

В. М. Запорожан, В. П. Пішак\*, О. П. Пересунько\*

## СПАДКОВИЙ ЧИННИК В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ РАКУ ЖІНОЧИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ (КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНА, ГЕНЕТИКО- МАТЕМАТИЧНА ОЦІНКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ)

(огляд літератури та власних досліджень)

Проаналізовані дані літератури про роль генетичного чинника в етіопатогенезі раку жіночої репродуктивної сфери. Проведено комплексне клініко-генеалогічне та генетико-математичне обстеження 520 хворих на рак яєчників (РЯ) та 482 хворих на рак ендометрія (РЕ), які проживають у Чернівецькій області, і генетико-математичний аналіз одержаних даних. Показано, що у цій популяції переважним є мультифакторне походження РЯ та РЕ. Частка генетичного компонента в загальній схильності до захворювання становить 36,4 % при РЯ та 11,4 % при РЕ. Розрахований ризик виникнення злоякісних пухлин у нащадків. Результати дослідження є основою для розробки методів прогнозування і профілактики РЯ та РЕ і сегрегованої з ними онкопатології у родичів хворих.

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення жіночих репродуктивних органів, спадковість, генетико-математична оцінка.

Рак органів жіночої репродуктивної сфери (РОЖРС) – яєчників, ендометрія, молочної залози – є однією з найважливіших проблем в онкології. У 50–85 % хворих діагноз РОЖРС вперше встановлюється в III–IV стадіях, коли лікування стає неефективним, що підтверджує неспроможність і рутинність сучасних профілактичних оглядів [4, 11, 21].

Одеський державний медичний університет МОЗ України, 65026 Одеса

\* Буковинська державна медична академія МОЗ України, 58000 Чернівці.

© В. М. Запорожан – акад. АМН України, В. П. Пішак – чл.-кор. АМН України, О. П. Пересунько – к.м.н. – 2004.

Особливості патогенезу РОЖРС визначаються ендогенними чинниками — ендокринно-метаболічними порушеннями та генетичною (спадковою) зумовленістю. Слід відзначити, що в патогенезі раку шийки матки, вагіни та вульви провідну роль відіграють екзогенні фактори, серед яких особливої уваги заслуговують віруси папіломи людини та вірус простого герпеса 2 серотипу [4]. За даними Л. М. Ісакової, спадковий компонент в етіології захворювання на рак цих локалізацій відсутній [13]. У той же час, більше половини загального приросту захворюваності на РОЖРС зумовлено зростанням впливу вищеперерахованих чинників ризику.

У численних сучасних підручниках, монографіях присвячених патогенезу, ранній діагностиці РОЖРС, згадування генетичного чинника як фактора ризику обмежується одним-двома неконкретними, розпливчастими словосполученнями: “спадковість” або “обтяжений сімейний анамнез”, які взагалі не пояснюють суті проблеми та не аналізують ролі цього фактора в патогенезі РОЖРС.

Як відомо, процес канцерогенезу багатофакторний і багатостадійний. В його основі лежать пошкодження генетичного апарата клітини, що роблять її вразливою до впливу канцерогенних чинників зовнішнього середовища, які спроможні запустити процес малігнізації. Саме це положення дозволяє розглядати первинні генні мутації не як фатальну неминучість виникнення пухлини, а як певний стан клітини (схильність), який можна контролювати за допомогою профілактичних заходів [4, 9, 12].

РОЖРС та більшість розповсюджених новоутворень людини в генетичному відношенні вивчені недостатньо, а питання про співвідносну роль спадкових факторів і чинників зовнішнього середовища в їх етіології залишається відкритим. Ця обставина диктує необхідність інтенсифікації досліджень етіопатогенетичних чинників, що сприяють розповсюдженню конкретної пухлини в популяції, а також розробки ефективних профілактичних заходів [3, 9, 12].

Залежно від того, в якій клітині виникла первинна мутація (статевій чи соматичній), пухлини можуть бути спадковими чи неспадковими. Спадкові пухлини зустрічаються не часто. Вони виявляють тенденцію нагромаджуватися в сім'ях, а звідси їх робоче визначення — “сімейний рак”. Приблизно 23–42 % онкологічних хворих відзначають у своєму сімейному анамнезі наявність родичів з пухлинами тієї ж самої чи іншої локалізації [1, 3, 9]. Якою є частка дійсно спадкових форм раку в загальній структурі захворюваності злоякісними пухлинами, поки що не відомо. Проте молекулярно-біологічні дослідження останніх років дають надію, що такі можливості з'являтимуться у найближчому майбутньому [3, 10].

Історія вивчення ролі спадковості в етіології злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи охоплює майже сторіччя. Феномен сімейного раку молочної залози і яєчників був неодноразово описаний у літературі ще в 20–30 роках минулого століття [3, 12, 30]. У той час подібні повідомлення

відносилися до розряду казуїстичних і практично не викликали ніякого інтересу в дослідників.

