## Впровадження і перші результати онкогенетичного консультування жінок у програмах ранньої діагностики і профілактики передраку і раку органів репродуктивної системи

Палійчук О.В., Поліщук Л.З., Чехун В.Ф.

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України, Київ; КЗ “Черкаський обласний онкологічний диспансер” ЧОР, медичний центр ТОВ “Андромеда-плюс”, Черкаси, Україна

 **Вступ.** Профілактика та рання діагностика злоякісних новоутворень є найбільш важливою соціально-медичною проблемою сучасної онкології. Такий тезис повністю відноситься до раку органів жіночої репродуктивної системи (РОЖРС), захворюваність на який в Україні, згідно даним Національного ракового реєстру Інституту раку України, не має тенденції до зменшення. У структурі онкологічної патології жінок рак молочної залози, тіла та шийки матки, яєчника займають перші рангові місця. Найбільша смертність спостерігається у жінок від раку молочної залози, товстої кишки, шлунка, шийки матки, яєчника та легені [ ].

Результати численних клінічних спостережень свідчать, що більшість хворих на РОЖРС звертаються до онколога на таких стадіях пухлинного процесу, коли неможливо провести радикальне лікування. Наведене доводить нагальну необхідність удосконалення та розробки нових методів профілактики та ранньої діагностики злоякісних новоутворень у жінок, оскільки радикальне та ефективне лікування онкологічних хворих можливе лише на ранніх стадіях пухлинної хвороби.

Досягнення сучасної генетики та молекулярної біології поглибили розуміння природи виникнення та прогресії злоякісних новоутворень. Завдяки результатам молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що рак – це хвороба генома, а більшість злоякісних пухлин людини мають багатофакторну природу, тобто в їх виникненні грають роль комплекс факторів, серед яких розрізняють генетичні та чинники зовнішнього середовища. До останніх факторів, які збільшують ризик виникнення злоякісних пухлин належать шкідливі професійні фактори, іонізуюча радіація, канцерогени, забруднення повітря, ультрафіолетове опромінення, інфекційні, тютюнопаління, алкоголь, особливості харчування, стреси та інші [[**Pérez-Losada J**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22P%C3%A9rez-Losada%20J%22%5BAuthor%5D)**,** [**Castellanos-Martín A**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Castellanos-Mart%C3%ADn%20A%22%5BAuthor%5D)**,** [**Mao JH**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mao%20JH%22%5BAuthor%5D) 2011, [Milne RL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Milne%20RL%22%5BAuthor%5D), [Gaudet MM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gaudet%20MM%22%5BAuthor%5D), [Spurdle AB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Spurdle%20AB%22%5BAuthor%5D), 2010 [Nagata C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Nagata%20C%22%5BAuthor%5D), [Mizoue T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mizoue%20T%22%5BAuthor%5D), [Tanaka K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tanaka%20K%22%5BAuthor%5D)…2006, 2007 ]. Проте вплив вказаних шкідливих факторів на організм людини залежить від генетичної стабільності/нестабільності організму, яка, за результатами досліджень останніх років, лежить в основі розвитку онкологічних захворювань та спадкової схильності до розвитку раку [ Любченко Л.Н,; [Milne RL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Milne%20RL%22%5BAuthor%5D), [Gaudet MM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Gaudet%20MM%22%5BAuthor%5D), [Spurdle AB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Spurdle%20AB%22%5BAuthor%5D), 2010, [Campa D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Campa%20D%22%5BAuthor%5D), [Kaaks R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kaaks%20R%22%5BAuthor%5D), [Le Marchand L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Le%20Marchand%20L%22%5BAuthor%5D) 2011 Lubinski J, Huzarski T, Kurzawski G 2005].

