

Частота та характеристика сімейного ракового синдрому у хворих на рак яєчника

О.В. Палійчук

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ
КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР

Мета дослідження: оцінити результати клінічного, клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного обстеження хворих на рак яєчника (РЯ) та обґрунтувати їхнє значення як необхідного етапу для формування груп генетичного ризику щодо розвитку неоплазій у родині.

Матеріали та методи. У статті представлені результати комплексного клінічного, клініко-генеалогічного і молекулярно-генетичного дослідження у 158 хворих на РЯ I–IV стадії. Установлено, що у родинах пробандів (хворі на РЯ) спостерігаються злоякісні пухлини переважно органів жіночої репродуктивної системи, травного тракту та інші, що відповідає синдрому Лінча II типу (сімейний раковий синдром).

Результати. Серед пухлин органів жіночої репродуктивної системи частота раку яєчника становила 27,5%, частота раку грудної залози – 16,1%, раку тіла матки – 8,1%, пухлин травного тракту – 20,2%. За даними родоводів, на рак частіше хворіли матері (35,5%), бабусі (29,9%), тітки (11,6%) пробандів та родичі чоловічої статі (19,8%). Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові виявило мутацію 5382insC у гені *BRCA1* у 9 хворих на серозний РЯ, з яких у 5 був сімейний раковий синдром. Мутація 6174delT у гені *BRCA2* на даному клінічному матеріалі не виявлена. Обґрунтовано, що сімейна історія раку, яка визначається шляхом клініко-генеалогічного аналізу захворюваності членів родини на рак, є важливим і необхідним компонентом у діагностиці спадкових/не спадкових варіантів РЯ, а також у створенні груп генетичного ризику щодо розвитку раку у родині. Гермінальні мутації у зазначених генах-супресорах є предиктивними факторами появи неоплазії у родині і нащадків пробанда і свідчать про феномен спадкової схильності до розвитку раку у родині.

Заключення. 1. Результати комплексного клінічного, клініко-генеалогічного і молекулярно-генетичного дослідження свідчать, що у родинах 46,2% пробандів (хворі на РЯ) спостерігаються злоякісні пухлини переважно органів жіночої репродуктивної системи (РЯ, РГЗ, РТМ), травного тракту (РТК, РШ), та інші, що відповідає синдрому Лінча II типу (сімейному раковому синдрому). 2. Найчастіше у родичів реєстрували пухлини органів жіночої репродуктивної системи (51,7%), серед яких РЯ становив 27,5%, РГЗ – 16,1%, РТМ – 8,1%, пухлини травного тракту – 20,2%. За даними родоводів, на рак частіше хворіли матері (35,5%), баби (29,9%), тітки (11,6%) пробандів та родичі чоловічої статі (19,8%). 3. У пробандів переважав серозний РЯ. Відзначена незначна асоціація між кількістю РЯ з високим і низьким ступенем диференціювання пухлин (коефіцієнт асоціації Юла дорівнює 0,285). 4. Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові виявило мутацію 5382insC у гені *BRCA1* у 9 хворих на серозний РЯ, у яких у всіх був сімейний раковий синдром. Мутація 6174delT у гені *BRCA2* на даному клінічному матеріалі не виявлена. 5. Сімейна історія раку, яка визначається шляхом клініко-генеалогічного аналізу родини, є важливим компонентом у діагностиці спадкових/не спадкових варіантів РЯ і у створенні груп генетичного ризику щодо розвитку раку у родині з сімейним раковим синдромом.

Гермінальна мутація 5382insC у гені *BRCA1* є предиктивним фактором появи неоплазії у нащадків пробанда і свідчить про феномен спадкової схильності до розвитку раку у родині. Клініко-генеалогічні дослідження можна розцінювати як інтегральну частину діагностичної і профілактичної роботи гінекологів, онкогінекологів та онкогенетиків.

Ключові слова: рак яєчника, сімейний раковий синдром, мутації у генах *BRCA1* і *BRCA2*.

Незважаючи на впровадження у клінічну практику нових цитостатичних препаратів та схем лікування, а також модифікацій підвищеної резектабельності пухлин у хворих на рак яєчника (РЯ) [1–3], останній продовжує привертати до себе увагу не тільки онкологів, але й морфологів та генетиків. Це пов'язано з остаточно не визначеним його патогенезом, безсимптомною ініціацією та агресивним перебігом пухлинної хвороби, що призводить до частих рецидивів раку у межах черевної порожнини та швидкої смерті хворих. Як свідчать глибокі фундаментальні дослідження РЯ, проведені в Національному інституті раку, 32,3% хворих з числа вперше виявлених не проживають року з моменту встановлення діагнозу, що свідчить про пізню діагностику пухлинного процесу через недосконалість ранньої діагностики РЯ і відсутність груп ризику з розвитку патології яєчника [4]. Подане вище обґрунтовує нагальну необхідність подальших досліджень у плані визначення критеріїв ризику і доклінічного розвитку РЯ.

