

УДК: 616-006.66

**Н.А. ОМАРБАЕВА¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, Ж.К. ЧИНГИСОВА¹,
А.Ж. АБДРАХМАНОВА¹, Л.Б. ДЖАНСУГУРОВА²**

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

²Институт генетики и общей цитологии МОН РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Наследственный рак молочной железы: спектр мутаций и меры профилактики (обзор литературы)

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная патология, которая характеризуется различными клиническими проявлениями. РМЖ занимает лидирующее место в структуре онкозаболеваемости как во всем мире, так и в Республике Казахстан. На развитие РМЖ влияют множество факторов, таких как: длительный менструальный период, отсутствие родов, отсутствие грудного вскармливания, некоторые доброкачественные изменения, возраст свыше 50 лет, семейный анамнез. Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов развития РМЖ. У пациенток данной категории часто отмечается отягощение по материнской линии первого/второго уровня родства, ранняя манифестация заболевания с более агрессивным клиническим течением, ранним метастазированием, коротким безрецидивным периодом и сокращённой общей выживаемостью на фоне адекватно проводимой комплексной терапии.

В настоящее время возрастает актуальность прецизионной терапии, основанной на воздействии на клеточные и генетические структуры опухоли, поскольку данная терапия обладает высокой эффективностью и позволяет увеличить выживаемость больных РМЖ.

Уже изучены множество генов, имеющих отношение к предрасположенности к развитию РМЖ, выявлены различия распространенности тех или иных генов у различных этнических групп. Самыми распространенными и изученными являются мутации генов BRCA1 и BRCA2. В связи с распространением данной патологии также изучены гены, ассоциированные с известными наследственными синдромами, как P53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; ведётся активное изучение генов ATM, RAD51C, RAD51D, b BRIP1.

Целью настоящего исследования является изучение роли спектра мутаций в профилактике и диагностике рака молочной железы.

Результаты. Появление методов секвенирования нового поколения, выявление новых генов-кандидатов предрасположенности к развитию РМЖ позволяют проводить геном-верифицированную диагностику. Различные меры профилактики, проводимые женщинам с наличием наследственных мутаций, дали значимые результаты в отношении рисков развития РМЖ.

Заключение. Лица с мутацией BRCA1/2 должны обращаться за индивидуальной консультацией и проходить скрининг и профилактику с учетом тщательного изучения семейного анамнеза и, по возможности, тестирования других членов семьи. Генетические исследования, проводимые учеными КазНИИОиР и Института генетики и общей цитологии, позволят определить этнические особенности спектров мутаций и внедрить ДНК-диагностику для выявления группы высокого риска развития РМЖ в Казахстане.

Ключевые слова: рак молочной железы, секвенирование нового поколения, генетический скрининг, мутации.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная патология, которая характеризуется различными клиническими проявлениями. РМЖ занимает лидирующее место в структуре онкозаболеваемости как во всем мире, так и в Республике Казахстан. На развитие РМЖ влияют множество факторов, таких как: длительный менструальный период, отсутствие родов, отсутствие грудного вскармливания, некоторые доброкачественные изменения, как например атипичная гиперплазия, внутрипротоковые дисплазии, возраст 50 лет и более, семейный анамнез. Нередко рак возникает на месте травмы или ожогов молочной железы. Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов развития РМЖ. При изучении семейного анамнеза у данной категории пациенток часто отмечается отягощение по материнской линии первого/второго уровня родства, ранняя манифестация заболевания с более агрессивным

клиническим течением, ранним метастазированием, коротким безрецидивным периодом и сокращённой общей выживаемостью на фоне адекватно проводимой комплексной терапии. В настоящий момент изучены множество генов, имеющих отношение к предрасположенности к развитию РМЖ, в зависимости от этнических данных в некоторых странах представлены рекомендации по генетическому скринингу и профилактике РМЖ.

Материалы и методы. Проведен литературный обзор по различным базам данных PUBMED, SPRINGER, MEDLINE и ELSIVEIR, национальные руководства NCCN и ESMO, по материалам за последние 10 лет. При поиске данных использованы ключевые слова: рак молочной железы, секвенирование нового поколения, реконструкция, генетический скрининг, мутации.

