

Л. ПОЛЩУК

## **СІМЕЙНИЙ РАКОВИЙ СИНДРОМ: ВИРОК ЧИ ЗАСТОРОГА?**

*Профілактика і рання діагностика раку — надзвичайно актуальне завдання сучасної онкології. Злоякісна пухлина — складний і багатоетапний процес накопичення мутацій у клітинах. За наявності онкологічних хворих у кількох поколіннях однієї родини є підстави запідозрити спадковий характер хвороби. Здійснені в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України клініко-генеалогічні обстеження і генетичний аналіз родин близько 2000 хворих на рак різної локалізації дали змогу розрахувати внесок спадкового та інших чинників у загальну схильність до виникнення пухлин. Визначено ризик їх появи у родичів онкологічних хворих залежно від стану здоров'я батьків і кількості хворих на рак у попередніх поколіннях. Зроблені висновки свідчать про необхідність повсюдної організації онкогенетичного консультування пацієнтів.*

Кількість онкологічних хворих неухильно зростає в усьому світі. Причому пізня діагностика пухлинного процесу дуже часто не дає змоги здійснити радикальне лікування, а це призводить до інвалідності і передчасної смерті людей. Так, за даними Національного ракового реєстру Інституту онкології АМН України, у нашій країні щорічно кількість тих, хто захворів на рак, досягає 160 тисяч осіб, а помирають від нього близько 100 тисяч. Серед хворих — 47% осіб працездатного віку. Найбільша смертність у жінок спостерігається від раку молочної залози, товстої кишки, шлунка, шийки матки, яєчників і легенів, у чоловіків — від раку легенів, шлунка, товстої кишки, захворювань кровотворної системи, раку підшлункової і передміхурової залоз [1].

За сучасними уявленнями, злоякісна трансформація клітин — це складний багатоетапний процес накопичення мутацій, тобто змін у генетичних структурах клітин. Механізми генетичних ушкоджень у клітинах можуть бути різними: точкові мутації, ампліфікація генів, мікросателітна нестабільність, гіперметилування ДНК, делеції і транслокації хромосом. Мутації здатні виникати у будь-яких клітинах організму, а в разі порушення процесів репарації, неможливості відновлення ушкоджених генів вони передаються наступним поколінням клітин. Проте для пухлинного росту необхідна не одна мутація, а кілька, внаслідок яких клітина набуває здатності до необмеженого поділу й автономного росту, тобто у неї з'являються нові властивості, характерні для цього процесу [2—6].

В результаті численних досліджень встановлено, що всі пухлини людини можна поділити на три групи — спорадичні (які виникають внаслідок дії чинників зовнішнього середовища), спадкові (зумовлені одним мутантним геном, приміром такі, як ретинобластома — пухлина ока) і мультифакторні. Спадкові пухлини трапляються всього у 5—7% випадків новоутворень. Ідеться про випадки, коли на рак хворіють родичі у кількох поколіннях. Найчастіше виникають мультифакторні пухлини, котрі спричиняються як спадковими факторами, так і негативним впливом довкілля.

Яким же є внесок даних чинників у загальну схильність до розвитку раку різних локалізацій? Ще сім-вісім років тому це було невідомим. Нині роль спадковості у цьому процесі визначається за допомогою класичного методу медичної генетики — клініко-

генеалогічного обстеження хворих з генетичним аналізом родоводу, визначенням типу успадкування патології та оцінкою ризику можливого її розвитку. Тобто йдеться про генетико-математичний аналіз.

Для вивчення ролі спадкових чинників у розвитку злоякісних пухлин нами протягом останніх років обстежено близько 2 тис. хворих з різноманітними формами раку, які лікувалися у Київській міській онкологічній лікарні, в Інституті онкології АМН України, а також у Міжрайонному онкологічному диспансері у Білій Церкві. Результати досліджень показали, що у 30—45% хворих частіше, ніж у здорових людей, родичі мали пухлини різної локалізації, найчастіше — рак органів травлення, тіла матки, молочної залози, легенів тощо. Так, у родовадах хворих на рак тіла матки частіше, ніж у контролі, траплялися злоякісні пухлини шлунка, підшлункової залози, печінки, стравоходу (39,6%), товстої кишки (16,7%), легенів (14,4%), тіла матки (9,2%). У родовадах хворих на рак яєчника поряд із значною частотою раку шлунково-кишкового тракту (35,4%) виявлено 22,4% хворих на рак молочної залози, тіла матки, яєчника. Агрегація злоякісних пухлин у родовадах спостерігалася також і в хворих із гіперпластичними і передраковими станами слизової оболонки порожнини матки [7, 8].

