

Н.М. Глущенко
Н.П. Юрченко
І.П. Несіна
Л.Г. Бучинська

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є.
Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: рак ендометрія,
клініко-генеалогічний метод,
генетико-математичний
аналіз.

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ І ГЕНЕТИКО-МАТЕМАТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ СХИЛЬНОСТІ ДО ВИНИКНЕННЯ РАКУ ОРГАНІВ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Мета: визначити роль генетичної детермінанти у виникненні раку ендометрія (РЕ) в структурі раку органів жіночої репродуктивної системи у хворих Київського регіону та оцінити рекурентний ризик розвитку злоякісних новоутворень у родичів пробанда. **Об'єкт і методи:** проведено комплексне клініко-генеалогічне і генетико-математичне дослідження 142 хворих на РЕ, які мешкали у Київському регіоні. **Результати:** встановлено, що в 19,7% родоводів пацієнток із РЕ відбувається агрегація пухлин органів жіночої репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту. Внесок генетичної компоненти у розвиток раку органів жіночої репродуктивної системи, у тому числі РЕ, становив 53,2%. **Висновок:** оцінка генетичної компоненти та ймовірності виникнення злоякісних новоутворень у родичів із сімейною історією раку є засадою для формування груп різного ступеня ризику і подальшого генетичного моніторингу родичів пробанда.

ВСТУП

Нині встановлено, що «тригером» патологічного процесу можуть бути як генетичні, так і екзогенні фактори, що зумовлюють ризик виникнення злоякісних новоутворень.

За даними багатьох авторів показано, що розвиток більшості злоякісних новоутворень, у тому числі раку органів жіночої репродуктивної системи (РОЖРС), апроксимується переважно полігенною моделлю успадкування. При цьому залишається нез'ясованим повною мірою значення співвідношення «генотип — навколишнє середовище» у виникненні мультифакторіальних онкологічних захворювань, які мають спадкову компоненту і викликані не тільки власне мутаціями, а комбінацією генетичних, епігенетичних та середовищних факторів [1–5]. Це пов'язано з цілим спектром умов, а саме: кліматогеографічними особливостями; чутливістю до дії канцерогенних факторів та інших екологічних чинників; індивідуальними особливостями взаємодії пухлини і організму, гормональним статусом, який впливає на виникнення і розвиток злоякісних новоутворень, ендогенними чинниками тощо [6–10].

На сьогодні існує альтернативна думка щодо пріоритетності епігенетичних змін, які можуть бути індуковані дією екологічних факторів та не залежати від генетичної компоненти. Однак ця робоча гіпотеза потребує подальшого вивчення і досліджень у галузі як молекулярної біології, так і еволюційної екології [11].

Одним із конструктивних принципів доведення та оцінки ролі генетичної детермінанти у схильності до розвитку злоякісних новоутворень є методологія, яка включає клініко-генеалогічний та генетико-математичний аналіз сімейної історії раку. Саме інтегральний підхід дасть можливість пояснити причинно-наслідкові зв'язки між спадковими факторами і способом життя, впливом екзо- та ендогенних чинників та ризиком виникнення раку [12, 13]. Визначення ризику розвитку раку має ключове значення у розробці заходів первинної та вторинної профілактики цієї патології.

У контексті вищенаведеного мета нашого дослідження полягала у визначенні внеску генетичної детермінанти у виникнення раку ендометрія (РЕ) в структурі РОЖРС у хворих Київського регіону та оцінці ризику появи нових випадків злоякісних новоутворень у родичів пробанда.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено клініко-генеалогічний аналіз родин 142 хворих на РЕ, які мешкали у Київському регіоні та перебували на лікуванні у науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку (завідувач — доктор медичних наук, професор Л.І. Воробйова). Для забезпечення достовірності генеалогічних даних при відборі сімей керувалися наступними критеріями: можливість збору сімейної історії раку безпосередньо у хворої на РЕ, тобто пробанда, з уточненням даних за медичною документацією. При особистій бесіді пацієнтки дали добровільну згоду на використання інформації.

