

Клінічні аспекти медико-генетичного консультування і генетичного тестування близнюків, у тому числі з родин із сімейним раковим синдромом

О.В. Палійчук^{1,2}, Л.З. Поліщук¹, З.І. Россоха³

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

²КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР

³ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

У статті описані випадки у родовах виникнення доброякісних та злоякісних пухлин хворих на рак та у сестер-близнюків. Оцінено результати комплексного обстеження та медико-генетичного консультування обстежених осіб. Установлено поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), генотип AG за геном Cyp2D6, що свідчить про необхідність проведення медико-генетичного консультування та молекулярно-генетичного тестування на поліморфізми гена ERS1 жінок із родин з обтяженим на рак анамнезом, у тому числі близнюків.

Ключові слова: родовід, пробанд, близнюки, спадкова схильність, поліморфізми гена ERS1.

Збільшення захворюваності на рак грудної залози, яєчника, тіла матки та інших органів висуває на передові позиції нові методи ранньої діагностики і профілактики раку, які можуть бути засновані на досягненнях молекулярної онкології. Тому сучасний етап розвитку онкологічної допомоги населенню характеризується удосконаленням традиційних шляхів профілактики і діагностики злоякісних пухлин різного генезу. В останні роки все більшого поширення набуває медико-генетичне консультування і генетичне тестування хворих зі злоякісними процесами.

Генетичне консультування хворих (NSGC – National Society of Genetic Counselors) офіційно визначено як процес допомоги онкологічним хворим для їхньої медичної, психологічної та сімейної адаптації, а також для кращого розуміння генетичного внеску у розвиток хвороби. Першим етапом у такій допомозі є вивчення сімейної історії раку (cancer family history) за допомогою клініко-генеалогічного вивчення родоводу пробанда (особа, родовід якої аналізується) та визначення кількості хворих на рак різної локалізації у декількох поколіннях родини. Другий етап – це тестування пробанда і членів родини на наявність мутації генів – супресорів пухлинного росту BRCA1 і BRCA2, а також поліморфізму гена – рецептора естрогену ERS1. Установлення таких генетичних змін є свідченням існування генетичної складової пухлинної хвороби. Це підтверджується результатами молекулярно-генетичного обстеження пробанда та його родичів, оскільки дані літератури свідчать, що мутації, які виникають у статевих клітинах, можуть передаватися за автосомно-домінантним типом з покоління у покоління. Наслідком цього можуть бути пухлини різного генезу (рак грудної залози, рак яєчника, колоректальний рак). Тобто гермінальні мутації у генах – супресорах пухлинного росту BRCA1 та BRCA2 прогноують можливий розвиток сімейних або спадкових форм раку грудної залози та яєчника у 3 поколіннях [1–4].

Аналогічні дослідження проводяться в інших країнах для попередження індивідуального ризику виникнення колоректального раку у рамках прояву синдрому Лінча II та інших пухлин [5–8]. Проте єдиної системи чи програми для зіставлення клінічних проявів раку та результатів генетич-

ного тестування для профілактичної стратегії найбільш поширених форм раку ще не розроблено. Особливо це стосується дітей, злоякісні пухлини у яких становлять до 10% серед усіх пухлин, що діагностують.

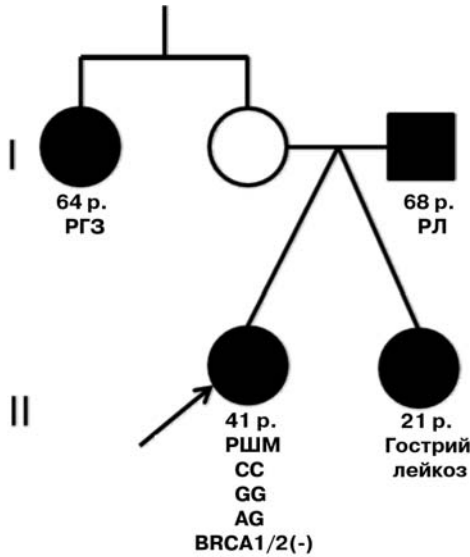
Мета роботи: визначення можливого генетичного ризику виникнення онкологічної патології у родинах пробандів та їхніх сестер-близнюків на підставі результатів клініко-генеалогічного обстеження та генетичного аналізу рецептора гена естрогену ERS1.