Нестабільність геному, мутації у генах гермінальних клітин, які передаються з покоління у покоління, додаткові мутації у соматичних клітинах організму можуть сприяти виникненню злоякісних пухлин у декількох членів однієї родини, при цьому виникають спадкові форми раку, синдроми Лінча І та ІІ типу або інші онкогенетичні синдроми [ Налескина, Новак, Чехун, Поліщук, Бучинская, . Казубская Т.П., 2010, Корчагина Е.Л., 2010, **Lynch Н.Т., Lynch J.F. 2002**]. У літературі описано біля 200 онкологічних синдромів зі спадковою схильністю, у третині з яких розшифровані мутаційні зміни генів або молекулярні дефекти. Так, досліджені гени-супресори пухлинного росту *BRCA1* i *BRCA2,* мутації яких задіяні у патогенезі раку молочної залози і яєчника або у розвитку спадкового синдрому рак молочної залози/рак яєчника [ ]. Жінки-носії таких мутацій мають надзвичайно високий ризик розвитку вказаних форм онкологічної патології. Мутації в генах репарації дефектів ДНК (*MLH1, MSH2*) задіяні у розвитку спадкового раку товстої кишки, мутаційні зміни у гені ***CHEK2* сприяють розвитку злоякісних пухлин різного ґенезу[**Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, et al. 2004].

Основними клінічними критеріями, які свідчать про спадковий характер онкологічного захворювання є підвищена частота раку одного ґенезу у декількох поколіннях (рак яєчника або молочної залози) або раку різного ґенезу (рак яєчника і молочної залози, рак тіла матки і товстої кишки та інші), маніфестація пухлинного процесу у молодому віці, ураження парних органів, множинність пухлин, які виникають синхронно або метахронно.

Для визначення спадкових форм злоякісних пухлин у родинах за наявності вищеописаних ознак використовують класичний метод медичної генетики – клініко-генеалогічне обстеження зі складанням родоводів, визначенням типу передачі патології з покоління у покоління та оцінкою ризику можливості її розвитку у нащадків хворого на рак за допомогою генетико-математичного аналізу. Багаторічними дослідженнями Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.. Р.Є.Кавецького НАН України доведено, що за наявності у родині хворих на рак тіла матки, яєчника, молочної залози, товстої кишки ризик розвитку аналогічної патології у нащадків збільшується від 3 до 6 разів, а у деяких випадках і більше. Рекурентний ризик хвороби у нащадків найбільше зростає за умови хворих на рак одного з батьків (батько або мати) чи обох батьків (батько і мати) [ ].

З позицій представленого, вивчення сімейної захворюваності є ключем до розуміння ролі спадкових факторів в етіології мультифакторних хвороб, а обстеження членів родин з накопиченням пухлинної патології – клінічною моделлю для визначення схильності до розвитку раку та ризику його виникнення. Тому, на нашу думку, впровадження у клінічну практику онкогенетичного консультування онкологічних хворих сприятиме виявленню сімей з накопиченням пухлинної патології у родоводах для подальшого поглибленого клінічного та генетичного обстеження членів таких родин з метою виявлення до клінічних форм раку або первинно-множинної патології.

**Мета дослідження**. Впровадити анкетний метод для виявлення родин з агрегацією пухлинної патології, провести поглиблене клінічне обстеження жінок з таких родин та довести доцільність такого підходу для діагностики пухлинної патології та формування груп підвищеного ризику щодо розвитку передраку і РОЖРС.

**Матеріал і методи дослідження**. Для здійснення поставленої мети нами використано анкетний метод одержання клініко-генеалогічних даних. Всім жінкам, які звертались у медичний центр ТОВ “Андромеда-плюс” (м. Черкаси) протягом 2007-2010 років, пропонували самостійно заповнити розроблену нами анкету-опитувач (табл. 1), з якої дізнавались про наявність чи відсутність у родинах хворих на рак.

Таблиця 1

**АНКЕТА-ОПИТУВАЧ**

*з використанням рекомендацій EORTC –*

*European Organization for Research and Treatment of Cancer*

(заповнюється хворою)

Прізвище, ім’я. по-батькові

Дата народження “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_19\_\_\_р. Вік - (скільки повних років)

Місце проживання (область, район, місто, село) повністю -

Категорія (за наявності Чорнобильського посвідчення) -

- Коли останній раз були на профогляді у гінеколога? (дата)

- Коли останній раз були на диспансерному огляді у онколога (онкохірурга, онкогінеколога)? (дата)

 **Дані про членів родини**

**Чи хворів на рак батько** …… в якому віці….. діагноз…………живий/помер (вік)

**Чи хворіла на рак** **мати** …... в якому віці….. діагноз………… жива/померла (вік)

Скільки у Вас рідних сестер…….

Скільки з них хворіли на рак…….. в якому віці……… діагноз…… жива/померла (вік)

Скільки у Вас рідних братів…….

