

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СПЕКТРА МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA

¹Савоневич Е.Л., ¹Зайцева Т.П., ²Максимович Е.А., ²Рапецкая В.И.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²УЗ «Гродненская университетская клиника»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время особая роль в развитии злокачественных опухолей отводится генетическим факторам. Предположение о наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников существовало давно, однако четко установить генетическую основу и молекулярный патогенез данной патологии удалось только в 1994 году, когда была доказана роль патогенных полиморфизмов в гене BRCA1. Потеря функции генов BRCA1 или BRCA2 приводит к утрате способности восстанавливать разрывы ДНК и регулировать пролиферацию клеток, что приводит к развитию хромосомной нестабильности и определяет высокую степень злокачественности BRCA-ассоциированных опухолей [1]. Данные мутации имеют аутосомно-доминантный тип наследования, передаются из поколения в поколение как по женской, так и по мужской линиям и называются герминальными. Общеизвестен тот факт, что наследственный BRCA-ассоциированный рак имеет отличия от спорадических форм ввиду особых биологических механизмов, детерминирующих развитие опухоли, и демонстрирует свойства отдельного биологического подтипа, а также имеет иной профиль лекарственной чувствительности [2]. Таким образом, выявление герминальных мутаций в генах BRCA имеет исключительную важность, однако частота встречаемости конкретных мутаций в генах BRCA имеет существенные географические и этнические особенности. Генетически обусловленные формы рака яичников требуют индивидуального подхода как в диагностике, лечении, так и в профилактике данного заболевания. Информация о наследственном характере новообразования у женщины позволяет своевременно вносить существенные изменения в тактику проводимого лечения, применяя персонализированный подход, а выявление наследственной предрасположенности к развитию злокачественных опухолей репродуктивной системы у здоровых женщин является для гинекологов объективным критерием формирования групп риска для наблюдения и эффективного применения методов медицинской профилактики, в том числе риск-редуцирующей хирургии.

Цель исследования: оценить эффективности применения методов генетического тестирования генов BRCA1 и BRCA2 у пациенток с раком яичников в Гродненском регионе.

Материалы и методы. Обследовано 620 женщин с впервые установленным в 2008-2022 годах диагнозом злокачественного новообразования яичников. Все пациентки проходили лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника». Условием включения в исследование было наличие гистологической верификации диагноза, оформление информированного согласия женщины на проведение молекулярно-генетических исследований и опрос по оригинальной анкете-опроснику, включавший вопросы о семейном онкологическом анамнезе и других факторах риска развития рака. Материалом для исследования были образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов венозной крови пациенток. По результатам проведения молекулярно-генетического исследования методами полимеразной цепной реакции и полногеномного секвенирования следующего поколения [3, 4] герминальные мутации в генах BRCA 1 и BRCA2 выявлены у 168 пациенток. Средний возраст женщин с наследственным раком яичников составил 53,7 лет (от 32 до 79 лет).

Результаты. Анализ частоты и спектра герминальных BRCA мутаций показал, что в Гродненском регионе развитие наследственного рака яичников в большинстве случаев ассоциировано с поломкой в гене BRCA1. Только в 17 случаях из 168 была утрачена функция гена BRCA2 (10%). В спектре герминальных мутаций гена BRCA1 среди пациенток с раком яичников в нашем регионе доминировала мутация с.5266dupC, она выявлена у 74 из 168 женщин (44%). Второй по частоте встречаемости была мутация с.4035delA – у 47 из 168 (28%). С одинаковой частотой встречались полиморфизмы BRCA1 с.3756_3759delGTCT и с.181T>G (3%), несколько реже – BRCA1 с.68_69delAG (2%). Таким образом, нами установлено, что в Гродненском регионе 80% женщин с наследственной поломкой в гене BRCA1 может быть выявлено по результатам ПЦР-тестирования только 5 полиморфизмов из тысяч возможных мутаций в гене BRCA1; это потенциально предотвратит случаи рака яичников.

Наличие у человека отягощенного семейного онкологического анамнеза долгое время определяло показание к молекулярно-генетическому исследованию. Согласно нашим данным, рак яичников или рак молочной железы у кровных родственников был только у 63 пациенток (38%), у кровных родственников 62 женщин были отмечены другие онкологические заболевания как по материнской, так и по отцовской линиям. Семейный онкологический анамнез у каждой четвертой пациентки с наследственным раком яичников по данным анкетирования не отягощен.

В личном онкологическом анамнезе 36 женщин было наличие 1-3 злокачественных опухолей других локализаций. Чаще женщины с герминальными мутациями в BRCA генах болели раком молочной железы (86%), в 6 случаях был билатеральный рак молочной железы. Встречались случаи

рака щитовидной железы, почки, колоректального рака. У 6 пациенток с полинеоплазией рак яичников был первой локализацией злокачественной опухоли. Спустя 2-13 лет после перенесенного рака яичников у них диагностирован рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак легких. Спектр герминальных мутаций у пациенток с первично-множественным раком в Гродненской регионе характеризуется крайне высокой частотой двух мутаций «основателя» в гене BRCA1, свойственных населению славянского происхождения – с.5266dupC и с.4035delA, которые выявлены в 70% случаев. Патогенные полиморфизмы в гене BRCA2 идентифицированы только у 6 женщин с полинеоплазией (14%).

Повозрастной анализ заболеваемости наследственным раком показал, что 91 женщина заболела в возрасте до 55 лет (54%). Распространенная форма заболевания (III-IV стадия) на момент установления диагноза наблюдалась в 79% случаев. У 147 женщин была диагностирована серозная карцинома яичников, у 8 – недифференцированная, реже встречалась светлоклеточная, тубулярная, муцинозная карцинома.

Заключение. Идентификация BRCA мутаций у всех пациенток с овариальной карциномой имеет высокую клиническую значимость. При исследовании статуса генов BRCA решаются вопросы не только о тактике лечения того или иного пациента, но и задачи профилактики и ранней диагностики рака яичников и рака молочной железы. Высокая частота встречаемости мутаций «основателя» среди пациенток с раком яичников в Гродненском регионе при условии однократного проведения доступных и относительно недорогих ПЦР-тестов обеспечивает выявление 80% лиц с BRCA-ассоциированным раком яичников.

Литература:

1. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer susceptibility genes / S. A. Gayther [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65, iss. 4. – P. 1021-1029.
2. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer / K. Kast [et al.] ; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC) // *J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 53, iss. 7. – P. 465-471.
3. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations / G. A. Yanus, E. L. Savonevich [et al.] // *Familial Cancer.* – 2023. – Vol. 22. – P. 19-30. <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00296-y>.
4. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update / A. Savanevich [et al.] // *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* – 2021. – Vol. 19, iss. 1. – Art. 13. doi: 10.1186/s13053-021-00169-y.