations were detected in 9.1% of cases and were not found in patients among the indigenous population. **Conclusion:** studies of mutations in the BRCA1 gene in breast cancer patients from Siberia confirmed data on the high frequency of «founder mutation» BRCA1 5382insC in Slavic population and indicate the advisability of further studies to identify the genes responsible for the occurrence of hereditary breast cancer in the indigenous population.

Key words: BRCA1/2, breast cancer, ethnic differences.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 72–79)

Обоснование

В мире ежегодно регистрируют более 1,67 млн случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ), и к 2020 г. спрогнозирован рост числа заболевших до 1,98 млн. Частота РМЖ в различных популяциях варьирует в значительных пределах. Так, у женщин западных стран онакратно выше, чем у женщин, проживающих в странах Азии [1]. В России РМЖ — ведущая онкологическая патология среди женского населения, число вновь выявленных больных в 2012 г. составило 59,03 тыс. против 45,8 тыс. в 2002 г., а число умерших выросло до 22,9 тыс. по сравнению с 21,8 тыс. Стандартизованный показатель заболеваемости увеличивается примерно на 1,8% в год [2].

В регионе Сибири и Дальнего Востока, на территории которого проживает более 13,8 млн женщин, включая пришлое (славянской принадлежности) и коренное (принадлежащее к монголоидной расе) население, РМЖ лидирует в женской популяции с тенденцией роста показателей заболеваемости. Сотрудниками Томского НИИ онкологии (Томск, Российская Федерация) показано, что заболеваемость РМЖ во всех возрастных группах коренного населения ниже, чем пришлого. РМЖ в структуре онкологической заболеваемости коренного женского населения занимал 1–3-е место с удельным весом 12,2–22,0%, пришлого — 1-е место (19,4–23,8%). Стандартизованные показатели заболеваемости среди коренного населения колебались от 4,8±2,2 (Республика Алтай) до 12,6±1,3‰ (Республика Саха) и были в 3,7–8,7 раза ниже, чем среди пришлого: от 42,1±1,7 (Республика Саха) до 46,0±2,6‰ (Республика Алтай). Однако пик заболеваемости у коренного населения был отмечен в возрасте 50–59 лет, что на 10 лет раньше, чем у пришлого (60–69 лет). Средний возраст больных РМЖ коренного населения меньше (48,1–57,2 года), чем у пришлых женщин (56,9–58,0 лет). Прирост заболеваемости происходит более быстрыми темпами, чем у славянского населения [3, 4]. Это свидетельствует об актуальности выявления факторов риска РМЖ у коренного населения, в число которых входит наследственная предрасположенность.

Известно, что до 40% злокачественных новообразований всех анатомических локализаций имеют наследственную этиологию, для РМЖ эта доля составляет до 10%. В настоящее время к числу РМЖ-ассоциированных генов относят *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBS1*, *p53* и *ATM*, наследственные мутации в которых драматически повышают вероятность развития заболевания. Мутации в генах *BRCA1/2* ответственны за 25% наследственных форм РМЖ и рака яичников (РЯ). Носительство мутаций генов *BRCA* увеличивает вероятность опухолевого поражения и других органов (желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, эндометрия, мочевого пузыря, легкого, и др.) [5, 6].

Ассоциированный с мутациями *BRCA1/2* наследственный РМЖ имеет ряд существенных особенностей по сравнению со спорадическим, которые необходимо учитывать для разработки программ скрининга и при лечении пациенток. Вероятность его возникновения в течение жизни достигает 85–95%, средний возраст заболевших носителей мутаций составляет 35–39 лет, а при спорадическом раке — 60 лет [6–8]. В связи с ранним возрастом возникновения эффективность маммографического скрининга наследственного РМЖ недостаточна высока из-за плохой визуализации структур у молодых женщин, а также высокой частоты пролиферативных доброкачественных изменений [9]. У пациенток-носителей