Причини сімейної агрегації раку можуть бути як генетичні (спадкова передача мутантного гена), так і негенетичні (однаковий стиль життя, шкідливі умови праці, вплив канцерогенних чинників на багатьох членів сім'ї). Тому клініко-генеалогічний аналіз родоводів — необхідна ланка у з'ясуванні причин виникнення злоякісних пухлин. За допомогою генетичного аналізу родоводів в обстежених нами онкологічних хворих виділено спорадичні, спадкові і мультифакторні пухлини. Розраховано внесок спадкових чинників у загальну схильність до захворювання на рак. Він виявився різним і коливався від 75% для раку товстої кишки до 3% для раку шийки матки (рис. 1).

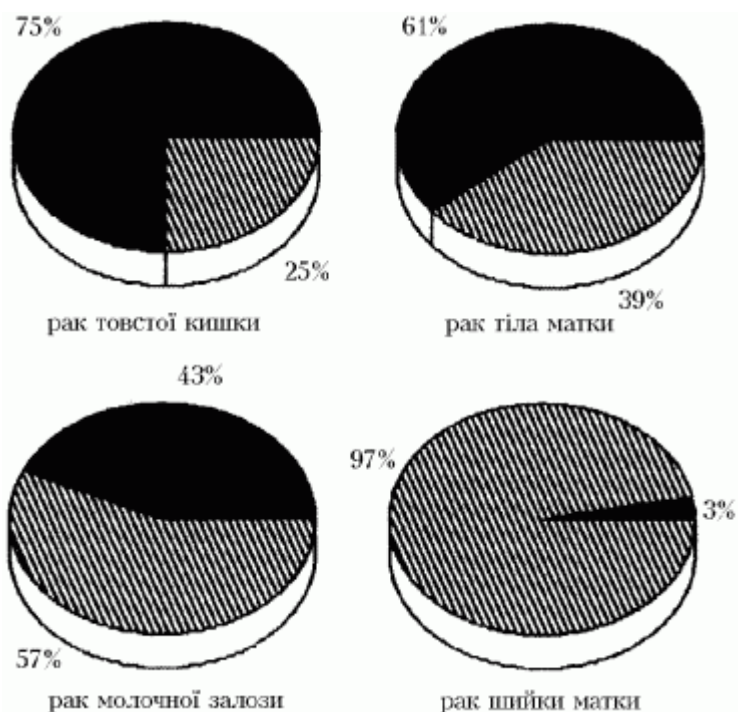


Рис. 1. Внесок спадкового та інших чинників, у тому числі факторів зовнішнього середовища, у загальну схильність до захворювання на рак. Чорний колір — спадковий чинник, заштрихованість — інші чинники. Цифри — розмір внеску

Часте виникнення злоякісних пухлин у родовадах хворих розглядається як сімейний раковий синдром. Він може бути I або II типу, які різняться між собою поєднанням (асоціацією) певних пухлин у родовадах. Так, за сімейного ракового синдрому I типу

найчастіше трапляються рак молочної залози, тіла матки, яєчника, товстої кишки, шлунка, шкіри. За сімейного ракового синдрому II типу найпоширеніші асоціації раку молочної залози, щитовидної, підшлункової і передміхурової залоз, лімфопроліферативні захворювання. Існують ще й інші онкогенетичні синдроми, для яких характерні свої асоціації пухлин. Наприклад, у разі синдрому Li-Fraumeni спостерігаються пухлини молочної залози, саркоми кісток і м'яких тканин, пухлини мозку, лейкози. Синдром Toug-Muir характеризується асоціаціями доброякісних і злоякісних пухлин тіла матки і шлунково-кишкового тракту, а також раку молочної залози, гортані і бронхів, множинних пухлин шкіри. Відомим є спадковий синдром раку тіла матки і товстої кишки певної гістологічної будови (залозистий рак).