Скільки з них хворіли на рак ……... в якому віці……… діагноз…… живий/помер (вік)

Скільки у Вас дітей: синів…….. дочок………

Скільки синів хворіли на рак

1. ……..в якому віці………діагноз……… живий/помер (вік)
2. ……..в якому віці………діагноз……… живий/помер (вік)
3. ……..в якому віці………діагноз……… живий/помер (вік)

Скільки дочок хворіли на рак

1. ……..в якому віці………діагноз……… жива/померла (вік)

2……..в якому віці………діагноз……… жива/померла (вік)

3……..в якому віці………діагноз……… жива/померла (вік)

**Чи хворіли на рак родичі по материнській лінії?**

Бабуся ….. в якому віці……….діагноз………… жива/померла (вік)

Дідусь ….. в якому віці……….діагноз……… живий/помер (вік)

Скільки є(було) тіток…….. з них хворіли на рак ………. в якому віці………діагноз

 1.

 2.

 3.

Скільки є (було) дядьків….. з них хворіли на рак ………. в якому віці……діагноз

 1.

 2.

 3.

**Чи хворіли на рак родичі по батьківській лінії?**

Бабуся …..в якому віці……….діагноз…………………………………….

Дідусь ….. в якому віці………. діагноз…………………………………….

Скільки є(було) тіток…….. з них хворіли на рак ………. в якому віці…діагноз

 1.

 2.

 3.

Скільки є (було) дядьків…….. з них хворіли на рак …… в якому віці…діагноз

 1.

 2.

 3.

Дата заповнення анкети ………………. Підпис пацієнтки ………………………

Примітка:

*Для хворих онкологічного профілю -*

 *З якого року лікуєтесь у Черкаському обласному онкологічному диспансері чи у районного онколога?..................................*

*- Пухлина виявлена самостійно чи під час профогляду ?*

*- Скільки років (місяців) хворієте? …………………….*

*- Через який час після появи перших скарг звернулись до лікаря?..................................*

*- До якого за фахом лікаря звернулись спочатку – онколог, гінеколог, терапевт, хірург чи інший лікар............................................ (підкреслити або написати)*

Проаналізовано 760 анкет-опитувачів, які самостійно заповнювались жінками Черкаського регіону. Аналіз анкет дозволив виділити сім’ї, в яких були хворі на рак родичі І - ІІІ ступеня спорідненості. У таких випадках проводили медико-генетичне консультування пацієнтів (пробандів) зі складанням родоводів. Аналіз останніх включав визначення частоти злоякісних пухлин у поколіннях, родинне відношення хворих родичів до пробанда, кількість здорових і хворих дітей, що у подальшому дозволяло встановити тип спадковості хвороби. За наявності у родині хворих на рак родичів, жінки направлялись на поглиблене клінічне обстеження, яке включало УЗД або мамографію молочних залоз, УЗД органів черевної порожнини і щитоподібної залози, рентгенографію органів грудної порожнини, імуноферментне дослідження концентрації СА125, аналізи крові, у тому числі біохімічні, та сечі. У всіх жінок досліджували мазки з цервікального каналу і аспірати з порожнини матки, у частини хворих за показаннями проводилось морфологічне дослідження зішкребів зі стінок матки та біоптатів шийки матки. Використовували також виписки з історій хвороби, довідки з інших лікувальних закладів, заключення консультантів. Всі лабораторні аналізи проводили після консультації жінок онкологом і онкогенетиком, після якої оцінювалась сімейна ситуація щодо частоти випадків онкологічної хвороби.

**Результати дослідження та їх обговорення**. Аналіз даних анкет-опитувачів, одержаних від 760 жінок, показав, що у 73 (9,6%) родоводах були хворі на рак родичі І – ІІ ступеня спорідненості у кількості від 1 до 5.. Кількість родоводів з 2 і 3 хворими на рак родичами була найбільшою і становила 57,6 і 27,4% відповідно, кількість родоводів з 4 і 5 хворими родичами становила разом 6,8%, з 1 хворим - 8,2%. Загальна кількість пухлин у родоводах становила 182 (у родичів 4 родин, у тому числі у батьків і матерів, було діагностовано по 2 пухлини). Вік жінок, у яких аналізували родоводи, коливався від 16 до 72 років і становив у середньому 40,9±4,7 років, при цьому значна кількість жінок (78,1%) була у віковому інтервалі 16 - 50 років, лише 21,9% жінок були старшими за 50 років.

