



Оригинальная статья

# Оценка распространенности *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода

Висковатых А.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В России рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин и составляет 21% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей. Данные литературы по распространенности *BRCA*-ассоциированного РМЖ разнородны, что может быть связано с особенностями фреквентистских методов статистического анализа. **Цель** – оценить распространенность *BRCA*-ассоциированного РМЖ и вероятность возникновения спорадического РМЖ у женщин Московского региона с использованием байесовского подхода. **Материал и методы.** По результатам поиска источников в базе данных E-library.ru в период с января 2010 по март 2019 г. отобраны 13 оригинальных исследовательских работ и 8 обзоров литературы, содержащих данные исследований наследственного РМЖ на территории Российской Федерации, Республики Беларусь и Украины. Оценка распространенности мутаций в генах *BRCA*, основанная на применении байесовского

подхода и формулы полной вероятности для несовместных событий, проведена с использованием данных одной работы – молекулярно-генетического тестирования 3826 пациенток с РМЖ Московского региона в возрасте от 22 до 90 лет (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России). Из всех проведенных в России исследований оно содержит наиболее объемную выборку, охватывает практически весь возрастной диапазон, авторами подробно описан дизайн исследования, указаны метод диагностики и спектр анализируемых мутаций. **Результаты.** Распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди женщин Москвы составляет около 0,037%. Общепопуляционная распространенность наиболее часто встречающихся мутаций гена *BRCA1* (мутации 5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGATAA, 4153delA) составляет около 0,05% среди женского населения Москвы и, соответственно, около 0,1% среди всего населения. Вероятность возникновения спорадического РМЖ в женской популяции Москвы без каких-либо генных доминантных мутаций, ассоциированных с РМЖ,

составляет около 1%. **Заключение.** Для анализа распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции больных РМЖ впервые применен байесовский метод. Полученные данные хорошо согласуются с аналогичными показателями по Белгородской области и Сибирскому региону России, Гродненской области Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, наследственный рак молочной железы, *BRCA1*, *BRCA2*, метод Байеса, российская популяция

**Для цитирования:** Висковатых АВ. Оценка распространенности *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):691–701. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-077.

Поступила 09.03.2019; доработана 12.12.2019; принята к публикации 18.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

**Р**ак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. В России в 2017 г. на его долю приходилось 21,1% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований. За последние 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост заболеваемости РМЖ среди женщин составил 33,38%. В структуре смертности женщин от онкологических заболеваний удельный вес РМЖ наибольший и составляет 16,4% (2017) [1].

С момента открытия гена *BRCA1* и соответствующего ему белка наибольшее внимание научного сообщества и клиницистов уделяется наследственному *BRCA*-ассоциированному раку. С одной стороны, он связан с плохим прогнозом для жизни, ранним манифестированием, контралатеральным раком молочной железы и раком яичников, а с другой – ранняя его диагностика и профилактика позволяют

**Висковатых Алексей Васильевич** – канд. физ.-мат. наук, клинический ординатор по специальности «Онкология»<sup>1</sup>  
 ☒ 1117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (900) 301 88 42.  
 E-mail: ostrogvisk@mail.ru

существенно увеличить выживаемость таких пациентов благодаря правильному выбору тактики лечения (вплоть до профилактической мастэктомии и овариэктомии) [2, 3]. В структуре наследственного РМЖ частота *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированного РМЖ, по одним данным, составляет 45 и 35% соответственно [4–6], по другим – варьирует в пределах 25–30% [2, 7]. В целом на долю наследственного рака среди пациенток с РМЖ приходится 5–10% [2, 4, 8, 9]. Однако, по мнению отдельных авторов, этот показатель может достигать 25% [10]. Анализ данных регистра SEER показал, что в США (штаты Калифорния и Джорджия) среди больных РМЖ старше 20 лет распространенность мутаций в гене *BRCA1* составляет 3,2% и *BRCA2* – 3,1% [11]. Исследование, проведенное в Великобритании, включившее 2733 женщины в возрасте от 18 до 40 лет с диагнозом РМЖ, выявило 7,35% пациенток с мутациями в гене *BRCA1* и 5,01% – в гене *BRCA2* [12]. В российской когорте

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

**Таблица 1.** Обзорные статьи по распространенности мутаций в генах *BRCA* в России\*

Исследование	Распространенность мутаций среди женщин с РМЖ, %		Общепопуляционная распространенность мутаций среди женщин, %		Пенетрантность мутаций (кумулятивный риск РМЖ), %	
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Дмитриев В.Н. и соавт. [16]		5–10**		< 1**		80–85**
Имянитов Е.Н. [17]	2–4		0,1		85–90	65–95
Лаптиев С.А. и соавт. [18]		20–50**	0,1		85	86
Любченко Л.Н. и соавт. [2]		30**		0,125–0,1**	57–65	45–49
Пароконная А.А. [19]						56–87**
Портной С.М. и соавт. [3]				2**	80–85	80–95
Семетей К.А., Макимбетов Э.К. [10]	1–7	1–3		0,125–0,1**	50–80	50–85
Семиглазов В.Ф. и соавт. [20]				< 5**		

РМЖ – рак молочной железы

\* В обзорных работах приводятся собственные данные авторов

\*\* Данные относятся к обоим генам

пациенток с РМЖ в возрасте от 20 до 40 лет ( $n=74$ ) герминальные мутации гена *BRCA1* обнаружены в 17,5% случаев [13]. В обзорной статье E.S. Santos и соавт. [14] сообщается, что мутации в генах *BRCA1/2* встречаются в 10% случаев диагностированного РМЖ, при этом большинство таких пациенток имеют отягощенный анамнез по РМЖ. Развитие заболевания может быть связано с различными механизмами, вызывающими дерегуляцию экспрессии данных генов, в том числе с изменениями в некодирующих областях *BRCA*.

