

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.

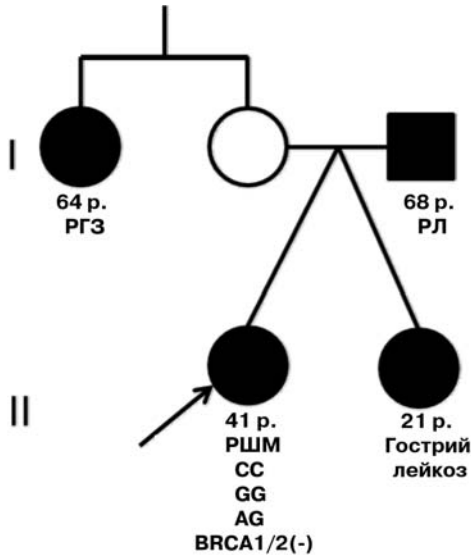
Мета роботи: визначення можливого генетичного ризику виникнення онкологічної патології у родинах пробандів та їхніх сестер-близнюків на підставі результатів клініко-генеалогічного обстеження та генетичного аналізу рецептора гена естрогену ERS1.

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.

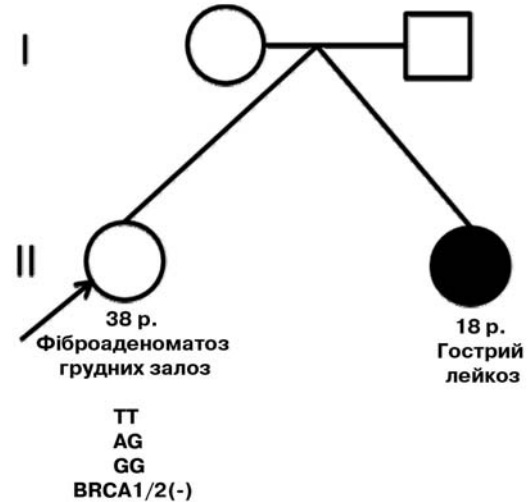
Клінічне спостереження № 43. Пробанд – хвора Д., 1971 р.н., мешканка міста Черкаси, українка, професія – менеджер. Акушерський анамнез не ускладнений: вагітностей не було, менархе з 14 років, менструації по 4–5 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний. У віці 41 рік проведена операція длатермоконізації 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 покоління 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 (-)



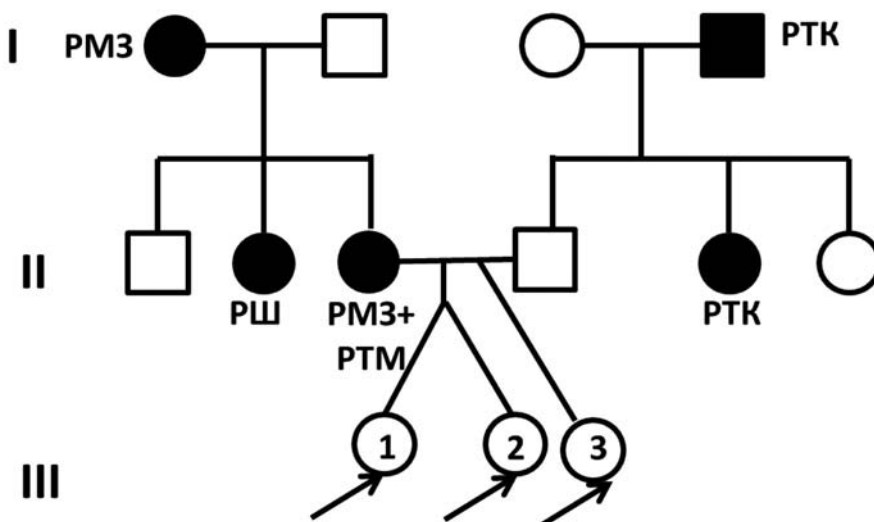
Мал. 2. Родовід пробанда К., 38 років (спостереження № 72). У пробанда – фіброаденоматоз грудних залоз. Сестра-близнюк пробанда померла у віці 18 років від гострого лейкозу. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TT- та AG-генотипи),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

1. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005; 7, N 2. – P. 60.
2. 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. 506–511.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian can-

- cer - current status and issues in Japan // *GanTo Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–11.
8. Kato T., Alonso S., Muto Y., et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer sin Japan//*World J Surg Oncol*. 2016 ;14(1):272.
9. 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

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

O.V. Paliychuk^{1,2}, L.Z. Polishchuk¹, Z.I. Rossokha³

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

²CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council

³SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine»

The cases of benign and malignant tumors development in family trees of cancer patients and in twin sisters 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.