Протягом останніх 3 років були проведені клінічні, клініко-генеалогічні та молекулярно-генетичні дослідження у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), які лікуються у КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР. Молекулярно-генетичні методи включають ідентифікацію мутацій 5382insC і 185delAG у гені BRCA1, 6174delT – у гені BRCA2, поліморфних варіантів T-397C, A-351G за геном ERS1 та за геном Cyp2D6 у периферійній крові і операційному матеріалі шляхом проведення мультиплексного полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Молекулярно-генетичні дослідження проведені у ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Вважаємо, що клінічні випадки пробандів з пухлинною патологією ОЖРС та їхніх сестер-близнюків заслуговують на особливу увагу у зв'язку з результатами генетичного тестування жінок з родин із обтяженим на рак анамнезом.

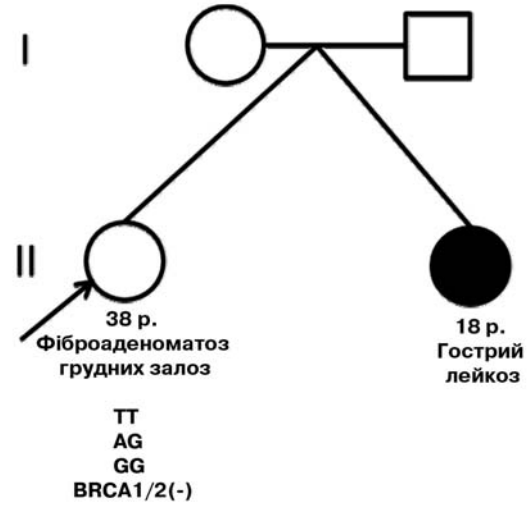
Клінічне спостереження № 43. Пробанд – хвора Д., 1971 р.н., мешканка міста Черкаси, українка, професія – менеджер. Акушерський анамнез не ускладнений: вагітностей не було, менархе з 14 років, менструації по 4–5 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний. У віці 41 рік проведена операція длатермоконізації та лазерної деструкції шийки матки у зв'язку з Ca in situ шийки матки. У цьому самому році діагностований дифузний фіброаденоматоз грудних залоз, з приводу чого отримувала консервативну медикаментозну терапію. Пацієнтка лікувалась також з приводу сезонних загострень хронічного запалення придатків матки та періодичного виникнення функціональних фолікулярних кіст яєчників з помірно вираженим больовим синдромом без порушення менструального циклу.

Патогістологічне заключення: пухлина шийки матки – неороговілий плоскоклітинний рак, ступінь диференціювання G1. Рак шийки матки (РШМ) виник на тлі інфікування високоонкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ), з приводу чого у післяопераційний період отримала курс протівірусної та імунотерапії до повної елімінації вірусного збудника.

Клініко-генеалогічний аналіз родоводу (мал. 1) виявив наступне: у I поколінні родоводу рак легені (РЛ) у батька (68 років) та рак грудної залози (РГЗ) у тітки по материнській лінії (64 роки). Сестра-близнюк пробанда померла у віці 21



Мал. 1. Родовід пробанда Д., 41 рік (спостереження № 43). Сімейний раковий синдром. У пробанда – Ca in situ шийки матки. У I поколінні родоводу РЛ у батька та РГЗ у тітки по материнській лінії (2 хворих) у віці 68 та 64 роки відповідно. Сестра-близнюк пробанда померла у віці 21 рік від гострого лейкозу. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), за геном Cyp2D6 (AG), гени BRCA1/2 (-)



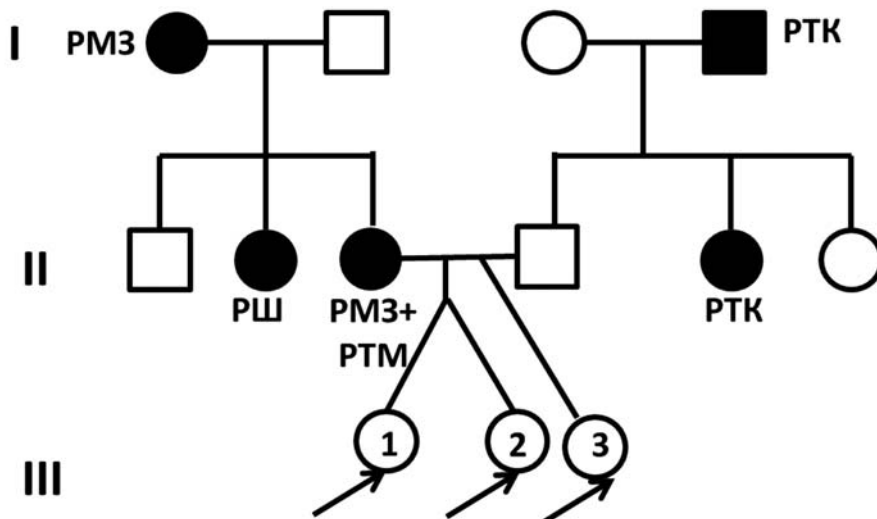
Мал. 2. Родовід пробанда К., 38 років (спостереження № 72). У пробанда – фіброаденоматоз грудних залоз. Сестра-близнюк пробанда померла у віці 18 років від гострого лейкозу. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TT- та AG-генотипи), за геном Cyp2D6 (GG), гени BRCA1/2 (-)

