

# РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ BRCA1, BRCA2, CHEK2

Рак молочной железы (PMЖ) является самым распространенным раковым заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин (ВОЗ).



Наиболее часто встречающимися злокачественными новообразованиями в 2011 году в республике были рак молочной железы (11,6%), 3 515 человек.

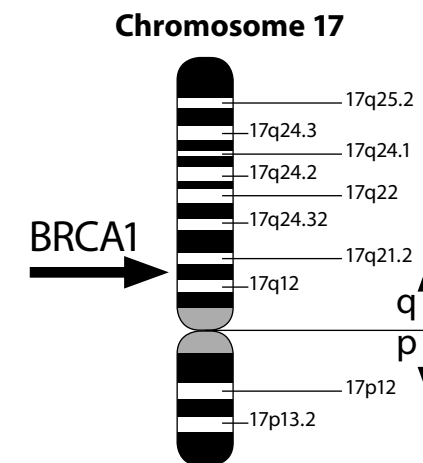
Первое место по распространенности рака в женской популяции принадлежит новообразованиям молочной железы (21,4%), далее следуют опухоли кожи (11,6%), шейки матки (8,8%), яичников (5,7%).

PMЖ является многофакторным заболеванием, развитие которого связано как с влиянием факторов окружающей среды, так и с индивидуальными особенностями генома.

## Гены BRCA1, BRCA2

Предрасположенность к PMЖ стала областью активных исследований, ознаменовавшихся в 90-е годы XX века открытием гена BRCA1 на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), а затем гена BRCA2 на длинном плече 13-й хромосомы (13q12–13). Установлено, что мутации генов BRCA наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Эти открытия имели эффект «доминанто» для фундаментальной биологии и генетики: впоследствии были обнаружены низкопенетрантные гены, такие как PTEN, P53, ATM, CHEK2, FANC, NBS1, ответственные за развитие наследственных онкологических синдромов в 5–15% случаев.

Рис. 1. Структура хромосомы 17



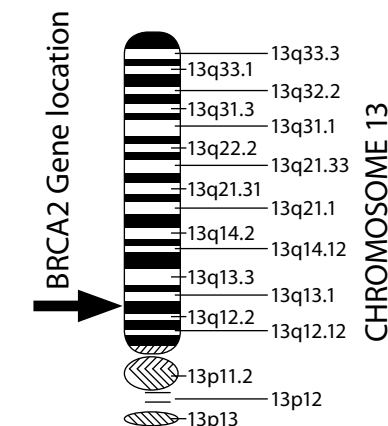
The Human Gene Mutation Database непрерывно пополняется новыми вариантами мутаций, и в настоящее время в ней представлены данные о более 1 400 мутаций гена BRCA1 и около 1 100 мутаций гена BRCA2.

Многочисленные исследования показывают, что мутации в BRCA1 приводят не только к высокому риску развития рака яичников в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц поврежденного BRCA1 гена зачастую наблюдается ранний возраст возникновения рака яичников, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением как яичников, так и молочной железы. Семейный анамнез подобных пациенток характеризуется наличием рака молочной железы и яичников у кровных родственников. Больные, страдающие BRCA1-ассоциированным раком яичников, в 80% случаев имеют серозную аденокарциному, которая диагностируется в среднем возрасте – 48 лет. BRCA1-ассоциированный рак яичников может иметь более благоприятный прогноз, чем спорадический рак яичников.

## Мутации в BRCA1 гене обладают следующими характеристиками:

1. Повышают до 65% жизненный риск рака молочной железы;
2. Повышают от 40 до 60% жизненный риск развития второго рака молочной железы;
3. Повышают до 39% жизненный риск развития рака яичников;
4. Повышают риск других злокачественных эпителиальных опухолей (например, рака простаты, рака желудка).

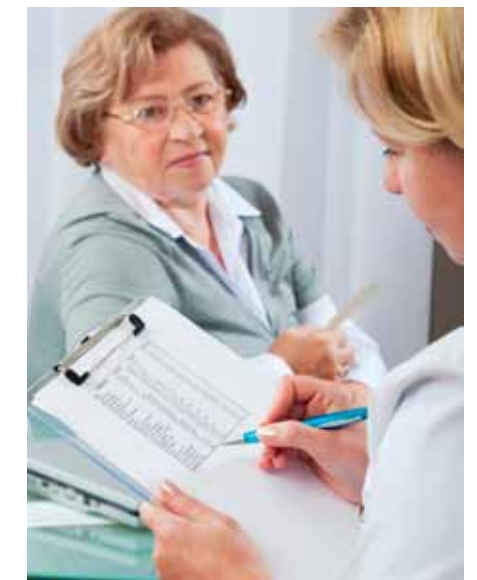
Рис. 2. Структура хромосомы 13



Нарушения гена BRCA2 выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухо-

## ИНТЕРФАКС КАЗАХСТАН:

«В течение последних пяти лет в Республике Казахстан увеличилось абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями: если в 2006 году было зарегистрировано 28 573 заболевших, то к концу 2011 года их число возросло до 30 299. Ежегодный прирост больных со злокачественными новообразованиями составляет 5%».