BRCA1 мутаций практически не встречаются эстроген- и прогестерон-рецептор положительные опухоли. Именно с этим, согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования NSABP P-1 (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trial), связано отсутствие эффекта от профилактического приема тамоксифена [10]. Для опухолей, ассоциированных с мутациями генов *BRCA1/2*, характерен агрессивный характер роста, высокий риск развития контралатерального рака — в 64% случаев против 4–5% для спорадического рака, что предусматривает необходимость проведения мероприятий по его профилактике [5, 11]. Выявление мутаций *BRCA 1/2* у женщин с РМЖ позволяет осуществлять выбор адекватной терапии, т.к. показана высокая чувствительность опухолей у этих пациенток к препаратам платины [12, 13].

К особенностям наследственных дефектов генов *BRCA1/2* относят их высокую пенетрантность и широкую географическую вариабельность. Обнаружено несколько сотен различных мутаций, затрагивающих различные участки этих генов, для многих мутаций выявлен феномен популяционной и, в частности, этнической специфичности [5, 14]. Принципиально важно, что в некоторых популяциях и этнических группах спектр повреждений *BRCA* ограничен специфическими мутациями с так называемым эффектом основателя (*founder*), что значительно упрощает диагностику риска наследственных форм РМЖ [5]. Выявлено, что мутации *BRCA1 5382insC* и *CHEK2 1100delC* составляют основную долю известных *founder*-аллелей в России. Частота наиболее распространенной мутации гена *BRCA1 5382insC* достигает 80% от всех мутаций гена *BRCA1* у больных, проживающих в различных регионах России — Москве, Санкт-Петербурге, Краснодаре, Новосибирске, Томске [14–16]. ДНК-диагностика мутаций в генах *BRCA* позволяет рассчитать риск развития заболевания, обеспечить возможность ранней диагностики на основе проведения эффективной диспансеризации ее носителей, выбор тактики лечения и профилактики, а также решение проблем планирования семьи и деторождения [5, 8, 11].

Этническая разнородность населения региона Сибири предполагает наличие разных наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* в различных этнических популяциях, спектр которых практически не изучен, так как в регионе не проводилось систематических исследований в этом направлении.

Целью исследования было оценить частоту встречаемости наиболее распространенных в российской популяции мутаций *BRCA1/2* (*BRCA1 5382insC*, *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delAG*, *BRCA1 T300G*, *BRCA2 6174delT*) у представительниц коренного и пришлого населения, проживающих на территории Сибири.

Методы

Дизайн исследования

Нерандомизированное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- женщины с подтвержденным диагнозом: «Рак молочной железы»;
- проживание этих женщин на территории Сибири;
- получение ими лечения по поводу заболевания в специализированных лечебных учреждениях региона или Томском НИИ онкологии;

- принадлежность женщин к славянской популяции или этническим группам монголоидного происхождения.

К коренному населению отнесены тувинцы, буряты и алтайцы, к пришлому — русские и другие славянские национальности.

Условия проведения

Диагноз РМЖ устанавливали согласно Гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, Лион, 2003) [17]. Выборка пациенток с РМЖ была сформирована без учета семейной истории заболевания, всем проведено тестирование мутаций в генах *BRCA1/2*. Также проведено тестирование на наличие мутаций у 17 здоровых женщин из числа родственниц больных РМЖ, которые имели клинико-анамнестические факторы наследственной предрасположенности.

Продолжительность исследования

За период 2006–2012 гг. в НИИ онкологии было протестировано 1298 образцов геномной ДНК на наличие мутаций в гене *BRCA2* у больных с диагнозом РМЖ.

Описание медицинского вмешательства

У больных РМЖ и здоровых женщин с признаками наследственного ракового синдрома оценивали наличие наследственных мутаций по тестированию ДНК клеток белой крови до начала лечения. Медицинское вмешательство не оказывало влияния на изучаемый параметр.

Основным исходом исследования являлось определение наличия или отсутствия исследуемых мутаций.

Анализ в подгруппах

Основные сравниваемые группы состояли из женщин славянской или монголоидной популяции. В подгруппах славянских женщин проведен анализ клинико-патологических параметров в зависимости от наличия мутации.