Результаты. Согласно обзору литературы выявлено, что самыми распространенными и изученными

генами предрасположенности к РМЭ являются BRCA1 и BRCA2. Также изучены гены, ассоциированные с известными наследственными синдромами, такие как: TP53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Также ведётся активное изучение генов ATM, RAD51C, RAD51D, b BRIP1. Для оценки рисков и генетического консультирования в настоящий момент доступны руководства NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и NICE (National Institute for Health and Cancer

Excellence), рекомендации ESMO. В руководствах, базируемых на основе мнения международных экспертов, отражаются необходимость регистрации в базу данных новых выявленных мутаций, в целях оптимизации рекомендаций по скринингу, профилактике и наблюдению пациентов в ремиссии для различных этнических групп [1-3]. Обзор по тактике скрининга и профилактики при мутациях в данных генах представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Рекомендации по профилактике и скринингу РМЖ при мутациях в различных генах (Руководства ESMO, NCCN) [1-3]

Вид мутации	Скрининговые мероприятия	Меры профилактики / снижения риска
Синдром Ли-Фраумени/ P53	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) Ежегодная МРТ / маммография в возрасте 20–75 лет. 3) Колоноскопия каждые 5 лет с 25 лет. 4) Ежегодное дерматологическое и неврологическое обследование. 5) Ежегодное МРТ всего тела.	1) Избегать ионизирующего излучения. 2) Рассмотреть вопросы преимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности. 3) Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии.
PTEN/Синдром Коудена	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) МРТ и / или маммография 1 раз в год в возрасте 30–75 лет. 3) Ежегодное ультразвуковое исследование эндометрия ± биопсия в возрасте 30–35 лет.	1) рассмотреть возможность профилактической мастэктомии. 2) Рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии. 3) рассмотреть вопросы преимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности.
ATM	1) ежегодное МРТ молочной железы (нет данных о возрасте начала).	
Синдром Линча MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2	1) колоноскопия с 20–25 лет 1 раз в год. 2) Ежегодное неврологическое обследование для скрининга опухолей ЦНС. 3) ежегодное ультразвуковое исследование эндометрия ± биопсия в возрасте от 30 до 35 лет.	Рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии и сальпинго-овариэктомии после завершения родов.
RAD51		Решить вопрос о сальпинго-овариэктомии после 45 лет.
BRIP1		Решить вопрос о сальпинго-овариэктомии после 45 лет.
PALB2	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) МРТ 1 раз в год с 20–29 лет. 3) МРТ и / или маммография 1 раз в год в возрасте 30–75 лет.	Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии.
CHEK2	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) МРТ 1 раз в год с 20–29 лет. 3) МРТ и / или маммография 1 раз в год в возрасте 30–75 лет.	
STK11 / Синдром Пейтца-Егерса	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) МРТ 1 раз в год с 20–29 лет. 3) МРТ и / или маммография в год в возрасте 30–75 лет. 4) ФГДС и колоноскопия каждые 2–3 года в позднем подростковом возрасте. 5) Скрининг рака поджелудочной железы с помощью МРТ с 30 лет. 6) Ежегодное обследование органов малого таза с 25 лет. 7) Регулярное ежегодное наблюдение у гинеколога. 8) Консультирование по снижению риска рака легких.	Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии.
CDH1	1) Клиническое обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев, начиная с возраста 20–25 лет. 2) МРТ 1 раз в год с 20–29 лет. 3) МРТ и / или маммография 1 раз в год в возрасте 30–75 лет.	Рассмотреть возможность профилактической мастэктомии.

С развитием технологий секвенирования нового поколения (СНП) во всем мире начато активное изучение полного генома при различных онкопатологиях.

Казахский научно-исследовательский институт он-

кологии и радиологии (КазНИИОиР) совместно с Институтом общей цитологии и генетики МОН РК реализуют проект по заказу МЗ РК на основе СНП по изучению 94 генов. Целью данного проекта является

создание генетических диагностикумов для досимптомного выявления рака молочной железы и колоректального рака.

Распространенность наследственного РМЖ (нРМЖ). Синдромы наследственного рака возникают в результате герминальных мутаций (зародышевой линии), наследуемых от любого из родителей, в результате чего значительно повышается риск развития рака по сравнению с общей популяцией. В частности, герминальная мутация BRCA1 или BRCA2 приводит к значительному увеличению риска развития РМЖ и рака яичников (РЯ) (в 7 и 25 раз, соответственно) среди населения среднего риска [4-6] в зависимости от изучаемой популяции.