Теперішній етап розвитку онкології характеризується все більш широким впровадженням досягнень генетичних досліджень у практику, при цьому у низці робіт зазначений зв'язок генетичних змін у пухлинних клітинах з клінічними особливостями пухлинного процесу та виживаністю хворих. Це висуває актуальні питання відносно можливості використання молекулярно-генетичних особливостей пухлин для завдань онкогінекології [5–7], зокрема, для оцінки значення експресії мутацій у генах-супресорах пухлинного росту *BRCA1* і *BRCA2* у схильності до розвитку РЯ та як факторів, що можуть бути пов'язані з виникненням неопластичного росту в яєчнику та особливостями пухлинного процесу.

Вирішення таких питань може бути позитивним при спрямуванні зусиль онкогінекологів на створення груп генетичного ризику розвитку РЯ на підставі вивчення частоти випадків раку у родині онкологічного хворого, що в літературі має назву сімейної історії раку (family cancer history). Обґрунтуванням для таких досліджень є відоме положення, що гермінальні мутації лежать в основі розвитку спадкових і сімейних форм раку. У разі гермінальних мутацій останні передаються за принципом спадковості, і кожна клітина організму, якому передана гермінальна мутація, буде мати генетичні зміни, які відображають нестабільність геному нового організму. Найбільш вивченими на теперішній час такими генетичними змінами є гермінальні мутації у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Їхня наявність зумовлює схильність до виникнення РЯ та РМЗ в основному до 50 років, при цьому ці форми раку можуть виникати у декількох членів родини й у наступних генераціях [7–9]. У та-

ких родин можливий розвиток пухлин іншого генезу (синхронних або метахронних), а також білатеральних пухлин у парних органах, що вкладається у рамки Лінч-синдрому, або первинно-множинних пухлин [10].

Мета дослідження: оцінити результати клінічного, клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного обстеження хворих на РЯ та обґрунтувати їхнє значення як необхідного етапу для формування груп генетичного ризику щодо розвитку неоплазій у родині.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугували результати комплексного (клінічного, морфологічного, клініко-генеалогічного, молекулярно-генетичного) обстеження 158 хворих на РЯ I–IV стадії, які зазначали у розроблених нами клініко-генетичних картах. Клініко-генеалогічне дослідження включало аналіз результатів безпосередньої бесіди онкогінеколога з пробандом (пробанд – хвора, у якої на підставі її клініко-генеалогічних даних будували родовід). У ході бесіди вивчали кількість родичів, що хворіли на рак у I–III поколіннях, родинне відношення таких хворих до пробанда. Клініко-генеалогічні дані аналізували за II Амстердамськими критеріями: три або більше родичів з Лінч-асоційованими пухлинами (РЯ, рак ендометрія (РЕ), рак шлунка, колоректальний рак та інші), при цьому одна з онкологічних хворих має перший ступінь спорідненості з іншими хворими, а рак спостерігається як мінімум у двох поколіннях. Особливу увагу звертали на хворих, у яких рак виник у віці <50 років. Клініко-генеалогічний аналіз родоводів проведено у 158 хворих на РЯ I–IV стадії. У якості контролю молекулярно-генетичних досліджень обстежено 55 здорових жінок, у родовах яких не було хворих на рак родичів у трьох поколіннях

На підставі комплексного обстеження пробанда згідно зі стандартами обстеження хворих на рак органів жіночої репродуктивної системи, прийнятих в Україні, визначали поширеність пухлинного процесу в яєчнику за класифікацією FIGO. Проводили гістологічне дослідження видалених пухлин яєчника з визначенням гістологічного типу та ступеня диференціювання РЯ.

Усі хворі на РЯ отримали комбіноване лікування за загальноприйнятими стандартами України (Наказ МОЗ № 554 від 2007 р.). На першому етапі проводили хірургічне лікування в об'ємі пангістеректомії та оментектомії (при РЯ I–II стадії), або циторедуктивну операцію у хворих на РЯ III стадії в оптимальному об'ємі (пангістеректомія, оментектомія, залишкові метастази по очеревині малого таза та черевної порожнини не більше 1,0 см в діаметрі), чи субоптимальну циторедукцію (у тому самому об'ємі, за умови, коли залишкові метастатичні зміни на очеревині були більше 1,0 см в діаметрі). У подальшому всім хворим проводили 6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії ПХТ за схемами «СС»

(циклофосфан+цисплатин) або «ТС» (таксани+карбоплатин). Через кожні 6 міс проводили ультразвукове дослідження органів малого таза та черевної порожнини, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки раз на рік та за необхідності – КТ органів малого таза, черевної та грудної порожнини, лімфовузлів, головного мозку.