Разнородность данных о распространенности РМЖ в целом и наследственных форм в частности оставляет открытым вопрос о методологии оценки эпидемиологических показателей. Вместе с тем знание истинной распространенности заболевания в конкретном регионе имеет значение для ранней диагностики и профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Метод Байеса (1763) уже долгие годы применяется для анализа статистических данных. Он устанавливает правила, по которым происходит преобразование в процессе наблюдения. Идея этого метода заключается в переходе от априорных знаний (точнее, незнаний) к апостериорным с учетом наблюдаемых явлений. В статье [15] подробно рассматриваются преимущества байесовского подхода и проблема фальсификации данных на основе более популярного фреквентистского метода. В настоящей работе мы решили оценить распространенность *BRCA*-ассоциированного РМЖ и вероятность возникновения спорадического РМЖ у женщин Московского региона с использованием байесовского подхода.

## Материал и методы

Материалом настоящей работы послужили данные исследований по определению мутаций в генах *BRCA* на территории Российской Федерации, Беларуси и Украины. На первом этапе был принят поиск источников – статей, опубликованных в базе данных E-library.ru, содержащих результаты таких исследований.

Методика отбора источников исследования

В базе данных E-library.ru автором проведен систематический поиск источников, опубликованных в период с января 2010 по март 2019 г., с использованием следующих ключевых слов: «рак молочной железы»/“breast cancer”, «наследственный рак молочной железы»/“hereditary breast cancer”, “*BRCA1*” и “*BRCA2*”, «генетическое исследование при раке молочной железы»/“genetic research in breast cancer”, «распространенность *BRCA* рака молочной железы»/“prevalence of *BRCA* breast cancer”, «метод Байеса»/“Bayes method”. Для анализа отобраны 8 обзоров литературы с данными собственных исследований авторов (табл. 1) и 13 статей с результатами оригинальных исследований наследственного РМЖ на территории Российской Федерации, Республики Беларусь и Украины (табл. 2). Кроме территориального признака при отборе оригинальных работ учитывались размеры анализируемой выборки и принципы ее формирования, возраст женщин, спектр анализируемых мутаций и методы их выявления.

Исследование [9], проведенное в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с 2010 по 2016 г. коллективом



лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики среди пациенток с РМЖ Московского региона, является наиболее обширным, содержит наиболее объемную выборку (3826 пациенток с РМЖ), охватывает практически весь возрастной диапазон, авторами подробно описан дизайн исследования, указаны метод диагностики и спектр анализируемых мутаций, критерии включения и невключения женщин в обследование. Более объемные исследования мутаций в генах *BRCA* на территории России автору не известны. Таким образом, в основу настоящего исследования положены данные работы [9].

#### Байесовская модель

Проведенная нами на основании данных работы [9] оценка распространенности мутаций в генах *BRCA* основывается на применении байесовского подхода и формулы полной вероятности для несовместных событий [33, 34].

В духе теории Байеса до опыта, который в данном случае есть обнаружение РМЖ (событие  $A$ ), выдвигается ряд гипотез  $H_1, H_2, \dots, H_n$ , несовместных и образующих полную группу, то есть сумма их вероятностей есть вероятность достоверного события и равна 1. Вероятности гипотез до опыта («априорные вероятности») определены и имеют конкретные значения:

$$P(H_1), P(H_2), \dots, P(H_n); \sum_{i=1}^n P(H_i) = 1.$$

После проведения опыта рассматриваются «апостериорные» вероятности гипотез при условии, что событие произошло:

$$P(H_i | A) = \frac{P(H_i)P(A | H_i)}{P(A)} \quad (1),$$

где  $P(A | H_i)$  – условная вероятность события  $A$  при условии выполнения гипотезы  $H_i$ .

Формула полной вероятности имеет вид:

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(A | H_i)P(H_i) \quad (2),$$

где  $n$  – число априорных гипотез.

Распределим все женское население на четыре группы в зависимости от наличия мутантных генов и рассмотрим следующие априорные гипотезы (несовместные события):

$H_1 = \{BRCA1\}$  – у женщины имеется наследственная мутация в гене *BRCA1*,

$H_2 = \{BRCA2\}$  – у женщины имеется наследственная мутация в гене *BRCA2*,

$H_3 = \{\text{мутации в других генах}\}$  – имеются другие доминантные наследственные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ,

$H_4 = \{\text{нет мутаций}\}$  – не имеется каких-либо доминантных мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ.

Объединение событий  $H_i, i=1, 2, 3, 4$  представляет собой достоверное событие, это не вызывает сомнений. Несовместность событий  $H_i, i=1, 2, 3, 4$  подтверждается результатами работы [35], в которой при обследовании 193 женщин с диагнозом и клиническими признаками наследственного РМЖ наиболее чувствительным методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing – NGS) обнаружено 13 мутаций в *BRCA1* и 14 – в *BRCA2*. При этом пациенток с мутациями в двух генах одновременно обнаружено не было. Аналогичные результаты получены в работе [36] при обследовании методом NGS 66 пациенток с РМЖ. Хотя это и не исключает наличия таких пациентов, но ввиду малости их возможного количества позволяет принять их отсутствие, при этом полученные результаты будут не сильно отличаться от истинной картины. Наличие мутаций в других генах при мутации в семействе *BRCA*, по-видимому, также не способно существенно изменить полученные результаты вследствие либо их значительно меньшей пенетрантности либо редкой встречаемости согласно современным представлениям [37, 38]. Учитывая вышеизложенное, к данной модели применима теория Байеса. Подробный расчет дан в приложении.

#### Результаты

Результаты расчетов для риска возникновения РМЖ 75% при наличии мутаций в генах *BRCA* приведены в табл. 3.

Распространенность мутаций в гене *BRCA1* (мутации *5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAA, 4153delA*) в женской популяции Москвы составила около 0,049%. В третью группу, включающую женщин с различными мутациями, связанными с РМЖ, но не в генах *BRCA*, вошли около 1,4%. В рамках данной модели определено, что около 98,5% женского населения Москвы не имеют в геноме каких-либо мутаций, приводящих к РМЖ. Средний риск возникновения РМЖ в третьей группе – около 4,9%, тогда как вероятность возникновения sporadic РМЖ в общей популяции женщин составляет около 1%.