Методы регистрации исходов

Материалом для анализа служила венозная кровь, взятая при поступлении на лечение. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Детекцию мутаций *BRCA1 5382insC*, *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delAG*, *BRCA1 T300G*, *BRCA2 6174delT* в геномной ДНК осуществляли с применением специального набора реагентов (Биолинк, Новосибирск) методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе Corbett Rotor-Gene 6000 (Австралия).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с соблюдением принципов Хельсинкской декларации 1964 г. (дополненной в 1975 и 1983 гг.) и одобрено Этическим комитетом Томского НИИ онкологии (протокол № 5 от 29.09.2006 г.). При поступлении на лечение все женщины дали информированное согласие на проведение тестирования наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США) и программного обеспечения MS Office Excel 2003 (Microsoft, США). Проведен частотный анализ представленности мутаций в различных

выборках. Для сравнения выборок применяли критерий χ^2 Пирсона; при $n < 10$ — с поправкой Йетса; при $n < 5$ — критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие пациентки с диагнозом РМЖ ($n = 1281$), проживающие на разных территориях региона Сибири. 765 пациенток с РМЖ (средний возраст на момент постановки диагноза $49,6 \pm 0,38$ года) пролечены в Томском НИИ онкологии, 516 больных (средний возраст $51,5 \pm 0,53$ года) получили лечение на базе региональных онкологических диспансеров Иркутской обл., Агинского Бурятского автономного округа и республик Тыва и Горный Алтай. Выборка Томского НИИ онкологии ($n = 765$) включала женщин славянского происхождения. Из 516 женщин, проживавших на территории Агинского Бурятского автономного округа и республик Тыва и Горный Алтай, 319 — славянки, а 197 — представительницы монголоидных этносов. Клинико-анамнестические характеристики пациенток монголоидного и славянского происхождения с РМЖ не различались, за исключением более низкой частоты больных с I стадией процесса среди этнических групп по сравнению со славянками. В табл. 1 и 2 представлены клинико-патологические характеристики всех больных РМЖ, включенных в исследование.

Всем пациенткам было проведено тестирование на наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. Дополнительно протестировано 17 женщин — здоровых родственниц пациенток с РМЖ, у которых были обнаружены наследственные мутации.

Для выборки пациенток из Томского НИИ онкологии выполнен анализ связи клинико-патологических характеристик процесса с наличием мутаций (см. табл. 1).

Основные результаты исследования

Из 765 больных, получавших лечение в НИИ онкологии, 27 человек были носителями мутантного аллеля *BRCA1 5382insC*, что составило 3,5% (табл. 3). Число молодых пациенток, возраст которых на момент постановки диагноза не превышал 40 лет, было равно 145 человек, из них у 12 (8,3%) обнаружено носительство мутации. Наличие опухоли во второй молочной железе было зафиксировано у 40 человек, из них 8 (20,0%) были гетерозиготны по мутации *BRCA1 5382insC*. Отягощенный семейный анамнез (наличие в семье двух и более родственников первой-второй степени родства, страдающих РМЖ и/или раком яичников) имели 158 человек, у 9 (5,7%) обнаружена мутация *5382insC* в гене *BRCA 1* (см. табл. 3). Сравнительный анализ показал, что среди носителей мутации *BRCA1 5382insC* чаще встречался билатеральный РМЖ (синхронный или метакронный), в большинстве случаев опухоли не несли рецепторов к эстрогенам или прогестерону; женщин в возрасте до 40 лет было больше, чем в группе больных РМЖ, у которых не была обнаружена мутация.

