

ФАКТОРИ РИЗИКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У BRCA-ПОЗИТИВНИХ ТА BRCA-НЕГАТИВНИХ ОСІБ

Л.А. Рибченко

Державна установа «Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України» (Київ)

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце серед злоякісних новоутворень у жіночого населення України [7]. Кожна жінка впродовж життя має ризик захворіти на РМЗ 8-12 % [14]. До розвитку даного захворювання призводять різноманітні фактори: репродуктивні, генетичні, екологічні, шкідливі звички, стать та вік. Важливим репродуктивним чинником, який має значення для розвитку РМЗ, є надлишок та тривалий вплив ендогенних естрогенів, до якого призводить рання поява менструацій та пізня менопауза і як наслідок - більша кількість менструальних циклів впродовж життя. Вважається, що надлишок естрогенів може сприяти розвитку РМЗ через його природну роль у стимулюванні збільшення клітин молочної залози [12]. Жінки, в яких перша менструація була у віці до 12 років або менопауза після 50 років, та такі, що народили першу дитину у віці після 30 років, мають дещо підвищений ризик захворіти на РМЗ [13]. РМЗ у чоловіків є рідкісним захворюванням у порівнянні з жінками і становить 1 на 100 випадків, відповідно [18]. РМЗ є також дуже рідкісним у віці до 30 років, після чого захворюваність різко зростає з віком [5, 7, 13]. Близько 80% всіх випадків РМЗ припадають на жінок старше 50 років [18]. Також ризик розвитку РМЗ значно зростає, якщо особа успадковує шкідливі мутації у гені *BRCA1* або у гені *BRCA2* та складає від 40 до 80 % [11]. Тому, визначення чинників, що призводять до виникнення РМЗ, має велике значення для проведення профілактичних заходів щодо розвитку даного захворювання.

Однак, малодослідженим залишається факт впливу цих чинників на розвиток РМЗ у *BRCA*-позитивних осіб.

Мета дослідження: визначити фактори ризику РМЗ у *BRCA*-позитивних та *BRCA*-негативних осіб.

Матеріал та методи дослідження

В дослідження включено 425 жінок, 146 з яких були хворі на РМЗ та 279 осіб без даного захворювання. Дані про кожну жінку були занесені до спеціально розроблених карт опитування, і включали інформацію щодо анамнезу життя та захворювання, наявності або відсутності факторів ризику розвитку РМЗ, зокрема, репродуктивних чинників, шкідливих звичок та умов праці, наявності в родоводі випадків злоякісних новоутворень молочної залози та яєчників. Збір інформації проводився шляхом проспективного опитування пробанда або шляхом телефонного опитування пробанда або членів його родини та ретроспективно з історій хвороб, амбулаторних карт пацієнтів. Для кожної пацієнтки складали родовід, виходячи із даних о 3-4 поколіннях, включаючи відомості про батьків, дітей, сибсів та прабабків. Складання родоводу супроводжувалося коротким записом про кожного члена сімейства з вказанням віку на момент дослідження або віку смерті та її причину, акцентуючи увагу на членах родини з онкологічною патологією, особливо з РМЗ та раком яєчників (РЯ) із зазначенням віку під час встановлення діагнозу. Пацієнти були відібрані для дослідження відповідно до принципів Гельсінської декларації після затвердження дослідження Комітетом з етики ННЦРМ НАМНУ.

Геномна ДНК екстрагувалась із зразків периферичної крові з використанням набору Nucleospin DNA Mini-Kit (Duren, Німеччина) та з фіксованих формаліном і залитих парафіном зразків тканини пухлини з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Micro Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина) відповідно до інструкцій виробників. Були використані умови ампліфікації ДНК і послідовність праймерів для ідентифікації мутацій 5382insC і 185delAG гену *BRCA1*, 6174delT гену *BRCA2*, опубліковані Chan зі співавторами [17]. Ампліфікацію ДНК здійснювали за допомогою термоциклера Gene-Amp PCR 2400 (Applied Biosystems, США) та реагентів GoTaq Green PCR Master Mix (Promega, США). Продукти полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для візуалізації розділяли відповідно молекулярній вазі за допомогою електрофорезу у 2,5% агарозному гелі з забарвленням бромистим етидієм.