Вероятность обнаружения мутаций (*5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAA, 4153delA*) в гене *BRCA1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР real time) у пациентки с установленным диагнозом РМЖ равна 3,45%. Число женщин с мутациями в генах, ассоциированных с РМЖ, но не в *BRCA*, среди контингента с установленным диагнозом РМЖ составляет

**Таблица 2.** Оригинальные исследования по поиску мутаций в генах *BRCA* в российской, белорусской и украинской популяциях

Исследование	Обследуемый контингент (территория, количество участников, возраст)	Метод исследования, анализируемые мутации	Распространенность мутаций среди женщин с РМЖ, %		Примечание
			<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	
Аристова И.К. и соавт. [21]	Белгородская область РФ, 217 женщин с РМЖ, средний возраст 41,2 года	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC), <i>BRCA2</i> (6174delT)	3,2 (5382insC)	0	
Батенева Е.И. и соавт. [22]	Москва, РФ, 1091 женщина с РМЖ, возраст не указан	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGATAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA, 2963del10, 3747insA), <i>BRCA2</i> (6174delT, 1528delAAAA, 9318delAAAA)	5,7 (5382insC – 4,0%)	6174delT – 0,2%	Неотобранная выборка женщин с РМЖ, возраст не указан
Богомолова О.А. и соавт. [23]	Южный федеральный округ РФ, 133 пациентки с РМЖ, от 24 до 79 лет	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC, 300T>G, 2080delA), <i>BRCA2</i> (6174delT)	12 (5382insC), 2,2 (300T>G)		Пациентки с клиническими признаками наследственного РМЖ
Крук Т.В. и соавт. [24]	Черновицкая область, Украина, 74 женщины с РМЖ, возраст не указан	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC)	2,7		
Крылов А.Ю. и соавт. [25]	Гродненская область, РБ, 449 женщин с РМЖ, 54,8 ± 11,7 года	ПЦР real time, мутации не указаны	3,8		
Курстак И.А. и соавт. [26]	Гродненская область, РБ, 149 больных РМЖ, возраст не указан	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 4145delA)	5,37 (5382insC)		Женщины с клиническими признаками РМЖ
Наседкина Т.В. и соавт. [27]	Центральная Россия, 412 женщин с РМЖ, от 24 до 79 лет	«Гнездовая» мультиплексная ПЦР в два этапа, <i>BRCA1</i> (185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G, 5382insC), <i>BRCA2</i> (695insC, 6174delT)	7	0,5	
Пардилова С.А. и соавт. [28]	Кабардино-Балкария, РФ, 200 женщин с РМЖ, от 25 до 79 лет	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 4154delC, 185delAG, Cys61Gly)	4,5 (5382insC), 0,5 (4154delC)		
Павлович А.В. и соавт. [29]	Гомельская область, РБ, 100 больных РМЖ, 25–50 лет	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC, 2274insA, 4153delA), <i>BRCA2</i> (6174delT)	4 ± 1,9 (5382insC); 1 (4153delA)	1 (6174delT)	
Силин А.Е. и соавт. [30]	Гомельская область, РБ, 667 больных РМЖ, возраст не указан	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG, 300T>G, 4153delA, 2274insA, 3819del5, 3875del4), <i>BRCA2</i> (6174delT)		7,9*	2274insA, 3819del5, 3875del4 – нет, 5382insC – 80%
Снигирева Г.П. и соавт. [9]	Москва, РФ, 3826 женщин с РМЖ, от 22 до 90 лет	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGATAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), <i>BRCA2</i> (6174delT)	3,5	0	5382insC – 2,5%
Часовникова О.Б. и соавт. [31]	Сибирский регион, РФ, 595 женщин с РМЖ, от 18 лет до 81 года	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG, 4153delA, 2963del10, 3819del5, 3875del4), <i>BRCA2</i> (9318delAAAA, 1528delAAAA, S1099X)	1,85 (5382insC), 0,17 (185delAG)		Пенетрантность 80–90%
Чердынцева Н.В. и соавт. [32]	Сибирский регион, РФ, 1281 женщина с РМЖ (765: средний возраст 49,6 года, славянского происхождения; 516: средний возраст 51,5 года, из них 319 – славянки и 197 – представительницы монголоидных этносов)	ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG, 4153delAG, T300G), <i>BRCA2</i> (6174delT)	3,5 (5382insC) среди 765; 6,0 (5382insC) среди 319 славянок		У представительниц монголоидных этносов мутации 5382insC не обнаружено

ПЦР real time – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, РБ – Республика Беларусь, РМЖ – рак молочной железы, РФ – Российская Федерация

\* Данные относятся к обоим генам



**Таблица 3.** Данные о распространенности рака молочной железы в Москве и риске его возникновения среди женщин по группам, полученные на основе байесовского подхода

Характеристика	Распределение женского населения в зависимости от наличия мутаций, ассоциированных с РМЖ, %			
	мутации в гене <i>BRCA1</i>	мутации в гене <i>BRCA2</i>	мутации в других генах	нет мутаций
Априорные гипотезы	$P(H_1)$	$P(H_2)$	$P(H_3)$	$P(H_4)$
	0,049	0	1,434	98,517
Вероятность возникновения РМЖ у женщины в зависимости от наличия мутации в геноме по группам, %				
Условная вероятность	$P(A H_1)$	$P(A H_2)$	$P(A H_3)$	$P(A H_4)$
	75	75	4,882	0,977
Вероятность обнаружения мутации в геноме у женщины с установленным диагнозом РМЖ по группам, %				
Вероятности апостериорных гипотез	$P(H_1 A)$	$P(H_2 A)$	$P(H_3 A)$	$P(H_4 A)$
	3,45	0	6,55	90
Популяционная распространенность РМЖ в Москве независимо от этиологии, $P(A)$ , %				1,069
Доля наследственного рака в популяции, %				10
$P(A H_3)/P(A H_4)$				5
Распространенность <i>BRCA1</i> -ассоциированного РМЖ, %				0,037

РМЖ – рак молочной железы

■ Исходные данные для построения модели из работы [9]

■ Данные из других источников, работ

■ Данные, полученные в рамках этой модели

6,55%. Около 90% женщин с диагнозом РМЖ не имеют каких-либо мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ.

Распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди женского населения Москвы составляет около 0,037%.

