

РАК ЯЄЧНИКА І МУТАЦІЯ 5382/NSC В ГЕНІ BRCA1

О.В. Палійчук^{1,2}, З.І. Россоха³

¹ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України

² КЗ “Черкаський обласний онкологічний диспансер” ЧОР

³ ДУ “Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України”
oncology@2upost.com

РАК ЯИЧНИКА И МУТАЦИЯ 5382/NSC В ГЕНЕ BRCA1

О.В. Палийчук^{1,2}, З.И. Россоха³

¹ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого НАН Украины

² КЗ “Черкасский областной онкологический диспансер” ЧОР,

³ ГУ “Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины”

OVARIAN CANCER AND MUTATION 5382/NSC IN BRCA1 GENE

O.V.Paliychuk^{1,2}, Z.I. Rossokha³

¹ – R.E.Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² – Municipal institution “Cherkasy Regional Oncology Center” of Cherkasy Regional Council, Cherkasy, Ukraine

³ – Reference Centre for Molecular Diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
E-mail: oncology@2upost.com

Резюме. Описано випадок з практики та визначено наявність сімейного ракового синдрому II типу у родині пробанда. За результатами комплексного обстеження та медико-генетичного консультування захворювання пробанда асоційовано з мутацією 5382 insC у гені BRCA1, що свідчить про роль молекулярно-генетичного тестування для своєчасного виявлення злоякісної патології яєчника та молочної залози у родині з обтяженим на рак анамнезом.

Ключові слова: родовід, пробанд, сімейний раковий синдром, мутації в генах BRCA1/2, рак яєчника, рак молочної залози.

Резюме. Описан случай из практики и определено наличие семейного ракового синдрома II типа в семье пробанда. По результатам комплексного обследования и медико-генетического консультирования заболевания пробанда ассоциировано с мутацией 5382 insC в гене BRCA1, что свидетельствует о роли молекулярно-генетического тестирования для своевременного выявления злокачественной патологии яичников и молочной железы в семьях с отягощенным раком анамнезом.

Ключевые слова: родословная, пробанд, семейный раковый синдром, мутации в генах BRCA1 / 2, рак яичника, рак молочной железы.

Abstract. Case report was described and familial cancer syndrome in proband's family was established. Based on the results of complex examination and medical-genetic counseling proband's disease was associated with mutation 5382 insC in BRCA1 gene indicating the role of molecular genetic testing for timely detection of malignant ovarian and breast pathology in families with burdened history of cancer.

Keywords: genealogic tree; proband; familial cancer syndrome; mutations in BRCA1/2 genes; ovarian cancer; breast cancer.

Гени *BRCA1* та *BRCA2* відносяться до генів супресорів пухлинного росту, які задіяні у репарації пошкоджень ДНК і збереженні генетичної стабільності клітин. Тому їх мутації, які викликають порушення генетичного гомеостазу клітин, є критичними, а їх накопичення сприяє змінам функції клітин. На сьогодні проблема генетичної схильності до розвитку раку органів жіночої репродуктивної системи (РОЖРС) є однією з актуальних, про що свідчать дослідження, які присвячені біологічним і генетичним особливостям раку молочної залози (РМЗ) та раку яєчника (РЯ) залежно від експресії генів *BRCA*, кореляціям генотип-фенотип пухлинних клітин залежно від етнічних особливостей жіночого населення [1], генетичному скринінгу РМЗ у різних країнах, ризику розвитку раку у носіїв мутацій у генах *BRCA1* і *BRCA2* [1, 2]. Протягом останніх 3 років у КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР нами проводяться комплексні клінічні, клініко-генеалогічні та молекулярно-генетичні дослідження у хворих на РМЗ та РЯ. Молекулярно-генетичні методи включають ідентифікацію мутацій 5382insC і 185delAG у гені *BRCA-1*, 6174delT у гені *BRCA2* у ДНК периферичної крові і операційному матеріалі шляхом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Вважаємо, що один клінічний випадок заслуговує на особливу увагу у зв'язку з виявленим спадковим РЯ у родині пробанда і метакронним виникненням первинно-множинної пухлини, а саме РМЗ та асоціацією раку з мутацією 5382insC у гені *BRCA1*.