Як свідчать дані табл. 2, у родинах пробандів спостерігались злоякісні пухлини різного генезу, у тому числі РОЖРС, рак органів шлунково-кишкового тракту, дихання, сечових шляхів, лімфопроліферативні захворювання та інші. Найбільшу частку з усіх злоякісних пухлин становили РОЖРС (33,0%) та шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої кишки, підшлункової залози, печінки - 28,6%) та органів дихання (20,9%). Характер накопичення у родоводах 3 і більше злоякісних пухлин різного ґенезу відповідав синдрому Лінча ІІ.

Враховуючи, що дані відносно хвороби батьків є найбільш достовірними, а також доведений факт, що найбільший рекурентний ризик хвороби спостерігається у сім’ях, в яких хворіють на рак батьки, важливо було проаналізувати частоту і локалізацію злоякісних пухлин у батьків. За клініко-генеалогічними даними вказівки на рак у матерів були у 34(46,6%), у батьків – у 23 (31,5 %) з 73 родоводів, тобто частота злоякісних пухлин у матерів була більшою, ніж у батьків.

 Таблиця 2

Локалізація злоякісних пухлин у родинах пробандів

 (за даними клініко-генеалогічного дослідження)

|  |  |
| --- | --- |
| Локалізація злоякісних пухлин  | Кількість пухлин |
| n | % |
| **Рак органів жіночої репродуктивної системи**,у тому числіРак молочної залозиРак тіла маткиРак яєчниківРак шийки матки | **60**2818122 | **33,0**15,49,96,61,1 |
| **Рак шлунково-кишкового тракту** | **52** | **28,6** |
|  |  |  |
| **Рак органів дихання** | **38** | **20,9** |
| **Рак сечових шляхів** | **13** | **7,1** |
| **Лімфопроліферативні захворювання** | **7** | **3,8** |
| **Рак простати** | **5** | **2,8** |
| **Злоякісні пухлини іншої локалізації** | **7** | **3,8** |
| **Всього** | **182** | **100,0** |

Як видно з табл. 3, серед загальної кількості пухлин у матерів найчастіше спостерігались злоякісні пухлини органів репродуктивної системи (рак молочної залози, яєчника, тіла матки - 18/52,9%), шлунково-кишкового тракту (6/17,6%), органів дихання (5/14,7%). У батьків найбільш частою формою онкологічної патології були рак органів дихання (10/43,6%) та шлунково-кишкового тракту (9/39,1%). Тому проаналізована патологія, яка виявлена у пробандів, у родинах яких обоє батьків хворіли на рак (табл. 4).

 Таблиця 3

Розподіл хворих на рак матерів і батьків за діагнозом

 (за даними клініко-генеалогічного дослідження)

|  |  |
| --- | --- |
| Локалізація пухлин |  Кількість хворих на рак батьків, N/%  |
|  Мати  |  Батько |
| Рак молочної залози | 13 / 38,2 | - |
| Рак яєчника  |  3 / 8,8 | - |
| Рак тіла матки |  2 / 5,9 | - |
| Рак шлунково-кишкового тракту |  6 / 17,6 |  9 / 39,1 |
| Рак органів дихання | 5 / 14,7 | 10 / 43,6 |
| Рак сечових шляхів  | 3 / 8,8 | 2 / 8,7 |
| Мієломна хвороба  | 1 / 3,0 | - |
| Рак щитоподібної залози | 1 / 3,0 | - |
| Рак простати  | - | 1 / 4,3 |
| Злоякісна меланома | - | 1 / 4,3 |
|  Всього | 34 / 100,0 | 23 / 100,0 |

 Таблиця 4

Характеристика патології, виявленої у пробандів з родин, в яких обоє батьків хворіли на рак