У досліджуваних родовах злоякісні пухлини найчастіше утворювалися у батьків, братів і сестер хворих, тобто родичів першого ступеня споріднення. Крім того, траплялися і первинно-множинні пухлини в одного й того ж хворого (рис. 2).

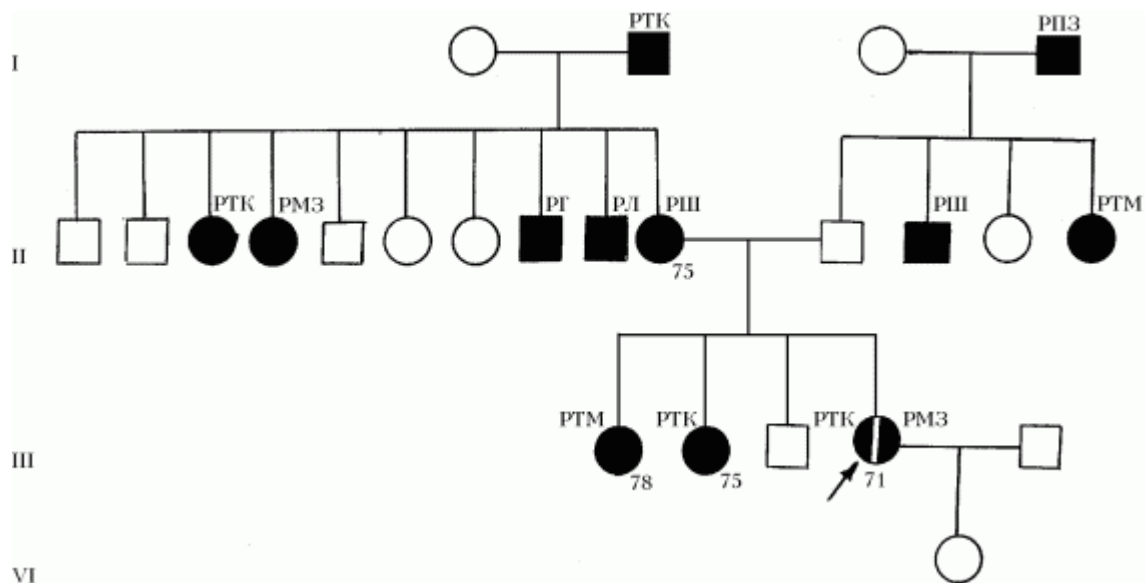


Рис. 2. Родовід хворої (позначена стрілкою) з первинномножинним раком — молочної залози і товстої кишки. Спостерігається агрегація злоякісних пухлин у трьох поколіннях родоваду по лінії батька і матері. РТК — рак товстої кишки, РМЗ — рак молочної залози, РГ — рак гортані, РЛ — рак легені, РПЗ — рак підшлункової залози, РШ — рак шлунка, РТМ — рак тіла матки. Цифри — вік хворих. Світлі кружечки — пацієнти-жінки, світлі квадрати — пацієнти-чоловіки. Чорні кружечки і квадрати — хворі на рак. Римські цифри — покоління у родоводі

Отже, клінічні спостереження показали, що сімейний раковий синдром має певні характерні ознаки:

- два і більше родичів хворіють на рак як одного, так і різного генезису;
- три і більше родичів мають пухлини у певних місцях (молочна залоза, яєчник, матка, товстий кишечник, щитовидна залоза, надниркова залоза);
- пухлина звичайно виникає у порівняно молодому віці;
- у родичів пухлини, як правило, утворюються в однакових анатомічних ділянках;
- у близнюків пухлини виникають в одному і тому ж віці і на ідентичних місцях;
- спостерігається часте ураження парних органів;

— перебіг хвороби за сімейного ракового синдрому більш злоякісний, ніж у решті випадків.