Increased incidences of breast cancer, cancer of ovaries, uterine body and other organs brings on the cutting edge novel methods of early cancer diagnostics and prevention that can be based on achievements of molecular oncology. Therefore, the current stage of development of cancer care is characterized by improvement of traditional ways of prophylaxis and diagnostics of malignant tumors of different genesis. In recent years medical-genetic counseling and genetic testing of patients with malignant processes became increasingly widespread.

Genetic counseling of patients (NSGC – National Society of Genetic Counselors) was officially recognized as a process of assistance to oncologic patients for their medical, psychological and family adaptation, and also for better understanding of genetic contribution to disease development. First step in such assistance is exploration of cancer family history by clinical-genealogical examination of proband (person whose family tree is analyzed) and determination of number of patients, suffering from cancer of different localization, in several generations of family. Second step – is testing of proband and her family members for mutation in genes-suppressors of tumor growth *BRCA1* and *BRCA2*, and also for polymorphism of estrogen receptor gene *ERS1*. Determination of such genetic alterations – is an evidence for existence of genetic component of tumor disease. This is supported by results of molecular-genetic examination of proband and her relatives, as literature data suggest that mutation, appearing in germinal cells, can be passed on from generation to generation by autosomal dominant type. Tumors of different genesis (breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer) may result from this process. In other words, germinal mutations in genes-suppressors of tumor growth *BRCA1* and *BRCA2* predict possible development of familial or hereditary forms of breast cancer and ovarian cancer in families [1–4].

Similar investigations are performed in other countries for prevention of individual risk of colorectal cancer development in the frames of manifestation of Lynch II syndrome II and other tumors [5–8]. However, unified system or program to compare clinical manifestations of cancer and genetic testing results for

prevention strategy for most common cancer forms has not been developed yet. It is particularly true for childhood malignant tumors which make up to 10% among all diagnosed tumors.

Aim of the work: to determine potential genetic risk of oncologic pathology development in probands' families and twin sisters, basing on results of clinical-genetic examination and genetic analysis of estrogen receptor gene *ESR1*.

Over the last 3 years clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examinations were conducted in patients with benign and malignant tumors of female reproductive system organs (FRSO) that were receiving treatment in CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council. Molecular-genetic methods include identification of 5382insC and 185delAG mutations in the gene *BRCA-1*, 6174delT in the gene *BRCA2*, polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* and of the gene *Cyp2D6* in peripheral blood and surgical material with multiplex polymerase chain reaction (PCR). Molecular-genetic studies were conducted in SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine». We consider that clinical cases of probands with tumor pathology of FRSO and their twin sisters deserve special attention taking into account results of genetic testing of females from families with cancer positive family history.

Clinical case № 43. Proband – female patient D.L.V., born 1971, resident of Cherkassy, Ukrainian, profession – manager. Obstetric anamnesis is not burdened, pregnancies were absent, menarche at the age of 14, menstruations for 4–5 days in 30 days, menstrual cycle is regular. At the age of 41 she underwent surgery of electrocauterizing colonization of cervix uteri for cervical Ca in situ. In the same year she was diagnosed with diffuse fibroadenomatosis of breast, for this condition she received conservative medical therapy. The patient also received treatment for seasonal aggravations of uterine appendages inflammation and periodical development of functional follicular ovarian cysts with moderately expressed pain syndrome and without menstrual cycle disorder.

Pathohistological conclusions: cervical tumor – non-keratinizing squamous cell cancer, histological grade G1. Cervical cancer developed on the background of infection with highly oncogenic types of human papilloma virus (HPV), for this she received post-operative course of anti-virus therapy and immunotherapy until complete elimination of virus pathogen.

Clinical-genealogical analysis of family free (fig. 1) determined the following: in I generation lung cancer in father (68 years) and breast cancer in paternal aunt (64 years). Twin sister of proband died at the age of 21 of acute leukemia. Basing on obtained results of clinical-genealogical analysis of family tree family cancer syndrome was determined. Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1*

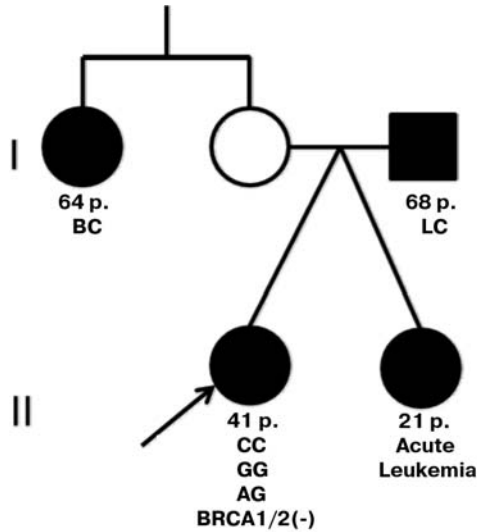


Fig. 1. Family tree of proband D., 41 year (observation № 43). Family cancer syndrome. Proband has cervical Ca in situ. In I generation of her family tree LC in father and BC in maternal aunt (2 patients) at the age of 68 and 64 years, respectively. Twin sister of proband died at the age of 21 of acute leukemia. Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ERS1 (genotypes CC and GG), of the gene Cyp2D6 (AG), genes BRCA1/2 (-).