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № спостереження |  Злоякісні пухлини у батьків | Виявлена патологія у пробанда | Вік пробанда |
|  Мати  |  Батько |
| 3 | Рак печінки | Рак шлунка | ЦІН-3 | 27 |
| 4 | Рак яєчника | Рак легені | Вузловата міома матки, поліпоз ендометрію | 43 |
| 15 | Рак молочної залози | Рак стравоходу | Ендометріоз тіла матки ІІ ст., стан після односторонньої аднексектомії | 36 |
| 39 | Рак щитоподібної залози | Рак шлунка | Хвороба Ходжкіна, кіста яєчника, дифузний зоб І ст., фіброаденоматоз молочної залози | 31 |
| 55 | Рак молочної залози | Рак товстої кишки | Передменструальний синдром | 44 |
| 58 | Рак молочної залози | Рак шлунка | Вузловата міома матки, ендометріоз тіла матки ІІ ст.. | 61 |
| 62 | Рак прямої кишки | Рак сечового міхура | Рак шийки матки 2а стадії | 53 |
| 65 | Рак почки | Рак легені | ЦІН-3 | 65 |

Згідно цієї таблиці (див. табл.4), у 5 з 8 родин у матерів був РОЖРС (рак молочної залози і яєчника), у батьків – рак органів шлунково-кишкового тракту. За результатами поглибленого обстеження у 2 пробандів з таких родин діагностовано злоякісні (рак шийки матки 2а стадії, хвороба Ходжкіна), у 2 - передракові процеси шийки матки (ЦІН-3). У матері і батьків з 3 родин був первинно-множинний рак ( у матері рак яєчника і рак шийки матки, у батьків - рак прямої кишки і сечового міхура, рак легені і рак стравоходу).

 В результаті комплексного обстеження (клініко-генеалогічне, лабораторне і клінічне) у 73 пробандів нами виявлені різні патологічні процеси, у тому числі злоякісні (24 / 32,9%) та доброякісні пухлини і передракові процеси (47 / 64,4%), у 2 жінок не виявлено патології. Слід відзначити, що за результатами клініко-генеалогічного обстеження у 22 (91,7%) з 24 пробандів хворіли на рак родичі І ступеня спорідненості. Аналіз родоводів за характером пухлинної патології встановив, що асоціація злоякісних пухлин різного ґенезу в таких родинах пробандів відповідає сімейному раковому синдрому (синдрому Лінча ІІ).

Характеристика 24 пробандів, у яких діагностовано злоякісні процеси, за діагнозом і віком подана у табл. 5, з якої видно, що найчастіше виявлявся РОЖРС – у 18/75,0% хворих з 24, при цьому звертає на себе увагу варіабельність віку цих пробандів - від 32 до 72 років. Крім того, було діагностовано рак щитоподібної залози, товстої кишки, хвороба Ходжкіна (6/25,0%), вік цих хворих коливався також у діапазоні 31-72 роки.

 Таблиця 5

Розподіл жінок за встановленими діагнозами і віком

(за результатами аналізу клініко-генеалогічних даних)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Діагноз  |  Кількість хворих,  N / % |  Вік хворих, роки |
|  Рак органів жіночої репродуктивної системи ( n=18) |
| Рак шийки матки Cа іn situ, Іа1 – 3а  | 7 / 29,2 | 32 - 72 |
| Рак молочної залози Іа – 2b стадії | 6 / 25,0 | 45 - 66 |
| Рак яєчника 1а стадії | 3 / 12,5 | 42 - 62 |
| Рак тіла матки І стадії | 1 / 4,2 | 60 |
| Саркома матки 1 стадії | 1 / 4,2 | 45 |
| Інші злоякісні пухлини ( n=6) |
| Рак щитоподібної залози І стадії | 2 / 8,3 | 36, 44 |
| Рак товстої кишки І стадії | 2 / 8,3 | 45, 50 |
| Хвороба Ходжкіна | 2 / 8,3 | 31, 39 |
|  Всього | 24 / 100,0 | 31 - 72 |

Як вказувалось вище, у більшості обстежених пробандів діагностовано передракові, доброякісні та хронічні запальні процеси, розподіл яких за локалізацією подано у табл. 6. Згідно наведених даних, найчастіше діагностувалась патологія тіла і шийки матки, відповідно у 46,9 і 38,8% хворих, найчастіше це були міоми матки та ЦІН-3. В однакової кількості хворих (по 28,6%) виявлено патологічні процеси у молочній залозі та яєчниках з переважанням фіброаденоматозу молочної залози (24,6%) і полікістозу яєчників (20,4%). Треба також відзначити, що у обстежених жінок діагностовано декілька патологічних процесів, наприклад патологія молочної залози і яєчника, тіла матки і молочної залози, матки і щитоподібної залози та ін., тобто, у одних і тих же хворих спостерігали асоціацію декількох патологічних процесів в різних органах.