Для з'ясування питання про істинну роль спадковості в природі злоякісних новоутворень були потрібні спеціальні медико-генетичні дослідження, які були розпочаті *H. Linch* та *D. Andersen* [28, 30], а також деякими іншими дослідниками в 60-ті роки. Ці дослідження представляють неоціненне теоретичне та практичне джерело знань про природу раку більшості анатомічних локалізацій, у тому числі пухлин жіночої репродуктивної системи [1, 29].

У медико-генетичних дослідженнях 60–80-х років були використані три основних методи класичного генетичного аналізу: клініко-генеалогічний, популяційно-статистичний і близнюковий. Збір клініко-генеалогічних даних у цих дослідженнях проводився строго за нозологічним принципом, тобто дані про родоводи збиралися через хворих (пробандів) на рак. Аналіз родоводів звичайно ґрунтувався на порівнянні частоти розвитку тієї ж форми раку, що у пробанда, із частотою розвитку тієї ж самої форми раку в загальній популяції або контрольній групі.

У 1980 р. були отримані експериментальні підтвердження правомірності гіпотези *A. Knudson* і *L. Strong* про роль декількох мутацій у механізмі злоякісної трансформації клітини [27,28]. Ще в 1972 р. ці автори висловили припущення про можливе існування спадкових і неспадкових форм злоякісних пухлин і пояснили це аналізом даних літератури про ембріональні пухлини — нефро- і ретинобластоми. Проаналізувавши три ознаки — час (вік) виникнення пухлини, частоту ураження парних органів (нирок і очей) і частоту сімейних випадків цих новоутворень — автори дійшли висновку, що першопричиною злоякісної трансформації клітини є мутація гена. Початкова мутація може статися в генетичному апараті як статевої (гермінальної), так і соматичної клітини. У першому випадку мутація з великою ймовірністю може бути успадкована і бути присутньою в усіх соматичних клітинах нащадків. У другому випадку мутація, що відбулася в генетичному апараті соматичної клітини на рівні зиготи, ембріона або в постнатальному періоді життя, успадкованою бути не може. Проте для злоякісної трансформації клітини недостатньо одиничної мутаційної події. Потрібна ще, як мінімум, одна мутація, що повинна статися в тому ж алелі гомологічної хромосоми, що і початкова мутація, але вже на рівні соматичної клітини. Перша мутація, очевидно, зумовлює схильність клітини до повторних мутацій, які запускають процес її малігнізації. Початкова мутація, що відбулася в статевих клітинах (гаметах), очевидно, зумовлює спадкову схильність до виникнення пухлини. Мутація, що відбулася в соматичній клітині, напевне, зумовлює схильність до виникнення спорадичних (неспадкоємних) форм пухлин [27, 28].

З позицій сучасних уявлень, злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи в цілому подані досить гетерогенними групами захворювань, як із погляду етіології, так і їх клінічного прояву. У цілому природа цих

новоутворень, безумовно, є мультифакторною. В основі її лежать ушкодження генетичного апарату клітин (статевих або соматичних), що забезпечують їхню підвищену чутливість до зовнішньосередовищних канцерогенних впливів (фізичних, хімічних і т. п.) [1, 4, 24].

Клініко-генеалогічний аналіз тисяч родоводів, зібраних від хворих на РОЖРС та з іншими формами раку, дозволив *H. Lynch* та іншим авторам уніфікувати клініко-генеалогічні ознаки (критерії), що дозволяють відрізнити спадкові форми пухлин від спорадичних. Такими критеріями є наступні:

- 1) два і більше уражених раком у родині;
- 2) вертикальний вид родоводу (наявність хворих раком у декількох поколіннях родоводу), що погоджується з передбаченими типами спадкової передачі захворювань, частіше всього з аутосомно-домінантним типом;
- 3) підвищена частота розвитку в родинях первинно-множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій, включаючи білатеральне ураження парних органів;
- 4) більш ранній вік членів родини до моменту виникнення пухлин (40–42 роки);
- 5) краще виживання хворих на рак, у порівнянні з несімейними формами пухлин тих самих локалізацій [3, 12, 29, 32].

Теоретична модель А. Кнудсона стосовно злоякісних новоутворень органів жіночої репродуктивної системи підтверджується клінічними проявами сімейних і спорадичних форм пухлин. Як уже згадувалося, основним постулатом цієї моделі є положення про необхідність двох або більше мутаційних подій для злоякісної трансформації клітини. Виходячи з цього положення, стає зрозумілим, що нащадки хворих, які успадкували таку мутацію і вже з моменту зачаття несуть цю мутацію в усіх соматичних клітинах організму, стають більш уразливими до впливу канцерогенних чинників, і пухлина в них виникає в більш молодому віці у порівнянні зі спорадичними формами тих самих новоутворень; вона також може виникнути в декількох функціонально і гістогенетично взаємозалежних органах, наприклад в обох молочних залозах, яєчниках, ендометрії, органах шлунково-кишкового тракту, що мають загальні ембріональні зачатки [1, 8].