левого роста. В отличие от BRCA1 мутации BRCA2 могут носить не только генеративный, но и соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического рака яичников. Продукты генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом связанных с активацией транскрипции и репарации ДНК. Например, показано, что клетки с инактивированным геном BRCA2 характеризуются повышенной чувствительностью к мутагенам и более интенсивно накапливают хромосомные повреждения.

## Мутации в BRCA2 гене оказывают следующие воздействия:

1. Повышают до 45% жизненный риск рака молочной железы у женщин и до 6% у мужчин;
2. Повышают до 11% жизненный риск рака яичников;
3. Повышают риск других злокачественных опухолей, таких как



меланома, рак гортани, рак поджелудочной железы, рак желудка.

В отношении злокачественных новообразований других локализаций показано, что в семьях с наследованием мутаций гена BRCA1 чаще возникают рак желудка, рак тела матки и рак легкого; среди родственников пробандов-носителей мутаций BRCA2 гена отмечается высокая заболеваемость раком желудка и раком толстой кишки. Отмечен более ранний возраст возникновения неоплазий у носителей BRCA1 [1].

Вероятность развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2 на протяжении жизни чрезвычайно высока.

Рис. 3. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA1

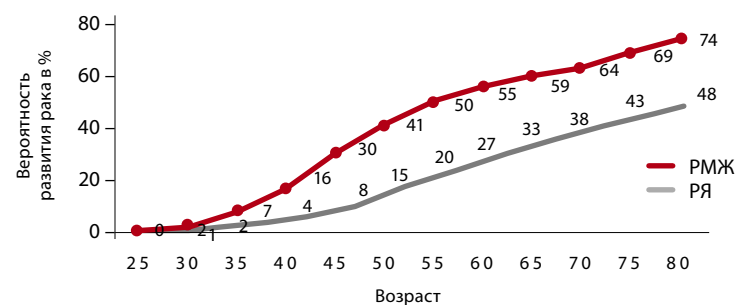
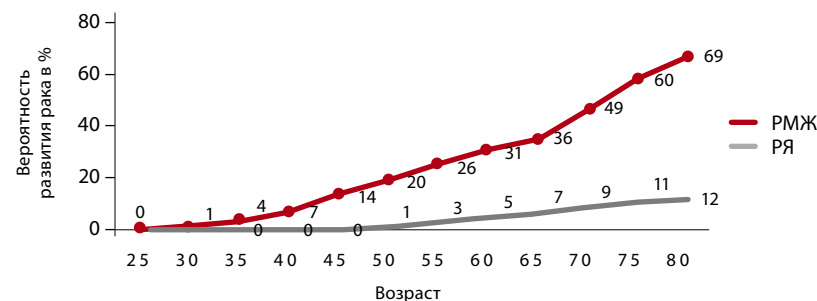


Рис. 4. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA2



Отсутствие мутаций в наиболее изученных BRCA 1, 2 генах в семьях, где отмечается высокая частота встречаемости рака яичников и/или молочной железы, не исключает наличие наследственного рака яичников, обусловленного неизвестными генеративными мутациями, которые являются предметом исследования на сегодняшний день [2].

Распространенность мутаций неодинакова в разных географических регионах. Так, в странах Восточной Европы наиболее распространена мутация 5382insC гена BRCA1, в Латвии она встречается с частотой 58,6%, в Эстонии – 63,6%, в Польше – 51%. Мутации, с высокой частотой встречающиеся в отдельных популяциях, известны

А. Antoniou и соавт. (2003) проводили анализ 22 исследований с включением 8 136 женщин с семейной историей заболевания РМЖ и/или раком яичников, 500 из которых являлись носителями патологического генотипа BRCA. Авторы сделали вывод о том, что кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% у женщин с мутацией BRCA1 и 45% с мутацией BRCA2 (рис. 3, 4). При этом если РМЖ диагностирован у кого-либо из семьи в возрасте моложе 35 лет, кумулятивный риск достигает 87% в 70 лет у носителей мутаций гена BRCA1 и 55% у носителей мутаций BRCA2.

встречающихся полиморфизмов очевидна [4].

#### Ген CHEK2

Ген CHEK2 также является супрессором опухолевого роста, локализуется на 22-й хромосоме, участвует в поддержании целостности генома, обладая киназной активностью, фосфорилирует множество белков, в частности p53 и BRCA1. При участии гена CHEK2 осуществляются такие защитные реакции, как остановка клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоз. Впервые выявленные мутации CHEK2 были связаны с синдромом LiFraumeni (характеризующимся чрезвычайно инвазивным фенотипом семейного рака, обычно связанным с наследственными мутациями в гене p53).