## Обсуждение

Наши данные о распространенности мутаций в *BRCA1* среди когорты женщин с диагнозом РМЖ на территории Московского региона – 3,45% – хорошо согласуются с аналогичными данными, полученными на территории Белгородского (3,2%), Сибирского (3,5%) регионов России, Гродненской области Республики Беларусь (3,8%) [21, 25, 32]. Несколько меньшие значения в Белгородской области получены, видимо, из-за меньшего спектра анализируемых мутаций. Заметим, что в работе [9] методом ПЦР *real time* определялись следующие мутации: в *BRCA1* – 5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAG, 4153delA, в *BRCA2* – 6174delT. Известно, что спектр мутаций в генах *BRCA1* имеет так называемый эффект основателя и может различаться в зависимости от расы, национальной принадлежности и региона [22]. В исследованиях (см. табл. 2) было показано, что для представителей восточнославянских народов до 70–90% мутаций в гене *BRCA1* приходится на мутацию 5382insC [2, 23]. С одной стороны, это

облегчает быстрый поиск мутаций в гене *BRCA1* и позволяет провести анализ распространенности мутаций, но с другой стороны – может приводить к большому количеству ложноотрицательных результатов. Мутации в гене *BRCA2* уникальны (за исключением 6174delT), не имеют эффекта основателя и более сложны для определения и анализа, как правило, выявляются в результате углубленного генетического исследования, например, методом NGS [22].

Общепопуляционная распространенность мутаций генов *BRCA* составляет около 0,05% среди женского населения Москвы и, соответственно, около 0,1% среди всего населения, что соответствует данным некоторых обзорных публикаций (см. табл. 1) [17, 37]. Следует отметить, что в нашем исследовании при скрининге пациенток с РМЖ методом ПЦР *real time* доля женщин с мутациями в генах, ассоциированных с РМЖ, но не в *BRCA*, оказалась практически вдвое выше, чем в группе с мутациями в гене *BRCA1*. Это связано с отсутствием вышеупомянутого эффекта основателя в *BRCA2*, а также с вовлечением в этиологию РМЖ мутаций в генах *RAD51*, *TP53*, *STK11/LKB1*, *PTEN*, *CHEK2* и др. В третью группу входят и пациентки с различными орфанными синдромами: Линча, Ли – Фраумени и др. [2, 10, 19]. Данная группа больных представляет наибольший интерес как с научной точки зрения, так и с клинической, поскольку в нее вошли пациентки



с мутациями в различных генах с разной пенетрантностью, включая редкие мутации высокопенетрантных генов *BRCA*.

По мере внедрения в рутинную практику чувствительных методов диагностики, в частности NGS, позволяющих идентифицировать большее число мутаций, в том числе генетических вариантов с низкой частотой мутантного аллеля, будут расширяться и первая, и вторая группы больных (женщины с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*) [35, 36]. Однако сегодня, когда в основном используются рутинные методы исследования и выявления наиболее распространенных мутаций, говорить о том, что доля носителей мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2* в популяции составляет менее 5%, несколько преждевременно [20]. При оценке распространенности мутантных генов *BRCA* следует учитывать и носительство генов мужской частью населения. У мужчин при наличии мутаций в генах *BRCA* манифестирование РМЖ наступает в среднем на 10 лет позже и протекает гораздо агрессивнее, чем у женщин [2, 39].

Альтернативой складывающейся ситуации, связанной с трудностью в выявлении всех мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, могут быть поиски других маркеров, ассоциированных с наследственным РМЖ. Открытие в первом десятилетии XXI века микро-РНК, так называемых глобальных переключателей генома, реализующих множественные метаболические пути и образование белковых продуктов, дает некоторые перспективы для диагностики онкологической патологии [40]. Обнаружение герминальных мутаций *TP53* также может значительно повысить выявляемость наследственного рака в отсутствие мутации *BRCA1* [19].

Байесовский метод позволил нам провести анализ распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в популяции пациенток с РМЖ на территории Московского региона. Как показали результаты поиска русскоязычных публикаций в базе данных E-library.ru, ранее байесовский подход для анализа распространенности мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ, не применялся. Несмотря на то что в течение последних десятилетий байесовский анализ оставался одной из наиболее динамично развивающихся областей статистики, в медицинских исследованиях им пользуются неохотно, считая такой подход «субъективным» и отдавая предпочтение традиционным фреквентистским методам. Последние, строго говоря, имеют смысл только при стремлении количества измерений к бесконечности. Репрезентативность анализируемой выборки, сложность выбора нулевой гипотезы – основополагающие моменты, которым не всегда уделяется должное внимание. Вместе с тем и применение байесовского подхода ограничено, поскольку не всегда удастся рационально сформулировать априорные гипотезы, которые должны быть независимы и в сумме образовывать достоверное событие.

## Заключение

Для анализа распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции больных РМЖ нами впервые применен байесовский метод. Согласно полученным данным, распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ составляет около 0,037% среди женского населения Москвы. Вероятность возникновения спорадического РМЖ в Москве равна приблизительно 1%. ©

## Приложение

### Байесовская модель для оценки рака молочной железы в популяции женщин Москвы

Обозначим обнаружение РМЖ у женщины как событие  $A$ .

$A = \{\text{РМЖ}\}$ .

$H_1 = \{\text{у женщины имеется наследственная мутация в гене } BRCA1\}$ ,

$H_2 = \{\text{у женщины имеется наследственная мутация в гене } BRCA2\}$ ,

$H_3 = \{\text{имеются другие доминантные наследственные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ}\}$ ,

$H_4 = \{\text{у женщины не имеется каких-либо доминантных мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ}\}$ .