Зараз застосовуються спеціальні методи генетичного аналізу, які дозволяють з високим ступенем точності визначати частку генетичного чинника в етіології пухлини. До них належать клініко-генеалогічний, сегрегаційний і генетико-кореляційний аналізи [6, 12, 19]. Всі ці методи ґрунтуються на порівнянні популяційної частоти розвитку раку тієї чи іншої локалізації з частотою цього захворювання серед родичів хворих з аналогічною формою пухлини [23]. На основі цих досліджень встановлено, що існують сімейні форми РОЖРС: частіше всього визначається асоціація раку яєчника (РЯ), молочної залози, тіла матки та товстої кишки [3, 5, 12, 26].

Спадкові РОЖРС можуть асоціюватися з передпухлинними станами яєчника, тіла матки, молочної залози. Частота розвитку раку у родичів I ступеня спорідненості (мати, батько, сестра, брат, діти) зазвичай вища у порівнянні з такою у родичів II ступеня. Встановлена значна генетична спорідненість успадкування раку молочної залози, тіла матки, товстої кишки, яєчників та раку шлунка у сім'ях хворих з первинно-множинними злоякісними новоутвореннями [5, 11, 12, 22, 26].

Вищеперераховані методи генетичного аналізу дозволили точно встановити спадковий компонент РЯ в Москві —  $(54,1 \pm 2,4) \%$  [1]. Групи хворих зі спадковими пухлинами яєчників виявлені в Харківській області, Київському регіоні, Чернівецькій області [6, 7, 16].

Генетичний аналіз аденом товстої кишки у жінок виявив генетичну кореляцію до 58 % з різними онкологічними процесами, зокрема з аденомами та РЯ [2]. Клініко-генеалогічне дослідження жінок, хворих на рак молочної залози, які мешкають на радіаційно забруднених територіях у Білорусі, виявило, що радіація може збільшувати вплив генетичної схильності до розвитку пухлин [31].

Генетико-математичний аналіз, проведений на базі Білоцерківського онкодиспансеру, показав значну частку спадкових чинників (46,6 %) у розвитку раку ендометрія (РЕ) [20]. В сім'ях хворих на РЕ підвищено число чоловіків, хворих на рак передміхурової залози [20]. Виділені дві форми фамільної аденокарциноми ендометрія з агресивним перебігом. Розвитку РЕ часто передують гіперпластичні процеси, які також можуть агрегувати зі злоякісними пухлинами в сім'ях [14, 15, 20, 25, 32]. Результати генетико-математичного аналізу свідчать про важливу роль спадкового компонента в розвитку раку. Проте частка генетичного чинника може бути точно визначена тільки при більшій кількості спостережень [17, 18].

Базуючись на характерних рисах сімейного анамнезу хворих на РОЖРС, зараз виділяють такі спадкові синдроми:

- 1) органоспецифічні синдроми сімейного РЯ, РЕ та раку молочної залози;
- 2) синдром сімейного раку молочної залози/яєчників;
- 3) синдром *Lynch II*, що включає в себе всі три пухлини, а також рак органів шлунково-кишкового тракту;
- 4) синдром *Li-Fraumeni*, що включає в себе рак молочної залози та інші злоякісні новоутворення (товстої кишки, саркома м'яких тканин, остеосаркома, ембріональні пухлини);
- 5) сімейний рак молочної залози та органів шлунково-кишкового тракту;
- 6) спадкові синдроми, одним із проявів яких може бути будь-яка пухлина органів жіночої репродуктивної системи: Коудена, Гарднера, Пейтца — Егерса, невоїд-базально-клітинної карциноми, нейрофіброматоз [3, 18, 25].

Л. В. Акуленко в своєму дослідженні [1] ідентифікує ще декілька спадкових синдромів, які проявляються нагромадженням РОЖРС: синдром сімейного раку молочної залози/ендометрія/органів шлунково-кишкового тракту/легень; синдром сімейного раку ендометрія/органів шлунково-кишкового тракту.

В останні роки описані випадки сімейного раку шийки матки, очеревини та яєчників. Вважається, що існує самостійний спадковий синдром сімейного раку очеревини/яєчників/шийки матки [26].

Для осіб, які успадкували ген схильності до РОЖРС, ймовірність розвитку цих пухлин до 40–45 років життя складає 100 % [3, 12]. Загальнопопуляційний ризик розвитку РОЖРС, нагромаджений до 90 років життя жінки, становить 1–6 % [21].

