

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЯИЧНИКОВ (РЯ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

В.В. Ряженев^{1,2}, С.Г. Горохова^{2,3}, К.И. Жордания⁴, Ю.Г. Паяниди⁴

¹ Кафедра фармацевтической технологии и фармакологии
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

² Центр стратегических исследований в здравоохранении, Москва

³ Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва

⁴ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Цель исследования. Проанализировать показатели распространенности и заболеваемости раком яичников с учетом данных генотипирования по BRCA1/2-статусу в российской популяции женщин, построить клинко-статистическую модель, позволяющую спрогнозировать частоту встречаемости наследственного РЯ с учетом стадии заболевания. Определить потребность во внедрении скрининговых программ, способствующих выявлению гипотетических пациенток (родственниц больных РЯ I–II степени родства), которых следует отнести к группе риска по возникновению РЯ и которые подлежат обязательному тестированию.

Материалы и методы. Проведен информационный поиск данных распространенности и заболеваемости РЯ в РФ, в том числе пациенток с мутациями в генах BRCA1/2, клинических рекомендаций, относящихся к течению и исходам данного заболевания в разных клинических группах больных.

Результаты. С учетом введенных в модель вероятностей было установлено, что если число вновь выявленных больных РЯ и мутацией в генах BRCA1/2 на ранней стадии может составить от 326 до 486 человек, то с распространенным — от 1197 до 1437 человек. Если рассмотреть всю популяцию с установленным диагнозом РЯ, состоящую на учете в онкологических учреждениях РФ, то количество пациентов с мутацией BRCA1/2 составляет в настоящий момент времени от 13 206 до 14 329 человек. Исходя из экспертных оценок, 1683–1762 родственников пациенток будут определены как носители мутаций в генах BRCA1/2, а у 673–705 в течение жизни разовьется РЯ (риск развития данного подтипа РЯ — 0,4). Выживаемость в группе «тестирования» в 2,4 раза выше в сравнении с группой, где тестирование родственников не проводится.

Выводы. Тестирование на мутацию генов BRCA1/2 целесообразно проводить всем больным РЯ независимо от семейного анамнеза, что обусловлено как клиническими, так и клинко-экономическими показателями. Выявление подгруппы пациенток с BRCA1/2 ассоциированным раком, родственников — носителей мутаций BRCA1/2 позволит избежать значительной нагрузки на государственный бюджет в сфере социального обслуживания, а также бюджеты здравоохранения различных уровней в связи с оптимизацией существующих схем лечения.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, мутации BRCA1/2, заболеваемость.

PROGNOSIS OF THE INCIDENCE RATES OF OVARIAN CANCER WITH BRCA1/2 GENE MUTATIONS

V.V. Ryazhenov^{1,2}, S.G. Gorokhova^{2,3}, K.I. Zhordania⁴, Yu.G. Payanidi⁴

¹ The Chair of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of the Higher Professional Education «The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² The Center for Strategic Research in Healthcare, Moscow

³ Clinical Research Center of the Open Joint Stock Company (OJSC) «Russian Railways», Moscow

⁴ Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study: To analyze the prevalence and incidence rates of ovarian cancer taking into account the data of genotyping for BRCA1/2-status in the Russian female population, to construct a clinical-statistical model, which would

allow to predict the prevalence rate of hereditary ovarian cancer considering the stage of the disease. Also the objective is to identify the demand in the introduction of screening programmes, which would contribute to detect hypothetical patients (first-second degree relatives of ovarian cancer patients), who are considered to be at risk of developing ovarian cancer and are subject to undergo mandatory testing.

Materials and Methods: An information retrieval search of the data regarding the prevalence and incidence of ovarian cancer in the Russian Federation, including patients with *BRCA1/2* gene mutations, of clinical recommendations relating to the course and outcomes of the disease in different clinical groups of patients was conducted.

Results: Considering the probabilities introduced into the model it was established that if the number of newly detected patients with ovarian cancer and *BRCA1/2* gene mutations at an early stage may make up from 326 to 486 people, then with advanced cancer — from 1197 to 1437 people. If we consider the whole population of patients with a proven diagnosis of ovarian cancer who are registered at the cancer centers and institutes of the Russian Federation, the number of patients with *BRCA1/2* gene mutation at present is from 13 206 to 14 329 people. An expert-based evaluation demonstrates that 1683–1762 relatives of patients will be identified as *BRCA1/2* gene mutation carriers, and 673–705 individuals will develop ovarian cancer in the lifetime (the risk of the development of this subtype of ovarian cancer is 0,4). The survival rate in a «test group» is 2,4 times higher compared to the group of relatives who haven't been tested.