Из 516 образцов ДНК, выделенных из крови больных, получавших лечение в онкологических специализированных учреждениях региона, в 19 была детектирована мутация *BRCA1 5382insC*. Мутации выявлены только у женщин славянской популяции, их частота составила 6,0% при общем числе выборки 319 человек. При этом из 319 пациенток отягощенный семейный анамнез (на-

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики больных раком молочной железы, получавших лечение в НИИ онкологии, в зависимости от наличия мутации *BRCA1 5382insC*

| Параметры | Носители мутации <i>BRCA1 5382insC</i> (n = 27) | Пациентки без мутации <i>BRCA1 5382insC</i> (n = 738) |
|--------------------------------|---|---|
| Унилатеральный РМЖ | 19 (70,4%) | 706 (95,7%) |
| Билатеральный РМЖ | 8 (29,6%) | 32 (4,3%) p=0,000 |
| Менструальный статус: | | |
| - сохранен | 18 (66,7%) | 361 (50,1%) |
| - менопауза | 9 (33,3%) | 360 (49,9%) p=0,06 |
| - нет данных | - | 17 |
| Гистологический тип опухоли: | | |
| - протоковый рак | 22 (81,5%) | 561 (83,4%) |
| - дольковый рак | 4 (14,8%) | 94 (14,0%) |
| - другие типы | 1 (3,7%) | 18 (2,7%) p>0,05 |
| - нет данных | - | 65 |
| Стадия опухоли (TNM): | | |
| - T ₁ | 7 (25,9%) | 181 (24,8%) |
| - T ₂ | 13 (48,1%) | 421 (57,6%) |
| - T ₃ | 6 (22,2%) | 66 (9,04%) |
| - T ₄ | 1 (3,7%) | 62 (8,5%) p>0,05 |
| - нет данных | - | 8 |
| Региональное метастазирование: | | |
| - N ₀ | 17 (65,4%) | 384 (53,4%) |
| - N ₁₋₃ | 9 (34,6%) | 335 (46,6%) p>0,05 |
| - нет данных | 1 | 19 |
| Отдаленные метастазы: | | |
| - M ₀ | 27 (100%) | 696 (95,6%) |
| - M ₁ | 0 | 32 (4,4%) p>0,05 |
| - нет данных | - | 10 |
| Рецептор эстрогенов: | | |
| - ER (+) | 5 (20%) | 421 (67,5%) |
| - ER (-) | 20 (80,0%) | 203 (32,5%) p=0,000 |
| - нет данных | 2 | 114 |
| Рецептор прогестерона: | | |
| - PR (+) | 4 (16,0%) | 370 (59,6%) |
| - PR (-) | 21 (84,0%) | 252 (40,4%) p=0,000 |
| - нет данных | 2 | 117 |
| Her2: | | |
| - Her2 (+) | 1 (4,5%) | 115 (20,2%) |
| - Her2 (-) | 21 (95,5%) | 452 (79,8%) p=0,096 |
| - нет данных | 5 | 171 |
| Родственники с РМЖ / РЯ: | | |
| - есть | 9 (37,5%) | 142 (21,7%) |
| - нет | 15 (62,5%) | 511 (78,3%) p=0,11 |
| - нет данных | 3 | 85 |
| Возраст: | | |
| - до 40 лет | 12 (44,4%) | 133 (18,0%) |
| - старше 40 лет | 15 (55,6%) | 605 (82,0%) p=0,00058 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: для сравнения групп использовался критерий χ^2 ; при $n < 10$ — с поправкой Йетса; при $n < 5$ — критерий Фишера. РМЖ — рак молочной железы, РЯ — рак яичников.

личие в семье двух и более родственников первой-второй степени родства, страдающих злокачественными заболеваниями молочной железы и/или яичников) установлен у 96. У 14 (14,6%) из них обнаружена мутация *BRCA1 5382insC*. Молодой (<40 лет) возраст на момент постановки диагноза имели 78 пациенток, у 11 (14,1%) из них была выявлена мутация. Билатеральный рак диагностирован у 13 больных (у 1 пациентки из этой группы выявлена мутация *BRCA1 4153delAG*), 8 пациенткам поставлен диагноз РМЖ и рака яичников (среди них обнаружена 1 мутация *BRCA1 185delAG*).