Завдяки молекулярно-генетичним дослідженням 90-х років практично сформувався концепція походження та розвитку РОЖРС [10, 12]. У 1990–95 рр. були виявлені мутації різних генів, що мають безпосереднє відношення до виникнення РЯ та раку молочної залози. Це гени-супресори *BRCA1* і *BRCA2*, які локалізуються на довгому плечі хромосом 17 та 13, відповідно, і в нормі контролюють клітинний поділ в тканинах яєчників та молочної залози [3]. Однак не менше значення в етіології пухлин мають інші гени. Наприклад, мутації в генах *P53* (синдром Лі – Фраумені), *MSH2/MLH1* (синдром Мура – Торра), *STK11/LKB1* (синдром Пейтца – Йегерса), *PTEN/MMAC1/TEP1* (синдром Ковдена, хвороба Лермітт – Даклоса), *ATM* (атаксія-телеангіектазія) та алельний поліморфізм генів *CYP17 A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub>/P450c17*, *CYP19*, *CYP11A1/P450*, а також генів ферментів катехол-О-метилтрансферази, глутатіон-S-трансферази, N-ацетил-трансферази 2, рецептора андрогенів та інших формують спадкову схильність до розвитку пухлин репродуктивних органів як захворювань, що успадковуються за полігенним типом. Останні дослідження молекулярної генетики істотно розширили уявлення про етіопатогенез РОЖРС, проте істинна роль відкритих генів залишається неясною [9, 10].

Наведені дані клініко-генеалогічних, генетико-епідеміологічних і молекулярно-генетичних досліджень доводять існування спадкових форм РОЖРС. Очевидно, недалекої той час, коли в руках клініцистів з'являться лабораторні методи, за допомогою яких можна буде чітко диференціювати етіологічно гетерогенні пухлини тієї ж самої локалізації, а отже, знаходити етіопатогенетичні підходи до їх лікування і профілактики [33].

Наукових розробок з оцінки різних чинників, здатних вплинути на розвиток РОЖРС, у доступній нам літературі не зустрічалося. Більш того, практично немає точних способів визначити ризик розвитку раку конкретної анатомічної локалізації у нащадків хворого, особливо при сімейних ракових синдромах, що супроводжуються нагромадженням раку різних анатомічних локалізацій. Усі ці обставини потребують пошуку нових підходів до діагностики і профілактики, прогнозування злоякісних новоутворень органів жіночої репродуктивної системи [33].

У зв'язку з цим метою наших досліджень було встановлення особливостей та закономірностей розподілу онкопатології в родинах хворих на РЯ і РЕ та визначення ролі генетичних чинників у виникненні цих захворювань.

Матеріалом для дослідження були дані клініко-генеалогічного обстеження 520 жінок, хворих на РЯ, та 482 жінок, хворих на РЕ, які проживають у Чернівецькій області. Особливу увагу приділяли збиранню повних відомостей про родичів пробандів I ступеня спорідненості, позаяк вони були основою для проведення генетико-математичного аналізу. Зібрані генеалогічні дані вносили у спеціально розроблені анкети.

Тип успадкування РЯ та РЕ на основі їх розподілу серед родичів пробандів визначали за допомогою сегрегаційного аналізу за методом Вайнберга, який припускає поодинокую реєстрацію сімей відповідно до характеру збору генеалогічних даних. Сегрегаційний аналіз у вибірці обтяжених пухлинами хворих, а саме в "мультиплекс"-родинах, проводили за методом Холдена для урізаної реєстрації сибсів. Внесок генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища оцінювали методом компонентного розкладу фенотипової дисперсії з використанням матричних рівнянь. При підготовці даних до сегрегаційного аналізу хворих родичів розподіляли за такими групами (ознаками): РЯ, РЕ, РОЖРС, злоякісні новоутворення різного генезу (ЗН) як ознака. При цьому враховували стан здоров'я батьків: здоровий-здоровий ( $N-N$ ), здоровий-хворий ( $N-A$ ) та хворий-хворий ( $A-A$ ).

Генетико-математичний аналіз здійснювали за допомогою пакета програм, розроблених в лабораторії генетики Наукового центру психічного здоров'я РАМН [23].

Аналіз розщеплення ознак РЯ та раку тіла матки у нащадків проводився методом Вайнберга у припущенні про повну (вичерпну) і просту (поодинокую) реєстрацію. Даний аналіз виконували за допомогою розробленої В. І. Трубніковим програми [23]. На підставі даних родоводів пробандів ця програма аналізує зв'язки між родичами і пробандами, формуючи на їх основі різні формалізовані генеалогічні ознаки, і виводить родоводи на пристрій, який друкує їх у вигляді картинок. Дана програма дозволяє визначити ймовірну модель успадкування захворювання на основі його специфічної частоти.

Клініко-генеалогічний аналіз родоводів 520 пробандів, хворих на РЯ, виявив 34 сім'ї (6,5 %) з такими ж пухлинами, які зустрічаються вдвічі частіше у родичок I та II ступеня спорідненості. У 81 (15,6 %) хворої на РЯ в родоводах зустрічалось по 1 родичці зі злоякісною пухлиною цієї локалізації.

Клініко-генеалогічний аналіз родоводів 482 пробандів, хворих на РЕ, виявив, що в 13 родинах (2,7 %) це захворювання зустрічалось у два рази частіше у родичок пробанда I та II ступеня спорідненості. У 49 хворих на РЕ (10,2 %) виявлено по одній родичці зі злоякісними пухлинами цієї локалізації. Тільки у 261 родоводі хворих на РЕ (54,1 %) була відсутня агрегація злоякісних пухлин.