Conclusions: It is feasible to perform the testing on *BRCA1/2* gene mutation in all ovarian cancer patients regardless of family medical history that is stipulated by both clinical and clinical-economic indicators. The identification of a sub-group of patients with *BRCA1/2* — associated cancer, relatives — who are the carriers of *BRCA* mutations will provide an opportunity to avoid a burden on state budget in social service sector, as well as on the budgets of healthcare sector of different levels in connection with the optimization of existing treatment regimens.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA1/2* gene mutations, morbidity.

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом опухоли половых органов составляют 18,3% всех злокачественных новообразований у женщин. В 2014 г. в РФ РЯ был выявлен у 13 664 женщин, занимая восьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (4,4%) и третье — среди гинекологических опухолей (после рака тела и шейки матки) [1]. Несмотря на то что ежегодный рост заболеваемости незначителен и составляет менее 1% в год, обращает на себя внимание выживаемость в данной популяции пациентов. На первом году после установления диагноза смертность составляет 23%, показатель ежегодной летальности — 6,3% [2].

Данный факт, вероятно, связан со сложностями при определении распространенности злокачественного процесса, особенно при т.н. «ранних» стадиях. Данные различных авторов демонстрируют, что даже у больных I–II стадиями РЯ (которые с точки зрения клинической фармакологии можно расценивать как ранние стадии) при детальном исследовании диагностируются метастазы в забрюшинных лимфоузлах различных локализаций более чем в 30% случаев. Исходя из этого, разработанные и неоднократно модифицированные классифика-

ции FIGO и TNM, вероятно, остаются достаточно условными [3].

Считается общепризнанным, что значительное количество злокачественных опухолей яичника являются наследственными. Доказано, что инактивирующие мутации в генах *BRCA1/2* приводят к развитию РЯ с вероятностью до 60% в течение жизни женщины [4]. Наследственные опухолевые синдромы РЯ стали предметом для интенсивных исследований в начале 1990-х гг. В 1990 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием — *BRCA1* (BRest CAncer1) [5], а четырьмя годами позже — второй ген, *BRCA2* [6]. *BRCA1* и *BRCA2* кодируют непохожие друг на друга белки, в то же время оба продукта этих генов играют ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности, в процессах репарации ДНК [7].

Учитывая достаточно высокую распространенность¹ мутации генов *BRCA1/2* у больных РЯ, необходимо соотносить требуемые (ожидаемые) объемы финансовых ресурсов на оказание специализированной онкологической медицинской помощи с числом больных с указанной генной

¹ Показатель распространенности заболевания (*prevalence*) — это количество индивидов в группе или популяции, имеющих определенное заболевание или состояние в искомый период времени. Может быть отображен как в абсолютных, так и относительных величинах.



Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в 2014 г. [1]

мутацией. Таким образом, становится важным прогнозирование показателей заболеваемости² РЯ как в общей популяции, так и в целевой группе пациенток с мутацией в гене *BRCA1/2*.

Цель исследования: проанализировать показатели распространенности и заболеваемости РЯ с учетом данных генотипирования по *BRCA1/2*-статусу в российской популяции женщин, построить клинико-статистическую модель, позволяющую спрогнозировать частоту встречаемости наследственного РЯ с учетом стадии заболевания. Определить потребность во внедрении скрининговых программ, способствующих выявлению гипотетических пациенток (родственниц больных РЯ I–II степени родства), которых следует отнести к группе риска по возникновению РЯ и которые подлежат обязательному тестированию.

Методы исследования. На начальном этапе был проведен информационный поиск данных распространенности и заболеваемости РЯ в РФ, в том числе пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*, клинических рекомендаций, относящихся к течению и исходам данного заболевания в разных клинических группах больных.

² Показатель заболеваемости (incidence rate) — это количество вновь выявленных индивидов с определенным заболеванием или состоянием в группе или популяции в искомый период времени. Может быть отображен как в абсолютных, так и относительных величинах.

Популяционные группы. В анализ включали взрослое население РФ в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом РЯ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы в зависимости от стадии РЯ (I–II, III, IV).