Считается, что более 90% наследственных случаев РМЖ и РЯ являются результатом мутаций в гене BRCA1/2 [7], предполагаемая распространенность зависит от популяции и может варьировать от 1 к 300 и 1 к 800 человек соответственно. Международная база данных содержит более 2000 различных мутаций в генах BRCA1/2. Однако, несмотря на такое многообразие, при обследовании населения в разных странах часто можно проследить т.н. «эффект основателя», заключающийся в преобладании каких-либо конкретных мутаций BRCA1/2 в данной популяции. Так, повышенная частота мутаций BRCA1-185delAG, BRCA1-5382insC и BRCA2-6174delT характерна для евреев-ашкенази – на эти три мутации в данной группе приходится 98–99% всех мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [8]. Что касается данных РК, в 2014 учеными Назарбаев Университета было проведено исследование по выявлению мутаций BRCA1/BRCA2 у 112 пациенток, в результате чего было обнаружено несколько незначимых (непатогенных) мутаций и полиморфизмов [9]. Однако в исследовании, посвященном поиску спектра мутации при РМЖ, проводимом КазНИИОиР, есть данные о том, что в основном мутации представлены BRCA1/2, причем с эффектом основателя. Результаты данного исследования на основе секвенирования нового поколения будут опубликованы позднее.

Генетическое консультирование носителей BRCA-мутации. Фундаментальные рекомендации для BRCA 1/2-позитивных женщин лежат в основе скрининга молочных желез и мероприятий по снижению риска, включая хирургическое и лекарственное лечение, правильный образ жизни и решение вопросов фертильности у нерожавших женщин. При генетическом консультировании следует учитывать вопросы качества жизни, влияние психосоциальных факторов после профилактических операций. Рекомендации по раннему выявлению, включая ежегодные визуальные методы диагностики (УЗИ, маммография, МРТ молочных желез), следует применять, начиная с возраста 25 лет.

Рекомендации по снижению риска РМЖ.

Изменение образа жизни:

Имеются опубликованные данные о том, что грудное вскармливание снижает риск РМЖ среди BRCA1/2-позитивных женщин [10]. Регулярные физические упражнения, поддержка здорового веса, ограничение алкоголя и курения также важны, как и отказ от гормонозаместительной терапии при отсутствии показаний.

Скрининг:

Женщинам в возрасте от 25 лет, либо в возрасте от 15 лет в случае наличия семейной истории РМЖ, рекомендуется проходить клинический осмотр и обследование молочных желез каждые 6–12 месяцев. Женщины должны быть осведомлены и обучены самообследованию молочных желез. При наличии малейших изменений молочных желез и подмышечной области необходимо немедленно обратиться специалисту.

Магнитно-резонансная томография молочных желез (МРТ) широко применяется как наиболее чувствительный инструмент скрининга для населения высокого риска [11-14]. Ежегодный МРТ-скрининг следует начинать с возраста 25 лет, с присоединением ежегодной маммографии по достижении возраста 30 лет. Ретроспективные данные предполагают связь между повышенным риском РМЖ и диагностическим воздействием облучения до 30 лет [15]. У женщин в возрасте до 30 лет при недоступности МРТ возможно проведение УЗИ молочных желез. УЗИ можно рассматривать как дополнение к маммографии в любом возрасте и в качестве альтернативы, когда МРТ недоступно.

Лекарственная профилактика нРМЖ. Имеются ограниченные данные об использовании селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена, ралоксифена) и ингибиторов ароматазы в качестве первичной профилактики у BRCA1/2-позитивных пациенток. Несколько наблюдательных исследований показали, что у BRCA1/2-ассоциированных пациенток с РМЖ применением тамоксифена снижает риск возникновения контралатерального РМЖ [16,17]. Также есть исследования, где показано возможность снижения риска контралатерального РМЖ у пациенток с опухольями, отрицательными к рецептору эстрогена, которые получали тамоксифен.