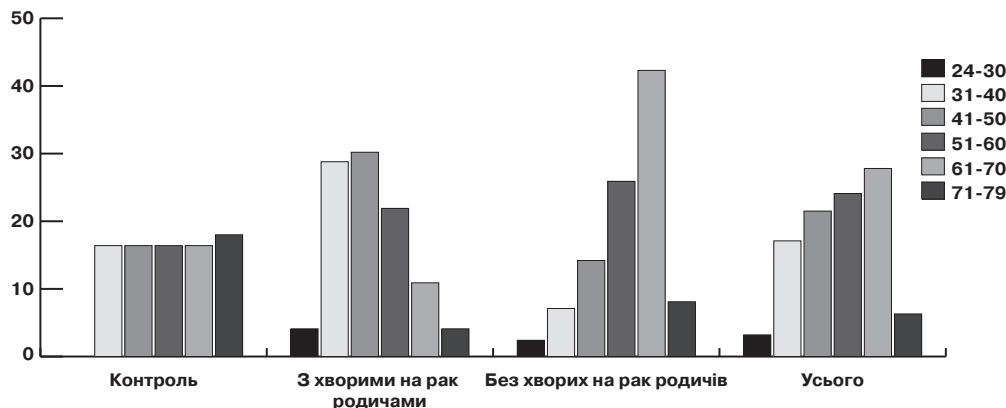
Усі пацієнтки лікувались на базі КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОП і дали письмову згоду на використання біологічного матеріалу в наукових цілях.

Матеріалом для морфологічного дослідження слугували видалені пухлини яєчника, для молекулярно-генетичного дослідження – периферійна кров, яку отримували до лікування хворих. З неї виділяли геномну ДНК, яку піддавали подальшому молекулярно-генетичному дослідженню з метою ідентифікації мутацій *185delAG* і *5382insC* у гені *BRCA1*, мутації *617delT* у гені *BRCA2*, використовуючи модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Специфічні фрагменти генів *BRCA1* і *BRCA2* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», США). Стан ампліфікованих фрагментів аналізували в 2,5% агарозному гелі (агароза фірми «Thermo Scientific», США) з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної маси GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) і наступною візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Для оцінювання результатів дослідження застосовані статистичні методи: оцінка t-критерію Стьюдента і коефіцієнта асоціації Юла.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від клініко-генеалогічних даних 158 хворих на РЯ (пробанди) були розподілені на дві групи (1-у та 2-у): з та без родичів, хворих на рак будь-якої локалізації. Виявилось, що злоякісні пухлини були у родичів 73 (46,2%) пробандів, тоді як у 85 (53,8%) пробандів не було родичів, які б хворіли на рак.

Вік пробандів і жінок групи контролю коливався від 24–79 років. Більш детальний розподіл обстежених подано на малюнку, з якого видно, що загалом відзначається збільшення кількості пробандів віком після 30 років. Якщо розглядати вік пробандів диференційно, тобто залежно від наявності/відсутності онкологічних хворих у родовах, то середній вік становив $48,7 \pm 3,6$ року – за умови наявності хворих на рак родичів і $59,1 \pm 3,8$ року – за відсутності хворих на рак родичів. Тобто середній вік у хворих з асоціацією злоякісних пухлин у родовах був на 10,4 року менший, ніж у пробандів без хворих на рак родичів, що співпадає з даними літератури. Мода і медіана віку у пробандів також різні. У пробандів з хворими на рак родичами мода дорівнює 41–50 років, медіана віку – 38 років; у пробандів без онкологічної патології у родовах – відповідно 61–70 років



Розподіл хворих на РЯ за віком порівняно з контролем (здорові жінки) і клініко-генеалогічними даними, %

Таблиця 1

Розподіл пробандів (хворі на РЯ) за клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу

Показники		1-а група, n=73		2-а група, n=85		Усього пробандів, n=158	
		n	%	n	%	n	%
Стадія РЯ за класифікацією FIGO	I	19	26,0	32	37,6	51	32,3
	II	7	9,6	9	10,6	16	10,1
	III	45	61,6	41	48,3	86	54,4
	IV	2	2,7	3	3,5	5	3,2
Морфологія пухлин:							
– серозний папілярний РЯ		64	87,7	80	94,1	144	91,1
– інші морфологічні форми		9	12,3	5	5,9	14	8,9
Ступінь диференціювання РЯ	G1	32	43,8	45	52,9	77	48,7
	G2	18	24,7	22	25,9	40	25,3
	G3	23	31,5	18	21,2	41	26,0