Информационный поиск включал анализ клинико-статистических показателей заболеваемости и распространенности РЯ с учетом статуса *BRCA1/2*.

Разработку клинико-статистической модели проводили на основе методики моделирования кинетики потока пациентов (patients flow). Вероятности событий устанавливали по данным клинических и эпидемиологических исследований, международных рекомендаций, экспертных оценок и др. Учитывали, что вероятность распространенности мутации генов *BRCA1/2* у больных РЯ при ранних стадиях заболевания составляет 10%, при распространенных — 15% [8, 9].

Результаты. На первом этапе были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и смертности в группе пациенток с РЯ за период с 2004 по 2014 гг.

Число вновь выявленных больных РЯ в период с 2004 по 2014 гг. увеличилось с 12 082 до 13 634 [1]. Определено, что ежегодный прирост показателя заболеваемости составлял

0,86%, однако, в последние три года (с 2012 по 2014 гг.) выявление пациенток с указанными злокачественными новообразованиями находится на уровне 12 900–13 100 и не имеет тенденций к значительному росту. В то же время распространенность увеличивается на 3,58% в год. При этом у 60,9% пациенток с впервые выявленным РЯ диагностируются III и IV стадии заболевания. Как уже говорилось выше, одногодичная летальность на первом году после установления диагноза составляет 23%, общая летальность достигает 6,3% [2].

Если принять прирост по показателю распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным и равным 3,58% в год, то количество пациенток с РЯ, состоящих на учете в онкологических учреждениях, составит: в 2016 г. — 110 307 человек, а к 2019 году — 122 583 человек. В то время как показатель распространенности растет значительными темпами, прогнозируемая заболеваемость в 2016 г. не превысит 13 100 человек. Существенных изменений данного показателя не стоит ожидать и к 2019 году. (табл. 1–5).

Клинико-статистический анализ заболеваемости и распространенности РЯ с учетом мутации в генах BRCA1/2. Следующим

этапом исследования стало прогнозирование числа пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы с мутацией в генах BRCA1/2. На основании данных о распространенности РЯ, а также частоте возникновения вышеуказанных мутаций в рассматриваемой популяции нами был рассчитан прогноз числа пациенток как с ранним, так и с распространенным РЯ и мутацией в генах BRCA1/2 до 2019 г. Так, с учетом введенных в модель вероятностей было установлено, что если число вновь выявленных больных РЯ и мутацией в генах BRCA1/2 на ранней стадии может составить от 326 до 486 человек, то с распространенным — от 1197 до 1437 человек. Если рассмотреть всю популяцию с установленным диагнозом РЯ, состоящую на учете в онкологических учреждениях РФ, то количество пациенток с мутацией BRCA1/2 составляет в настоящий момент от 13 206 до 14 329 человек. (табл. 3, 5).

Потребность в проведении тестирования на мутацию в генах BRCA1/2 у родственников больных РЯ с мутацией генов BRCA1/2. При определении количества гипотетических пациенток, нуждающихся в проведении BRCA1/2-тестирования, предполагали наличие в семье

Таблица 1

Динамика показателей распространенности и заболеваемости населения РФ раком яичника

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Распр. (чел.)	80908	83827	86319	89505	92200	94304	97476	102814	106494	110307	114256	118346	122583
Забол. (чел.)	12609	12761	12843	13093	12960	12935	13262	13634	12900/ 13100	12900/ 13100	12900/ 13100	12900/ 13100	12900/ 13100

Таблица 2

Прогноз числа вновь выявленных пациенток с РЯ с учетом стадийности заболевания (в % и абсолютных значениях)

I	II	III	IV
24,9%	12,2%	40,4%	20,5%
3262	1598	5292	2686

Таблица 3

Показатели заболеваемости пациенток с РЯ и мутациями в генах BRCA1/2

	Ранний BRCAm	Ранний без BRCAm	Распр. BRCAm	Распр. без BRCAm
Вар. 1 (чел.)	486	4374	1197	6782
Вар. 2 (чел.)	326	2936	1436	8140

трех родственниц I–II степени родства. Заложена в модель вероятность развития *BRCA1/2*-ассоциированного РЯ (с учетом текущей продолжительности жизни в женской популяции 76,5 лет) — составляет 0,4, причем вероятность коррелирует с возрастом потенциальных пациенток (табл. 8, 9). Следует учитывать, что вероятность наследования мутации в гене *BRCA1/2* составляет 0,5.