У 197 представительниц коренного населения (бурятки, тувинки, алтайки), больных РМЖ, мутация *BRCA1 5382insC* обнаружена не была, хотя у 34 пациенток заболевание возникло в раннем возрасте, 18 женщин имели отягощенный семейный анамнез, а у 7 диагностировали опухоль во второй молочной железе (табл. 4).

Следующим этапом нашего исследования было определение частоты встречаемости мутаций *BRCA1*

185delAG, *BRCA1 4153delAG*, *BRCA1 T300G*, *BRCA2 6174delT* у больных РМЖ — представительниц коренного и пришлого населения, проживающих в Иркутской обл., на территории Агинского Бурятского автономного округа, республиках Алтай и Тыва. Протестированы образцы крови от 72 больных РМЖ: 45 женщин пришлого и 27 — коренного населения, у которых не была выявлена мутация *BRCA1 5382insC*, но имели место признаки наследственного РМЖ. В результате зарегистрировано по 1 случаю носительства мутаций для аллелей *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delAG* и *BRCA1 T300G* у представительниц пришлого населения (табл. 5). Мутация *BRCA2 6174delT* не обнаружена ни в одном из проанализированных образцов. В целом наследственные мутации присутствовали у 3 из 45 пациенток-славянок, что составило 6,7%; у 2 из них наблюдали сочетание признаков, характерных для наследственного рака — молодой возраст и отягощенный семейный анамнез.

Таблица 2. Клинико-патологические характеристики больных раком молочной железы, получавших лечение в онкологических специализированных учреждениях Иркутской обл., на территории Агинского Бурятского автономного округа, республик Алтай и Тыва

| Параметры | Славяне n = 319 | Коренные этносы n = 197 |
|---|---|---|
| Возраст, лет: - средний - до 40 - старше 40 | 51,5 78 (24,5%) 241 (75,5%) | 51,9 34 (17,3%) 163 (82,7) p > 0,05 |
| Менструальный статус: - сохранен - менопауза - нет данных | 139 (48,8%) 146 (51,2%) 34 | 65 (45,8%) 77 (54,2%) p > 0,05 55 |
| Унилатеральный РМЖ Билатеральный РМЖ | 299 (93,7%) 20 (6,3%) | 190 (96,4%) 7 (3,6%) p > 0,05 |
| Стадия опухоли (TNM): - T ₁ - T ₂ - T ₃ - T ₄ - нет данных | 79 (35,6%) 93 (41,9%) 13 (5,9%) 37 (16,7%) 97 | 26 (19,7) 68 (51,5%) 17 (12,9%) 21 (15,9%) p = 0,001 65 |
| Региональное метастазирование: - N ₀ - N ₁₋₃ - нет данных | 123 (55,9%) 97 (44,1%) 99 | 55 (45,1%) 67 (54,9%) p > 0,05 75 |
| Отдаленные метастазы: - M ₀ - M ₁ - нет данных | 215 (96,8%) 7 (3,2%) 97 | 125 (94,7%) 7 (5,3%) p > 0,05 65 |
| Гистологический тип опухоли: - протоковый рак - дольковый рак - другие типы - нет данных | 167 (77,7%) 23 (10,7%) 25 (11,6%) 104 | 71 (73,2%) 9 (9,3%) 17 (17,5%) p > 0,05 100 |
| Рецептор эстрогенов: - ER (+) - ER (-) - нет данных | 128 (65,3%) 68 (34,7%) 123 | 30 (76,9%) 9 (23,1%) p > 0,05 158 |
| Рецептор прогестерона: - PR (+) - PR (-) - нет данных | 117 (59,4%) 80 (40,6%) 122 | 29 (74,4%) 10 (25,6%) p > 0,05 158 |
| Her2: - Her2 (+) - Her2 (-) - нет данных | 82 (45,3%) 99 (54,7%) 138 | 12 (35,3%) 22 (64,7%) p > 0,05 163 |
| Родственники с РМЖ / РЯ: - есть - нет - нет данных | 96 (35,6%) 174 (64,4%) 49 | 18 (15,8%) 96 (84,2%) p = 0,0001 83 |