Розвиток сімейного ракового синдрому зумовлений генетично. При цьому утворення пухлин, незважаючи на різну їхню локалізацію, відбувається внаслідок багатосторонньої дії одного і того ж мутантного гена, який передається з покоління у покоління. Водночас за спадкового раку може існувати органна схильність, і тоді мутантний ген, який передається з покоління у покоління, викликати рак в однакових органах у різних членів сім'ї. Якщо рак успадковується, то його генетичний маркер є у членів сім'ї в усіх клітинах і може бути виявлений до появи клінічних ознак злоякісного росту. Як за спадкових, так і за неспадкових форм раку гіпотетично має відбутися не менше двох мутацій (насправді це каскад мутаційних змін, які зачіпають безліч генів). Але за спадкових форм раку перші зміни виникають у статевих клітинах або клітинах ембріона, а потім — в інших (соматичних) клітинах організму, тобто нестатевих. За неспадкових форм раку як перша, так і друга мутації відбуваються тільки у соматичних клітинах організму. Одна мутація — це лише схильність клітини до злоякісної трансформації, для реалізації якої потрібна серія мутацій генів, пов'язаних з проліферацією і диференціацією клітин.

Гени, які найчастіше зазнають мутацій, що зумовлюють онкогенез, розташовані у певних місцях хромосом — у так званих ламких ділянках (fragile sites). Для вивчення хромосомних змін у немалігнізованих клітинах ми провели цитогенетичні дослідження лімфоцитів периферичної крові у хворих із передраковими і раковими процесами. У результаті виявлено нестабільність генетичних структур, підвищену ламкість хромосом, що проявлялося у зростанні рівня хромосомних аберацій. У хворих на рак товстої кишки і тіла матки частота аберацій хромосом була вищою за максимальну в контролі (3,0%) і становила в середньому 5,5% і 6,4% відповідно. Кількість аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові зростала залежно від кількості хворих у родоводі. Так, якщо серед родичів жінки з раком тіла матки не виявлено онкологічних хворих, то частота аберацій хромосом була підвищеною усього до 4,3%, тоді як за наявності трьох хворих на рак родичів вона досягала 9,6% [9—11].

Генетико-математичний аналіз результатів проведених досліджень дав змогу розрахувати ризик розвитку злоякісних пухлин. На його підставі складені таблиці індивідуального генетичного ризику появи пухлин у родичів тих, хто мав найпоширеніші онкологічні захворювання. Ризик виявився різним: він великий (до 55%), якщо в сім'ї був пробанд (хворий, на якого складається родовід) з раком товстої кишки, і меншим (до 30%), якщо сім'ї була хвора на рак тіла матки. Ризик залежить також від стану здоров'я батьків: якщо вони хворіли на рак (один або обидва), то ризик розвитку цієї хвороби в їхніх дітей зростає в 4—6 разів (рис. 3).

