

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ *BRCA1* 5382insC/*CHEK2*/*BLM*-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова»
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: bit-sava@mail.ru

Частота наследственного рака молочной железы достигает 5–10 % от всех случаев РМЖ. Его этиология в большинстве случаев опосредована мутациями в генах высокой пенетрантности – *BRCA1*, *BRCA2*. Представлены особенности наследственного РМЖ (возраст возникновения заболевания, семейный онкологический анамнез, первично-множественный характер опухолевого процесса). Выполнен сравнительный анализ встречаемости наследственных характеристик у больных РМЖ в зависимости от наличия мутаций *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

HEREDITARY CHARACTERISTICS *BRCA1* 5382insC/*CHEK2*/*BLM*-ASSOCIATED BREAST CANCER

Е.М. Bit-Sava

St-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
St-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University
2, Litovskaya Street, 194100-St-Petersburg, Russia, e-mail: bit-sava@mail.ru

The hereditary breast cancer (HBC) occurs in 5–10 % of all cases of breast cancer. The mutations in the genes of high penetrance – *BRCA1*, *BRCA2* is mainly the reason HBC. In the study presented the features of HBC (age of onset of the disease, cancer family history, primary tumor process multiple character). Depending on the presence of mutations *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2* carried out a comparative analysis of the occurrence of hereditary characteristics in breast cancer patients.

Key words: hereditary breast cancer, *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает лидировать в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В основе одного из механизмов патогенеза наследственного рака молочной железы (НРМЖ) лежат мутации в генах-супрессорах, вовлеченных в процессы репарации ДНК. Частота встречаемости РМЖ, опосредованного наличием мутации в супрессорных генах, составляет 5–10 %. К настоящему времени описано множество генетических мутаций разной степени пенетрантности, ответственных за развитие НРМЖ, наиболее изученными из которых являются *BRCA1*, *BRCA2*, *BLM*, *CHEK2*, *NBS1* [8, 9]. Дисфункция генов репарации ДНК приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов [1]. К основным характеристикам НРМЖ относятся: молодой возраст (<50 лет); билатеральный РМЖ или РМЖ и рак яичников (РЯ)/рак фаллопиевой трубы/первичный перитонеальный рак/рак поджелудочной железы у одного больного или кровного родственника; принадлежность к популяции высокого риска (например, евреи Ашкенази); наличие в семье кровных родственников

с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*; РМЖ у мужчины в семейном анамнезе; РЯ/рак фаллопиевой трубы/первичный перитонеальный рак; РМЖ у 2 и более кровных родственников [2, 6, 7].

Для развития наследственного опухолевого процесса необходима не только наследуемая герминальная мутация, но и вторая – соматическая мутация, возникающая преимущественно в молодом возрасте, соответственно, заболеваемость РМЖ в возрасте до 50 лет у носителей мутаций в 10 раз выше, чем в общей популяции [5]. Наличие высокопенетрантных мутаций увеличивает риск развития РЯ до 15–45 %, РМЖ в течение жизни – до 67–87 %, достигая 85 % к 70 годам [2, 4]. Наличие мутаций супрессорных генов связано также с повышением риска развития рака предстательной железы (РПЖ), толстой кишки, гортани, кожи, шейки матки и эндометрия [5]. Одной из особенностей НРМЖ является высокая частота первично-множественных опухолей. Так, мутация *BRCA1* 5382insC в 90 % случаев ответственна за развитие синдрома «РМЖ + РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome), в 40–60 % – за возникновение рака второй молочной железы [3, 4]. Таким образом,

генотипические особенности РМЖ определяют разнообразие клинических форм НРМЖ и целесообразность диагностики, лечения и профилактики первично-множественных опухолей у пробанда и его кровных родственников.

Цель исследования

Сравнить частоту встречаемости наследственных характеристик среди больных РМЖ в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1* 5382insC, *CHEK2* и *BLM*.