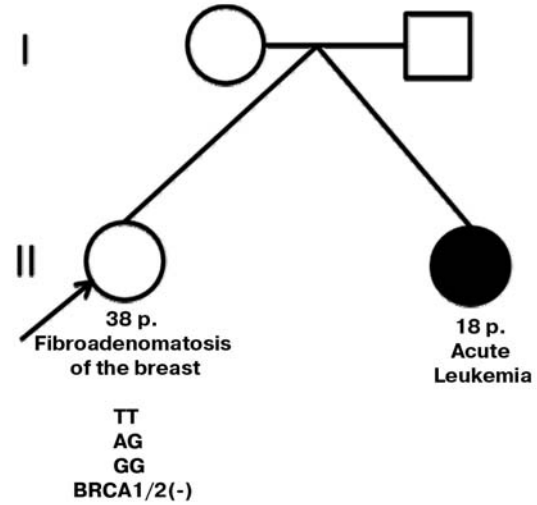


Fig. 2. Family tree of proband K., 38 years (observation №72). Proband has breast fibroadenomatosis. Her twin sister died at the age of 18 of acute leukemia. Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ERS1 (genotypes TT and AG), of the gene Cyp2D6 (GG), genes BRCA1/2 (-).

(genotypes CC and GG), of the gene *Cyp2D6* (AG), Mutations in the genes *BRCA1* та *BRCA2* were not detected.

Legend: BC – breast cancer, LC – lung cancer, CC – cervical cancer.

Clinical case № 72. Proband - female patient K.T.V., born in 1974, resident of Cherkassy region, Ukrainian, profession – teacher. Obstetric anamnesis: deliveries – 1 (at the age of 24), abortions – 0, miscarriages – 0, menarche at the age of 14, menstruations for 4–5 days in 30 days, menstrual cycle is regular, lactation – up to 12 months. Intrauterine device – was absent. At the age of 38 breast fibroadenomatosis was diagnosed (pro-

lactin levels in serum and blood), for this condition she received conservative medical therapy (herbal medicinal products, sedating medication) for moderate premenstrual syndrome along with dynamic ultrasound breast examination every 6 months. The patient also received treatment for seasonal aggravations of uterine appendages inflammation. Her twin sister died at the age of 18 of acute leukemia (fig. 2).

Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* (genotypes TT and AG), of the gene *Cyp2D6* (GG) were determined. Mutations in the genes *BRCA1* та *BRCA2* were not detected.

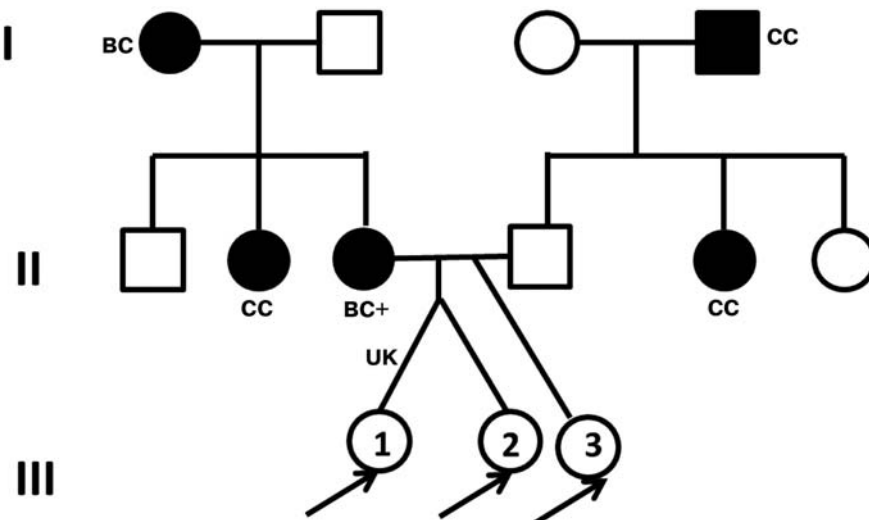


Fig. 3. Family tree of 3 probands – sisters (observation No. 80, 81, 82).