76

Таблица 3. Частота встречаемости мутации *BRCA1 5382insC* у больных раком молочной железы в зависимости от наличия характеристик семейного рака (выборка НИИ онкологии)

| Мутация | Молодой возраст (n = 145) | Семейная история (n = 158) | Билатеральный рак (n = 40) | Всего больных (n = 765) |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <i>BRCA1 5382insC</i> | 12 (8,3%) | 9 (5,7%) | 8 (20%) | 27 (3,5%) |

Таблица 4. Встречаемость мутации *BRCA1 5382insC* у больных раком молочной железы в зависимости от наличия характеристик семейного рака (выборка лиц из онкологических специализированных учреждений региона Сибири)

| Мутация | Молодой возраст | Семейная история | Билатеральный рак | Всего (n = 516) |
|--|-----------------|------------------|-------------------|---------------------|
| <i>BRCA1 5382insC</i> у представительниц пришлового населения (n = 78) | 11 (14,1%) | 14 (14,6%) | 0* (n = 13) | 19 (6,0%) (n = 319) |
| <i>BRCA 5382insC</i> у представительниц коренного населения (n = 34) | 0 | 0 (n = 18) | 0 (n = 7) | 0 (n = 197) |

Примечание. * — у одной больной выявлена мутация *BRCA1 4153delAG*.

Таблица 5. Встречаемость мутаций *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delA*, *BRCA1 T300G*, *BRCA2 6174delT* у больных раком молочной железы и здоровых лиц с отягощенным наследственным анамнезом среди коренного и пришлового населения

| Ген | Мутация | Больные РМЖ с признаками наследственного рака | | Родственницы без РМЖ | |
|---------------|-------------------|---|-----------------------------|--|---|
| | | Пришлое население (n = 45) | Коренное население (n = 27) | Носители мутации, пришлое население (n = 14) | Коренное население с признаками наследственного РМЖ (n = 3) |
| <i>BRCA1</i> | <i>185 delAG</i> | 1 (2,2%) | - | - | - |
| <i>BRCA1</i> | <i>4153 delAG</i> | 1 (2,2%) | - | 1 (7,1%) | - |
| <i>BRCA1</i> | <i>T300G</i> | 1 (2,2%) | - | - | - |
| <i>BRCA 2</i> | <i>6174delT</i> | - | - | - | - |

У коренных жительниц с РМЖ данные мутации не обнаружены (см. табл. 5), несмотря на то, что у них имелись клиничко-anamнестические данные в пользу предрасположенности к РМЖ: 13 женщин на момент постановки диагноза находились в молодом возрасте, у 11 зарегистрировали отягощенный семейный анамнез, у 1 больной диагностировали опухоль во второй молочной железе, 4 пациентки имели сочетание признаков (молодой возраст и отягощенный семейный анамнез).

Кроме того, было проведено тестирование на наличие указанных мутаций у 17 здоровых женщин без РМЖ (14 — пришлое, 3 — коренное население), которые, несмотря на клиничко-anamнестические факторы наследственной предрасположенности (наличие РМЖ или рака яичников у ближайших родственников), не имели мутации *5382 insC* в гене *BRCA1*. В результате была обнаружена одна мутация гена *BRCA1 4153delAG* (7,1%) у представительницы пришлого населения, у которой есть больная РМЖ родственница с этой же мутацией (см. табл. 5).

Обсуждение

На территории Сибири и Дальнего Востока проживает пришлое (европейское) и коренное (аборигенное, монголоидной расы) население. Принимая во внимание сведения о популяционной специфичности мутаций в генах, ассоциированных с наследственным РМЖ / раком яичников [5], мы провели тестирование самой распространенной среди представителей славянского населения России мутации *BRCA1 5382 insC* у больных РМЖ разных этнических групп, проживающих на разных территориях Сибири. Ранее таких исследований не проводилось.