Аналіз даних клініко-генеалогічного обстеження сімей пробандів, хворих на РЯ та РЕ, показав, що у родинях серед найближчих родичів реєструвались хворі на РОЖРС (яєчників, ендометрія, молочної залози), рак шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої кишки), легень, передміхурової залози та ін.

Серед 520 родоводів жінок, хворих на РЯ, та 482 родоводів жінок, хворих на РЕ, можна виділити 103, в яких злаякісні пухлини жіночої репродуктивної сфери реєструються у 2 та більше разів частіше, що є клініко-генеалогічним критерієм ідентифікації сімейного раку жіночої репродуктивної сфери [29, 30]. З метою з'ясування питання про існування різних клінічних варіантів сімейного РОЖРС у цих 103 родовах проаналізовано спектр сімейного нагромадження раку конкретних анатомічних локалізацій.

Особливості спектра агрегації раку в цих сім'ях були покладені в основу класифікації сімейного РОЖРС. Аналіз власного матеріалу дослідження дозволив виділити 6 типових сімейних ситуацій, що є характерними для жіночого населення Чернівецького регіону. Із 6 синдромів 2 є органоспецифічними (тобто вони проявляються раком однієї і тієї ж локалізації) та 4 синдроми є варіантами так званого сімейного ракового синдрому загального типу і характеризуються широким спектром пухлин, основну частину серед яких становлять пухлини жіночої репродуктивної системи.

Чернівецька область належить до регіону України з низькою частотою реєстрації РЯ та РЕ, про що свідчать низькі значення стандартизованих показників захворюваності (17,15 та 11,38, відповідно, для РЕ; 16,10 та 13,89 — для РЯ). Популяційна частота розвитку РЯ в Чернівецькій області становить 0,032 %, РЕ — 0,035%.

Варіанти нагромадження РОЖРС у Чернівецькій області такі:

- 1) сімейний РЯ,
- 2) сімейний РЕ,
- 3) сімейний РЯ та рак молочної залози,
- 4) сімейний РЯ/РЕ/рак молочної залози (РОЖРС),
- 5) сімейний РЯ/РЕ/рак молочної залози/рак товстої кишки (*Lynch II*),
- 6) сімейний РЕ/рак органів шлунково-кишкового тракту.

Про значення спадкових чинників розвитку РЯ та РЕ можна судити на підставі порівняння їх популяційної частоти з частотою виникнення цих захворювань серед родичів з аналогічною формою пухлини: чим вище значення відношення частоти реєстрації захворювання серед родичів до такої в популяції, тим більше значення спадкових чинників.

Розподіл РЯ та РЕ у родовах хворих, визначений сегрегаційним аналізом з диференційованим підходом (альтернативний чи квазінеперервний розподіл) [23] до кількості пухлин в родинях та до стану здоров'я батьків хворих, дав можливість виявити генетичні особливості та закономірності, що зумовлюють розвиток цієї онкопатології. Сегрегаційна частота розвитку РЯ та РЕ коливалась залежно від стану здоров'я батьків (табл. 1, 2).



Таблиця 1

Сегрегаційна частота розвитку злоякісних новоутворень (ЗН) у родинах пробандів, хворих на РЯ, в залежності від стану здоров'я батьків

Форма ЗН у сібсів	Загальне число			Сегрегаційна частота, %
	родин	дітей	хворих	
Здорові батьки				
РЯ	423	1361	448	2,67 ± 0,5
РОЖРС	423	1364	475	5,53 ± 0,7
Рак-ознака	423	1366	503	8,48 ± 0,9
Один із батьків — із ЗН				
РЯ	86	274	99	6,91 ± 1,9
РОЖРС	86	274	107	11,17 ± 2,3
Рак-ознака	86	274	110	12,77 ± 2,4
Обидва батьки — із ЗН				
РЯ	11	38	16	18,52 ± 7,5
РОЖРС	11	38	18	25,93 ± 8,4
Рак-ознака	11	38	18	25,93 ± 8,4

Таблиця 2

Сегрегаційна частота розвитку злоякісних новоутворень (ЗН) у родинах пробандів, хворих на рак тіла матки (РТМ), в залежності від стану здоров'я батьків

Форма ЗН у сібсів	Загальне число			Сегрегаційна частота, %
	родин	дітей	хворих	
Здорові батьки				
РТМ	404	1367	409	0,52 ± 0,2
РОЖРС	404	1367	420	1,66 ± 0,4
Рак-ознака	404	1367	445	4,26 ± 0,7
Один із батьків — із ЗН				
РТМ	73	251	83	5,62 ± 1,7
РОЖРС	73	251	92	10,67 ± 2,3
Рак-ознака	73	251	95	12,36 ± 2,5
Обидва батьки — із ЗН				
РТМ				*
РОЖРС				*
Рак-ознака	5	14	6	11,11 ± 10,5

Примітка: \* — недостатньо репрезентативна вибірка.