Family cancer syndrome. Matrilinially – breast cancer (BC), gastric cancer (GC) and polyneoplasia – breast cancer (BC) and uterine body cancer (UBC); patrilineally – two cases of colon cancer (CC). Probands 1 and 2 – are twins P. and V., 40 years. Clinical diagnosis – uterine body adenomyosis and diffuse breast fibroadenomatosis in both twins. Polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* (genotypes CC and GG), of the gene *Cyp2D6* (AG) in probands 1 and 2, genes *BRCA1/2* (-). Proband 3 – P., 30 years. Clinical diagnosis – ovarian polycystosis. Polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* (genotypes TC and AG) and of the gene *Cyp2D6* (AA), genes *BRCA1/2* (-).

Clinical case № 80, 81, 82. Proband – three sisters, two of them are twin sisters. Proband 1 and 2 – are twins P. and V., born 1972, at the moment of examination their age was 40 years, proband 3 – P., born 1982, at the moment of examination her age was 30 years. All females are residents of Cherkassy, Ukrainians, all of them have higher education (profession – managers). Obstetric anamnesis: in probands 1 and 2 is similar: deliveries 1 (at the age of 23 in proband 1 and at the age of 24 in proband 2), abortions – 0, miscarriages – 0, menarche from the age of 14, menstruations for 5–6 days in 30 days, menstrual cycle is regular, lactation by 6 months. Intrauterine device – was absent. In proband 3 obstetric anamnesis is not complicated, deliveries were absent, menstrual cycle is regular, menarche from the age of 12 for 4–5 days in 28 days. At the age of 40 both twin sisters were diagnosed with uterine body adenomyosis and diffuse breast fibroadenomatosis (confirmed by ultrasound examination, and at the age of 30 proband 3 was diagnosed with ovarian polycystosis at ultrasound examination. Twin sisters received symptomatic conservative medical therapy, and third sister was prescribed with 2-phase oral contraceptive for contraception, and she received recommendations concerning pre-conceptional preparation in case of aimed pregnancy.

Clinical-genealogical analysis of family (fig. 3) tree of these probands determined family cancer syndrome of the family tree: matrilineally – breast cancer in grandmother and gastric cancer in aunt, and polyneoplasia – breast cancer and uterine body cancer in mother; patrilineally – two cases of colon cancer – in aunt and grandfather.

In twin sisters with molecular-genetic testing the following

molecular alterations of genotype were detected: in probands 1 and 2 – polymorphous variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ESR1* (genotypes *CC* and *GG*) of the gene *Cyp2D6* (*AG*), and in proband 3 – polymorphous variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ESR1* (genotypes *TC* and *AG*) and of the gene *Cyp2D6* (*AA*). Mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* were absent in all sisters.

CONCLUSION

Presented results of complex examination of twin sisters indicate the presence of genetic alterations in them on the basis of relatives with cancer. From this results it can be stated that there is a need for both clinical-genealogical and molecular-genetic examination of females from families with aggregation of tumor pathology and establishment of register of families with family cancer syndrome where in proband's relatives malignant processes in female reproductive system organs and gastro-intestinal tract are observed. The females with genetic mutation in the gene *ER1* or in the genes-suppressors *BRCA1* and *BRCA2* should be aware of the clinical significance of identified genetic alterations and possible risks of tumor pathology development both in themselves and in their relatives. The females with mutations in these genes also require enrollment into groups of prevention and treatment of chronic diseases and precancerous processes, in particular, of female reproductive system organs. Described clinical cases of malignant processes in twin sisters are of major interest for doctors in various fields, in particular, for genetics, oncologists, obstetricians, gynecologists, and pediatricians.

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

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

В статье описаны случаи в родословных возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей больших 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 *Сур2S6*, 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*.

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

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

У статті описані випадки у родовадах 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 *Сур2D6*, що свідчить про необхідність проведення медико-генетичного консультування та молекулярно-генетичного тестування на поліморфізми гена *ERS1* жінок із родин з отягощенням на рак анамнезом, у тому числі близнюків.

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

Сведения об авторах

Paliychuk Olga Vladimirovna – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 18009, c. Kiev, str. Vasilkovskaya, 45. E-mail: oncology@2upost.com

Rosokha Zoya Ivanovna – SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine»; phone: (050) 383-06-98

Paliychuk Ludmila Zakharovna – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 18009, c. Kiev, str. Vasilkovskaya, 45; phone: (066) 111-71-98

LITERATURE

- Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *Med Gen Med.* 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 // *GanTo 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, № 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, № 4. – P. 506–11.
- Kato T., Alonso S., Muto Y., et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in 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