

## Мутации генов *BRCA1*, *BRCA2* — будущее предиктивной онкологии: обзор литературы

В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, И.И. Зыбенко, Т.В. Дмитриева  
ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Контакты: Вадим Николаевич Дмитриев vadd@mail.ru

*В исследованиях последних лет продемонстрировано, что рак молочной железы у носителей мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* по сравнению со спорадическими случаями имеет морфологические, иммунофенотипические и молекулярные особенности. Изучение данных особенностей позволит не только улучшить наше понимание наследственных форм рака, но также может использоваться для выделения групп, подлежащих обследованию на носительство данных мутаций.*

**Ключевые слова:** мутации *BRCA1*, *BRCA2*, наследственный рак молочной железы, рак яичников

### *BRCA1*, *BRCA2* mutations — future of predictive oncology: a review of literature

V.N. Dmitriev, I.V. Sukhoterin, I.I. Zybenko, T.V. Dmitrieva  
Belgorod State National Research University

*In recent years, it has been demonstrated that breast cancer arising in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers differs in its morphological, immunophenotypic and molecular characteristics from sporadic breast cancer. In addition to improving our understanding of the biology of hereditary breast cancer, the recognition of these differences could also be used to predict *BRCA* mutation status in a given group of patients.*

**Key words:** *BRCA1*, *BRCA2* mutations, hereditary breast cancer, ovarian cancer

#### Введение

Распространенность мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* варьирует в разных популяциях. Так, среди населения Северной Америки распространенность мутации *BRCA1* достигает от 1/500 до 1/1000, для *BRCA2* — от 1/250 до 1/500 и сильно различается в зависимости от исследуемой этнической группы (например, в популяции евреев Ашкенази частота мутаций составляет 1/40) [1].

Описано около 200 мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* [2, 3]. Большинство мутаций ответственны за нарушение синтеза белка. Остается значительное число мутаций (34% для *BRCA1* и 38% для *BRCA2*), кодирующих аминокислоты, биологический смысл которых не изучен. На сегодняшний день риск развития злокачественных новообразований в группе последних мутаций изучен недостаточно, и данный вид обследования не может быть рекомендован в качестве скрининга.

В настоящее время установлено, что около 5–10% всех случаев рака молочной железы (PMЖ) и яичников (РЯ) являются наследственными, и их развитие связано с высокопенетрантными герминальными мутациями в генах *BRCA1* (OMIM 113705) [4] и *BRCA2* (OMIM 600185) [5]. Генетические исследования показали взаимосвязь мутаций в генах *BRCA1* в локусе 17q21 и *BRCA2* в локусе 13q12.3. Эти две мутации обуславливают 1/2 и 1/3 случаев аутосомно-доминантного семейного PMЖ соответственно, но в популяции составляют < 5% всех случаев заболевания. Наличие

мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* также увеличивает риск развития РЯ у женщин, а изолированные мутации гена *BRCA2* в 10–20% случаев ответственны за развитие рака грудных желез у мужчин [1].

При проведении медико-генетического консультирования пациента с наследственными формами рака с целью осуществления генетического исследования на наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* в первую очередь целесообразно определять локусы мутаций у онкобольного с последующим целенаправленным поиском выявленных локусов у родственников.

Распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* среди родственников представлена в табл. 1.

Приведенные в табл. 1 данные относятся к родственникам 1-й или 2-й линии при множественных случаях рака [6–11].

Ранее предполагалось, что мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают до 75% случаев билатерального PMЖ и большинство случаев первично множественных PMЖ и РЯ [12]. Последние эпидемиологические исследования продемонстрировали, что распространенность данных мутаций у больных РЯ и PMЖ составляет около 45% [13] и значительно реже они встречаются при семейных формах PMЖ — в 15 (3 случая PMЖ в семье) и 25–35% (5 случаев PMЖ в семье) наблюдений.

По данным исследований Breast Cancer Linkage Consortium, представленным на рис. 1 и 2, риск развития PMЖ у женщин с мутациями в генах *BRCA1*

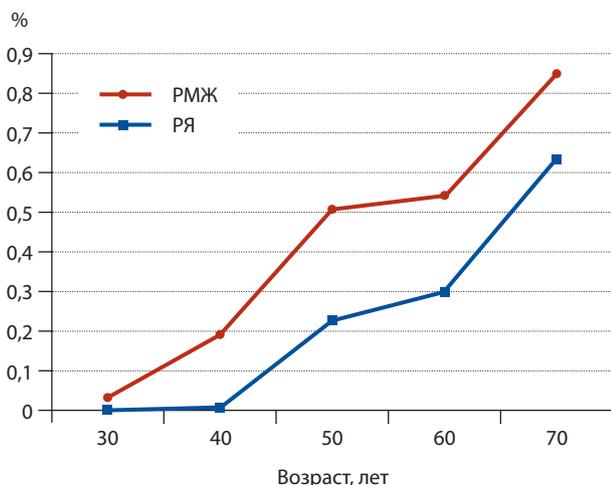
**Таблица 1.** Распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у лиц 1-й и 2-й линии родства