Таблиця 2

Локалізація і частота злоякісних пухлин у хворих на рак родичів пробандів

Діагноз	Кількість хворих на рак родичів пробандів		
	n	%	
Рак органів жіночої репродуктивної системи	РЯ	41	27,5
	РГЗ	24*	16,1
	РТМ	12	8,1
Рак травного тракту	РТК	26	17,4
	РШ	18	12,1
	РПЗ	1	0,7
Рак легені		22	14,8
Рак простати		2	1,3
Інші пухлини		3	2,0
Усього		149	100,0

Примітки: РЯ – рак яєчника, РГЗ – рак грудної залози, РТМ – рак тіла матки, РТК – рак товстої кишки, РШ – рак шлунка, РПЗ – рак підшлункової залози; * – у одній хворій був білатеральний РГЗ.

і 60 років ($p < 0,05$). Ці дані мають значення з огляду на те, що більш ранній період маніфестації РЯ та РМЗ характерний для спадкових варіантів раку [11].

Розподіл пробандів за клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу в яєчнику засвідчив, що у більшій кількості пробандів обох груп був РЯ I стадії та III стадії, тоді як РЯ II та IV стадій був у невеликій кількості хворих (табл. 1).

Морфологічне дослідження пухлин встановило, що у 144 (91,1%) пробандів значно переважав РЯ серозного генезу, відповідно 87,7% і 94,1% для пробандів 1-ї та 2-ї груп ($p > 0,05$). Інші гістологічні форми (муцинозний РЯ, гранульозоклітинний РЯ) становили значно меншу кількість (14%/8,9%) у пробандів обох груп. Наведене підтверджує дані літератури про більшу частоту і злоякісність серозних форм раку.

При цитоморфологічному оцінюванні встановлено більшу кількість пухлин з високим ступенем диференціювання (G1). Аналіз в окремих групах пробандів засвідчив, що у пробандів 1-ї групи кількість G1-пухлин була меншою (43,8%), ніж у пробандів 2-ї групи (52,9%), натомість кількість G3-пухлин – більшою (31,5%), ніж у 2-ї групи (21,2%). Кількість G2-пухлин з помірним ступенем диференціювання була майже однаковою. Математична обробка показала слабку асоціацію між кількістю пухлин з високим і низьким ступенем диференціювання, про що свідчить коефіцієнт асоціації Юла ($Ka = 0,285$).

Аналіз клініко-генеалогічних даних у родовах пробандів (хворі на РЯ) виявив поліморфізм пухлинних процесів за локалізацією і генезом (табл. 2).

Як видно, найчастіше реєстрували пухлини органів жіночої репродуктивної системи, які разом склали 77 (51,7%) випадків.

Серед них перше місце належало РЯ (27,5%), друге – раку грудної залози (РГЗ – 16,1%), третє – раку тіла матки (РТМ – 8,1%). Значна частота цих пухлин може бути зумовлена спільним патогенезом, зокрема таким фактором, як порушення гормонального гомеостазу у членів однієї родини, що проявляється як на рівні клінічних симптомів, так і порушеннями менструальної або дітородної функції. Другою за частотою онкологічною патологією у родичів пробандів був рак органів травного тракту, при цьому частіше спостерігався рак товстої кишки (РТК), ніж рак шлунка (РШ), відповідно 17,4% і 12,1%, рак підшлункової залози (РПЗ) був лише у одного родича (0,7%). Крім того, у значній кількості хворих був рак легені (РЛ – 14,8%). Інші пухлини, у тому числі рак простати (РП), були представлені у незначній кількості.

Для більш детальної характеристики результатів клініко-генеалогічного обстеження хворих і визначення спадкових варіантів РЯ була проаналізована частота хворих на рак родичів за їхнім родинним відношенням до пробанда, при цьому звертали увагу тільки на частоту пухлин органів жіночої репродуктивної системи і травного тракту, які спостерігались найчастіше. Як видно з табл. 3, найчастіше у родичів спостерігався РЯ, який становив у матерів пробандів 55,8%, дещо менше у бабусь (34,3%) і тіток (28,6%), що свідчить про спадкову схильність до РЯ. Подібна тенденція розподілу родичів характерна і для РГЗ, частота якого також була найбільшою у бабусь (37,1%), меншою – у тіток (21,4%) і матерів (18,6%). Натомість, РТМ у родинах пробандів зустрічався рідко – найменше у бабусь (2,9%), матерів (4,6%) та тіток (5,7%). Привертає увагу той факт, що у дітей пробандів не було злоякісних

Розподіл родичів, які хворіли на рак органів жіночої репродуктивної системи, шлунка і товстої кишки, за родинним відношенням до пробанда