Материал и методы

В исследование включено 145 больных РМЖ с мутациями в генах *BRCA1* 5382insC, *CHEK2* 1100delC, *BLM*. В ходе работы проводился анализ первичной документации больных НРМЖ, консультация врача-генетика. Молекулярно-генетическое исследование включало анализ ДНК лейкоцитов периферической крови с определением «горячих» мутаций. Геномная ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Для выявления мутаций использовались аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и электрофоретический анализ ДНК-фрагментов.

С целью определения значимости различий между группами использовался метод Фишера и лог-ранговый критерий.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе проведенного исследования в большинстве случаев НРМЖ был ассоциирован с мутацией в гене *BRCA1* 5382insC – 75,9 % (n=110). Частота мутации *CHEK2* составила 14,5 % (n=21), *BLM* – 9,6 % (n=14). Возрастной состав больных НРМЖ представлен в табл. 1. У 9 (42,9 %) из 21 больной с *CHEK2*-ассоциированным РМЖ диагноз выставлен в возрасте от 56 до 70 лет, у 8 (38 %) больных – в возрасте до 45 лет, из них в половине случаев (19 %) – в более раннем возрасте. Для больных с *BLM*-ассоциированным РМЖ характерным был молодой возраст возникновения заболевания: 57,1 % женщин заболели в возрасте до 45 лет. Весьма характерной была низкая встречаемость *BLM* мутации у больных до 35 лет, по сравнению с *CHEK2* и *BRCA1* 5382insC – 7,1 % против 19 % и 22,7 % соответственно (p=0,1). *BRCA1* 5382insC-ассоциированный рак молочной железы также

встречался чаще в молодом возрасте – у 66 (60 %) из 110 больных до 45 лет, у 19 (17,3 %) больных – до 50 лет. Среди больных РМЖ с мутацией *BRCA1* 5382insC доля пациенток в постменопаузе была выше по сравнению с *BLM*-ассоциированным РМЖ – 22,7 % против 14,3 %. Таким образом, начало заболевания в молодом возрасте и пременопаузе как одна из основных характеристик НРМЖ встречается чаще среди больных с мутациями *BRCA1* 5382insC и *BLM* по сравнению с носителями мутаций *CHEK2* – 77,3 % и 85,7 % против 47,5 % соответственно (p=0,01). Тогда как для больных *CHEK2*-ассоциированным РМЖ не выявлено различий в возрастном составе до и после 50 лет – 47,5 % и 50,4 % соответственно (p=0,08) (табл. 1).

При наличии мутации *BLM* частота встречаемости РМЖ у кровных родственников 2-й линии составила 28,6 %, отличительной особенностью была низкая частота РМЖ у матери пробанда – 7,1 %. Выявлена высокая частота РМЖ у матери пробанда-носителя мутации *CHEK2*: в 9 (42,9 %) из 21 случая, частота РМЖ у сестры и кровных родственников 2-й линии родства составила по 19 % в каждой подгруппе (p=0,1). Наиболее характерным признаком для больных с мутацией *BRCA1* 5382insC был РМЖ у матери и сестры – 23,6 % и 22,7 %; частота РМЖ у кровных родственников 2-й линии составила 31,8 %. В отличие от других рассматриваемых мутаций, только при мутации *BRCA1* 5382insC в семейном онкологическом анамнезе встречался РЯ (10 %) и РПЖ (3,6 %) (табл. 2).

Одной из характеристик наследственного рака является первично-множественный характер основного заболевания, к примеру, частота метакронного билатерального РМЖ (БРМЖ) при сравнительном анализе была выше в группе больных с *BRCA1* 5382insC по сравнению с мутациями *BLM* и *CHEK2* – 13,6 %, 7,1 % и 4,7 % соответственно (p=0,1) (табл. 3). Средний период до выявления рака во второй молочной железе при мутации *BRCA1* 5382insC равнялся 6,4 года. Необходимо отметить, что частота синхронного БРМЖ была выше в группе *CHEK2*-ассоциированного РМЖ по сравнению с *BRCA1* 5382insC-ассоциированным наследственным раком молочной железы – 14,3 % и 8,2 % соответственно (p=0,09). Синдром «РМЖ + РЯ» встречался у 9 (8,2 %) из 110 больных с *BRCA1* 5382insC-ассоциированным РМЖ, и в 22,2 %