Таблиця 6

Діагноз і кількість пробандів, у яких виявлені передракові і доброякісні процеси (N=49)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   Діагноз  | Кількістьпатологічних процесів, N/ % | Вік хворих, роки |
| **Патологія тіла матки,** у тому числі * Міома матки
* Атипова гіперплазія ендоматрію
* Аденоміоз
 |  **23 / 46,9**14 / 28,6 1 /2,0 8 / 16,3 | 23-5723 – 574328 - 55 |
| **Патологія шийки матки**, у тому числі* Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія - ЦІН 3
* Ендоцервікоз
* Хронічний ендоцервіцит
 | **19 / 38,8**13 / 26,55 / 10,21 /2,0 | 23 - 6527-6523-3232 |
| **Патологія молочної залози** , у тому числі * Фіброаденоматоз
* Кіста
 |  **14 / 28,6** 12 / 24,6 2 / 4,0 | 17- 5725 – 4317, 57 |
| **Патологія яєчника і маточних труб**, у тому числі* полікістоз
* кіста яєчника
* гідросальпінкс
 |  **14 /28,6** 10 / 20,4 3 / 6,1 1 / 2,0 | 23 - 6823 - 6827 - 5049 |
| **Гіперплазія щитоподібної залози** |  **2 /4,0** | 29, 43 |
| **Інші патологічні процеси** |  **3 / 6,1** |  26 - 45 |
| Примітка до табл. 5: Загальна кількість передракових і доброякісних процесів в абсолютних і відносних цифрах перевищує кількість хворих (49), оскільки у одних і тих же хворих діагностувалось декілька патологічних процесів.  |

На підставі клініко-генеалогічниїх даних і результатів виявлення онкологічної патології у пробандів серед 73 родоводів виділені родоводи з сімейним раковим синдромом (32) і зі спадковим раком (7) .Серед останніх визначено спадкові форми раку молочної залози (3 родоводи), раку молочної залози і яєчника (1), раку яєчника (1), раку шлунково-кишкового тракту (2). У 3 пробандів з цих родин діагностовано рак молочної залози, у 4 – дифузний фіброаденоматоз молочних залоз, кісти яєчника великих розмірів, аденоматоз тіла матки, полікістоз яєчника.

Всім жінкам з виявленою онкологічною і передраковою патологією проведене відповідне лікування. Разом зі своїми родичами ці жінки віднесені до груп підвищеного генетичного ризику розвитку онкологічної патології. У такі групи включені жінки з виявленими пухлинами, враховуючи можливість розвитку первинно-множинної онкологічної патології у членів родин з сімейним раковим синдромом. Крім того, для кожної хворої сформовано індивідуальний план диспансерного нагляду з фіксованими датами повторних оглядів і обстеження.

Одержані результати свідчать про доцільність використання і більш широкого впровадження онкогенетичного консультування жінок із сімей з агрегацією пухлинної патології у родинах. Одержані дані можуть слугувати підґрунтям для створення реєстру родин з сімейним раковим синдромом і спадковим раком у жіночій популяції Черкаського регіону.

Отже, за допомогою анкетного методу, подальшого клініко-генеалогічного консультування жінок та їх поглибленого обстеження виявлені як злоякісні, так доброякісні патологічні процеси різних органів, а також їх асоціацію. Це свідчить, що клініко-генеалогічне дослідження повинно стати першим і обов’язковим етапом комплексного обстеження хворих при звертанні хворих в лікувальні заклади онкологічного профілю.

 Аналізуючи отримані дані загалом, хочемо привернути увагу на важливість впровадження у клінічну практику клініко-генеалогічного обстеження пацієнток при їх першому зверненні до гінеколога. Значення і необхідність такого підходу обговорювались у 2010 р. на 60-й щорічній зустрічі американського товариства генетики людини, на якому підкреслено значення клініко-генеалогічних даних для оцінки ризику розвитку пухлинної патології. Було констатовано, що ризик розвитку онкологічної патології залежить від сімейної історії хворих (family health history-based risk assessment - FHRA) і результатів персонального геномного скринінгу ( personal genomic screening – PGS-test). У якості прикладу були наведені результати використання FRHA-тесту, внаслідок чого були виявлені хворі з високим ризиком розвитку раку молочної залози за даними клініко-генеалогічного дослідження родоводів. І хоча було констатовано, що найбільшої ваги індивідуальна сімейна історія набуває у комплексі з генетичними обстеженнями хворих (геномний скринінг), сімейна історія залишається золотим стандартом в оцінці персонального ризику хвороби ( gold standard in personal disease risk assessment) і може вважатися секретною зброєю в інтеграції персоналізованих даних і генетичних знань у клінічну практику [ Charis Eng].