Клінічне спостереження №34. Пробанд - хвора З.О.М., 1961 року народження, мешканка Кам'янського району Черкаської області, IV Чорнобильська категорія, українка,

професія - економіст.

Акушерський анамнез: пологи 1 (у віці 22 роки), аборти та викидні – 0, менархе з 12 років, менструації по 4-5 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний, лактація до 6 міс., ВМС не було. З 36 років медикаментозно лікувала фіброзно-кістозну мастопатію та отримувала протизапальну терапію з приводу хронічного запалення додатків матки.

У віці 51 рік жінка самостійно звернулась до онкогінеколога з метою обстеження зі скаргами на періодичні помірної інтенсивності болі внизу живота при переохолодженні та фізичному навантаженні. Крім того, її турбувала інформація про випадки раку у родичів. Проведене УЗ-дослідження органів малого таза виявлено кісту лівого яєчника, мінімальний асцит в Дугласовому просторі, а після подальшого дослідження - підвищення рівня онкомаркера СА-125 до 150 Од/мл у периферичній крові. Після комплексного клінічного дослідження та комбінованого лікування встановлено діагноз РЯ стадія 3С (pT3CN0M0G3). Хвора була направлена для хірургічного етапу лікування в онкогінекологічний центр Черкаського ООД. Хворій проведена оптимальна циторедуктивна операція – лапаротомія по-Пфеннштільно, видалення пухлини яєчника, пангістеректомія, оментектомія, встановлення мікроіригатора в Дугласовий простір для проведення поліхіміотерапії (ПХТ) та 8 курсів ПХТ в а'ювантному режимі по схемі “РС” – паклітаксел + карбоплатін (1-ий курс в комбінації внутрішньовенно та внутрішньочеревно) без редукції дози. Через 1,5 роки після закінчення комбінованого лікування був діагностований маркерний рецидив з підвищенням рівня СА-125 у периферичній крові до 90 Од/мл (рівень онкомаркера перевірявся

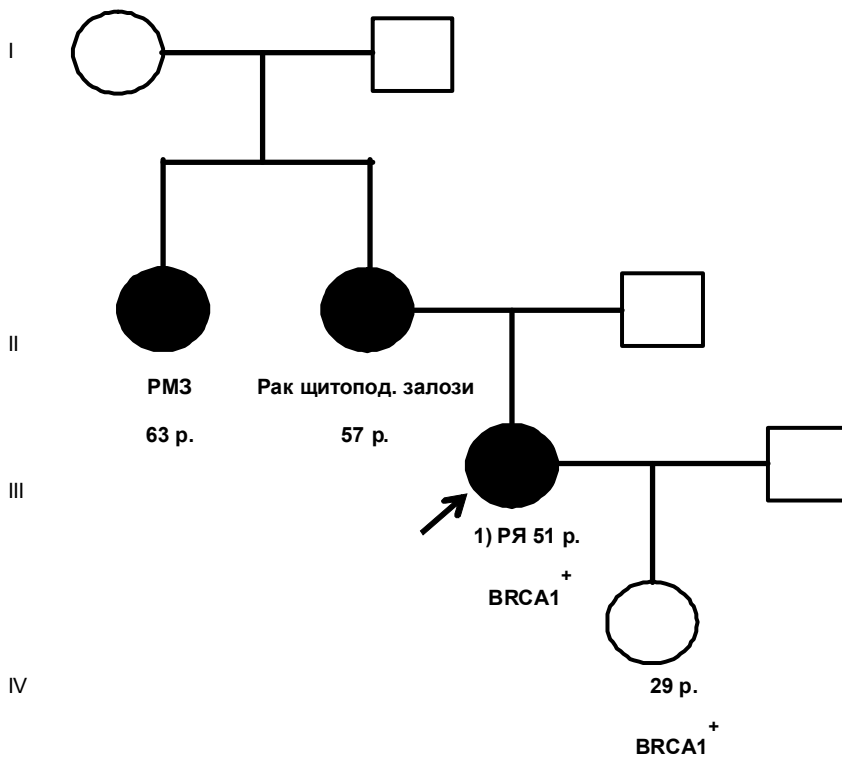


Рис. 1. Родовід пробанда зі злоякісної патологією у двох поколіннях. Пробанд - РЯ (спостереження №34), мати пробанда – рак щитоподібної залози, тітка по материнській лінії - РМЗ. Позначки: РЯ - рак яєчника, РМЗ - рак молочної залози. Стрілкою вказано пробанда