Таблиця 1

Сегрегаційна частота виникнення злоякісних новоутворень у родинах залежно від стану здоров'я батьків пробанда

Групи хворих	Кількість сімей	Кількість дітей, включаючи пробанда		Сегрегаційна частота, $SF \pm S_{SF}$
		Усього	Кількість хворих	
Стан здоров'я батьків пробанда (N×N)				
1	122	334	125	1,42 ± 0,008
2	122	334	126	1,89 ± 0,009
3	122	498	128	1,60 ± 0,006
Стан здоров'я батьків пробанда (N×A та A×A)				
1	20	61	21	2,44 ± 0,024
2	20	61	22	4,38 ± 0,034
3	20	86	25	7,58 ± 0,033

ції в наукових цілях. Характер збору матеріалу відповідав реєстрації окремих сімей. Отриману інформацію занесли до спеціально розроблених анкет, а потім бази даних. Аналізували наступні асоціації пухлин пробанд — сибс: PE — PE, PE — РОЖРС, PE-, РОЖРС та рак шлунково-кишкового тракту (РШКТ). У роботі використано пакет програм генетико-математичного аналізу (GENEMETRICA), який дозволив оцінити генетичну компоненту розвитку PE, рекурентний ризик виникнення PE, РОЖРС та РШКТ у нащадків, коефіцієнти кореляції частоти перелічених типів раку у родичів, сегрегаційні частоти виникнення злоякісних новоутворень залежно від стану здоров'я батьків пробанда. Сегрегаційний аналіз проводили за методом Вайнберга, що дозволяє встановити характер передачі спадкової інформації відповідно до домінантної, рецесивної або полігенної моделі. Рекурентний ризик визначали за методом Мортонна. Значення популяційної частоти Q_p обчислювали за формулою:

$$Q_p = \frac{N_A}{N_A + (N_i \cdot W_i)}$$

де N_A — загальна кількість хворих;

N_i — кількість здорових;

W_i — питома вага у віковому інтервалі.

Значення питомої ваги в інтервалі обчислювали за формулою:

$$W_i = \frac{x_i - x_1}{x_2 - x_1}$$

де x_i — середина (i) інтервалу за віком;

x_1 — початок ризикового періоду;

x_2 — закінчення ризикового періоду.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці популяційної частоти виникнення PE у жінок Київського регіону встановлено, що вона становила 0,26%. Комп'ютерний аналіз дозволив визначити, що 19,7% хворих на PE мають сімейну історію злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту у родичів I ступеня спорідненості.

Детально проаналізовано групи пробанд — сибс з наступними асоціаціями пухлин: PE — PE (1-ша група); PE — РОЖРС (2-га група); PE-, РОЖРС, РШКТ (3-тя група). При цьому враховували тип шлюбу батьків пробанда, а саме: обоє батьків здорові — N×N (Normal-Normal) та один або обоє батьків пробанда хворі — N×A (Normal-Affected) та A×A (Affected-Affected).

Представлені в табл. 1 дані сегрегаційного аналізу свідчать, що сегрегаційна частота виникнення злоякісних новоутворень вірогідно збільшується ($p < 0,05$) у вибірках родин зі шлюбом батьків пробанда типів N×A та A×A порівняно з результатами при шлюбі здорових батьків пробанда у 1,7; 2,3 і 4,7 раза відповідно.

При тестуванні за критерієм Стьюдента (t-критерій) типу успадкування раку встановлено, що у всіх випадках цей показник перевищував критичні значення для рівня значущості ($t = 1,96$). Тобто, ні домінантна, ні рецесивна модель не можуть бути абсолютно прийнятними, що обґрунтовує необхідність перевірки мультифакторіальної моделі успадкування злоякісних новоутворень, яка більш адекватно апроксимує патогенез багатьох форм раку.