1. В ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период с 2010 по 2016 г. проходили обследование 3826 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 22 до 90 лет на предмет обнаружения мутаций в генах *BRCA* [9]. Методом ПЦР в режиме реального времени у 132 женщин обнаружены мутации в гене *BRCA1*.



$$P(H_1|A) = \frac{132}{3826} = 0,0345 = 3,45\%.$$

2. Полагая, что доля наследственного РМЖ в женской популяции 10%, имеем

$$P(H_4|A) = 0,9 = 90\%,$$

$$P(H_3|A) = 0,1 - P(H_1|A) - P(H_2|A) = 0,0655 = 6,55\%.$$

3. Вероятность обнаружения РМЖ любой этиологии  $P(A)$  в общей популяции найдена как отношение стоящих на учете женщин с диагнозом РМЖ в городе Москва на конец 2016 г. в онкологических диспансерах (64 622 женщины) к общему количеству женщин в Москве в возрасте от 15 лет (6 043 593 женщины) [11]. Это полная распространенность РМЖ в Москве среди женщин:

$$P(A) = \frac{64622}{6043593} = 1,06926\%.$$

4. Распространенность *BRCА*-ассоциированного РМЖ в популяции Москвы среди женщин оценим с помощью формулы (1):

$$P(H_1) \cdot P(A|H_1) = P(H_1|A) \cdot P(A) = 0,03688\%.$$

5. Для  $P(A|H_1) = 0,75$  имеем:

$$P(H_1) = \frac{0,0345 \cdot 0,01069}{0,75} = 0,04919\%, \quad P(H_2) = 0.$$

6. Далее на основе формулы полной вероятности (2) определяем общепопуляционную распространенность женщин с диагнозом РМЖ из третьей и четвертой групп:

$$P(A|H_3) \cdot P(H_3) + P(A|H_4) \cdot P(H_4) = P(A) - P(A|H_1) \cdot P(H_1) = 0,01032. \quad (3)$$

7. Используя формулу (1), можно записать:

$$\frac{P(A|H_3)}{P(A|H_4)} = \frac{P(H_3|A) \cdot P(H_4)}{P(H_3) \cdot P(H_4|A)} = \frac{P(H_4)}{P(H_3)} \cdot \frac{0,0655}{0,9}, \text{ откуда, учитывая } \frac{P(A|H_3)}{P(A|H_4)} = 5,$$

$$\text{имеем } \frac{P(H_3)}{P(H_4)} = 0,01456. \quad (4)$$

8. Второе уравнение получим из условия достоверного события  $\sum_{i=1}^4 H_i$  и  $P(H_1) = 0,04919\%$ :

$$P(H_3) + P(H_4) = 0,99951. \quad (5)$$

9. Из совместного решения (4) и (5) имеем:

$$P(H_4) = 0,98517 \approx 98,5\%, \quad P(H_3) = 0,01434 \approx 1,4\%.$$

10. Учитывая значения  $P(H_3)$  и  $P(H_4)$  и находим условные вероятности:

$$P(A|H_3) = \frac{P(H_3|A) \cdot P(A)}{P(H_3)} = 0,04882 = 4,88\%,$$

$$P(A|H_4) = \frac{P(H_4|A) \cdot P(A)}{P(H_4)} = 0,00977 = 0,977\%.$$



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Благодарность

Автор выражает благодарность Галине Петровне Снигиревой, д-ру биол. наук, заведующей лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России (Москва) и всему коллективу лаборатории за предоставление возможности проанализировать полученные ими результаты генетического анализа, а также Владимиру Николаевичу Нечаеву, д-ру физ.-мат. наук, профессору кафедры математики ВУНЦ ВВС «ВВА» (Воронеж) за участие в обсуждении математической модели.

## Литература

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с.
- Любченко ЛН, Батенева ЕИ, Воротников ИК, Портной СМ, Крохина ОВ, Соболевский ВА, Жукова ЛГ, Хайленко ВА, Тюляндин СА. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. 2014;1(2):16–25. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
- Портной СМ, Любченко ЛН, Блохин СН, Соболевский ВА, Толокнов БО, Жордания КИ, Грицай АН, Анурова ОА, Арзуманян АЛ, Будик ЮА, Василенко АИ, Лактионов КП, Воротников ИК. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные // Онкогинекология. 2012;1:68–72.
- Гиголаева ЛП, Бессонов АА, Криворотыко ПВ, Дашян ГА, Хаджиматова ШМ, Жильцова ЕК, Комяков АВ, Табагуа ТТ, Ерещенко СС, Емельянов АС, Песоцкий РС, Комяков АВ, Николаев КС, Труфанова ЕС, Соколенко АП, Имянитов ЕН, Семиглазов ВФ. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2018;8(3):29–36.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian L, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994;266:66–71.
- Wooster R, Bignell FG, Lancaster J, Swift S, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hasmim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmunsson J, Ficenec D, Kelsell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse C, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkadottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378:789–92.
- Иванцов АО, Насыров РА, Имянитов АН, Соколенко АП. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. Злокачественные опухоли. 2018;8(3):90–5.
- Бехтерева СА, Имянитов ЕН, Важенин АВ, Доможирова АС, Яйцев СВ. Молекулярная диагностика билатерального рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):435–9.
- Снигирева ГП, Румянцева ВА, Новикова ЕИ, Новицкая НН, Тельшева ЕН, Хазинс ЕД, Шайхаев ЕГ. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):54–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
- Семетей КА, Макимбетов ЭК. Экспрессия генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы. Вестник КPCY. 2017;17(7):69–71.
- Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, Miller D, Penberthy LS, Katz SJ. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients / Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15):1305–15. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cuttore R, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Gareth Evans D, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson Sh, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018;19:169–80.
- Автономов ДЕ, Пароконная АА, Любченко ЛН, Нечушкин МИ, Кравченко ДН. Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;3–4:54–7.
- Santos ES, Lallemand F, Burke L, Stoppa-Lyonnet D, Brown M, Caputo SM, Rouleau E. Non-Coding Variants in BRCA1 and BRCA2 Genes: Potential Impact on Breast and Ovarian Cancer Predisposition. Cancers. 2018;453(10):1–21. doi: 10.3390/cancers10110453.
- Рубанович АВ. Пересмотр критического уровня значимости (0,005 вместо 0,05): байесовский след. Радиационная биология. Радиоэкология. 2018;58(5):453–62. doi: 10.1134/S0869803118050156.
- Дмитриев ВН, Сухотерин ИВ, Зыбенко ИИ, Дмитриева ВТ. Мутации генов BRCA1, BRCA2 – будущее предиктивной онкологии: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;1:13–6.
- Имянитов ЕН. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010;11(4):258–64.
- Лаптев СА, Корженевская МА, Соколенко АП, Иевлева АГ, Имянитов ЕН. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(2):7–18. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.
- Пароконная АА. Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор). Злокачественные опухоли. 2018;8(3):70–5. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-70-75.
- Семиглазов ВФ, Мерабишвили ВМ, Семиглазов ВВ, Комяков АВ, Демин ЕВ, Атрощенко АВ, Харитонов МВ. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):375–83.
- Аристова ИК, Должиков АА, Чурносов МИ, Мухина ТС, Павлова НВ, Хабибуллин РР. Сравнительное исследование экспрессии антиапоптотического белка BCL2 при спорадическом и ассоциированном с мутацией