Діагноз	Бабуся, n=35/100%	Мати, n=43/100%	Сестра, n=5/100%	Діти	Тітка, n=14/100%	Особи чоловічої статі, n=24/100%	Усього хворих, n/100%
РЯ	12/34,3	24/55,8	1*	-	4/28,6	-	41/33,9
РГЗ	13/37,1	8/18,6	-	-	3/21,4	-	24/9,8
РТМ	1/2,9	2/4,6	4*	-	5/5,7	-	12/9,9
РТК	2/5,7	6/14,0	-	-	1/7,1	17/70,8	26/21,5
РШ	7/20,0	3/7,0	-	-	1/7,1	7/29,2	18/14,9
Усього	35/29,9	43/35,5	5/4,1	-	14/11,6	24/19,8	121/100

Примітка. * – Відсотки не вираховували через невелику кількість хворих.

пухлин, хоча на нашому матеріалі встановлено наявність мутацій у генах *BRCA1/2* у здорових дочок за умови РЯ у матерів. Що стосується раку органів травного тракту, загальна кількість яких у родичів пробандів також висока, то слід відзначити превалювання РТК над РШ. Ці форми раку зустрічалися з різною частотою в осіб жіночої та чоловічої статі з превалюванням у останніх.

Загалом, наявність такого широкого спектра пухлин різного генезу свідчить про сімейний раковий синдром або синдром Лінча II, при яких у членів родини виникають пухлини різної локалізації. Частота цього синдрому у родинах хворих на РЯ становила 27,2%, синдрому РЯ/РГЗ – 10,0%, спадкового РЯ – 7,7%. Визначено, що у 10 родоводах відзначена асоціація РГЗ і РТК, що є ще одним доказом синдрому Лінча II.

Найбільший інтерес викликає значення спадкових варіантів РЯ або РЯ у складі сімейного ракового синдрому з погляду перебігу пухлинного процесу, зокрема відносно рецидивів РЯ. Ураховуючи, що були обстежені хворі на РЯ на носійство мутацій *5382insC* у гені *BRCA1* та мутації *6174delT* у гені *BRCA2*, був проведений порівняльний аналіз частоти рецидивів у обстежених хворих, хоча загальний матеріал не дає можливості дати остаточну відповідь на це питання, тому що частина хворих закінчила лікування у 2015 р. Результати засвідчили, що мутація *6174delT* у гені *BRCA2* не була виявлена ні в одному випадку. Мутація *5382insC* у гені *BRCA1* діагностована у 9 хворих на серозний РЯ, з яких у 5 був сімейний раковий синдром. При цьому за умови сімейного ракового синдрому лише у однієї хворої не було рецидивів протягом 2 років, тоді як у 4 хворих були як ранні, так і пізні рецидиви пухлинного процесу. У хворих без сімейного ракового синдрому ранні рецидиви не діагностували, усі хворі знаходяться під спостереженням.

У зв'язку з невеликою кількістю обстежених не можна чітко відповісти на запитання: чи відзначається гірший/кращий клінічний перебіг РЯ у хворих з мутаціями у генах *BRCA1* та *BRCA2*? З цього приводу в літературі йде жвава дискусія. З одного боку, більшість дослідників виявляють мутації у зазначених генах у 10% хворих з сімейним РЯ або РГЗ [12]. Згідно з японським дослідженням [13], аналіз генетичних змін у генах *BRCA1* і *BRCA2* у 82 родинах з сімейним РЯ в Японії виявив 45 сімей з носіями гермінальних мутацій у генах *BRCA1* і *BRCA2*. Значна пропорція мутацій була у хворих на сімейний серозний РЯ, вона залежала від поширення пухлинного процесу, проте не залежала від віку хворих.

Проведений мета-аналіз публікацій щодо ролі мутацій у генах *BRCA1/2* у виживаності та тривалості дорецидивного періоду показав, що у носіїв мутацій у цих генах клінічні показники краще, ніж у не носіїв мутацій, проте у хворих на РМЗ носії мутації у гені *BRCA1* мали гірші показники виживаності [7]. Неоднорідність думок відносно значення мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* пояснюється новими даними, які свідчать, що у схильності до розвитку РЯ та РМЗ, крім

наведених мутацій, задіяні мутації в інших генах (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*), які функціонально взаємодіють з генами-супресорами [14–15].

Очевидно, саме дослідження мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* та їхній зв'язок з мутаціями інших генів дасть можливість обґрунтувати значення генетичних змін у нещодавно виділених двох категорій РЯ – типу I та типу II, кожний з яких характеризується певними клініко-патологічними особливостями [16, 17]. Між тим, значення сімейної історії хворих на РЯ залишається важливим і актуальним для діагностичної і профілактичної медицини. У низці робіт декларується, що сімейна історія раку має суттєву цінність для визначення асоціації злокісних і доброякісних пухлин у складі різних синдромів або у якості спадкових варіантів раку, тому клініко-генеалогічний аналіз родоводів, на думку ряду авторів, має стати інтегральною частиною гінекологічної та онкогінекологічної практики [18–20].