При зіставленні коефіцієнтів кореляції залежно від родичів хворих на PE за схильністю до виникнення злоякісних новоутворень різного генезу встановлено вірогідно більш високі значення цих показників при мультифакторіальній фенотипічній моделі успадкування, що свідчить про полігенний характер захворювання, можливу спадкову подібність змін певних генів та переважне значення генетичних факторів відносно сімейного накопичення РОЖРС та РШКТ у батьків і дітей (табл. 2).

Таблиця 2

Зіставлення коефіцієнтів кореляції залежно від стану здоров'я родичів хворих на PE за схильністю до виникнення злоякісних новоутворень різного генезу

Групи родичів	Кількість пар родичів	Загальна кількість родичів	Частота виникнення раку серед родичів, %	Коефіцієнт кореляції, $R \pm S(R)$	
				Моногенна модель (альтернативний розподіл)	Мультифакторіальна модель (квазібезперервний розподіл)
Мати (РОЖРС) — пробанд (PE)	4	44	9,0	0,09 ± 0,04	0,53 ± 0,09
Батьки (РОЖРС/РШКТ) — пробанд (PE)	20	118	17,0	0,17 ± 0,03	0,67 ± 0,03

На основі коефіцієнтів кореляції між близькими родичами пробанда встановлено роль генетичних та середовищних факторів у виникненні РОЖРС і РШКТ. Так, генетична компонента дисперсії у схильності до виникнення РОЖРС, у тому числі PE, становила $53,2 \pm 5,6\%$ та РОЖРС і РШКТ — $58,0 \pm 2,4\%$; частка середовищних чинників становить $46,8 \pm 5,6$ і $42,00 \pm 2,4\%$ відповідно.

Враховуючи високу частоту агрегації пухлин різного генезу у родинах хворих на PE, безумовно, важливою є оцінка рекурентного ризику виникнення злоякісних новоутворень у нащадків. Таким

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

чином, на основі одержаних сегрегаційних частот залежно від стану здоров'я батьків пробанда розраховано ймовірність розвитку злоякісних новоутворень у нащадків. А саме, у сім'ях хворих на РЕ ризик виникнення раку для першої дитини становить 0,3%, а для другої — 1,4% при шлюбі здорових батьків пробанда, але якщо у сім'ї мати пацієнтки хвора на РОЖРС, то ризик підвищується до 8,2% та 11,7% відповідно (рис. 1).

При оцінці рекурентного ризику в родинях з агрегацією РОЖРС, у тому числі РЕ, у групі пацієнток зі здоровими батьками встановлено, що ймовірність розвитку онкологічної патології для першої дитини пробанда становить 0,3%, а для другої — 1,6% (див. рис. 1). Якщо хворі обоє батьків пацієнтки, відзначають прогресивне підвищення ймовірності виникнення раку, яке для першої дитини дорівнює 13,8%, для другої — 19,3% (рис. 2).

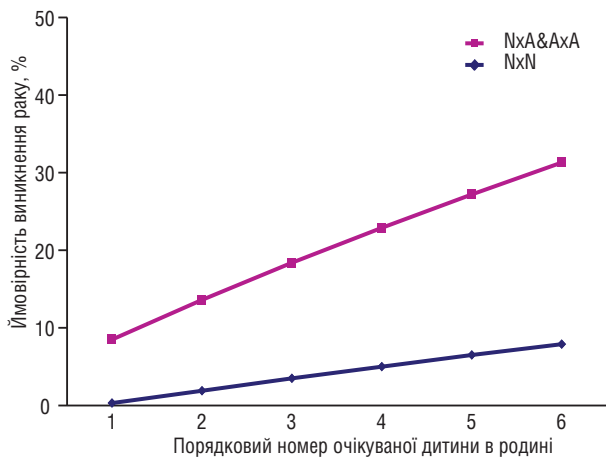


Рис. 1. Рекурентний ризик виникнення у сибсів РОЖРС, у тому числі РЕ, залежно від стану здоров'я батьків пробанда