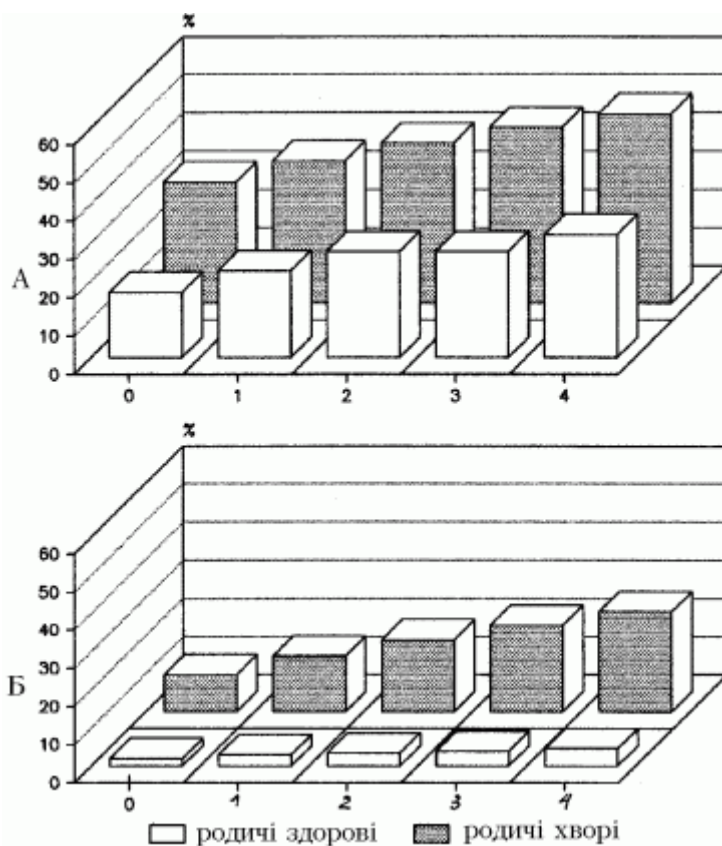


Рис. 3. Ризик виникнення злоякісних пухлин у родичів хворих на рак товстої кишки (А) і тіла матки (Б) залежно від стану здоров'я батьків і кількості онкологічно хворих у родоводі. Цифри по горизонталі — кількість хворих родичів

Усі ці дані свідчать про необхідність проведення клініко-генеалогічних обстежень хворих з метою виявлення сімей, обтяжених онкологічними захворюваннями, у членів яких ризик появи раку значно вищий, ніж у популяції загалом. Такі обстеження важливі і для пацієнтів, які вже захворіли на рак, оскільки дають змогу не тільки визначати ризик онкопатології в їхніх родичів, а й виділяти спадкові і неспадкові форми пухлинного процесу, що різняться за клінічним перебігом. А це допомагає складати прогноз перебігу хвороби, а також обирати методи профілактики повторних пухлин після проведення спеціального лікування — променевої або хіміотерапії [12—15].

На підставі отриманих даних ми пропонуємо новий методологічний підхід до профілактики і ранньої діагностики злоякісних пухлин, який ґрунтується на результатах теоретичних розробок. Принципи цього підходу такі:

- **онкогенетична консультація сімей та оцінка ризику** розвитку злоякісних пухлин у родичів хворих із сімей, обтяжених онкологічними захворюваннями;
- **виявлення носіїв мутантних генів** і визначення схильності до розвитку злоякісних новоутворень;
- **формування груп ризику** серед родичів хворих на рак на підставі виявлення носіїв мутантних генів;
- використання молекулярно-генетичних методів для виявлення ознак малігнізації у клітинах і для **ранньої діагностики пухлинного процесу на етапі його доклінічного прояву.**

Для впровадження даного методологічного підходу мають створюватися кабінети онкогенетичної консультації хворих в онкологічних установах практичного профілю, а також на базі територіальних медичних об'єднань. Результати роботи таких кабінетів, карти онкогенетичних консультацій хворих можна буде використовувати для впорядкування реєстру сімей, обтяжених онкологічними хворобами, у будь-якому районі або місті.

Особи з високим ризиком виникнення злоякісних новоутворень мають проходити поглиблене клінічне обстеження навіть без наявності у них скарг. Подальше лікування виявлених у них хронічних або передракових процесів буде, по суті, профілактикою раку. За таких обстежень з періодичністю раз на два-три роки виявлятимуться і доброякісні пухлини, які підлягають видаленню оперативним шляхом. У пацієнтів з високим ризиком розвитку раку необхідно за допомогою молекулярно-генетичних методів досліджувати стан хромосом (що дасть змогу судити про нестабільність генетичних структур), а також маркерів пухлинного росту.

Такі клініко-генеалогічні дослідження необхідні і як важлива ланка у системі профорієнтації, особливо молоді: пацієнтам із сімей з високим ризиком розвитку раку і нестабільністю хромосом треба уникати шкідливих умов праці (на атомних електростанціях, там, де є потужні джерела електромагнітного випромінювання, де використовуються пестициди тощо).

Актуальні питання, пов'язані з роллю генетичних досліджень в онкології, розглядалися на конференції «Проблеми онкогенетики: теоретичні і прикладні аспекти», проведеній Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України 23—24 травня 2002 р. у Києві. Її учасники обґрунтували важливість і необхідність таких досліджень для профілактики і ранньої діагностики злоякісних пухлин, визнали доцільність ширшого практичного застосування результатів теоретичних розробок. Таку позицію підтримали і представники Міністерства охорони здоров'я України.