- 5382insC гена BRCA1 раке молочной железы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016;34(12):124–30.
22. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, Крохина ОВ, Семьянихина АВ, Петровский АВ, Жукова ЛГ, Мещеряков АА, Жорданиа КИ, Соболевский ВА, Воротников ИК, Трофимов ДЮ, Любченко ЛН. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и больных раком яичников в российской популяции. Онкогинекология. 2015;3:34–9.
23. Богомолова ОА, Шатова ЮС, Верескунова МИ, Черникова ЕН, Кучкина ЛП, Луганская РГ, Бакулина СМ, Водолажский ДИ. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2017;5 [Интернет]. Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26920>.
24. Крук ТВ, Пересунько ОП, Волков РА. Молекулярно-генетичне вивчення типів мутацій гену BRCA1 у хворих на рак молочної залози та їх родичів Чернівецької області. Україна новоутворення. 2012;1–2:310–4.
25. Крылов АЮ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):302–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308.
26. Курстак ИА, Савицкий СЭ, Кузнецов ОЕ, Ляликов СА. Частота выявления мутаций гена BRCA1 при раке молочной железы и яичника у пациентов Гродненской области. Онкологический журнал. 2011;4(2):29–32.
27. Наседкина ТВ, Громыко ОЕ, Емельянова МА, Игнатова ЕО, Казубская ТП, Портной СМ, Заседателев АС, Любченко ЛН. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и SNEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы. Молекулярная биология. 2014;48(2):243–50. doi: 10.7868/S0026898414020141.
28. Пардилова СА, Жантуева ЛА, Канчалиев АЛ, Пирмагомедов АШ, Даурова ЛВ, Боготова ЗИ, Биттуева ММ, Паритов АЮ, Хандохов ТХ, Гидова ЭМ, Ситников МН. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской республике. Современные проблемы науки и образования. 2016;3 [Интернет]. Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24789>.
29. Павлович АВ, Малиновская ЮВ, Смольник НС. Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у жительниц Гомельской области с диагностированным раком молочной железы. В: Материалы 17-й международной научной конференции «Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века». Минск, Республика Беларусь, 18–19 мая 2017 г. Минск; 2017. ч. 1. с. 201–2.
30. Силин АЕ, Мартинков ВН, Родько ДБ, Надьров ЭА, Мартыненко СМ, Тропашко ИБ. Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси. Проблемы здоровья и экологии. 2009;22(4):100–7.
31. Часовникова ОБ, Митрофанов ДВ, Демченко ДО, Сидоров СВ, Францевич ОЗ, Коваленко СП. Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе. Сибирский онкологический журнал. 2010;41(5):32–5.
32. Чердынцева НВ, Писарева ЛФ, Панфёрова ЕВ, Иванова АА, Малиновская ЕА, Одина
- цова ИН, Дорошенко АВ, Гервас ПА, Слонимская ЕМ, Шивит-оол АА, Дворниченко ВВ, Чойнзонов ЕЛ. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. Вестник РАМН. 2014;11–12:72–9.
33. Вентцель ЕС, Овчаров ЛА. Теория вероятностей и ее инженерные приложения. Учеб. пособие для ВТУЗов. 2-е изд. М.: Высшая школа; 2000. 480 с.
34. Ключин ДА, Петунин ЮИ. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: ООО «И.Д. Вильямс»; 2008. 320 с.
35. Новикова ЕИ, Снигирева ГП, Солондкий ВА. Редкие мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у российских больных раком молочной железы. Медицинская генетика. 2017;16(9):25–30.
36. Стеценко ИФ, Красненко АЮ, Станоевич УС, Мещеряков АА, Воротников ИК, Дружиловская ОС, Белова ВА, Чуров АВ. Идентификация BRCA1/2-мутаций при раке молочной железы с применением технологии высокопроизводительного секвенирования. Вестник РГМУ. 2018;6:183–9. doi: 10.24075/vrgmu.2018.074.
37. Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010;21(5):20–2. doi: 10.1093/annonc/mdq161.
38. Бит-Сава ЕМ, Белогурова МБ. Наследственный рак молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;55(1):75–81.
39. Быкова АВ, Воротников ИК, Вишневская ЯВ, Денчик ДА, Любченко ЛН. Проблема рака молочной железы у мужчин. Сибирский онкологический журнал. 2011;46(4):64–8.
40. Высоцкая ИВ, Летягин ВП, Погодина ЕМ. Молекулярные особенности предопухоловой патологии молочных желез. Современная онкология. 2017;19(1):5–8.