Таблиця 3

**Кореляція між групами родичів за схильністю до раку яєчників (РЯ)  
та до прояву злоякісних новоутворень за двома моделями**

Група родичів	Загальне число	Кількість хворих	Частота розвитку, %	Кореляція за схильністю	
				Альтернативний розподіл	Квазінеперервний розподіл
РЯ – РЯ					
Мати-дочка	520	37	7,12	0,040 ± 0,012	0,181 ± 0,041
Сестра-сестра	676	39	5,77	0,027 ± 0,010	0,129 ± 0,037
РЯ – рак як ознака					
Мати-дочка	520	64	12,31	0,094 ± 0,016	0,335 ± 0,036
Сестра-сестра	676	107	15,83	0,130 ± 0,016	0,415 ± 0,029

Таблиця 4

**Кореляція між групами родичів за схильністю до раку тіла матки (РТМ)  
та до прояву злоякісних новоутворень за двома моделями**

Група родичів	Загальне число	Кількість хворих	Частота розвитку, %	Кореляція за схильністю	
				Альтернативний розподіл	Квазінеперервний розподіл
РТМ – РТМ					
Мати-дочка	482	22	4,56	0,011 ± 0,010	0,057 ± 0,047
Сестра-сестра	641	15	2,34	-0,012 ± 0,006	-0,078 ± 0,046
РТМ – рак як ознака					
Мати-дочка	482	48	9,96	0,67 ± 0,015	0,256 ± 0,040
Сестра-сестра	641	59	9,20	0,059 ± 0,012	0,234 ± 0,035

Кореляційний аналіз РЯ та РЕ у родичів з пухлинами, що найбільш часто зустрічаються, показав високі значення квазінеперервної моделі, що свідчать про генетичну зумовленість спільного походження РЯ і РЕ та інших пухлин у матері та дочки (табл. 3, 4). Оскільки аутосомно-моногонна модель успадкування в нашому дослідженні може бути прийнята лише для невеликої групи родин при наявності одного невраженого родича, у всіх інших випадках встановлено мультифакторну спадковість. Так, частка генетичного чинника в патогенезі РЯ і РЕ становить, відповідно, (36,2 ± 8,2) % і (11,4 (9,4) %, а загально-середовищного – (63,8 ± 8,2) % і (88,6 (9,4) %.

Частка генетичного чинника в розвитку РЕ в Чернівецькій області набагато менша в порівнянні з такою в Київській області [16]. Можливо, це по-

Таблиця 5

**Рекурентний ризик виникнення злоякісних новоутворень (ЗН)  
для нащадків у родинах, де є хворі на рак яєчника, %**

Очікувана дитина	Рекурентний ризик для наступних сібсів, якщо в родині є хворі на рак яєчника								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	Здорові батьки								
Перша	3,0								
Друга	3,0	2,7							
Третя	3,0	2,7	2,3						
Четверта	3,0	2,7	2,3	2,0					
П'ята	3,0	2,7	2,4	2,0	1,7				
Шоста	3,1	2,7	2,4	2,0	1,7	1,3			
Сьома	3,1	2,7	2,4	2,0	1,7	1,3	1,0		
Восьма	3,1	2,7	2,4	2,0	1,7	1,3	1,0	0,6	
Дев'ята	3,1	2,7	2,4	2,0	1,7	1,3	1,0	0,6	0,3
	Один із батьків – із ЗН								
Перша	8,2								
Друга	7,8	12,8							
Третя	7,5	12,2	16,9						
Четверта	7,1	11,6	16,1	20,6					
П'ята	6,8	11,1	15,4	19,7	24,0				
Шоста	6,5	10,7	14,8	18,9	23,0	27,2			
	Обидва батьки – із ЗН								
Перша	29,7								
Друга	26,1	38,1							
Третя	23,3	34,0	44,8						
Четверта	21,0	30,7	40,4	50,1					
П'ята	19,2	28,0	36,8	45,7	54,5				
Шоста	17,6	25,7	33,9	42,0	50,1	58,2			

в'язано з меншою кількістю осіб зі спадковою схильністю в цьому регіоні. Проте це питання потребує подальшого вивчення.

Отримані дані свідчать про вагому роль генетичних чинників у загальній схильності до виникнення та розвитку РЯ.

Нами також обчислений рекурентний ризик виникнення злоякісних новоутворень у нащадків в родинах хворих на рак тіла матки залежно від стану здоров'я батьків (табл. 5, 6).

Результати нашого дослідження слід враховувати при медико-генетичному консультуванні. Успішне вирішення проблеми можливе лише за умови створення організаційної системи, яка сприяла б виявленню та реєстрації