 Онкогенетичне консультування хворих є важливим підходом як до ранньої діагностики, так й профілактики раку, в якому виділяють декілька кроків: 1 – скринінг і створення реєстрів хворих зі спадковим компонентом хвороби; 2 – генетичне обстеження хворих: 3 - створення реєстру хворих з можливим розвитком генетично обумовлених форм раку. В цьому плані генетичне обстеження пробандів (хворі на рак) та їх родичів полягає у визначенні мутацій генів, задіяних у розвитку спадкових форм раку, а саме генів *BRCA1 i BRCA2, PTEN* ( Гарькавцева, Любченко…)*.* Ці гени є генами-супресорами пухлинного росту, проте мутації обох їх алелей пов’язані з розвитком раку молочної залози, яєчника, тіла матки, простати у членів родин з агрегацією пухлинної патології.

 Генетичне обстеження родичів хворих є необхідним для визначення ризику розвитку пухлинної патології, або її діагностики на доклінічному етапі, коли відсутні симптоми хвороби. Аналогічне обстеження самих хворих на рак (рак молочної залози і яєчника) дозволяє визначати спадкові форми раку (BRCA1/2 –асоційовані форми), які відрізняються за біологічними особливостями від спорадичних форм раку. Це дозволяє здійснювати персоналізований підхід до ранньої діагностики і адекватного лікування раку, що у подальшому буде сприяти уникненню тяжких ускладнень терапії і кращій якості життя.

 У зв’язку з цим в сучасній онкології набуває актуальності розробка наступних напрямів ранньої та доклінічної діагностики пухлинного росту: 1) клініко-генеалогічне консультування членів родин або онкологічних хворих для визначення сімейної історії хвороби та оцінка ризику розвитку злоякісних новоутворень у членів родини, у тому числі у хворих з первинно-множинними пухлинами; 2) використання сучасних методів обстеження, в т.ч. молекулярно-генетичних, для генетичного тестування онкологічного ризику шляхом виявлення носіїв мутантних генів та визначення генетичного ризику появи онкологічної патології, 3) формування груп генетичного ризику розвитку спадкових та BRCA-асоційованих форм раку на підставі клініко-генеалогічних і генетичних даних, 4) розробка спеціальних методів профілактики за умови виявлення мутацій пухлино-асоційованих генів у здорових осіб. Впровадження результатів нових теоретичних розробок щодо спадковості та генетичної обумовленості раку в практичну онкологію дозволить зробити профілактику рака більш дієвою, що буде сприяти зниженню онкологічної захворюваності жіночого населення України.

 Висновки. Впровадження анкетного методу для одержання даних щодо захворюваності на рак у родині, клініко-генеалогічного обстеження жінок - членів родин з накопиченням пухлинної патології у рамках синдрому Лінча ІІ та поглибленого їх обстеження дозволило у 32,9% виявити злоякісні пухлини, у 64,4% - доброякісні пухлини і передракові процеси. За результатами клініко-генеалогічного обстеження у 91,7% пробандів хворіли на рак родичі І ступеня спорідненості. За характером пухлинної патології встановлено, що асоціація злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи у родинах обстежених пробандів відповідає сімейному раковому синдрому - синдрому Лінча ІІ і спадковому раку.. Серед діагностованих злоякісних процесів у пробандів переважав РОЖРС, серед патології доброякісного характеру найчастіше діагностувались патологія тіла і шийки матки, патологічні процеси у молочній залозі та яєчниках. У одних і тих же хворих спостерігали асоціацію декількох патологічних процесів в різних органах.

Одержані результати вказують на результативність використання у комплексі та клініко-генеалогічного методу обстеження хворих для створення груп високого онкологічного ризику і ранньої діагностики передраку і раку органів жіночої репродуктивної системи та доцільність організації кабінетів онкогенетичного консультування при онкологічних диспансерах з метою виявлення осіб зі спадковою схильністю до розвитку злоякісних новоутворень.