Параметричні показники порівнювали за допомогою t-тесту в двобічному варіанті. Непараметричні дані оцінювали з використанням точного тесту Фішера в двобічному варіанті. Статистичні розрахунки виконували за допомогою програмного пакету Statistica 5,5 (StatSoft, США). Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

Отримані результати та їх обговорення

Мутації гена *BRCA1* виявлено у 10 зі 141 (7,1%) успішно ампліфікованих випадків: у 9 хворих ідентифіковано мутацію 5382insC, в 1 - 185delAG. Серед осіб без РМЗ виявлено 3 з 279 (1,1%) мутації гена *BRCA1*, усі представлені алельним варіантом 5382insC. Мутація 5382insC гена *BRCA1* домінує серед інших досліджуваних мутацій ($p=0,00001$), натомість алельний варіант 6174delT гена *BRCA2* не виявлено у жодної пацієнтки. Загалом, наявність алелі, яка свідчить про мутацію, визначено в 3,2% (13 із 420) успішно ампліфікованих випадків, причому більшість з них приходить на жінок, хворих на РМЗ. Порівнюючи когорти жінок з РМЗ та без пухлин молочної залози, виявлено значущу різницю по частоті патогенних алелей ($p=0,001$). В Україні спадкові мутації *BRCA1* та *BRCA2*, за даними різних дослідників, зустрічаються з частотою від 3,8% до 11,4% серед жінок з РМЗ [1, 2, 8, 10]. Досліджень щодо визначення частот мутацій у осіб без РМЗ в Україні не проводилося. В Польщі серед обстежених здорових осіб виявлено 0,17%, проте вибірка була значно більшою - понад 16 тис. осіб [15].

Серед чинників ризику РМЗ були досліджені наступні: наявність або відсутність мутації *BRCA*, репродуктивні - ранній вік менархе, пізній вік народження першої дитини, велика кількість абортів, мала кількість пологів, вигодовування першої дитини менше 3 місяців; обтяженість родоводів щодо РМЗ та/або РЯ, паління, вік на момент маніфестації захворювання у осіб з РМЗ.

Частотний аналіз виявив більшу кількість *BRCA*-позитивних хворих на РМЗ з маніфестацією захворювання у віці до 50 років ($p=0,03$) в порівнянні з хворими без мутацій (табл. 1), що співставно з дослідженнями інших дослідників [6]. Це підтверджує, що саме молодий вік є характерним для спадкового раку.

Роль репродуктивних факторів ризику, зокрема, ранній вік менархе, пізній вік народження першої дитини, кількість абортів більше 2, кількість пологів менше 2, вигодовування першої дитини менше 3 місяців не підтверджена у хворих з наявністю та відсутністю мутацій ($p>0,05$). Під час проведення аналізу ролі обтяженості сімейного анамнезу щодо РМЗ та/або РЯ встановлено, що обтяженість родоводів є предиктором розвитку *BRCA*-залежних РМЗ ($p=0,0001$). Після аналізу анамнезу хворих щодо паління, виявлена чітка залежність до предикції у когорті *BRCA*-залежних осіб з РМЗ.

У пацієнтів без РМЗ визначено частотне превалювання відносно обтяженості родоводів щодо РМЗ та/або РЯ у *BRCA*-позитивних ін-

дивідів в порівнянні з *BRCA*-негативними ($p<0,00001$). Предиктивної цінності інших досліджуваних факторів ризику РМЗ у носіїв мутацій *BRCA* серед пацієнтів без РМЗ не визначено (табл. 1).