1 раз на 3 міс. під час диспансерного нагляду). Комплексне обстеження хворої із застосуванням комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної та черевної порожнини, малого тазу та головного мозку у тім'яній долі останнього виявлений одиничний метастаз діаметром 2,0 см. В нейрохірургічному відділенні Черкаської обласної лікарні виконані краніотомія, видалення метастазу, в післяопераційному періоді отримала курс променевої терапії на місце видаленої пухлини (сумарна доза 45 Гр) в радіологічному відділенні Черкаського ООД. Через 11 міс. був діагностований повторний маркерний рецидив захворювання при збільшенні рівня СА-125 до 155 Од/мл, проведена діагностична лапароскопія, під час якої метастатичні ураження черевної порожнини та очеревини малого тазу були виключені. За даними МРТ виявлений рецидив в місці попередньо видаленого метастазу головного мозку, з приводу чого отримала 3 курси паліативної ПХТ по схемі "РС". Проте у зв'язку з вираженими цитотоксичними ускладненнями (стійкою лейкопенією та тромбоцитопенією) подальше проведення курсів хіміотерапії було припинено. У подальшому хвора пройшла курс радіохірургічного лікування на метастатичне ураження головного мозку Кібер-ножем із задовільним терапевтичним ефектом, що підтверджено результатами МРТ та КТ дослідження. У серпні 2015 року вона включена в спонсорську програму фармкомпанії "Астра-Зенека" для отримання таргетної терапії рецидивного РЯ у BRCA-носіїв препаратом "Олапаріб". За хворою проводиться регулярний нагляд, у теперішній час у хворої за даними КТ та рівнів онкомаркерів відмічається стабілізація Cr-процесу.

Патогістологічні заключення: 1) Пухлина яєчника - серозно-папілярний рак яєчника, низький ступінь диференціювання (G3), метастази в

контралатеральний яєчник, великий сальник, парієстальну очеревину малого тазу. Папілярні структури раку вкриті атипичним епітелієм трубно-яєчникового типу з вираженим поліморфізмом пухлинних клітин та їх ядер.

Клініко-генеалогічний аналіз родини пробанда (рис.1) виявив агрегацію злоякісної патології по типу сімейного ракового синдрому (СРС) Лінч II. Зокрема, у матері пробанда був діагностований рак щитоподібної залози (у віці 57 років), а у тітки пробанда по материнській лінії - РМЗ (у віці 63 роки).

Враховуючи асоціацію таких пухлин у родоводі, нами проведене молекулярно-генетичне дослідження ДНК периферичної крові пацієнтки після встановлення діагнозу РЯ. Молекулярно-генетичні дослідження проведені у ДУ "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України".

Для визначення мутацій 185delAG та 5382insC в гені BRCA1, 617delT в гені BRCA2 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за

допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували в 2,5% агарозному гелі (агароза фірми «ThermoScientific», США), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bpDNALadder («ThermoScientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

Проведене молекулярно-генетичне дослідження периферичної крові хворої РЯ показало відсутність мутацій 6174delT в гені BRCA2 та 185 delAC в гені BRCA1 і наявність делеції 5382 insC у гені BRCA1 у гетерозиготному стані (рис. 2).

Враховуючи одержані результати, було вирішено провести комплексне обстеження доньки пробанда: Б.Ю.В, 1990 року народження, жительки м.Києва, що приживала на радіаційно-забрудненій території до 17-річного віку і яка, як і мати, має IV Чорнобильську категорію. З акушерського анамнезу доньки пробанда - менархе з 14 років, менструації по 3-5 днів через 28 днів, регулярні; пологи – 0, викидні – 0, аборт – 1 (у віці 18 років). В даний момент отримує лікування з приводу безпліддя II (низький фолікулярний резерв за рівнем антимюллеровського гормону – АМН 0,76, недос-