рік від гострого лейкозу. На підставі одержаних результатів клініко-генеалогічного аналізу родоводу виявлено сімейний раковий синдром. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), за геном Cyp2D6 (AG), мутації у генах BRCA1 та BRCA2 не виявлені.

Клінічне спостереження № 72. Пробанд – хвора К., 1974 р.н., мешканка Черкаської області, українка, професія – вчитель. Акушерський анамнез: пологи – 1 (у віці 24 роки), аборти – 0, викидні – 0, менархе з 14 років, менструації по 5–6 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний, лактація – до 12 міс. ВМС не було. У віці 38 років виявлений фіброаде-

номатоз грудних залоз (рівні пролактину у сироватці крові в нормі), з приводу чого отримувала консервативну медикаментозну терапію (фітопрепарати, седативні засоби) у зв'язку з передменструальним синдромом середнього ступеня тяжкості з динамічним ультразвуковим обстеженням грудних залоз кожні 6 міс. Лікувалась також з приводу сезонних загострень хронічного запалення придатків матки. Сестра-близнюк померла від гострого лейкозу у віці 18 років (мал. 2).

Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: встановлено поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TT- та AG-генотипи), за геном Cyp2D6 (GG). Мутації у генах BRCA1 та BRCA2 не виявлені.



Мал. 3. Родовід трьох пробандів-сестер (спостереження № 80, 81, 82).

Сімейний раковий синдром. По материнській лінії – РГЗ, РШ та полінеоплазія – РГЗ і РТМ; по батьківській лінії – два випадки РТК. Пробанди 1 та 2 – близнюки П. та В., 40 років. Клінічний діагноз – аденоміоз тіла матки та дифузний фіброаденоматоз грудних залоз в обох близнюків. Поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), за геном Cyp2D6 (AG) у пробандів 1 та 2, гени BRCA1/2 (-). Пробанд 3 – П., 30 років. Клінічний діагноз – полікістоз яєчників. Поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TC- та AG-генотипи) та за геном Cyp2D6 (AA), гени BRCA1/2 (-)

Клінічні спостереження № 80, 81, 82. Пробанди – три сестри, двоє з яких сестри-близнюки. Пробанд 1 та 2 – близнюки П. та В., 1972 р. н., на момент обстеження вік становив 40 років, пробанд 3 – П., 1982 р. н., на момент обстеження – 30 років. Усі жінки – мешканки міста Черкаси, українки, у всіх вища освіта (за професією – менеджери). Акушерський анамнез: у пробандів 1 та 2 подібний: пологи – 1 (у віці 23 роки – у пробанда 1 та у віці 24 роки – у пробанда 2), аборти – 0, викидні – 0, менархе з 14 років, менструації по 5–6 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний, лактація по 6 міс, ВМС не було. У пробанда 3 акушерський анамнез не ускладнений, вагітностей не було, менструальний цикл регулярний, менархе з 12 років по 4–5 днів через 28 днів. У віці 40 років в обох сестер-близнюків було діагностовано аденоміоз тіла матки та дифузний фіброаденоматоз грудних залоз (підтверджено ультразвуковим дослідженням – УЗД), а у віці 30 років у пробанда 3 за допомогою УЗД виявлено полікістоз яєчників. Сестри-близнюки отримували симптоматичну консервативну медикаментозну терапію, а третій сестрі призначено з метою контрацепції двофазний оральний контрацептив та надані рекомендації стосовно передгравідарної підготовки у разі бажаної вагітності.

За клініко-генеалогічним аналізом родоводу цих пробандів (мал. 3) встановлено сімейний раковий синдром: по материнській лінії – РГЗ у бабусі і рак шлунка (РШ) у тітки та полінеоплазія – РГЗ і рак тіла матки (РТМ) у матері; по батьківській лінії – два випадки раку товстого кишечника (РПК) – у тітки та дідуся. У сестер-близнюків за допомогою молекулярно-генетичного тесту-

вання виявлено наступні молекулярні зміни: у пробандів 1 та 2 – поліморфні варіанти *T-397C*, *A-351G* гена *ESR1* (*CC*- та *GG*-генотипи) за геном *Cyp2D6* (*AG*), а у пробанда 3 – поліморфні варіанти *T-397C*, *A-351G* гена *ESR1* (*TC*- та *AG*-генотипи) та за геном *Cyp2D6* (*AA*). У всіх трьох сестер (пробанди 1, 2, 3) були відсутні мутації у генах *BRCA1* та *BRCA2*.