Вероятность выявления мутации, %*	Клинические критерии
< 10	1 случай РМЖ или РЯ в семье
10	1 случай РМЖ в возрасте < 35 лет в семье
от 10 до 30	2 случая РМЖ в возрасте < 50 лет в семье; 1 случай РМЖ в возрасте < 40 лет в семье евреев Ашкенази
от 30 до 50	3 случая РМЖ в возрасте < 50 лет в семье; 4 или 5 случаев РМЖ в семье; 1 случай первично-множественного РМЖ и РЯ в семье
> 50	> 1 случая первично-множественного РМЖ и РЯ в семье; 4 случая РМЖ/рака грудных желез в семье; > 6 случаев РМЖ в семье

\*Частота выявления мутаций ниже приведенных цифр, так как генетические методы обладают 80% чувствительностью (если только не используется метод определения последовательности аминокислотных остатков в белках).

и *BRCA2* к 80 годам составляет 80–85% [14, 15], в гене *CHEK2* — 37%.

На рис. 1 и 2 четко прослеживается более раннее время манифестации рака указанных локализаций у носителей мутаций в гене *BRCA1*. Наличие мутаций в обоих генах также приводит к развитию РЯ, риск которого значительно выше в группе *BRCA1* (60% к 80 годам), чем в группе *BRCA2* (27% к 80 годам), при среднем уровне риска в популяции < 1%. Возраст дебюта заболевания также более ранний в группе *BRCA1* (30–40 лет) по сравнению с таковым в группе *BRCA2* (40–50 лет). Прогностическое значение имеет место расположения мутации. Так, установлено, что мутации 300 T > G в гене *BRCA1* и 4486 G > T в гене *BRCA2* зна-


**Рис. 1.** *BRCA1*-ассоциированный риск развития РМЖ и РЯ

**Таблица 2.** Риск развития рака различных локализаций у носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* к 80 годам

Ген	Риск развития, %				
	РМЖ	РЯ	рак грудных желез у мужчин	рак толстой кишки	РПЖ*
<i>BRCA1</i>	80–85	60	0?	6	6
<i>BRCA2</i>	80–85	27	5	0?	6–14

\*РПЖ — рак предстательной железы, риск возникновения увеличивается к 74 годам.

чительно повышают риск развития РМЖ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с мутациями центральной части гена *BRCA1* [16]. В ряде исследований показано, что образ жизни (физическая активность, отсутствие ожирения) также влияет на возраст манифестации рака, отдаляя его [17].

В табл. 2 представлен риск развития рака различных локализаций у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [18].

При наличии мутаций гена *BRCA1* риск развития РПЖ увеличивается в 3 раза [19], а при мутациях гена *BRCA2* — от 3 до 7 раз [20, 21]. У носителей мутаций этот показатель к 74 годам достигает от 6 до 14% по сравнению с 2% в популяции. Наряду с этим, мутации гена *BRCA1* также обуславливают повышение риска развития рака толстого кишечника до 6% к 80 годам [19].

Недавнее исследование по оценке риска развития первично-множественных форм рака, в ходе которого были проанализированы данные 3728 пациентов — носителей мутации *BRCA2*, продемонстрировало статистически значимое увеличение риска возникновения рака в этой группе по следующим локализациям: предстательная железа, поджелудочная железа и желчевыводящие пути, желудок, маточные трубы и меланома кожи [21]. В связи с тем что доля злокачествен-

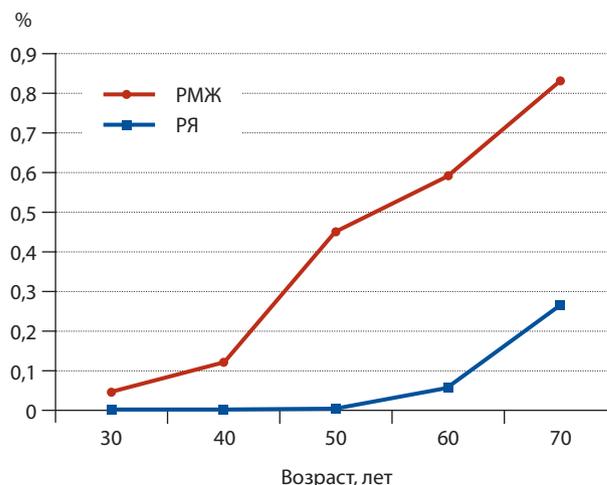

**Рис. 2.** *BRCA2*-ассоциированный риск развития РМЖ и РЯ

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики РМЖ у носителей мутаций *BRCA1*, *BRCA2* в сравнении со спорадическими случаями заболевания [22]

Показатель	<i>BRCA1</i>			<i>BRCA2</i>			Ненаследственный рак	
	<i>n</i>	%	<i>p</i>	<i>n</i>	%	<i>p</i>	<i>n</i>	%
Всего больных	46			40			364	
Эстроген:								
–	33	75	< 0,0005	15	38,5	0,013	75	20,9
+	11	25		24	61,5		283	79,1
Прогестерон:								
–	37	84,1	< 0,0005	21	53,8	0,014	122	34
+	7	15,9		18	46,2		237	66
Степень дифференцировки:								
высокая	1	2,2	< 0,0005	8	20,0	0,933	81	22,3
умеренная	11	24,4		17	42,5		154	42,4
низкая	33	73,3		15	37,5		128	35,3
Her-2/neu:								
–	30	100	0,017	27	100	0,023	269	83,8
+	0	0		0	0		52	16,2
Возраст больной, лет:								
≥ 50	16	34,8	< 0,0005	22	55	0,004	246	67,6
< 50	30	65,2		18	45		118	32,4

ных новообразований перечисленных локализаций очень мала, проведение скрининга у носителей мутации *BRCA2* является нецелесообразным; исключение составляет скрининг на РПЖ.