Таблица 1

Возрастной состав больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Мутация	Возраст больных				
	<35 лет	36–45 лет	46–50 лет	51–56 лет	56–70 лет
<i>CHEK2</i>	4 (19 %)	4 (19 %)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	9 (42,9 %)
<i>BLM</i>	1 (7,1 %)	7 (50 %)	4 (28,6 %)	-	2 (14,3 %)
<i>BRCA1</i> 5382insC	25 (22,7 %)	41 (37,3 %)	19 (17,3 %)	7 (6,4 %)	18 (16,7 %)

Таблица 2

Семейный онкологический анамнез у больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Семейный онкологический анамнез	<i>CHEK2</i>	<i>BLM</i>	<i>BRCA1</i> 5382insC
РМЖ у матери	9 (42,9 %)	1 (7,1 %)	26 (23,6 %)
РМЖ у сестры	4 (19 %)	-	25 (22,7 %)
РМЖ у кровных родственников 2-й линии	4 (19 %)	4 (28,6 %)	35 (31,8 %)
Другие опухоли у кровных родственников	9 (42,9 %)	4 (28,6 %)	32 (29,1 %)
РЯ у матери	-	-	7 (6,4 %)
РЯ у сестры	-	-	4 (3,6 %)
РПЖ	-	-	4 (3,6 %)

Таблица 3

Первично-множественные опухоли у больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Первично-множественные опухоли	<i>CHEK2</i>	<i>BLM</i>	<i>BRCA1</i> 5382insC
БРМЖ метакронный	1 (4,7 %)	1 (7,1 %)	15 (13,6 %)
БРМЖ синхронный	3 (14,3 %)	1 (7,1 %)	9 (8,2 %)
Синдром «РМЖ + РЯ»	-	-	9 (8,2 %)
РМЖ и др.	4 (19 %)	1 (7,1 %)	19 (17,3 %)

он сочетался с двусторонним метакронным раком молочных желез. Частота таких полинеоплазий, как РМЖ и рак легких, РМЖ и рак желудка, также была выше среди больных с мутациями *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC по сравнению с *BLM* – 19 % и 17,3 % против 7,1 % соответственно ($p=0,09$).

Выводы

1. При наследственном раке молочной железы наиболее часто встречается мутация *BRCA1* 5382insC – в 75,9 % случаев.

2. Наличие мутаций в гене *BLM* и *BRCA1* 5382insC обуславливает высокий риск развития РМЖ в возрасте до 45 лет – 57,1 % и 60 % соответственно.

3. У 42,9 % больных с мутацией в гене *CHEK2* встречался рак молочной железы у матери.

4. Такие характерные признаки наследственного рака молочной железы, как рак яичников и рак предстательной железы в семейном онкологическом анамнезе, встречались исключительно у больных с мутацией *BRCA1* 5382insC.

5. Частота синхронного билатерального рака молочной железы выше среди больных с мутацией в гене *CHEK2*, чем у пациенток с мутацией *BRCA1* 5382insC и мутацией в гене *BLM*, – 14,3 %; 8,2 % и 7,1 % соответственно.

6. Синдром «РМЖ + РЯ» был ассоциирован только с мутацией *BRCA1* 5382insC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Муйжнейк Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. М., 2011. С. 1–16.
2. Минимальные клинические рекомендации Медицинского Общества Европейской Онкологии (ESMO). М., 2010. 436 с.

3. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н., Толокнов Б.О., Жордания К.И., Грицай А.Н., Анурова О.А., Арзуманян А.Л., Кучмезов Э.Х., Василенко А.И., Лактионов К.П. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 93–99.

4. Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П., Любченко Л.Н., Поддубная И.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. 2011. № 3. С. 22–26.

5. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (26). P. 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.

6. Lynch H.T., Chapelle A., Hampel H., Wagner A., Fodde R., Lynch J.F., Okimoto R., Clark M.B., Coroneo S., Trowonou A., Fu Y.X., Haynatzki G.R., Gong G. American founder mutation for Lynch syndrome. Prevalence estimates and implications // Cancer. 2006. Vol. 106 (2). P. 448–452.

7. Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // Genet. Med. 2010. Vol. 12 (5). P. 245–259. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f. Review.

8. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J., Pernet D., Renwick A., Maranian M., Seal S., Ghoussaini M., Hines S., Healey C.S., Hughes D., Warren-Perry M., Tapper W., Eccles D., Evans D.G.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Hoening M., Schutte M., van den Ouweland A., Houlston R., Ross G., Langford C., Pharoah P.D., Stratton M.R., Dunning A.M., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // Nat. Genet. 2010. Vol. 42 (6). P. 504–507. doi: 10.1038/ng.586.

9. Zhou T., Chou J.W., Simpson D.A., Zhou Y., Mullen T.E., Medeiros M., Bushel P.R., Paules R.S., Yang X., Hurban P., Lobenhofer E.K., Kaufmann W.K. Profiles of Global Gene Expression in Ionizing-Radiation-Damaged Human Diploid Fibroblasts Reveal Synchronization behind the G1 Checkpoint in a G0-like State of Quiescence // Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114 (4). P. 553–559.

Поступила 8.08.14

REFERENCES

1. Kiselev B.I., Mujzhnejk E.L. Hereditary cancer and drug-based therapy for genetic disorders. M., 2011. P. 1–16. [in Russian]

2. Minimal clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M., 2010. P. 348–352. [in Russian]

3. Portnoj S.M., Ljubchenko L.N., Blohin S.N., Toloknov B.O., Zhordania K.I., Gricaj A.N., Anurova O.A., Arzumanyan A.L., Kuchmezov J.H., Vasilenko A.I., Laktionov K.P. Characteristics of BRCA-associated breast cancer and prevention of hereditary breast and ovarian cancer // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. P. 93–99. [in Russian]

4. Sytenkova K.V., Guzieva Zh.M., Kazakov M.P., Ljubchenko L.N., Poddubnaja I.V. Allelic variants in BRCA1, BRCA2, TP53 genes, associated with the development of breast cancer // Sovremennaja onkologija. 2011. № 3. P. 22–26. [in Russian]

5. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (26). P. 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.

6. Lynch H.T., Chapelle A., Hampel H., Wagner A., Fodde R., Lynch J.F., Okimoto R., Clark M.B., Coroneo S., Trowonou A., Fu Y.X., Haynatzki G.R., Gong G. American founder mutation for Lynch syndrome. Prevalence estimates and implications // Cancer. 2006. Vol. 106 (2). P. 448–452.

7. Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // Genet. Med. 2010. Vol. 12 (5). P. 245–259. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f. Review.

8. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J., Pernet D., Renwick A., Maranian M., Seal S., Ghoussaini M., Hines S., Healey C.S., Hughes D., Warren-Perry M., Tapper W., Eccles D., Evans D.G.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Hoening M., Schutte M., van den Ouweland A., Houlston R., Ross G., Langford C., Pharoah P.D., Stratton M.R., Dunning A.M., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // Nat. Genet. 2010. Vol. 42 (6). P. 504–507. doi: 10.1038/ng.586.

9. Zhou T., Chou J.W., Simpson D.A., Zhou Y., Mullen T.E., Medeiros M., Bushel P.R., Paules R.S., Yang X., Hurban P., Lobenhofer E.K., Kaufmann W.K. Profiles of Global Gene Expression in Ionizing-Radiation-Damaged Human Diploid Fibroblasts Reveal Synchronization behind the G1 Checkpoint in a G0-like State of Quiescence // Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114 (4). P. 553–559.