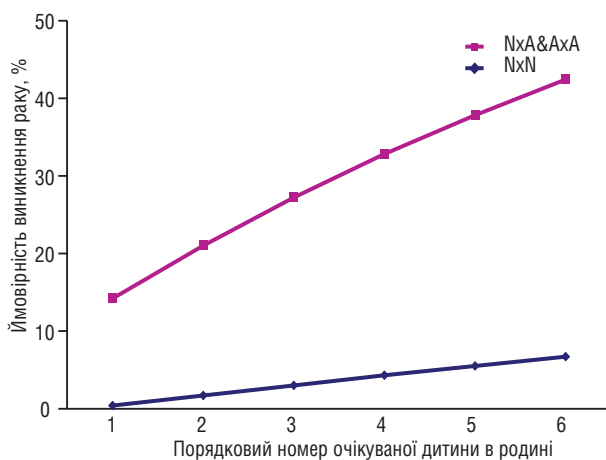


Рис. 2. Рекурентний ризик виникнення у сибсів РОЖРС та РШКТ залежно від стану здоров'я батьків пробанда

Отримані дані свідчать, що рекурентний ризик виникнення раку у сибсів залежить від сімейної схильності до дебюту злоякісних новоутворень та стану здоров'я батьків пробанда.

Таким чином, результати клініко-генеалогічного обстеження хворих на РЕ свідчать про вплив як генетичної, так і середовищної компоненти, на схильність до виникнення злоякісних новоутворень різ-

ного генезу, що створює умови для дестабілізації геному, яка асоціюється як із процесом злоякісної трансформації, так і прогресуванням цієї форми раку. Нашими дослідженнями встановлено, що пухлини ендометрія хворих з агрегацією пухлинної патології у родовах характеризуються позитивним фенотипом за експресією рецепторів естрогенів та прогестерону, зниженням пулу проліферуючих клітин і високою (92,0%) загальною 5-річною виживаністю хворих порівняно з відповідними показниками у пацієнток зі спорадичними новоутвореннями ендометрія.

Підтвердженням останнього є результати досліджень, що свідчать про неоднаковий клінічний перебіг захворювання у пацієнток із сімейною історією раку. Показано, що більшість пухлин характеризується варіабельністю за широким спектром морфологічних, гістологічних і функціональних показників [14–22].

Вищенаведене аргументує безумовну доцільність проведення клініко-генеалогічного обстеження хворих на РЕ, яке є першим етапом визначення спадкової схильності до виникнення злоякісних пухлин у родинях та оцінки ризику їх розвитку залежно від типу шлюбу батьків пацієнтки (батьки здорові чи хворі на рак). Саме такий підхід дасть можливість розробити й провести заходи профілактики РЕ та індивідуальної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у родовах 19,7% хворих на РЕ Київського регіону спостерігається акумуляція РОЖРС та РШКТ.

2. Визначено, що внесок генетичної детермінанти у розвиток РОЖРС, у тому числі РЕ, становить $53,2 \pm 5,6\%$.

3. Показано, що визначення рекурентного ризику виникнення раку у нащадків із сімейною історією раку є засадою для формування груп різного ступеня ризику і подальшого генетичного моніторингу родичів пробанда.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Akulenko LV. Hereditary breast, ovary and endometrium cancer (a lecture). *Rus J Hum Reprod*, 2004; **6**: 20–7.
2. Richards ES. Inherited epigenetic variation-revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet* 2006; **7** (5): 395–401.
3. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; **128** (4): 683–92.
4. Lozynska M, Lozynskyy Y. Clinical and genetic aspects of the diagnosis of Lynch syndrome. *Oncology* 2012; **14** (1): 50–4 (in Ukrainian).
5. Feinberg AP. Genom-seale approaches to the epigenetics of common human disease. *Virchows Arch* 2010; **456** (1): 13–21.
6. Liao CK, Rosenblatt KA, Schwartz SM, Weiss NS. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2003; **14** (4): 357–60.
7. Henderson BE, Ponder B, Ross RK. Hormones, Genes, and Cancer. Oxford university 2003. 484 p.
8. Franko EL, Correa P, Santella RM, et al. Role and limitation of epidemiology in establishing a causal association. *Semin Cancer Biol* 2004; **14**: 413–26.