## References

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. [Cancer in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIIOI named after P.A. Herzen – branch office of NMRC of radiology; 2018. 250 p. Russian.
2. Lyubchenko LN, Bateneva YI, Vorotnikov IK, Portnoy SM, Krokhhina OV, Sobolevskiy VA, Zhukova LG, Khaylenko VA, Tyulyandina SA. [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery]. Advances in molecular oncology. 2014;1(2):16–25. Russian. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
3. Portnoy SM, Lubchenko LN, Blochin SN, Sobolevsky VA, Toloknov BO, Zhordania KI, Gritsay AN, Anurova OA, Arzumanyan AL, Budic YuA, Vasilenko AI, Laktionov KP, Vorotnikov IK. [Prophylactic of BRCA1, 2-associated breast and ovarian cancers. Literature review and own data]. Oncogynecology. 2012;1:68–72. Russian.
4. Gigolaeva LP, Bessonov AA, Krivorotko PV, Dashyan GA, Khadzhimatova ShM, Zhiltsova EK, Komyakov AV, Tabagua TT, Ereshenko SS, Emelyanov AS, Pesotsky RS, Komyakov AB, Nikolaev KS, Trufanova EU, Sokolenko AP, Imittov EN, Semiglazov VF. [Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced BRCA-associated breast cancer]. Malignant tumors. 2018;8(3): 29–36. Russian.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayser S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rostek P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L,



- Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66–71.
6. Wooster R, Bignell FG, Lancaster J, Swift S, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hasmim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmunsson J, Ficenec D, Kelsell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse C, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkadottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789–92.
7. Ivantsov AO, Nasyrov RA, Imyaninov AN, Sokolenko AP. [Morphological features of BRCA1-associated tumors]. *Malignant tumors*. 2018;8(3): 90–5. Russian.
8. Bekhtereva SA, Imyaninov EN, Vazhenin AV, Domozhirova AS, Yaitsev SV. [Molecular diagnostics of bilateral breast cancer]. *Problems in oncology*. 2017;63(3):435–9. Russian.
9. Snigireva GP, Romyantseva VA, Novikova EI, Novitskaya NN, Telysheva EN, Khazins ED, Shaikhaev EG. [Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):54–65. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
10. Semetey KA, Makimbetov EK. [Expression of BRCA1 and BRCA2 genes in Breast Cancer]. *Bulletin of KRSU*. 2017;17(7):69–71. Russian.
11. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, Miller D, Penberthy LS, Katz SJ. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305–15. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cuetress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Gareth Evans D, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson Sh, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19:169–80.
13. Avtonomov DE, Parokonnaya AA, Lyubchenko LN, Nechushkin MI, Kravchenko DN. [Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women]. *Female reproductive system tumors*. 2012;3–4:54–7. Russian.
14. Santos ES, Lallemand F, Burke L, Stoppa-Lyonnet D, Brown M, Caputo SM, Rouleau E. Non-Coding Variants in BRCA1 and BRCA2 Genes: Potential Impact on Breast and Ovarian Cancer Predisposition. *Cancers*. 2018;453(10):1–21. doi: 10.3390/cancers10110453.
15. Rubanovich AB. Revision of the critical significance level (0.005 instead of 0.05): Bayesian trace. *Radiation biology. Radioecology*. 2018;58(5):453–62. doi: 10.1134/S0869803118050156.
16. Dmitriev VN, Sukhoteriv IV, Zybenko II, Dmitrieva TV. [BRCA1, BRCA2 mutations – future of predictive oncology: a review of literature]. *Tumors of the female reproductive system*. 2012;1:13–6. Russian.
17. Imyaninov EN. [Genetic breast cancer]. *Practical oncology*. 2010;11(4):258–64. Russian.
18. Laptiev SA, Korzhenevskaya MA, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Imyaninov EN. [Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer]. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(2):7–18. Russian. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.
19. Parokonnaya AA. [Reproduction issues and BRCA-associated breast cancer (review)]. *Malignant tumours*. 2018;8(3):70–5. Russian. doi: 10.18027/2224–5057–2018–8–3s1–70–75.
20. Semiglazov VF, Merabishvili VM, Semiglazov VV, Komyakov AV, Demin EV, Atroshchenko AV, Kharitonov MV. [Epidemiology and screening of breast cancer]. *Problems in oncology*. 2017;63(3):375–83. Russian.
21. Aristova IK, Dolzhikov AA, Churnosov MI, Mukhina TS, Pavlova NV, Khabibulin RR. [Comparative study of antiapoptotic protein BCL2 expression in sporadic and associated with 5382 insC mutation of BRCA1 gene breast cancers]. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2016;34(12):124–30. Russian.
22. Bateneva EI, Filippova MG, Tyulyandina AS, Krokhnina OV, Semyanikhina AV, Petrovskiy AV, Zhukova LG, Mescheryakov AA, Zhordania KI, Sobolevskiy VA, Vorotnikov IK, Trofimov DY, Lyubchenko LN. [Results of the genetic testing of germline mutations in genes BRCA1 and BRCA2 in patients with breast cancer and ovarian cancer in Russian population]. *Oncogynecology*. 2015;3:34–9. Russian.
23. Bogomolova OA, Shatova YuS, Vereskunova MI, Chernikova EN, Kuchkina LP, Luganskaya RG, Bakulina SM, Vodolazhsky DI. [Germinal mutations in BRCA1 and BRCA2 in patients of the South of Russia with clinical signs of hereditary breast cancer]. *Modern problems of science and education*. 2017;5 [Internet]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26920>. Russian.
24. Kruk TV, Peresun'ko OP, Volkov RA. [Molecular genetic study of types of mutations of BRCA1 gene in patients with breast cancer and their relatives in Chernivtsy Region of Ukraine]. *Ukraine tumors*. 2012;1–2:310–4. Ukrainian.
25. Krylov AY, Zubritsky MG, Kurstak IA, Lialikau SA, Basinski VA. [Results of immunohistochemistry diagnostics of breast cancer in the region of Grodno with consideration of the BRCA1 gene mutation in triple negative cancer]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4): 302–8. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308.
26. Kurstak I, Savicki S, Kuznetsov O, Lyalikov S. [Frequency of the mutation of the gene BRCA1 when of the breast cancer and ovary cancer at the patients of Grodno Region]. *Cancer journal*. 2011;4(2):29–32. Russian.
27. Nasedkina TV, Gromyko OE, Emelyanova MA, Ignatova EO, Kazubskaya TP, Portnoy SM, Zasedatelev AS, Lyubchenko LN. [Determination of germline mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes using biochips in patients with breast cancer]. *Molecular biology*. 2014;48(2):243–50. Russian. doi: 10.7868/S0026898414020141.
28. Pardilova SA, Zhantueva LA, Kantsaliev AL, Pirmagomedov ASH, Daurova LV, Bogotova ZI, Bittueva MM, Paritov AY, Handohov TH, Gidova EM, Sitnikov MN. [Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in the Kabardino-Balkar Republic]. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;3 [Internet]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24789>. Russian.
29. Pavlovich A, Malinovskaya Y, Smolnik N. [The prevalence of the BRCA1 and BRCA2 gene mutations in women of the Gomel Region who were diagnosed with breast cancer]. In: *Materials of the 17th international scientific conference "Sakharov readings 2017: environmental problems of the XXI century"*. Minsk, Republic of Belarus, 18–19 May 2017. Minsk; 2017. Part 1. p. 201–2. Russian.
30. Silin AE, Martinkov VN, Rodjko DB, Nadyrov EA, Martynenko SM, Tropashko IB. [Estimation of Genetic Predisposition to Breast Cancer by Testing of Most Frequent Mutations of BRCA1 and BRCA2 Genes in Group of Patients from Gomel Region of Belarus]. *Health and Environmental Issues*. 2009;22(4):100–7. Russian.
31. Chasovnikova OB, Mitrofanov DV, Demchenko DO, Sidorov SV, Frantskevich OZ, Kovalenko SP. [The incidence of nine BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients in Siberian Region, Russia]. *Siberian Journal of Oncology*. 2010;41(5):32–5. Russian.
32. Cherdyntseva NV, Pisareva LF, Ivanova AA, Panferova YeV, Malinovskaya EA, Odintsova IN, Doroshenko AV, Gervas PA, Slonimskaya EM, Shivit-ool AA, Dvornichenko VV, Choinzonov YeL. [Ethnic Aspects of Hereditary Breast Cancer in the Region of Siberia]. *Bulletin of RAMS*. 2014;11–12:72–9. Russian.
33. Wentzel ES, Ovcharov LA. [Probability theory and its engineering applications. Training manual for colleges]. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Vishaya shkola; 2000. 480 p. Russian.
34. Klyushin DA, Petunin Yul. [Evidential medicine. Application of statistical methods]. Moscow: I.D. Williams, 2008. 320 p. Russian.
35. Novikova EI, Snigiriova GP, Solodkiy VA. [Rare mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in