Так, если число вновь выявленных больных РЯ и мутацией в генах *BRCA1/2* на ранней стадии составит от 326 до 486 человек, а при распространенных — от 1197 до 1437 человек (идеальная модель — тестирование всех больных), то количество потенциальных пациенток (родственников I–II степени родства), нуждающихся в проведении соответствующего тестирования, будет находиться в диапазоне от 3365 до 3525. Исходя из экспертных оценок, 1683–1762 из них будут определены как носители мутаций в генах *BRCA1/2*, а у 673–705 в течение жизни разовьется РЯ (риск развития данного подтипа РЯ — 0,4). Таким образом, тотальное тестирование всех больных РЯ и членов семьи I–II степени родства позволит выявить значительное количество «потенциальных» пациенток.

Демографические характеристики пациенток с РЯ и мутацией в генах *BRCA1/2*. Обоснование скрининговых программ с целью выявления мутации в генах *BRCA1/2* у родственниц (I–II степени родства) пациенток с РЯ. Определено, что средний возраст пациенток с *BRCA1/2* ассоциированным РЯ составляет 52 года, что ниже пенсионного возраста для женского населения в РФ (Закон № 166-ФЗ от 15.12.2001 «О государственном пенсионном обеспечении»). При рассмотрении возрастных параметров не обнаружено отличий от основной популяции больных РЯ. В то же время выявлены различия в распределении по стадиям заболевания: 67% *BRCA1/2*-негативных и 81% *BRCA1/2*-позитивных пациенток имеют III–IV стадии заболевания (табл. 10). Более высокий уровень распространенности злокачественного процесса у пациенток с мутацией в гене *BRCA1/2* является результатом недостаточной эффективности существующих скрининговых программ, поскольку определение мутации генов *BRCA1/2* у родственниц пациенток с уже установленным диагнозом позволит увеличить выявление пациенток на ранних (I–II) стадиях. С целью определения вероятного влияния программ (процедур) тестирования на клинические

Таблица 4

Прогноз распространенности РЯ с учетом стадийности заболевания (в % и абсолютных значениях)

I	II	III	IV
24,9%	12,2%	40,4%	20,5%
26517	12992	43024	21831

Таблица 5

Показатели распространенности РЯ с мутациями в гене *BRCA1/2*

	Ранний <i>BRCAm</i>	Ранний без <i>BRCAm</i>	Распр. <i>BRCAm</i>	Распр. без <i>BRCAm</i>
Вар. 1 (чел.)	3814	34 330	9392	53 222
Вар. 2 (чел.)	2652	23 866	11 677	66 171

Таблица 6

Возрастная структура пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ

Возраст	<i>BRCA</i> -ассоциированный (%)	Без мутаций <i>BRCA</i> (%)
Менее 40	11	11
41–50	31	31
51–60	30	31
61 и старше	29	27

исходы в рассматриваемой популяции пациенток нами была построена дополнительная клинико-статистическая модель.

Рассматривали 2 стратегии: 1-я — отсутствие тестирования родственниц (I–II степени родства) больных РЯ, 2-я — обязательное тестирование родственниц (I–II степени родства) больных РЯ. Предполагали, что все тестируемые пациентки на момент проведения теста не имеют злокачественного новообразования. При выявлении мутации в генах *BRCA1/2* (в предыдущие периоды), потенциальные пациентки проходят скрининг на РЯ 1 раз в 6 месяцев, в связи, с чем заболевание диагностируется на I стадии. В группе родственниц вероятность развития РЯ в рамках построенной модели составила 0,4. Число пациенток с установленным диагнозом РЯ и мутацией в гене *BRCA1/2* составило 100 человек (данное количество пациенток является гипотетическим, выбранным для удобства расчетов). Таким образом, 200 родственниц (I–II степени родства) прошли тестирование на мутацию в генах *BRCA1/2* в предыдущих периодах в рамках 2-й стратегии. Учитывали, что процедура тестирования на статус *BRCA1/2* является рутинной практикой, продолжительное время применяемой в специализированных учреждениях РФ, оказывающих онкологическую помощь населению.