Исследования по тестированию мутаций в гене *BRCA1* у больных РМЖ славянской популяции, проживающих в Сибири, подтвердили данные о высокой частоте встречаемости «мутации-основателя» *BRCA1 5382insC*. Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными российскими исследователями для европейской части Российской Федерации [11, 14, 15].

Анализ связи клиничко-патологических признаков злокачественного процесса в группах пациенток славянского происхождения показал, что наличие повторяющейся мутации *BRCA1 5382insC* сопряжено с молодым возрастом, отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов, а также рецептора эпидермального фактора роста HER-2 на опухолевых клетках, билатеральным раком, более высоким процентом родственников, имеющих злокачественные новообразования молочной железы и/или яичников. Мы не могли провести такой анализ для выборки женщин монголоидного происхождения, поскольку не обнаружили ни у одной из них тестируемых нами мутаций. Сравнение групп больных РМЖ славянского и монголоидного происхождения, проживающих на одной территории, показало, что они имеют сходные клиничко-патологические характеристики заболевания, однако среди женщин коренных этносов почти в 2 раза реже встречаются ранние стадии РМЖ в связи с меньшей онкологической настороженностью, и ниже доля пациенток, имеющих родственников, больных РМЖ или раком яичников. Это может быть связано с субъективностью информации по семейной истории, в т.ч. из-за меньшей информированности аборигенного населения, проживающего в сельской местности.

Во многих исследованиях показано, что большую часть наследственных мутаций в генах *BRCA1/BRCA2*, ассоциированных с развитием РМЖ и рака яичников, в Рос-

сии составляют 12–14 мутаций. К наиболее распространенным высокопенетрантным герминальным мутациям, наряду с *BRCA1 5382insC*, относят *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delAG*, *BRCA1 T300G* и *6174delT* в гене *BRCA2*. Мутация *BRCA1 4153delA* была выявлена у больных различных регионов России и других стран, но встречаемость ее у россиян на порядок ниже по сравнению с *BRCA1 5382insC* [14–16]. В нашем исследовании обнаружены единичные случаи носительства указанных мутаций только в славянской популяции.

Отсутствие наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, распространенных в российской популяции, у больных РМЖ женщин монголоидного происхождения, несмотря на высокий процент среди них пациенток с клиничко-anamнестическими признаками наследственного рака, свидетельствует о наличии у них других, этноспецифических мутаций и подчеркивает актуальность дальнейших исследований по их идентификации. В настоящее время авторами статьи проведены исследования по выявлению РМЖ-ассоциированных мутаций в гене *BRCA1* у представительниц бурятской популяции, и найдены уникальные мутации в этом гене, часть которых не отмечена в базах данных (статья готовится к печати).

Учитывая высокий риск развития заболевания у носителей мутаций и общий рост заболеваемости РМЖ в России, включение анализа на тестирование founder-мутаций РМЖ в практику работы онкологических учреждений является весьма актуальным. Разработаны недорогие молекулярно-генетические тесты, позволяющие определять носителей указанных мутаций (включая *BRCA 1 5382insC*, *BRCA1 185delAG*, *BRCA1 4153delAG*, *BRCA1 T300G*, *BRCA2 6174delT*). Их детекцию в крови проводят однократно и независимо от наличия заболевания. На этой основе возможно модифицировать подходы к диспансерному наблюдению и лечению. Наличие мутации у больной РМЖ определяет целесообразность анализа на выявление этой же мутации у ее родственников. Диспансеризация здоровых носителей мутаций позволит осуществить раннее выявление злокачественного процесса и, соответственно, выбрать наиболее эффективную тактику лечения. Выявление мутации у женщин с РМЖ позволит врачу-онкологу провести адекватное лечение и мероприятия для профилактики возникновения билатеральной опухоли.