З нашого погляду, клініко-генеалогічне дослідження і визначення спадкового/не спадкового варіанта РЯ та інших гормонозалежних пухлин, як і генетичне тестування мутацій у генах *BRCA1*, *BRCA2*, розширює індивідуальну характеристику пухлин з погляду їхнього патогенезу і ролі гермінальних генетичних змін як причинного фактора малігнізації. Крім того, це дає чітке уявлення про можливість оцінювання предиктивного розвитку неоплазій у родині пробанда [21, 22]. Останнє представляє важливий крок у профілактиці раку шляхом створення груп генетичного ризику, зокрема для розвитку РЯ та гормонозалежних форм онкологічної патології. Інтеграція сімейної історії раку і молекулярної біології пухлин дозволять більш точно представити індивідуальний пухлинний процес, гетерогенність генетичних змін, що необхідно для розробки як індивідуальних профілактичних заходів, так і лікування та моніторингу таких хворих та членів їхніх сімей.

ВИСНОВКИ

1. Результати комплексного клінічного, клініко-генеалогічного і молекулярно-генетичного дослідження свідчать, що у родинах 46,2% пробандів (хворі на РЯ) спостерігаються злокісні пухлини переважно органів жіночої репродуктивної системи (РЯ, РГЗ, РТМ), травного тракту (РТК, РШ) та інші, що відповідає синдрому Лінча II типу (сімейному раковому синдрому).

2. Найчастіше у родичів реєстрували пухлини органів жіночої репродуктивної системи (51,7%), серед яких РЯ становив 27,5%, РГЗ – 16,1%, РТМ – 8,1%, пухлини травного тракту (20,2%). За даними родоводів, на рак частіше хворіли матері (35,5%), баби (29,9%), тітки (11,6%) пробандів та родичі чоловічої статі (19,8%).

3. У пробандів переважав серозний РЯ. Відзначена незначна асоціація між кількістю РЯ з високим і низьким ступенем диференціювання пухлин (коефіцієнт асоціації Юла дорівнює 0,285).

4. Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові виявило мутацію 5382insC у гені BRCA1 у 9 хворих на серозний РЯ, у яких у всіх був сімейний раковий синдром. Мутація 6174delT у гені BRCA2 на даному клінічно-матеріалі не виявлена.

5. Сімейна історія раку, яка визначається шляхом клініко-генеалогічного аналізу родини, є важливим компонентом у діагностиці спадкових/не спадкових варіантів РЯ і

створення груп генетичного ризику щодо розвитку раку у родині з сімейним раковим синдромом. Гермінальна мутація 5382insC у гені BRCA1 є предиктивним фактором появи неоплазії у нащадків пробанда і свідчить про феномен спадкової схильності до розвитку раку у родині. Клініко-генеалогічні дослідження можна розцінювати як інтегральну частину діагностичної і профілактичної роботи гінекологів, онкогінекологів та онкогенетиків.

Частота и характеристика семейного ракового синдрома у больных раком яичника

О.В. Палийчук

Цель исследования: оценить результаты клинического, клинико-генеалогического и молекулярно-генетического обследования больных РЯ и обосновать их значение как необходимого этапа для формирования групп генетического риска развития неоплазий в семье. **Материалы и методы.** В статье представлены результаты комплексного клинического, клинико-генеалогического и молекулярно-генетического исследования 158 больных РЯ I–IV стадии. Установлено, что в семьях пробандов (больные РЯ) наблюдаются злокачественные опухоли преимущественно органов женской репродуктивной системы, пищеварительного тракта и другие, что обусловлено синдромом Линча II типа (семейным раковым синдромом).

Результаты. Среди опухолей органов женской репродуктивной системы частота рака яичника составляла 27,5%, частота рака грудной железы – 16,1%, рака тела матки – 8,1%, опухолей пищеварительного тракта – 20,2%. По данным родословных, раком чаще болели матери (35,5%), бабушки (29,9%), тети (11,6%) пробандов и родственники мужского пола (19,8%). Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК периферической крови выявило мутации 5382insC в гене BRCA1 у 9 больных серозным РЯ, из которых у 5 был семейный раковый синдром. Мутація 6174delT в гене BRCA2 на данном клиническом материале не выявлена. Обосновано, что семейная история рака, которая определяется путем клинико-генеалогического анализа заболеваемости членов семьи раком, является важным и необходимым компонентом в диагностике наследственных / не наследственных вариантов РЯ, а также в создании групп генетического риска развития рака в семье. Герминальные мутации в указанных генах-супрессорах являются предиктивными факторами возникновения неоплазии в семье и потомков пробанда и свидетельствуют о феномене наследственной предрасположенности к развитию рака в семье.