Таблиця 1

Фактори ризику РМЗ у *BRCA*-позитивних та *BRCA*-негативних осіб

Ознака	Хворі на РМЗ, n (%)			Особі без РМЗ, n (%)		
	BRCA-	BRCA+	p	BRCA-	BRCA+	p
Маніфестація РМЗ у віці ≤ 50 років	74 зі 136 (54,4)	9 з 10 (90,0)	0,03	-	-	-
Менархе у віці < 12 років	12 зі 120 (10)	0 з 10	0,29	7 з 274 (2,5)	0 з 3	0,78
Перші пологи у віці > 30 років	9 зі 112 (7,4)	1 з 9 (11,1)	0,69	11 з 248 (4,2)	0 з 3	0,71
Кількість абортів > 2	36 зі 106 (34,0)	4 з 10 (40,0)	0,70	96 з 276 (34,8)	2 з 3 (66,7)	0,25
Кількість пологів < 2 або їх відсутність	43 зі 128 (33,6)	4 з 10 (40,0)	0,68	104 з 276 (37,7)	0 з 3	0,18
Вигодовування першої дитини < 3 міс.	35 зі 121 (28,9)	2 з 9 (22,2)	0,67	51 з 271 (18,8)	0 з 3	0,40
Обтяженість родоводу щодо РМЗ та/або РЯ	28 зі 127 (22,0)	8 з 10 (80,0)	0,0001	3 з 375 (1,1)	2 з 3 (66,7)	$< 0,0001$
Паління	10 зі 129 (7,7)	3 з 10 (30,0)	0,02	22 з 276 (8,0)	0 з 3	0,61

При аналізі факторів ризику серед *BRCA*-негативних осіб з РМЗ та без нього спостерігається предикція щодо раннього віку менархе у осіб з РМЗ ($p=0,001$). Вигодовування першої дитини менше 3 місяців є предиктором розвитку РМЗ у групі хворих з негативним статусом генів *BRCA* ($p=0,02$). Також визначено частотне превалювання у пацієнтів з *BRCA*-негативним статусом відносно обтяженості родоводів щодо РМЗ та/або РЯ у хворих на РМЗ індивідів у порівнянні з пацієнтами без РМЗ ($p<0,00001$). Роль досліджуваних факторів ризику щодо розвитку *BRCA*-залежного РМЗ не підтверджена для хворих у порівнянні з пацієнтами без РМЗ з мутаційним статусом ($p>0,05$), що може бути пов'язано з недостатньою кількістю осіб з мутаціями *BRCA*. В дослідженні Н. В. Бородай зі співавторами в групі хворих зі спадковим РМЗ виявлено меншу кількість осіб з репродуктивними факторами ризику щодо РМЗ, зокрема, раннє менархе, народження першої дитини після 30 років, велика кількість абортів, порівняно зі спорадичним РМЗ [9].

Для визначення ролі вкладу репродуктивних та інших чинників ризику у розвиток РМЗ ці показники були порівняні і у загальній групі пацієнтів (BRCA-позитивних та BRCA-негативних) з та без РМЗ (табл. 2).

Таблиця 2

Фактори ризику РМЗ у групі хворих на РМЗ та осіб без РМЗ

Ознака	Хворі на РМЗ, n (%)	Особі без РМЗ, n (%)	p
Менархе у віці < 12 років	12 зі 130 (9,2)	7 з 277 (2,5)	0,003
Перші пологи у віці > 30 років	11 зі 130 (8,5)	11 з 251 (4,4)	0,08
Кількість абортів > 2	40 зі 140 (28,6)	98 з 279 (35,1)	0,18
Кількість пологів < 2 або їх відсутність	47 зі 138 (34,1)	104 з 279 (37,3)	0,52
Вигодовування першої дитини < 3 міс.	37 зі 130 (28,5)	5 з 274 (1,8)	0,02
Обтяженість родоводу щодо РМЗ та/або РЯ	36 зі 137 (26,3)	5 з 279 (1,8)	<0,00001
Паління	14 зі 133 (10,5)	22 з 257 (8,6)	0,37
Наявність мутації BRCA	10 зі 141 (7,1)	3 з 279 (1,1)	0,0008