Генетична профілактика раку вже запроваджується у розвинених країнах світу, зокрема у США, Швеції, Німеччині. Перші результати виправдовують очікування суспільства. Час робити конкретні кроки і для впровадження нового методологічного підходу в нашій державі. Ґрунтуючись на наявних теоретичних розробках, він зробить профілактику раку активнішою і дієвішою, а отже, сприятиме зниженню онкологічної захворюваності населення України.

1. Шалимов С.А., Фудоренко З.П., Гулак Л.О. Структура захворюваності населення України злоякісними новоутвореннями // 2001. — 3. — № 2—3. — С. 91—95.
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — 65. — № 1. — С. 5—33.
3. Бутенко З.А. Гены и опухолевый рост // Лікування та діагностика. — 1999. — 1. — С. 6—8.
4. Гарькавцева Р.Я., Гарькавцев И.В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вестник РАМН. — 1999. — № 2. — С. 38—44.

5. Якубовская Р.Н. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // Рос. онкол. журн. — 2000. — № 6. — 42—50.
6. Kambara T., Matsubara N., Nakajawa H. et al. High frequency of flow-level microsatellite instability in early colorectal cancer // Cancer Res. — 2001. — **61**, № 21. — P. 7743—7746.
7. Поліщук Л.З., Налескіна Л.А., Глуценко Н.М. та ін. Клініко-генеалогічний аналіз родоходів хворих на колоректальний рак // Онкологія. — 1999. — № 3. — С.183—186.
8. Бойко Ю.В., Ганина К.П., Нефедов М.Д. и др. Семейно-популяционные исследования рака эндометрия: сегрегационный и генетико-дисперсионный анализ // Вопр. онкологии. — 1992. — **38**, № 10. — С. 1293—1299.
9. Поліщук Л.З., Налескіна Л.А., Бучинська Л.Г., Несіна І.П. Роль генетичної нестабільності у розвитку злоякісних новоутворень // Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. — Київ, 2001. — С. 35—45.
10. Несіна І.П., Поліщук Л.З. Определение хромосомной сайт-ломкости в лимфоцитах периферической крови больных колоректальным раком с учетом отягощенности семейного анамнеза онкопатологией // Цитология и генетика. — 2000. — **34**, № 1. — С.35—41.
11. Поліщук Л.З., Несіна І.П. Структурные aberrации хромосом в лимфоцитах периферической крови у больных предраком и раком эндометрия // Там же. — 1995. — **29**, № 3. — С.17—24.
12. Dong C., Hemminki K. Multiple primary cancers at colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers // Int. J. Cancer. — 2001. — 92. — P. 883887.
13. Lynch H.T., de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer // J. Med. Genet. — 1999. — 36. — P. 801—818.
14. Gould R.L. Cancer and genetics. PRR, Huntington, New York, 1997. — 147 p.
15. Lynch H.T., Lynch J. Lynch Syndrome: Genetics, natural history, genetic counseling and prevention // J. Clin. Oncol. — 2000. — **18**, № 21 (Suppl.). — P. 19—31.

---

Л. Поліщук

## СІМЕЙНИЙ РАКОВИЙ СИНДРОМ: ВИРОК ЧИ ЗАСТОРОГА?

Резюме

Аналізуються передумови профілактики і ранньої діагностики раку. Злоякісна пухлина розглядається як складне і багатоетапне накопичення мутацій у клітинах. Простежуються закономірності розвитку цього процесу залежно від кількості онкологічних хворих серед родичів (у родоході).

*L. Polischuk*

HEREDITARY CANCER SYNDROME:  
SENTENCE OR WARNING?

Summary

The pre-conditions of preventive measures and early diagnostics of cancer are analysed. Malignant tumour is considered to be a complicated and multistage accumulation of mutations in the cells. Regularity of this process development is surveyed depending on the number of the cancer patients in the family.

---

© ПОЛИЩУК Людмила Захарівна. Доктор медичних наук. Провідний науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (Київ). 2003.