Заключение

В результате проведенных исследований по выявлению распространенных в Российской Федерации наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* в различных этнических группах, проживающих на территории Сибири, получены данные о высокой частоте встречаемости «мутации-основателя» *5382insC* у больных РМЖ славянской популяции и отсутствии «славянских» мутаций у больных РМЖ женщин монголоидного происхождения. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований по выявлению генов, ответственных за возникновение РМЖ у представительниц коренного населения, поиск повторяющихся мутаций, специфических для этнических групп. Определение спектра наследственных мутаций, ассоциированных с РМЖ / раком яичников в различных этнических популяциях, важно как с точки зрения фундаментальной генетики, так и для решения практических задач медицины. Проведение ДНК-диагностики с учетом индивидуального и семейного анамнеза, выявление

наследственной предрасположенности к РМЖ и раку яичников, создание регистра «наследственных раков» позволит решать задачи профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения наследственных форм указанных заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). URL: <http://www.globocan.iarc.fr/>. (available: 04.12.2014).
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2014. 248 с.
3. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004; 24 (2): 43–50.
4. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивит-оол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; 4: 37–41.
5. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 258–266.
6. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 1: 75–81.
7. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О., Сидоров С.В., Францкевич О.З., Коваленко С.П. Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 41 (5): 32–35.
8. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Брюзгин В.В., Летягин В.П. Медико-генетическое консультирование при заболеваниях молочной железы: возможности, проблемы, перспективы. *Маммология*. 2006; 2: 45–50.
9. Бухарин Д.Г., Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Лунева С.В., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В. Роль маммографии в диагностике «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 6: 10–13.
10. Breast Cancer Prevention Trial. URL: <http://www.nsabp.pitt.edu> (available: 02.12.2014).
11. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Пароконная А.А., Лушников А.А., Чевкина Е.М. Рак молочной железы и / или яичников в составе наследственного онкологического синдрома. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; 1–2: 59–63.
12. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzwa T., Swiez M., Wisniewski R., Siolek M., Narod S.A., Lubinski J. Pathologic complete response rate in young women with BRCA-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 375–379.
13. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y., Gershveld E.D., Hudyakova M.A., Lobeiko O.S., Gergova M.M., Krzhivitskiy P.I., Semionov I.I., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Kuligina E.Sh., Suspitsin E.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. High sensitivity of BRCA1 associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010; 197: 91–94.
14. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н., Будилов А.В., Гарькавцева Р.Ф., Карпухин А.В. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственных формах рака молочной железы и яичников в российских семьях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003; 136 (9): 276–278.
15. Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В., Шерина Н.Ю. Иевлева А.Г., Чекмарева Е.В. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;3 (27): 43–49.
16. Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Hum. Mutat.* 2002; 19: 184.
17. Tavassoli F.A. and Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003, Lyon: IARC Press.

78

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-53-42, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822)51-58-17, e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru

Иванова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-46-29, e-mail: immun@oncology.tomsk.ru

Малиновская Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-46-29, e-mail: immun@oncology.tomsk.ru

Панфёрова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, зав. отделением онкологии № 2 Иркутского областного онкологического диспансера

Адрес: 664049, Иркутск, мкрн Юбилейный, д. 100, к. 4, тел.: +7 (902) 560-24-83, e-mail: dvv@iood.ru

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-58-17, e-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru

Дорошенко Артем Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, ул. Савиных, д. 12/1, тел.: +7 (3822) 41-80-92, e-mail: doroshenko@sibmail.com

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-46-29, e-mail: pgervas@yandex.ru

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, ул. Савиных, д. 12/1, тел.: +7 (3822) 41-80-92, e-mail: Slonimskaya@rambler.ru

Шивит-оол Алевтина Апрельевна, кандидат медицинских наук, главный врач Республиканского онкологического диспансера Республики Тыва

Адрес: 667003, республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 161, тел.: +7 (39422) 32-616, e-mail: tuv_onco@yandex.ru

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Иркутского областного онкологического диспансера

Адрес: 664049, Иркутск, мкрн Юбилейный, д. 100, к. 4, тел.: +7 (3952) 77-73-23, e-mail: dvv@iood.ru

Чойнзонов Евгений Лхамациренович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ онкологии

Адрес: 634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5, тел.: +7 (3822) 51-10-39, e-mail: nii@oncology.tomsk.ru