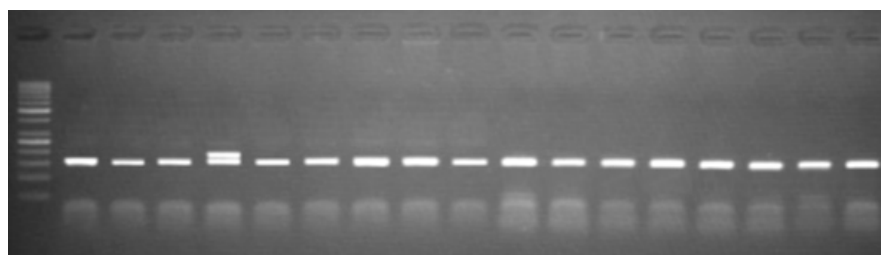


Рис. 2. Електрофореграма BRCA1 5382 insC. Результати розподілу продуктів ампліфікації, згідно яким у периферичній крові пробанда виявлена делеція у гетерозиготному (лунка 4) стані. Примітка: М - маркер молекулярної ваги

татність 2-ої фази менструального циклу, мають місце періодичні ановуляторні менструальні цикли з утворенням фолікулярних кіст яєчників), готується до циклу екстракорпорального запліднення. Сімейний анамнез: крім агрегації пухлинної патології по лінії матері за результатами медико-генетичного консультування виявлений ще один родич хворий на рак по батьківській лінії – дід хворів на рак товстої кишки (РТК).

З 2013 року донька пробанда щорічно проходить диспансеризацію з ультразвуковим контролем органів малого тазу, молочних залоз, щитоподібної залози, визначенням рівня СА-125, HE4, індексу Roma у динаміці та мамографічний скринінг. За результатами таких комплексних обстежень дані за патологію молочних залоз відсутні. Поряд з цим, молекулярно-генетичний аналіз ДНК периферичної крові доньки пробанда виявив аналогічну, як і у матері, делецію 5382 *insC* у гені *BRCA1* у гетерозиготному стані (рис. 2).

Висновки

Таким чином, у даному клінічному випадку визначено наявність сімейного ракового синдрому II типу у родині пробанда. Захворювання пробанда асоційовано з мутацією 5382 *insC* у гені *BRCA1*. Дочка пробанда є носієм аналогічної мутації, про що свідчать результати молекулярно-генетичного дослідження ДНК периферичної крові. Одержані дані підтверджують значення мутації 5382 *insC* у гені *BRCA1* у розвитку злоякісних пухлин молочної залози в аналізованій родині. Слід звернути увагу, що РЯ у пробанда був виявлений під час профілактичного огляду при проведенні УЗ-дослідження органів малого тазу та в результаті обстеження крові на онкомаркери. Враховуючи, що мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* асоційовані також з розвитком пухлин іншого генезу, зокрема, з розвитком раку підшлункової залози та шлунка [3], пацієнтки з онкогінекологічною патологією потребують більш широкого диспансерного на-

гляду та проведення профілактичних заходів з ендоскопічним обстеженням по онкопрограмі також кишково-шлункового тракту для запобігання розвитку раку не тільки в органах жіночої репродуктивної системи. Це особливо важливо для осіб, що проживали на радіаційно забруднених територіях після Чорнобильської катастрофи, у лімфоцитах яких активно досліджується феномен хромосомної нестабільності, викликаний радіаційним впливом [4, 5]. Тому дослідження пошкоджень ДНК та механізмів її репарації, зміни функціонування онкогенів і генів-супресорів пухлинного росту залишається актуальною проблемою онкології у зв'язку з відсутністю тенденції до зменшення захворюваності на РЯ та РМЗ.

Література

1. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2011;17: 1082–1089
2. 1 Broek A. J., Schmidt M.K., Veer L.J., et al. Worse Breast Cancer Prognosis of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: What's the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis // PLOS. - 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0120189
3. Румянцева У.В., П.О.Румянцев, М.В.Киселева Особенности, лечения и профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. Клинический и генетический скрининг у носителей мутаций BRCA 1/2 и лиц с высоким онкологическим риском // Вопросы онкологии. - 2008, т.54, №3. - 251-9
- 4.Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р. Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи // Цитология и генетика. – 2005. – 39, № 4. – С. 32–40.
5. Ткаченко М.М., Любарець Т.Ф. Генетичні наслідки віддалених стохастичних ефектів іонізуючого випромінювання //Фізіол. Журнал. - 2012, Т.58, №5, с. 78-85.

Одержано 27.08.2015 року.