Заключение. 1. Результаты комплексного клинического, клинико-генеалогического и молекулярно-генетического исследования показывают, что в семьях 46,2% пробандов (больные РЯ) наблюдаются злокачественные опухоли преимущественно органов женской репродуктивной системы (РЯ, РГЗ, РТМ), пищеварительного тракта (РТК, РШ) и другие, что обусловлено синдромом Линча II типа (семейным раковым синдромом). 2. Чаще всего у родственников регистрировали опухоли органов женской репродуктивной системы (51,7%), среди которых РЯ составил 27,5%, РГЗ – 16,1%, РТМ – 8,1%, опухоли пищеварительного тракта – 20,2%. По данным родословных, раком чаще болели матери (35,5%), бабушки (29,9%), тети (11,6%) пробандов и родственники мужского пола (19,8%). 3. У пробандов преобладал серозный РЯ. Отмечена незначительная ассоциация между количеством РЯ с высокой и низкой степенью дифференцировки опухолей (коэффициент ассоциации Юла равен 0,285). 4. Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК периферической крови выявило мутации 5382insC в гене BRCA1 у 9 больных серозным РЯ, из которых у 5 был диагностирован семейный раковый синдром. Мутація 6174delT в гене BRCA2 на данном клиническом материале не выявлена. 5. Семейная история рака, которая определяется путем клинико-генеалогического анализа заболеваемости членов семьи, является важным компонентом в диагностике наследственных / не наследственных вариантов РЯ и в создании групп генетического риска развития рака в семье с семейным раковым синдромом. Герминальная мутація 5382insC в гене BRCA1 является предиктивным фактором появления неоплазии у потомков пробанда и свидетельствует о феномене наследственной предрасположенности к развитию рака в семье. Клинико-генеалогические исследования можно расценивать как интегральную часть диагностической и профилактической работы гинекологов, онкогинекологов и онкогенетиков.

Ключевые слова: рак яичника, семейный раковый синдром, мутации в генах BRCA1 и BRCA2.

Frequency and characteristics of family cancer syndrome in ovarian cancer patients

O.V. Palyichuk

The aim of the study: to assess the results of clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examination of OC patients and to substantiate its role as an important step for creation of genetic risk groups of developing neoplasia in the family.

Materials and methods. The results of comprehensive clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examinations of 158 patients with OC, stage I-IV are presented. It was found that in probands' families (OC patients) malignant tumors of female reproductive system, gastro-intestinal tract and other were prevailing that conform to Lynch syndrome type II (family cancer syndrome).

Results. Among the tumors of female reproductive system ovarian cancer was diagnosed in 27,5%, breast cancer – in 16,1%, uterine cancer – in 8,1%, and tumors of gastro-intestinal tract – in 20,2% of cases. Accordingly to family trees data cancer was more common in proband's mothers (35,5%), grandmothers (29,9%), and aunts (11,6%), and male relatives (19,8%). Molecular-genetic examination of genomic DNA of peripheral blood revealed 5382insC mutation in BRCA1 gene in 9 patients with serous OC, 5 from them had family cancer syndrome. Mutation 6174delT in BRCA2 gene in this clinical material was not detected. It was substantiated that family cancer history, which is determined by clinical-genealogical analysis of family members' cancer morbidity, in an important and essential component of diagnostics of hereditary/non-hereditary OC variants, and it is also important for creation of groups at genetic risk for developing family cancer. Germinal mutations in indicated suppressor genes are predictive factors of neoplasia development in family and proband's progeny and suggest the phenomenon of genetic predisposition to cancer development in the family.

Conclusions. 1. The results of complex clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examination indicate that in families of 46,2% of probands (OC patients) malignant tumors, mainly of female reproductive system organs (OC, BC, UC), gastro-intestinal tract (CC, GC) and others are found, that corresponds to Lynch syndrome type II (family cancer syndrome). 2. Most frequent tumors, registered in relatives, were the tumors of female reproductive system organs (51,7%) among them OC accounted for 27,5%, BC – for 16,1%, UC – for 8,1%, and tumors of gastro-intestinal tract – for 20,2%. According to family trees data cancer was more common in proband's mothers (35,5%), grandmothers (29,9%), and aunts (11,6%), and also male relatives (19,8%). 3. Serous OC prevailed in probands. Weak association between number of patients with low and high grade malignancy was seen (Yule's coefficient of association was 0,285). 4. Molecular-genetic study of genomic DNA of peripheral blood determined mutation 5382insC in the gene BRCA1 in 9 patients with serous OC, each from them had family cancer syndrome. Mutation 6174delT in the gene BRCA2 in this clinical material was not detected. 5. Family cancer history that is determined by clinical-genealogical analysis of the family is an important component in diagnostics of hereditary/non-hereditary variants of OC and creation of genetic risk groups for cancer development in the family with family cancer syndrome. Germinal mutation 5382insC in the gene BRCA1 is a predictive factor of neoplasia development in proband's progeny and suggests the phenomenon of genetic predisposition to cancer development in the family. Clinical-genealogical examination can be assessed as an integral part of diagnostic and preventive work of gynecologists, oncogynecologists and oncogenetics.