Хирургическая профилактика нРМЖ. Двусторонняя простая мастэктомия является наиболее эффективным методом снижения риска РМЖ среди носителей мутаций BRCA1/2. При полном удалении железистой ткани риск снижается на 90% [18-25]. Большое количество ретроспективных и проспективных исследований, со сроком наблюдения более 10 лет, продемонстрировали преимущества снижения риска [26]. Однако отсутствуют рандомизированные исследования по данному вопросу и данные выживаемости.

Существуют различные виды хирургического лечения: полная мастэктомия, кожноберегающая мастэктомия, кожносососокберегающая мастэктомия. Мастэктомия часто выполняется с одномоментной реконструкцией эндопротезами либо аутоотканями для улучшения косметического результата. При правильном выполнении данных видов операций результаты по безопасности методов идентичны [27,28]. Таким образом, мастэктомия с использованием реконструктивного компонента является альтернативой тотальной мастэктомии. Преимущества, ограничения, риски хирургического вмешательства, осложнения и психосоциальное воздействие следует обсуждать с каждым пациентом и его близкими родственниками. Полное удаление молочных желез приносит выраженный эстетический дефект, и выполняется в случаях отказа пациенткой от имплантации эндопротезов. РМЖ в удаленной же-

лезе обнаруживается в <5% случаев, поэтому рутинная биопсия сторожевого лимфатического узла либо лимфодиссекция не показаны. В маммологическом центре КазНИИОиР ежегодно выполняются около 50 операций подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезами пациентам с РМЖ. Носителям мутаций BRCA 1/2 генов, как правило, рекомендуются билатеральные мастэктомии с реконструктивной пластикой. Указанный вид хирургического лечения также применяется в случаях обнаружения рака *in situ*, сгруппированных микрокальцинатов более двух квадрантов, поликистоза молочных желез с наличием сложных кист.

Выводы. Появление методов секвенирования нового поколения, выявление новых генов-кандидатов предрасположенности к развитию РМЖ позволяют проводить геном-верифицированную диагностику. Различные меры профилактики, проводимые женщинам с наличием наследственных мутаций, дали значимые результаты в отношении рисков развития РМЖ. Лица с мутацией BRCA1/2 должны обращаться за индивидуальной консультацией и проходить скрининг и профилактику с учетом тщательного изучения семейного анамнеза и, по возможности, тестирования других членов семьи. Генетические исследования, проводимые учеными КазНИИОиР и Института генетики и общей цитологии, позволяют определить этнические особенности спектров мутаций и внедрить ДНК-диагностику для выявления группы высокого риска развития РМЖ в Казахстане.

Список использованных источников:

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. – Ver. 2.2016, ed.2016 // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. 05.08.2016;
2. Руководство National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. – Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013 Jun. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf;
3. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C. et al. ESMO clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening in BRCA mutation carriers // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – P. v103-110;
4. Paul A., Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2014. – Vol. 19. – P. 605–618;
5. Torres D.R., Bermejo J.L., Rashid M.M., Briceño I., Gil F., Beltran A., Ariza V.Z., Hamann U. Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Colombian Breast Cancer Patients // *Scientific Reports*. – 2017;
6. Walsh T., Casadei S., Lee M.K. et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 18032–18087;
7. Mersch J., Jackson M.A., Park M. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – P. 2474–2475;
8. Nevin Karakuş, Nurten Kara, Serbülen Yigit, İsmail Okan. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in breast cancer patients. *Cumhuriyet Medical Journal*, March 2017, Volume: 39, Number: 1. – P. 374–379;
9. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Nat Genet*. – 1996. – Vol. 14. – P. 185–187.
10. Akilzhanova A.R., Nyshanbekkyzy B., Nurkina Z.M., Shtephanov I.I., Makishev A.K., Adylkhanov T.A., Rakhypbekov T.K., Ramankulov E.M., Momynaliev K.T. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations Screening In Sporadic Breast Cancer Patients In Kazakhstan // *Cent Asian J Glob Health*. – 2013. – Vol. 2(1). – P. 29;
11. Ellen Warner et al. Screening BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers for Breast Cancer, Published online 2018 Nov 30. doi: 10.3390/cancers10120477
12. Antony Raikhlin, Belinda Curpen, Ellen Warner, Carrie Betel et al. Breast MRI as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening in High-Risk Patients: Retrospective Review, *American Journal of Roentgenology*. 2015;204: 889-897. doi:10.2214/AJR.13.12264
13. Kuhl C¹, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1450-7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.0839.
14. Chiarelli A.M., Prummel M.V., Muradali D. et al. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the Ontario high risk breast screening program // *J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32. – P. 2224–2230;
15. Pijpe A., Andrieu N., Easton D.F. et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK) // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. e5660;
16. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus MA et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1/2 mutation carriers // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – P. 3091–3099;
17. Xu L, Zhao Y, Chen Z, Wang Y, Chen L, Wang S. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. *Breast Cancer*. 2015 Jul;22(4):327-34. doi: 10.1007/s12282-015-0619-6.
18. Valerie Lemaine et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in High-Risk Women: The Importance of Health-Related Quality of Life in Decision Making. *Annals of Surgical Oncology*, September 2017, Volume 24, Issue 9, pp 2434–2435
19. David M. Euhus et al. Risk-Reducing Mastectomy for BRCA Gene Mutation Carriers // *Annals of Surgical Oncology*, September 2015, Volume 22, Issue 9, pp 2807–2809
20. Anne Irene Hagen, Lovise Mæhle, Nina Veda, Hildegunn Hoberg Vetti, Astrid Stormorken, Trond Ludvigsen et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA1/2 mutation carriers // *the breast* February 2014 Volume 23, Issue 1, Pages 38–43
21. Judith Balmaña BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations, *Annals of Oncology*, 2009, Vol. 22. – P. 1055–1062;
22. James C Cusack, Kevin S Hughes managing Patients at High Risk for Hereditary Breast Cancer: A Guide for the Practicing Physician. *Annals of Surgical Oncology* 19(6):1721-2 · March 2012
23. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – P. 967–973;
24. Evans D.G., Baildam A.D., Anderson E. et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres // *J Med Genet*. – 2009. – Vol. 46. – P. 254–258;
25. Skytte A.B., Crüger D., Gerster M. et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy // *Clin Genet*. – 2011. – Vol. 79. – P. 431–437;