- breast cancer Russian patients]. *Medical Genetics*. 2017;16(9):25–30. Russian.
36. Stetsenko IF, Krasnenko AY, Stanoevich US, Mescheryakov AA, Vorotnikov IK, Druzhilovskaya OS, Belova VA, Churov AV. [Identification of BRCA1/2 mutations in breast cancer patients by next-generation sequencing]. *Bulletin of RSMU*. 2018;6:168–73. Russian. doi: 10.24075/vrgmu.2018.074.
37. Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010;21(5):20–2. doi: 10.1093/annonc/mdq161.
38. Bit-Sava EM, Belogurova MB. [Hereditary Breast Cancer]. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;55(1):75–81. Russian.
39. Bykova AV, Vorotnikov IK, Vishnevskaya YaV, Denchik DA, Lyubchenko LN. [Male breast cancer]. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;46(4):64–8. Russian.
40. Vysotskaya IV, Letyagin VP, Pogodina EM. [Molecular characteristics of premalignant breast lesions]. *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(1):5–8. Russian.

## Bayesian assessment of the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer in Moscow

A.V. Viskovatykh<sup>1</sup>

**Rationale:** For many years, breast cancer has been leading in the cancer structure in women, accounting for 21% from the total number of newly diagnosed cases of malignancies in Russia. The literature on the prevalence of the *BRCA*-associated breast cancer is heterogeneous, which might be related to the specifics of the frequentist analysis. **Aim:** To assess the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer and the probability of sporadic breast cancer in women of the Moscow region by Bayesian statistics. **Materials and methods:** The literature search in the E-library.ru database from January 2010 to March 2019 identified 13 original studies and 8 literature reviews with the data on hereditary breast cancer in the territories of the Russian Federation, Republic of Belarus and Ukraine. The assessment of the prevalence of *BRCA* gene mutation based on the Bayesian statistics and the full probability equation for incompatible events was performed on the data obtained in one study based on molecular genetic tests of 3826 female patients with breast cancer living in the Moscow Region, aged from 22 to 90 years (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology). This was the most comprehensive study among those performed in Russia, covering almost all age ranges, with detailed description of the study design, diagnostic methods and the mutations spectrum analyzed. **Results:** The prevalence

of *BRCA1*-associated breast cancer in Moscow among women is about 0.037%. The general population prevalence of the most frequent mutations of the *BRCA1* gene (*5382insC*, *185delAG*, *300T>G*, *2080delA*, *3819delGTAAA*, *4153delA*) in the female population in Moscow is about 0.05%, or about 0.1% from the total population. The probability of sporadic breast cancer in the female population of Moscow without any gene dominant mutations associated with breast cancer is about 1%. **Conclusion:** For the first time, the Bayesian statistics was used to analyze the prevalence of mutations in the *BRCA1/2* genes in Russia. The results obtained are in good agreement with similar data for the Belgorod region and the Siberian region of Russian Federation, and the Grodno region of Belarus.

**Key words:** breast cancer, hereditary breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, Bayesian method, Russian population

**For citation:** Viskovatykh AV. Bayesian assessment of the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):691–701. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-077.

Received 9 March 2019; revised 12 December 2019; accepted 18 December 2019; published online 27 December 2019

**Aleksey V. Viskovatykh** – PhD (in Phys. and Math.), Clinical Intern in the Specialty “Oncology”  
 ✉ 86 Profsoyuznaya ul., Moscow, 117997, Russian Federation. Tel.: +7 (900) 301 88 42.  
 E-mail: ostrogvisk@mail.ru

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

### Acknowledgments

The author would like to acknowledge G.P. Snigireva, PhD, Doctor of Biol. Sci., Head of Molecular Biology and Cytogenetics Laboratory, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, and the team of the laboratory for the access to the analysis of their genetic test results, as well as to acknowledge V.N. Nechaev, Doctor of Phys.-Math. Sci., Professor of the Chair of Mathematics, Military Educational and Scientific Centre of the Air Force N.E. Zhukovsky and Y.A. Gagarin Air Force Academy (Voronezh) for his contribution to the discussion of the mathematical model.

<sup>1</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR); 86 Profsoyuznaya ul., Moscow, 117997, Russian Federation