CLINICO-GENEALOGICAL AND GENETIC-MATHEMATICAL APPROACH TO THE ASSESSMENT OF SUSCEPTIBILITY TO FEMALE'S ORGANS REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER

*N.M. Glushchenko, N.P. Iurchenko, I.P. Nesina,
L.G. Buchynska*

Summary. Objective: to define the contribution of genetic component to endometrial cancer (EC) development in the structure of female's organs reproductive system cancer in patients of Kyiv region and to assess the recurrent risk of cancer in probands' relatives. **Object and methods:** complex clinical-genealogical and genetic study of 142 patients with EC was carried out in Kiev region. **Results:** it has been revealed that 19,7% of family pedigrees of EC patient are characterized by aggregation of tumors of the female organs reproductive system and gastrointestinal tract. The contribution of genetic component in the development of cancer of female organs reproductive system, including EC equaled to 53,2%. **Conclusion:** estimation of genetic component and the risk of occurrence of malignant tumors in relatives with family history of cancer is the basis for the formation of groups with different risk and further genetic monitoring of proband's relatives.

Key words: endometrial cancer, clinical and genealogical method, genetic and mathematical analysis.

Адреса для листування:

Глушенко Н.М.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: laboncogen@yandex.ua

Одержано: 02.04.2013.

9. Wu X, Gu J, Spitz MR. Mutagen sensitivity: A genetic predisposition factor for cancer. *Cancer Res* 2007; **67** (8): 3493–5.

10. McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. *CA Cancer J Clin* 2007; **57** (4): 190–205.

11. Richards CL, Bossdorf O, Pigliucci M. What role does heritable epigenetic variation play in phenotypic evolution? *BioScience* 2010; **60**: 232–7.

12. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; **296**: 695–8.

13. Bartuma K, Nilbert M, Carlson C. Family perspectives in lynch syndrome becoming a family at risk, patterns of communication and influence on relations. *Hered Cancer Clin Pract* 2012; **10** (1): 6.

14. Vasen FA, Watson P, Mescklin J-P, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolypoid colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; **14**: 1675–78.

15. Чехун ВФ, Поліщук ЛЗ, Налескіна ЛА та ін. Значення клініко-генеалогічного дослідження для оцінки внеску спадкового фактору у загальну схильність до виникнення онкопатології. Матеріали III з'їзду медичних генетиків України. Львів, 2002: 99–100.

16. Берштейн ЛМ. Епідеміологія, патогенез і пути профілактики рака ендометрія: стабільність или еволюція? *Практ онкол* 2004; **5** (1): 1–8.

17. Ульрих ЕА, Нейштадт ЭЛ. Редкие формы рака тела матки. *Практ онкол* 2004; **5** (1): 68–76.

18. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; **366** (9484): 491–505.

19. Бучинська ЛГ, Поліщук ЛЗ, Глушенко НМ. Клініко-генеалогічне дослідження як перший етап обстеження хворих на рак ендометрія. *Онкологія* 2006; **8** (3): 245–49.

20. Clarke VA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010; **63**: 410–5.

21. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Бочкарева НВ, Крицкая НГ. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Сиб онкол журн* 2010; **37** (1): 80–4.

22. Чехун ВФ, Шербан СД, Савцова ЗД. Гетерогенность опухоли — динамичное состояние. *Онкология* 2012; **14** (1): 4–12.