26. Mulligan A.M., Couch F.J., Barrowdale D. et al. Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 // *Breast Cancer Res.* – 2011. Vol. 13. – P. R110;

27. Niemeyer M., Paepke S., Schmid R. et al. Extended indications for nipple-sparing mastectomy // *Breast J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 296–299;

28. Chung A.P., Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? // *Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 17. – P. 261–266.

29. Harris Carmichael, Cindy Matsen, Phoebe Freer, Wendy Kohlmann, Matthew Stein, Saundra S. Buys, Sarah Colonna. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with BRCA mutations. *Breast Cancer Research and Treatment.* April 2017, Volume 162, Issue 2, pp 225–230.

ТҰЖЫРЫМ

**Н.А. Омарбаева¹, Д.Р. Кайдарова¹, Ж.К. Чингисова¹,
А.Ж. Абдрахманова¹, Л.Б. Джансугурова²**

¹Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²ҚР БҒМ Генетика және Жалпы Цитология Институты,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Сүт безінің тұқым қуалайтын обыры: мутация спектрі және алдын алу шаралары (әдебиеттік шолу)

Өзектілігі. Сүт безінің обыры (СБО) бүкіл әлемде, сондай-ақ Қазақстан Республикасында онкологиялық аурулар құрылымында жетекші орын алатын әртүрлі клиникалық көріністермен сипатталатын гетерогенді патология болып табылады. СБО дамуының себебі ұзақ етеккір кезеңі, босанудың болмауы, емшекпен емізудің болмауы, атиптік гиперплазия, жатырышілік дисплазиялар, жасы 50 және одан да көп, отбасылық анамнез, жиі обыр сүт безінің жарақат немесе күйік болған жерде пайда болады. Генетикалық бейімділік басты факторлардың бірі болып табылады, осы санаттағы пациенттердің отбасылық анамнезін зерттеу кезінде туыстықтың бірінші/екінші деңгейіндегі аналық желісі бойынша ауырлау, неғұрлым агрессивті клиникалық ағыммен, ерте метастазданумен, қысқа қайталаусыз кезеңмен және барабар жүргізілетін кешенді ем аясында жалпы өміршеңдікпен аурудың ерте манифестациясы жиі байқалады. Осыған байланысты қазіргі уақытта ісіктің жасушалық және генетикалық құрылымдарының әсеріне негізделген прецизиондық терапияның өзектілігі жоғары тиімділікке және СБО науқастарының өміршеңдігін арттыруға байланысты артады. Қазіргі уақытта СБО дамуына бейімділікке қатысты бар көптеген гендер зерттелді, әртүрлі этностық топтар үшін қандай да бір гендердің таралу айырмашылықтары анықталды. Олардың арасында ең көп таралған және зерттелген BRCA1 және BRCA2 гендерінің мутациясы болып табылады. Бұл патологиялардың дамуында p53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 сияқты белгілі тұқым қуалайтын синдромдармен байланыстырылған гендер зерттелген. Сонымен қатар, белсенді зерттеу сатысында ATM, RAD51C, RAD51D, b BRIP1 гендері ұсынылған.