Key words: ovarian cancer, family cancer syndrome, mutations in BRCA1 and BRCA2 genes.

Сведения об авторе

Палійчук Ольга Владимировна – КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України, 03022, г. Київ, ул. Васильківська, 45

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробйова Л.І., Турчак О.В., Свінціцький В.С. та інші. Проблема рецидивів гінекологічного раку //Здоров'я жінки. – 2009. – № 7 (43, ч. 2). – С. 72–75.
2. Свінціцький В.С. Результати первинних циторедуктивних операцій у хворих на злоякісні пухлини яєчника //Онкологія. – 2007. – № 9 (3). – С. 222–228.
3. Свінціцький В.С. Заданні форми злоякісних пухлин яєчника: підвищення резектабельності пухлин методом ретроперитонеальної пангістеректомії та тазової перитонектомії (дугласектомії) //Онкологія. – 2010. – № 12 (2). – С. 38–40.
4. Свінціцький В.С. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2010. – 40 с.
5. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance//J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 25 (11). – P. 1329–1333.
6. Couch F.J., Gaudet M.M., Antoniou A.C., et al. Common variants at the 19p13.1 and ZNF365 loci are associated with ER subtypes of breast cancer and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers//Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2010. – V. 21 (4). – P. 645–57.
7. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X., et al. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis//Clin. Cancer Res. – 2015. – V. 21 (1). – P. 211–20.
8. Sowter H.M., Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes //Carcinogenesis. – 2010. – V. 26 (10). – P. 1651–1656.
9. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer //CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – V. 63 (3). – P. 183–203.
10. Weissman S. M., Burt R., Church J. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National society of genetic counselors and the collaborative group of the Americas on inherited colorectal cancer joint practice guideline// J. Genet. Couns. – 2012. – V. 21 (4). – P. 484–93.
11. Russo A., Calò V., Bruno L. et al. Hereditary ovarian cancer. Critical Reviews in Oncology //Hematology. – 2010. – V. 69 (1). – P. 28–44.
12. Kluska A., Balabas A., Paziewska A., et al. New recurrent BRCA1/2 mutations in Polish patients with familial breast/ovarian cancer detected by next generation sequencing // BMC Med. Genomics. – 2015. – V. 8 (19): doi: 10.1186/s12920-015-0092-2.
13. Sekine M., Nagata H., Tsuji S. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population //Clin. Cancer Res. – 2001. – V. 7 (10). – P. 3144–3150.
14. Tung N., Battelli C., Allen B., et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel //Cancer. – 2015. – V. 121 (1). – P. 25–33.
15. Howarth D.R., Lum S.S., Esquivel P., et al. Initial Results of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndrome//Am. Surg. – 2015. – V. 81 (10). – P. 941–4.
16. Shih I.-M., Kurman R.J. Ovarian Tumorigenesis. A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis //Amer. J. Pathol. – 2005. – V. 164 (5). – P. 1511–1518.
17. Lim D., Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma //Pathology. – 2003. – V. 45 (3). – P. 229–42.
18. Trivers K.F., Baldwin L.M., Miller J.W., et al. Reported referral for genetic counseling of BRCA1/2 testing among United States physicians: a vignette-based study //Cancer. – 2011. – V. 117. – P. 5334–43.
19. Wood M.E., Kadlubeck P., Pham T.H., et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American society of clinical oncology quality oncology practice initiative //J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32 (8). – P. 824–829.
20. Wood M.E., Flinn B.S., Snockdale S. Primary care physician management, referral, and relations with specialists concerning patients at risk for cancer due to family history // Public health genomics. – 2013. – V. 16. – P. 75–82.
21. Lu K.H., Wood M.E., Daniels M., et al. American Society of Clinical Oncology expert statement: Collection and use of a cancer family history for oncology providers //J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 833–840.
22. Stadler Z.K., Schrader K.A., Vijai J., et al. Cancer genomics and inherited risk //J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 687–698.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016