ВИСНОВКИ

Представлені результати комплексного обстеження сестер-близнюків свідчать про наявність у них генетичних змін за умови наявності хворих на рак родичів. З огляду на це можна констатувати необхідність проведення як клініко-генеалогічного, так і молекулярно-генетичного обстеження жінок з родин з агрегацією пухлинної патології та створення реєстру родин із сімейним раковим синдромом, за якого у родичів пробанда спостерігаються злоякісні процеси в органах жіночої репродуктивної системи та травного тракту. Жінки з генетичними мутаціями у гені *ERS1* або у генах-супресорах *BRCA1* та *BRCA2* повинні бути ознайомлені з клінічним значенням виявлених генетичних змін і можливим ризиком виникнення пухлинної патології як у себе, так і своїх родичів. Жінки з мутаціями у наведених генах також потребують зарахування у групи профілактики та лікування хронічних захворювань і передракових процесів, особливо в органах жіночої репродуктивної системи. Описані клінічні випадки злоякісних процесів у сестер-близнюків представляють значний інтерес для лікарів різного профілю, зокрема для генетиків, онкологів, акушерів-гінекологів, педіатрів.

Клинические аспекты медико-генетического консультирования и генетического тестирования близнецов, в том числе из семей с семейным раковым синдромом

О.В. Палийчук, Л.З. Полищук, З.И. Россоха,

В статье описаны случаи в родословных возникновение доброкачественных и злокачественных операций больных раком и у сестер-близнецов. Оценены результаты комплексного обследования и медико-генетического консультирования обследованных. Установлены полиморфные варианты *T-397C*, *A-351C* по гену *ERS1* (*CC*- и *GG*-генотипы), генотип *AG* по гену *Cyp2D6*, что свидетельствует о необходимости проведения медико-генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования на полиморфизм гена *ERS1* женщин из семей с отягощенным по раку анамнезом, в том числе близнецов.

Ключевые слова: родословная, пробанд, близнецы, наследственная предрасположенность, полиморфизмы гена *ERS1*.

Clinical aspects of medical-genetic counseling and genetic testing of twins, including those from families with family cancer syndrome

O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha

The cases of benign and malignant tumors development in family trees of cancer patients and in sister twins are described. The results of complex examination and medical genetic counseling of examined persons are discussed. Polymorph variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ERS1* (*CC*- and *GG*-genotypes), genotype *AG* of the gene *Cyp2D6* were determined that suggest the requirement for medical-genetic counseling and molecular-genetic testing for determination of gene *ERS1* polymorphism in females from families with family cancer history, in particular, in twins.

Key words: family tree, proband, twins, hereditary predisposition, gene *ERS1* polymorphisms.

Сведения об авторах

Палийчук Ольга Владимировна – Онкогинекологический центр КЗ «Черкасский областной онкологический диспансер», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 7. E-mail: oncology@2upost.com

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9а; тел.: (050) 383-06-98

Полищук Людмила Захаровна – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (066) 111-71-98

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005; V. 7, N 2. – P. 60.
- Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer – current status and issues in Japan // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–11.
- McGuire A., Brown J.A., Malone C., et al. Effects of age on the detection and management of breast cancer//*Cancers* (Basel). – 2015. – V. 7, N 2. – P. 908–29.
- Friebel T.M., Domchek S.M., Rebbeck T.R. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis // *J.Natl.Cancer Inst.* – 2014. – V. 106, N 6: dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
- Maradiegue A., Jasperson K., Edwards Q.T., et al. Scoping the family history: assessment of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) in primary care settings—a primer for nurse practitioners // *J Am Acad Nurse Pract.* 2008 Feb;20 (2):76–94.
- Vasen H.F., Möslein G., Alonso A., et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer*. 2010 Jun;9(2):109–15.
- Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer - current status and issues in Japan // *GanTo Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–11.
- Kato T., Alonso S., Muto Y., et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer sin Japan//*World J Surg Oncol*. 2016 ;14(1):272.
- Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer*. 2006 ;119(9):2001–6.

Статья поступила в редакцию 11.11.16