В странах Европы встречается с частотой от 0,2 до 1,4%, определяет 2-10-кратное увеличение риска развития РМЖ. Эта мутация также ассоциирована с повышенным риском опухолей других локализаций (яичника, простаты, толстой кишки, желудка) и может встречаться в «раковых семьях» с отсутствием генетических дефектов BRCA1 и BRCA2. Частота мутации CHEK2 1 100delC существенно варьирует в этнических группах и различных популяциях. Генетический дефект CHEK2 ivs2+1G>A считается специфичным для славянского населения, наиболее распространен (0,48%) и изучен в польской популяции, приводит к образованию укороченного белка, ассоциирован с РМЖ, раком простаты, раком щитовидной железы.

#### Генетическое консультирование

Достижения онкогенетики позволяют эффективно решать вопросы профилактики и ранней диагностики РМЖ, а также формировать новые подходы к скрининговым программам рака молочной железы, включающим также и генотипирование.

В настоящее время при консультировании пациентов из групп риска развития РМЖ оптимальной и значимой является ДНК-диагностика генов BRCA1/2, TP53, CHEK2.

Американское агентство U. S. Preventive Service Task Force (USPSTF) не рекомендовало в ежедневной практике поголовное об-

следование женщин на мутации генов BRCA1 и BRCA2. Были разработаны показания для данного исследования.

#### Показания для проведения генетического исследования:

- если в семье обследуемого было не менее трех случаев заболевания раком молочной железы или раком яичника, вне зависимости от возраста на момент диагностики рака;
  - если в семье обследуемого среди близких родственников был хотя бы один случай двустороннего (билатерального) рака молочной железы;
  - если в семье обследуемого были случаи рака молочной железы в возрасте до 42 лет;
  - наличие двух родственниц первой степени родства, имеющих рак молочной железы, одна из которых была диагностирована в возрасте до 50 лет;
  - наличие и рака молочной железы, и рака яичников у родственниц первой и второй степени родства;
  - наличие двух и более родственниц первой и второй линии родства с раком яичников, независимо от возраста на момент постановки диагноза;
  - наличие родственницы первой степени родства с раком и молочной железы, и яичников;
  - наличие родственника мужского пола, имеющего рак молочной железы;
  - еврейское происхождение (ашкенази) и наличие одной родственницы первой степени родства или двух и более родственниц второй степени родства с одной стороны с раком молочной железы или яичников;
- Крайне важно знать, что обнаружение мутации не является фатальным приговором. Напротив, идентификация мутации позволяет врачу и пациенту принять эффективные меры, предотвращающие развитие заболевания.

#### Рекомендации по профилактике РМЖ/РЯ у носителей BRCA-мутаций, разработанные в Национальном институте рака (США)

- Самообследование молочных желез – с 18-20 лет (ежемесячно).
- Клиническое обследование – молочных желез и яичников с 25-35 лет (1-2 раза в год).



- Маммография – с 35 лет (ежегодно).
- УЗИ – с 25-35 лет (1-2 раза в год).
- ЯМР-томография – с 25-35 лет (ежегодно).
- Мониторинг СА 125 – с 25-35 лет по показаниям.
- Профилактическая мастэктомия (с реконструкцией) – по показаниям.
- Профилактическая овариэктомия (в постменопаузе) – по показаниям.

Анализ на выявление наиболее часто встречающихся мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 проводится в генетической лаборатории «Триген», исследуются следующие мутации:

- 1) мутация – 1 BRCA1 185delAG. Риск рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ);
- 2) мутация – 2 BRCA1 5382insC. Риск РМЖ и РЯ;
- 3) мутация – 3 BRCA1 Cys61Gly. Риск РЯ;
- 4) мутация – 4 BRCA1 4153delA. Риск РМЖ и РЯ;
- 5) мутация – 1 BRCA2 6174delT. Риск РМЖ и РЯ;
- 6) мутация – 1 киназы контрольной 1100 delC точки клеточного цикла CHEK2. Риск РМЖ;
- 7) мутация – 2 киназы контрольной IVS2+1G>A точки клеточного цикла CHEK2. Риск РМЖ.

Биоматериал для анализа – венозная кровь со стабилизатором ЭДТА. Предварительной подготовки пациента не требуется.

#### Список использованной литературы

1. Вергейчик Г.И. Наследственный рак яичников с позиции онкогенетики.
2. Портной С.М. с соавт. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва 23-25 ноября 2010 года. С. 93-99.
3. Будик Ю. А. и соавт. Генетически обусловленный рак молочной железы: особенности, хирургическая профилактика. «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», т. 23, № 2, 2012.
4. Акильжанова А.Р. и соавт. Скрининг мутаций генов BRCA1/2 у женщин с диагнозом «рак молочной железы» в РК. XIV Российский онкологический конгресс, материалы, 23-25 ноября 2010 года, Москва.
5. Крылова Н.Ю. Роль мутации гена CHEK2 в формировании наследственной предрасположенности к развитию рака яичника. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2009.

Кочеткова Е.О.,  
Дегемерзанова Н.К.  
молекулярно-генетическая  
лаборатория TreeGene