Таблица 7

Показатели 5-летней выживаемости больных РЯ и мутациями в генах *BRCA1/2* с учетом стадийности заболевания

Стадия заболевания	Показатель 5-ти летней выживаемости
I	90%
IA	94%
IB	92%
IC	85%
II	70%
IIA	78%
IIB	73%
III	39%
IIIA	59%
IIIB	52%
IIIC	39%
IV	17%

Определено, что из 200 родственниц (I–II степени родства) в обеих рассматриваемых группах 100 будут носительницами мутации в генах *BRCA1/2*, а 40 из них будет поставлен диагноз РЯ. Однако при моделировании наблюдаются значительные отличия как в стадийности заболевания на момент постановки

Таблица 8

Риск развития РЯ у носительниц мутации в гене *BRCA1*

Возраст	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Риск (%) РЯ	0	1	2	4	8	15	20	27	33	38	43	48

Таблица 9

Риск развития РЯ у носительниц мутации в гене *BRCA2*

Возраст	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Риск (%) РЯ		0	0	0	0	1	3	5	7	9	11	12

Таблица 10

Распределение пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ и РЯ без мутаций *BRCA* по стадиям заболевания

Стадия	<i>BRCA</i> -негативный (%)	<i>BRCA</i> -положительный (%)
I	18	6
II	15	13
III–IV	67	81

диагноза, так и в выживаемости пациенток. В первой группе на момент постановки диагноза у 2,4 пациенток будет установлена I стадия заболевания, у 5,2 — II, у 32,4 — IV (табл. 10). Во второй группе все пациенты в соответствии с заложенными в модель вероятностями будут диагностированы на самой ранней (I стадии) болезни. Далее определяли показатель «5-летней выживаемости» (табл. 7): в первой группе через 5 лет будут живы 14,8 пациентов, во второй — 36. Таким образом, выживаемость в группе «тестирования» в 2,4 раза выше в сравнении с первой.

Обсуждение результатов. Таким образом, тестирование на мутацию генов *BRCA1/2* целесообразно проводить всем женщинам с диагностированным РЯ независимо от семейного анамнеза, что обусловлено как клиническими, так и клинико-экономическими показателями. Средний возраст пациенток с *BRCA1/2* ассоциированным РЯ составляет 52 года, а 41% рассматриваемой популяции моложе 50 лет, т.е. большинство пациенток являются лицами трудоспособного возраста, что говорит и о социальном-экономическом значении проводимого тестирования для государства [10]. Таким образом, проведение тестирования всех вновь выявленных больных РЯ на мутацию в генах

BRCA1/2 должно стать обязательной процедурой. Следующим важным этапом стоит считать инициирование скрининговых программ для родственниц (I–II степени родства) пациенток с уже установленным положительным *BRCA1/2* статусом. Последовательность указанных процедур позволит оптимизировать назначаемые схемы лечения, снизить показатели смертности, выявлять предрасположенность родственниц больных РЯ к развитию злокачественных образований репродуктивной системы, таким образом, имея возможность выявления заболевания на ранних стадиях.

Следует учитывать, что у 60,9% пациенток с впервые выявленным РЯ диагностируются III и IV стадии заболевания, что влечет за собой выраженное ограничение жизнедеятельности (II группа инвалидности) и резко выраженное ограничение жизнедеятельности (I группа инвалидности), когда пациентка нуждается в постоянном постороннем уходе. Выявление подгруппы пациенток с *BRCA1/2* ассоциированным раком, родственников — носителей мутаций *BRCA* позволит избежать значительной нагрузки на государственный бюджет в сфере социального обслуживания, а также бюджеты здравоохранения различных уровней в связи с оптимизацией существующих схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015.
3. *Жордания К.И.* Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников // Регулярные выпуски «РМЖ» № 24. — 2002. — С. 1095.
4. Breast Cancer Linkage Consortium. Carrier risks in *BRCA1/22* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999. 91: 1310–1316;
5. *Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E.* et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250 (4988): 1684–9;
6. *Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., Quirk Y.* et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA1/22*, to chromosome 13q12–13. *Science* 265 (5181): 2088–90;
7. *Yoshida K., Miki Y.* Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004 Nov; 95(11):866–71;
8. *Pal T., Permuth-Wey J., Betts,* et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer.* 2005;104(12):2807–2816;
9. *Любченко Л.Н.* Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика // Автореферат дисс. док. мед.наук. — М., 2009. — 50 с.
10. *Городнова Т.В.* Оценка эффективности платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у больных распространенным раком яичников носительниц мутаций в гене *BRCA1/21/2* // Автореферат дисс. на соис. уч. ст. канд. мед. наук. — ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — СПб, 2014 г.