Низкий процент распространенности мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* в популяции обуславливает необходимость выделения групп риска для проведения генетического исследования. Наиболее перспективным является многофакторный анализ клинических данных больных с выявленной злокачественной опухолью женской репродуктивной системы (молочная железа и/или яичники).

Помимо отягощенного анамнеза, следует выделить ряд факторов, косвенно указывающих на наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* (табл. 3).

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, для наследственного *BRCA*-ассоциированного РМЖ характерны отсутствие рецепторов к эстрогенам и прогестерону, отрицательный Her-2 (отношение рисков — ОР 3705,2; 95% доверительный интервал — ДИ 0–2,5 × 1022), низкая степень дифференцировки, ранний (< 50 лет) возраст дебюта (ОР 3,7; 95% ДИ 1,5–8,7). Последние 2 фактора обуславливают актуальность раннего выявления и проведения адекватного

лечения у лиц с наличием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*.

### Выводы

1. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* невысока и составляет в популяции < 1%, что делает общепопуляционный скрининг экономически неоправданным и бесперспективным. Даже среди онкобольных РМЖ частота встречаемости мутаций в данных генах составляет от 5 до 10%.

2. Тем не менее, наличие мутаций в данных генах имеет выраженное прогностическое значение для профилактики и раннего выявления таких онкологических заболеваний, как РМЖ, РЯ, РПЖ. Риск развития РМЖ к 80 годам составляет 80–85%, РЯ — 27–60%, РПЖ к 74 годам — 6–14%.

3. Очевидной становится необходимость выделения групп риска по наличию мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* с целью проведения генетического исследования.

4. Помимо выяснения наследственного характера заболевания, к факторам, статистически достоверно связанным с мутациями в данных генах, относят отсутствие рецепторов к эстрогенам и прогестерону,

отрицательный Her-2, низкую степень дифференцировки, ранний возраст дебюта (< 50 лет).

5. Низкая степень дифференцировки, ранний возраст дебюта (< 50 лет) также обуславливают актуаль-

ность раннего выявления и своевременного лечения опухолей данных локализаций.

6. Локусы мутаций, обнаруженные у онкобольного, в дальнейшем могут способствовать целенаправленному поиску этих мутаций у его родственников.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Textbook of gynaecological oncology. A. Ayhan, M. Gultekin, P. Dursun eds. Ankara, 2012. Ch. 29; p. 191–4.
2. Shattuck-Eidens D., McClure M., Simard J. et al. A collaborative survey of 80 mutations in the *BRCA1* breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273(7):535–41.
3. Shattuck-Eidens D., Oliphant A., McClure M. et al. *BRCA1* sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278(15):242–1250.
4. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994;266:66–71.
5. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995;378:789–92.
6. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678–701.
7. Neuhausen S., Gilewski T., Norton L. et al. Recurrent *BRCA2* 617delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 1996;13(1):126–8.
8. Offit K., Gilewski T., McGuire P. et al. Germline *BRCA1* 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996;347:1643–5.
9. Tonin P., Weber B., Offit K. et al. A high frequency of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in 222 Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2(11):1179–83.
10. Langston A.A., Malone K.E., Thompson J.D. et al. *BRCA1* mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(3):137–42.
11. Frank T.S., Manley S.A., Olopade O.I. et al. Sequence analysis of *BRCA1* and *BRCA2*: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417–25.
12. Stratton M.R., Ford D., Neuhausen S. et al. Familial male breast cancer is not linked to the *BRCA1* locus on chromosome 17q. *Nat Genet* 1994;7(1):103–7.
13. Diez O., Osorio A., Duran M. et al. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 2003;22(4):301–12.
14. Ford D., Easton D.F., Peto J. Estimates of the gene frequency of *BRCA-1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1457–62.
15. Ford D., Easton D.F., Stratton M.R. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89.
16. Scott C.L., Jenkins M.A., Southey M.C. et al. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. *Hum Genet* 2003;112(5–6):542–51.
17. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643–6.
18. Eeles R., Kaduri L. *BRCA 1/2* carriers and endocrine risk modifiers. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(4):521–8.
19. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692–5.
20. Phelan C.M., Lancaster J.M., Tonin P. et al. Mutation analysis of the *BRCA2* gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nature Genet* 1996;13(1):120–2.
21. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–6.
22. Eerola H., Heinonen M., Heikkilä P. et al. Basal cytokeratins in breast tumours among *BRCA1*, *BRCA2* and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):17.