Значение генетического тестирования герминальных опухолевых мутаций в скрининге и профилактике злокачественных образований

Буяновская О.А., Бурменская О.В., Гольцов А. Ю., Кочеткова Т.О., Шубина Е., Мишина Н.Д., Трофимов Д.Ю.

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России 117198, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Проанализированы современные данные о роли генетического тестирования мутаций в генах, ответственных за предрасположенность к наследственному раку половых органов у женщин. Представлены данные о важности использования генетического тестирования в клинической практике для прогнозирования развития заболевания, необходимости последующего мониторинга при наличии мутационной нагрузки и выбора тактики комбинированной терапии при злокачественных новообразованиях

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы, рак молочной железы, рак яичников, высокий риск, скрининг, высокопроизводительное секвенирование (NGS)

Для цитирования: Буяновская О.А., Бурменская О.В., Гольцов А. Ю., Кочеткова Т.О., Шубина Е., Мишина Н.Д., Трофимов Д.Ю. Значение генетического тестирования герминальных опухолевых мутаций в скрининге и профилактике злокачественных образований. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 40-41.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.40-41

Автор для корреспонденции: Буяновская Ольга Анатольевна; e-mail: o_buyanovskaya@oparina4.ru

Финансирование. Проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтных интересов.

Поступила: 20.05.2020

Value of genetic testing of herminal tumor mutations in screening and prevention of malignant formations

Buyanovskaya O.A., Burmenskaya O.VI., Kochetkova, T., Goltsov, A., Shubina J., Mishina N., Trofimov D.Yu.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia Academician Oparin st. 4, Moscow, 117997, Russian Federation

The authors analyzed available data in modern literature on the role of genetic testing for mutations in genes responsible for predisposing to hereditary cancers of reproductive organs in women. They are looking at data on the importance of using genetic testing in clinical practice to predict the disease development, need for follow-up monitoring in the presence of mutation load, and determination of combined chemotherapy policy for malignant neoplasms.

Keywords: Inherited Tumor Syndrome, Breast Cancer, Ovarian Cancer, High Risk, Screening, next generation sequencing (NGS).

For citation: Buyanovskaya O.A., Burmenskaya O.V., Kochetkova T., Goltsov, A., Shubina J., Mishina N., Trofimov D.Yu. Value of genetic testing of herminal tumor mutations in screening and prevention of malignant formations. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 40-41 (In Rus) **DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.40-41

Corresponding author: Buyanovskaya O.A.; e-mail: o_buyanovskaya@oparina4.ru

Funding: The investigation has not been supported.

Conflict of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020

В современном обществе практически каждая семья, так или иначе, сталкивается со злокачественными заболеваниями. Потери женщин репродуктивного возраста от злокачественных новообразований в 2018 году составили 17,3% (7325 женщин), что является важной социально-экономической проблемой [1]. Экономические траты на пациентов со

злокачественной опухолью состоят из следующих составляющих: прямые затраты на профилактику, медицинское обследование и лечение, реабилитацию и социальное обеспечение больных. Косвенные потери оцениваются недовыработанным национальным доходом из-за не трудоспособности или безвременной смерти больной.

Особый вопрос, касающийся ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин до 44 лет, обуславливается возможностью дебюта заболевания во время беременности или лактации.

Цель работы — выявить герминальные патологические замены в генах, ассоциированных со злокачественными опухолевыми синдромами, у больных раком молочной железы, яичников, эндометрия, колоректальным раком и лиц с отягощенной наследственностью.

Материалы и методы

В Институте репродуктивной генетики ФГБУ «НМИ-ЦАГП им. академика В.И. Кулакова» за период с декабря 2018г. по январь 2020г. генетическое исследование прошли 230 пациентов в возрасте от 21 до 74 лет. В эту группу были отобраны пациенты с признаками наследственного рака молочной железы (п=93), яичников (n=62), эндометрия (n=2), слепой кишки (n=1), сочетанием рака молочной железы/рака яичников (n=6), молочной железы/эндометрия (n=1), яичников/эндометрия (n=1), рака слепой кишки/яичников (n=1), рака эндометрия/яичников/маточной трубы (n=1), а так же лица с отягощенной родословной (n=62). Тестирование на восемь частых мутаций (в гене *BRCA1* 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G(C61G), 2080delA, в гене *BRCA2* 6174delT) проводилось с использованием диагностической панели методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациентам, у которых на первом этапе мутации не выявлены, методом высокопроизвдительного секвенирования (NGS), проведено исследование кодирующей последовательности и прилегающей интронной области генов BRCA1/2.

Пациентам (n=49) с прогрессирующим онкологическим заболеванием, эпителиальной опухолью яичников высокой степени злокачественности (high grade) и другими признаками наследственного рака, а так же тем, у кого не выявлены патогенные варианты по результатам исследования всей последовательности генов BRCA1/2, проведен анализ других генов ассоциированных с наследственным злокачественным образованиями женских репродуктивных органов. Исследование проводилось с использованием расширенной панели из 22 генов: ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MLH3, MRE11, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, BRCA1, BRCA2. Таргетная панель была сформирована по технологии ampliseq (https://www.ampliseq.com/) (ThermoFisher Scientific, США), качество покрытия таргетных областей 99,85%. Ампликоны, полученные с использованием данной таргетной панели, были использованы для приготовления библиотеки фрагментов ДНК с дальнейшим секвенированием на приборе Ion S5XL (ThermoFisher Scientific, США) с длиной прочтения 400 п.н.

Результаты исследования

В ходе исследования у пациентов (n=230) в генах BRCA1/2 выявлено 54 (23,5%) паталогические замены. Из них частые замены выявлены у 24 (10,5%) пациентов, редкие — у 30 (13,4%), в том числе в гене BRCA1— 22 (9,5%), BRCA2— 8 (3,5%).

В других генах, ассоциированных со злокачественными образованиями органов репродукции, методом NGS у 49 больных выявлено 6 (12,2%) патологических замен в генах *MLH1* (1; 2%), *CHEK2* (3; 6,1%), *NBN* (1; 2%), *TP53* (1;2%). При этом 3 патологические замены (сдвиг рамки считывания и стоп-кодон), в генах *MLH1* и *BRCA2* выявлены впервые. В 8 случаях определена замена неясной клинической значимости, в генах *ATM* (5; 10,2%), *PMS2* (1; 2%), *MSH6* (1; 2%), *MLH1* (1; 2%). При выявлении мутации у больных, их родственникам предлагалось пройти таргетное генетическое обследование методом секвенирование ДНК по Сэнгеру.

У пациентов с мутации *BRCA1/2* отмечается высокая эффективность лечения производными платины и новой группой таргетных препаратов класса ингибиторы PARP. Проведение генетического тестирования позволило пациентам с наследственной формой злокачественных опухолевых синдромов подобрать лекарственную патогенетически обоснованную терапию, которая может отличаться от стандартов, принятых для спорадических новообразований, а членам их семьи, назначить обоснованное динамическое диагностическое наблюдения с более молодого возраста, учитывая риск развития рака.

Включение генетического теста в программу скрининга, позволит определить степень риска и провести профилактические мероприятия до развития заболевания и/или выявить злокачественную опухоль на ранних стадиях, что меняет прогноз и течение заболевания.

Литература

 Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2019: 25.

References

 Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)] pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. [ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova]. M.: 2019: 25. (In Russ.)