Таблиця 6

**Рекурентний ризик виникнення злоякісних новоутворень (ЗН)  
для нащадків у родинах, де є хворі на рак тіла матки, %**

Очікувана дитина	Рекурентний ризик для наступних сібсів, якщо в родині є хворі на рак тіла матки								
	0	1	2	3	4	5	6	7	
Здорові батьки									
Перша	3,5								
Друга	3,5	4,3							
Третя	3,4	4,2	5,0						
Четверта	3,4	4,2	5,0	5,7					
П'ята	3,4	4,2	4,9	5,7	6,5				
Шоста	3,4	4,1	4,9	5,7	6,4	7,2			
Сьома	3,3	4,1	4,9	5,6	6,4	7,1	7,9		
Восьма	3,3	4,1	4,8	5,6	6,3	7,1	7,8	8,6	
Один із батьків – із ЗН									
Перша	12,4								
Друга	11,3	19,7							
Третя	10,4	18,2	26,0						
Четверта	9,7	16,9	24,1	31,3					
П'ята	9,0	15,8	22,5	29,2	35,9				
Шоста	8,5	14,8	21,1	27,3	33,6	39,9			
Сьома	8,0	13,9	19,8	25,7	31,7	37,6	43,5		
Восьма	7,5	13,1	18,7	24,3	29,9	35,5	41,1	46,6	
Обидва батьки – із ЗН									
Перша	17,6								
Друга	16,4	23,2							
Третя	15,4	21,7	28,1						
Четверта	14,4	20,4	26,4	32,4					

серед населення сімей, що обтяжені злоякісними новоутвореннями, в тому числі РОЖРС.

### Література

1. Акуленко Л. В. Организационно-методические принципы системного подхода в профилактике и ранней диагностике злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1995. – 50 с.
2. Акуленко Л. В. Семейный рак органов женской репродуктивной системы. Генетико-эпидемиологические аспекты // Пробл. репродукции. – 2003. – № 4. – С. 15–22.
3. Акуленко Л. В., Манухин И. Б., Шаблина Н. В., Высоцкий М. М. Современные взгляды на этиологию, патогенез и профилактику наследственного рака органов женской репродуктивной системы // Вопр. репродукции. – 2000. – № 1. – С. 14–19.

4. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 486 с.
5. *Ганина К. П.* Клиническая онкогенетика в Украине / Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. – 1999. – № 4. – С. 59–64.
6. *Ганина К. П., Войкинарас Е. Б., Яковцова И. И.* Частота и клинико-генеалогический анализ рака яичников в Харьковском регионе // Цитология и генетика. – 1996. – 30, № 5. – С.3–10.
7. *Ганина К. П., Пересунько О. П., Глущенко Н. М.* Клініко-генеалогічне та генетико-математичне дослідження родоводів хворих на рак яєчників у Чернівецькій області // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. – 2000. – № 5. – С. 158–163.
8. *Ганина К. П., Налескіна Л. А., Федоренко З. П. та ін.* Аналіз можливих причин розвитку злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи в Україні // Доп. НАН України. – 1995. – № 10. – С. 138–141.
9. *Запорожан В. Н.* Молекулярная генетика в клинической медицине — достижения и перспективы // Журн. АМН України. – 2003. – 9, № 4. – С. 638–648.
10. *Запорожан В. М.* Особливості онкогенезу в органах репродуктивної системи і стратегія ведення хворих // Журн. АМН України. – 1999. – 5, № 3. – С. 495–502.
11. *Запорожан В. М., Цегельський М. Р.* Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 1996. – 240 с.
12. *Запорожан В. М., Ганина К. П., Гоженко А. І., Пересунько О. П.* Генетичний підхід до ранньої діагностики та профілактики злоякісних пухлин жіночої репродуктивної сфери // Журн. АМН України. – 2001. – 7, № 1. – С. 78–88.
13. *Сакова Л. М.* Оцінка екзогенних та ендогенних факторів ризику передпухлинних станів та раку шийки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1995. – 43 с.
14. *Козаченко В., Баринов В.* Рак эндометрия — диагностика и лечение: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ “Онкология 2000” (Киев, 23–26 мая 2000 г.) // Эксперим. онкология. – 2000. – 22, Приложение. – № 1021.
15. *Коханевич Е. В., Ганина К. П., Мицкевич В. Е. и др.* Гиперпластические процессы и рак эндометрия // Журн. практик. врача. – 1998. – № 2–4. – С. 23–31.
16. *Налескіна Л. А., Ганина К. П., Осинская Е. В., Бородай Н. В.* Сегрегационный и генетико-дисперсионный анализ родословных больных раком молочной железы Киевского региона // Цитол. и генет. – 1995. – 29, № 5. – С.60–64.
17. *Олійниченко П. И., Полищук Л. З., Налескіна Л. А., Олійниченко Г. П.* Клинико-генеалогическое обследование — основа профилактики колоректального рака // Мат. ли наук.-практик. конф. “Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми” (Київ, 1–3 жовтня 1997 р.). – К., 1997. – С. 137–138.
18. *Пересунько О. П.* Клініко-генетичний моніторинг груп ризику: основа профілактики і ранньої діагностики раку жіночої статеві сфери // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. – 1999. – № 4. – С. 115–123.
19. *Пересунько О. П., Ганина К. П., Федоренко З. П., Сахненко О. М.* Клініко-генеалогічний аналіз та моніторинг групи ризику виникнення раку яєчників у жінок Чернівецької області // Онкологія. – 1999. – № 4. – С.294–298.
20. *Поліщук Л. З., Глущенко Н. М., Колесник Я. Ф.* Клініко-генеалогічне обстеження хворих на залозеву гіперплазію та його значення для профілактики раку // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. – 2000. – № 3. – С. 127–135.
21. *Рак в Україні. 1998.* Захворюваність, смертність, виживання, діагностика, лікування // Бюл. Нац. канцер-реєстру України / Під ред. С. А. Шалімова. – К., 2000. – С. 36.
22. *Сихарулидзе А., Немсадзе Г., Джанджалия М. и др.* Сочетание рака молочной железы и злокачественных опухолей женских половых органов: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ “Онкология 2000” (Киев, 23–26 мая 2000 г.) // Эксперим. онкология. – 2000. – 22, Приложение. – № 1066.