Встановлено, що зустрічальність менархе у віці до 12 років вище у групі хворих в порівнянні з пацієнтами без РМЗ ($p=0,003$). У когорті хворих на РМЗ осіб спостерігається тенденція до розповсюдженості пізнього народження першої дитини ($p=0,08$) на відміну від групи осіб без РМЗ. Під час проведення аналізу ролі вигодовування першої дитини, було встановлено, що годування груддю менше 3 місяців є предиктором розвитку РМЗ у групі осіб з РМЗ ($p=0,002$). Дія цих ендегенних факторів ризику РМЗ доказана в роботах інших дослідників [3, 4, 9, 13, 16]. При аналізі ролі обтяженості сімейного анамнезу щодо РМЗ та/або РЯ встановлено, що обтяженість родоводів є предиктором розвитку РМЗ у когорті хворих ($p<0,00001$) [13, 16]. В групах осіб з наявністю пухлин в молочній залозі знайдено предикативну цінність позитивного мутаційного статусу BRCA щодо розвитку РМЗ в порівнянні з пацієнтами без РМЗ ($p=0,0008$).

Висновки

1. Провідними факторами ризику BRCA-позитивного РМЗ є вік до 50 років та обтяженість сімейного анамнезу щодо РМЗ та/або РЯ.

2. Серед BRCA-негативних пацієнтів значно частіше зустрічаються репродуктивні чинники розвитку РМЗ, а саме раннє менархе, грудне вигодовування менше 3 місяців.

Література

1. Аналіз мутацій у генах BRCA1/2 у хворих на сімейний/спадковий рак молочної залози, які проживають у Львівській області (Україна) / Н.І. Кіцера, Я.В. Шпарик, Б.Т. Білинський [та ін.] // Онкологія. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 44-49.
2. Аналіз частоти найбільш поширених мутацій генів BRCA1 та BRCA2 у жінок, які приймали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / Л.А. Рибченко, Г.М. Бичкова, Г.В. Скибан [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: зб.наук.пр. – Київ, 2012. – Вип. 17. – С. 267-273.
3. Дыхно Ю.А. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин республики Хакасия / Ю.А. Дыхно, О.Н. Черненко // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 54, № 6. – С. 47-51.
4. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска / Л.Ф. Писарева, А.П. Бояркина, Е.В. Панферова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 53, №5. – С. 12-17.
5. Лихолат Т. Залежність процесів метастазування від рецепторного профілю та віку хворих на рак молочної залози / Т. Лихолат // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Випуск 59. – С. 242-247.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: автореф. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.14. «Онкология» / Л.Н. Любченко. – Москва, 2009. – 50 с.
7. Рак в Україні, 2010-2011 / Під редакцією І.Б. Щепотіна [Електронний ресурс] // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – 2010. – № 11. – Режим доступу: <http://users.iptelecom.net.ua/~ucr/>
8. Расі Хоссейн. Молекулярно-генетичні маркери раку молочної залози у осіб різних вікових груп : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / Расі Хоссейн. – Київ, 2008. – 20 с.
9. Спадковий рак молочної залози: клінічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості / Н.В. Бородай, І.О. Дацюк, Л.Н. Лук'янова [та ін.] // Онкологія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 105-109.
10. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA1/2 mutations / L.M. Zakhartseva, N.G. Gorovenko, S.V. Podolskaya [et al.] // Exp. Oncol. – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 174-178.
11. Chen S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 1329-1333.
12. Clemons M. Estrogen and the risk of Breast cancer / M. Clemons, P.Goss // The New England journal of medicine. – 2001 – Vol. 344. – P.276-285
13. Kluttig A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology / A. Kluttig, A. Schmidt-Pokrzywniak // Breast Care (Basel). – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 82-87.

14. Laycock K.M. A critique of the breast cancer prevention and risk assessment clinic / K.M. Laycock // BCMJ. – 2009. – Vol. 54, № 8. – P. 414–416.

15. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population / I. Brozek, C. Cybulska, M. Ratajska [et al.] // J. Appl. Genet. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 325–330.

16. Risk Factors for breast cancer for women age 40 to 49: a systematic review and meta-analysis / H.D. Nelson, B. Zakher, A. Cantor [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 156, № 9. – P. 635–648.

17. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR / P.C Chan, B.Y Wong, H. Ozcelik [et al.] // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45, № 8. – P. 1285–1287.

18. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006 / C. Smigal, A. Jemal, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2006. – Vol. 56. – P. 168–183.

Резюме

Рибченко Л.А. Фактори ризику раку молочної залози у BRCA-позитивних та BRCA-негативних осіб.

Проаналізовані основні фактори ризику розвитку раку молочної залози у BRCA-позитивних та BRCA-негативних осіб. Встановлено, провідними факторами ризику BRCA-позитивного РМЗ є вік до 50 років та обтяженість сімейного анамнезу щодо РМЗ та/або РЯ. Серед BRCA-негативних пацієнтів значно частіше зустрічаються репродуктивні чинники розвитку РМЗ, а саме раннє менархе, грудне вигодовування менше 3 місяців.

Ключові слова: рак молочної залози, фактори ризику, мутації BRCA.

Резюме

Рыбченко Л.А. Факторы риска рака молочной железы у BRCA-положительных и BRCA-отрицательных лиц.

Проанализированы основные факторы риска развития рака молочной железы у BRCA-положительных и BRCA-отрицательных лиц. Установлено, ведущими факторами риска BRCA-положительного РМЖ является возраст до 50 лет и отягощенность семейного анамнеза относительно РМЖ и / или РЯ. Среди BRCA-отрицательных пациентов значительно чаще встречаются репродуктивные факторы развития РМЖ - раннее менархе, грудное вскармливание менее 3 месяцев.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, мутации BRCA.

Summary

Rybchenko L.A. Risk factors of breast cancer for BRCA- positive and BRCA- negative individuals.

The basic risk factors of breast cancer in BRCA- positive and BRCA- negative individuals are analyzed. Established that age before 50 years and family history of breast cancer and / or ovarian cancer are principal risk factors for BRCA- positive breast cancer. Reproductive factors of breast cancer are much more common among BRCA- negative patients (earlier menarche, breastfeeding less than 3 months).

Keywords: breast cancer, risk factors, BRCA mutations.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.А. Пілінська

УДК 616-056.7-02:616.248-053.2

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ОКРЕМИХ ПАРЦІАЛЬНИХ РОЗМІРІВ І ТОВЩИНИ ШКІРНО-ЖИРОВИХ СКЛАДОК ТІЛА ДІВЧАТОК 7-11 РОКІВ З ВЕГЕТАТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

О.М. Сазонова

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вступ

Вегетативна дисфункція серцево-судинної системи (ВСД) - одне з найбільш розповсюджених донозологічних станів, який реєструється серед людей різних вікових та статевих груп і яке розглядається в сучасному суспільстві не лише, як значна медична, але й як соціально значима проблема, що визначає частоту серцево-судинних захворювань у старших вікових групах. У переважній кількості випадків ВСД проявляється в дитячому віці та, незважаючи на значні досягнення у розумінні патогенезу, морфо-функціональні аспекти ВСД залишаються неузгодженими та невирішеними [14], що вимагає розробки нових діагностичних способів [3, 8, 9]. Згідно відомих досліджень, отримання максимально повної інформації про зв'язок різних конституційних ознак з виникненням мультифакторіальних захворювань є одним із підходів для реалізації феногенетичного аналізу. Однак, для встановлення конституційних критеріїв цих захворювань необхідно чітко провести межу між нормою та патологією, для чого потрібно накопичення фактичних даних про здорову людину [4, 5]. У фаховій літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, що присвячені вивченню взаємозв'язків ЕхоКГ параметрів з особливостями будови тіла здорових людей та побудові на їх основі регресійних моделей нормативних сонографічних параметрів серцево-судинної системи (ССС) [3, 5]. В [10] наведені доказові дані щодо кореляційних взаємозв'язків окремих інструментальних та функціональних параметрів з антропометричними показниками. Методи оцінки компонентного складу маси тіла з позицій класичної анатомії останніми роками отримали нового імпульсу: розроблено способи оцінки м'язової [8], кісткової