Осы зерттеудің мақсаты сүт безі обырының алдын алу және диагностикасындағы мутация спектрінің рөлін негіздеу болып табылады.

Нәтижелер. Жаңа буынды секвенирлеу әдістерінің пайда болуы СБО дамуына бейімділіктің жаңа гендік-кандидаттарын анықтау геном-верификацияланған диагностиканы жүргізуге мүмкіндік береді. Тұқым қуалайтын мутациясы бар әйелдерге жүргізілетін әртүрлі алдын алу шаралары СБО даму тәуекелдеріне қатысты маңызды нәтижелер берді.

Қорытынды BRCA1/2 мутациясы бар адамдар жеке кеңес алуға және отбасылық анамнезді мұқият зерделеуді және мүмкіндігінше отбасының басқа мүшелерін тестілеуді ескере отырып, скрининг пен профилактикадан өтуі тиіс. ҚазОЖРФЗИ мен Генетика және Жалпы Цитология Институтының ғалымдары жүргізетін генетикалық зерттеулер мутация спектрлерінің этникалық ерекшеліктерін анықтауға және Қазақстанда СБО дамуының жоғары қауіп тобын анықтау үшін ДНК-диагностикасын енгізуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: сүт безі обыры, заманауи секвенирлеу, генетикалық скрининг, алдын алу.

ABSTRACT

**O.N. Omarbaeva¹, D.R. Kaidarova¹,
Zh.K. Chingissova¹, A.Zh. Abdрахmanova¹,
L.B. Dzhanugurova²**

¹Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Genetics and General Cytology MES RK,
Almaty, the Republic of Kazakhstan

Hereditary breast cancer: the mutation spectrum and prevention measures (literature review)

Relevance. Breast cancer (BC) is a heterogeneous pathology characterized by various clinical manifestations. BC ranks first in the structure of cancer in Kazakhstan and around the world. Many factors influence the development of BC such as long menstrual period, lack of parturition, lack of breastfeeding, some benign changes like atypical hyperplasia, intractable dysplasia, age over 50 years, and family history. Genetic predisposition is one of the main factors in the development of BC. This category of patients often has first or second-degree relatives with breast cancer on the maternal side of the family; they experience an early manifestation of the disease with a more aggressive clinical course, early metastasis, short relapse-free period, and a shortened overall survival against adequate combination therapy.

The relevance of precision therapy that targets the cellular and genetic tumor structures is now growing as it has high efficiency and allows increasing the survival rate of patients with BC.

Many genes are associated with a predisposition for BC; of them, the BRCA1 and BRCA2 mutations are the most common and studied. The prevalence of this pathology has urged the study of genes associated with known hereditary syndromes, such as P53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2. The ATM, RAD51C, RAD51D, b BRIP1 genes are also actively studied.

Purpose of this study was to define the role of the mutation spectrum in the prevention and diagnosis of breast cancer.

Results. The emergence of a new generation of sequencing methods, the identification of new candidate genes predisposing to the development of breast cancer allow establishing a genome-verified diagnosis. Various preventive measures taken by women with hereditary mutations have yielded significant results concerning the risks of BC development.

Conclusion. Individuals with BRCA1/2 mutations should seek individual counseling and undergo screening and prophylaxis, with a thorough study of the family history and, if possible, testing of other family members. Genetic studies conducted by the scientists of KazIOR and the Institute of Genetics and General Cytology will allow determining the ethnic characteristics of mutation spectra and introduce DNA diagnostics to identify groups at high risk of breast cancer in Kazakhstan.

Keywords: breast cancer, next-generation sequencing, genetic screening, prevention.