23. Трубников В. И., Гиндилис В. М. Табличный метод компонентного разложения фенотипической дисперсии на основе корреляции между родственниками // Генетика. – 1981. – № 6. – С. 1107–1116.
24. Bohman Ya. V., Vikhlyayeva E. M., Vishnevsky A. S., Zaporozhan V. N. Functional oncogynecology. – Moscow: Mir, 1992. – 240 p.
25. Creasman W. T. Endometrial cancer: incidence, prognostic, factors, diagnosis and treatment // Seminars in oncology. – 1997. – 24, № 1 (Suppl). – P. S1-140–S1-150.
26. Kaplan B. Y., Caputo T. A., Shen P. U. et al. Familial papillary carcinoma of the cervix, peritoneum and ovary: a report of the first case // Gynecol. Onco1. – 1998. – 70, № 2. – P. 289–294.
27. Knudson A. G. Genetics and etiology of human cancer // Adv. Hum. Genetics. – 1977. – № 8. – P. 1–66.
28. Knudson A. G., Strong Z. C., Andersen D. E. Heredity and cancer in man // Progr. Med. Genetics. – 1973. – № 9. – P. 113–158.
29. Lynch H. T. Genetic, etiology and human cancer // Prev. Med. – 1980. – № 2. – P. 231–243.
30. Lynch H. T., Harris R. E., Organ C. H. J. The surgeon, genetics and cancer control. The cancer family syndrom // Ann. Syrg. – 1977. – 185. – P. 435–440.
31. Porubova G. M., Ekimova E. M. Familial cancer in women from the Gomel region of Belarus // Disease Markers. – 1999. – 15. – P. 86–87.
32. Sandles L. G. Familial endometrial adenocarcinoma // Clin. J. Obstetr. Gynecol. – 1998. – 41, № 1. – P. 167–171.
33. Zaporozhan V. N., Peresunko A. P. The role of clinico-genetic monitoring of risk groups for early diagnostics of female reproductive systems tumors // Eur. J. Cancer Suppl. – 2004. – 2, № 1. – P. 17.

Одержано 29.04.2004

**НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР  
В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕНСКИХ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ  
(КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ,  
ГЕНЕТИКО-МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ)  
(обзор литературы и собственных исследований)**

**В. Н., Запорожан, В. П. Пишак, А. П. Пересунько\***

Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины,  
65026 Одесса

\* Буковинская государственная медицинская академия МЗ Украины,  
58000 Черновцы

Проанализированы данные литературы о роли генетического фактора в этиопатогенезе рака женской репродуктивной сферы. Проведено комплексное клиничко-генеалогическое и генетико-математическое обследование 520 больных раком яичников (РЯ) и 482 больных ра-

ком эндометрия (РЭ), проживающих в Черновицкой области и генетико-математический анализ полученных данных. Показано, что в обследованной популяции преимущественным является мультифакторное происхождение РЯ и РЭ. Доля генетического компонента в общей подверженности к заболеванию составляет 36,4 % при РЯ и 11,4 % при РЭ. Рассчитан риск возникновения злокачественных опухолей потомков. Результаты исследования являются основой для разработки методов прогнозирования и профилактики РЯ и РЭ и сегрегированной с ними онкопатологии у родственников больных.

**HEREDITARY FACTOR IN AETIOPATHOGENESIS  
OF CANCER OF FEMALE REPRODUCTIVE  
ORGANS (CLINICAL-GENELOGICAL,  
GENETIC-MATHEMATICAL EVALUATION  
AND PROGNOSIS)  
(review of literature and own data)**

**V. M. Zaporozhan, V. P. Pishak, A. P. Peresunko\***

Odesa State Medical University, Ministry of Health Ukraine, 65026 Odesa

\* Bukovyna State Medical Academy, 58000 Chernivtsy

Analyzed are literature data about the role of genetic factor in aetiopathogenesis of cancer of female reproductive system. A complex clinical-genealogical examination included 520 patients with ovarian cancer (OC) and 482 patients with endometrium cancer (EC) living in Chernivtsy Oblast. The data obtained were processed using genetic-mathematical analysis. The multiple-factor origin of OC and EC was found to dominate in the population under investigation. The share of genetic component in general susceptibility to this pathology made 36,4 % (OC) and 11,4 % (EC). The risk of evolvement of malignant tumors in progeny was calculated. The data obtained laid the basis for development of methods to forecast and prevent OC and EC and related pathology in patients' relatives.