

Л.Г. Бучинська
Л.З. Поліщук
Н.М. Глущенко

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

Ключові слова: клініко-генеалогічне дослідження, рак ендометрія, пробанд, сімейний анамнез, обтяженість онкологічною патологією.

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ПЕРШИЙ ЕТАП ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Резюме. Проведено клініко-генеалогічне дослідження 134 хворих на рак ендометрія (РЕ) I стадії, які мешкали у м. Києві та Київській області. Встановлено, що у 45,5% родоводах хворих на РЕ наявні пухлини різного генезу. Виділені спадкові варіанти РЕ та варіанти у складі сімейного ракового синдрому, що становлять 29,5 і 70,5% кількості хворих з обтяженими родоводами відповідно. Показано, що частота РЕ, раку молочної залози, шлунково-кишкового тракту, легені зростає у сім'ях, у яких хворіють на рак один або двоє батьків. Автори вважають, що клініко-генеалогічне дослідження повинно стати невід'ємною складовою обстеження хворих на РЕ.

ВСТУП

Захворюваність на рак ендометрія (РЕ) не має тенденції до зниження, про що свідчать численні публікації як в Україні, так і за її межами [1]. Все ще незадовільною залишається тривалість життя хворих на РЕ, незважаючи на удосконалення методів медикаментозного та променевого лікування. Це може бути пов'язано як з несвоєчасною діагностикою РЕ, внаслідок чого неможливо провести радикальне лікування, так і з недостатньою увагою клініцистів до ролі спадкових факторів у загальній схильності до розвитку раку та їх зв'язку з особливостями експресійного профілю генів, що зумовлюють пухлинну прогресію і загалом визначають перебіг хвороби [2–4].

Технологія, за допомогою якої можна встановити спадковий компонент пухлинної хвороби, це клініко-генеалогічний метод обстеження хворих. Результатами досліджень, проведених у Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, доведено, що рак молочної залози, тіла матки, товстої кишки відносять до мультифакторної патології, у загальній схильності до якої мають значення спадкові фактори. Внесок останніх у розвиток таких форм раку у хворих київського регіону різний і коливається від 74,8% — для раку товстої кишки до 45,6% — для РЕ [5]. Дослідження, що проводяться в Україні, й присвячені вивченню ролі спадкових факторів у схильності до розвитку неопластичного росту, спрямовані в основному на оптимізацію профілактики раку шляхом створення груп підвищеного ризику. У той же час питання щодо ролі спадкових факторів у перебігу пухлинної хвороби, у тому числі РЕ, залишається відкритим, оскільки такі дослідження поодинокі, не завжди коректні та не дають повної конкретної уяви про характер хвороби — спадковий чи у рамках певного сімейного ракового синдрому, що стримує впровадження наукових розробок у клінічну практику.

Мета роботи — на підставі клініко-генеалогічного дослідження визначити роль спадкового компо-

нента в індивідуальній характеристиці пухлинного росту у хворих на РЕ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом дослідження були клінічні і клініко-генеалогічні дані, одержані при особистому опитуванні 134 хворих на РЕ I стадії з використанням спеціально розробленої клініко-генетичної карти. Усі хворі мешкали у м. Києві та Київській області і знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі онкогінекології (завідуюча проф. Л.І. Воробйова) Інституту онкології АМН України. Вік хворих коливався від 39 до 80 років, становив у середньому $59,1 \pm 8,3$ року, медіана віку — 60 років.

Клінічні дані включали результати стандартного обстеження хворих з вказаною патологією, у тому числі особливості менструальної і репродуктивної функцій та морфологічну діагностику зскрібків із стінок матки і операційного матеріалу з урахуванням ступеня диференціювання РЕ. Для визначення поширеності пухлинного процесу користувались класифікацією TNM, для його верифікації — гістологічною класифікацією ВООЗ [8].

Клініко-генеалогічні дослідження включали збір даних від пробандів (хворі на РЕ) про кількість родичів I і II ступеня спорідненості, їх хвороби і причини смерті. При клініко-генеалогічному обстеженні враховували тип шлюбу батьків: N x N — батьки не хворіли на рак, N x A — один із батьків хворів на рак, A x A — обоє батьків хворіли на рак. На основі одержаних генеалогічних даних складали родовід, проводили його аналіз для визначення кількості й асоціації у родоводах пухлин різної локалізації та типу успадкування раку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При клініко-генеалогічному обстеженні 134 хворих на РЕ I стадії (T1N0M0) одержана інформація щодо захворювань їх родичів (загальна кількість 1911), з яких 735 (38,4%) відносили до I ступеня спорідненості, 1176 (61,6%) — II ступеня спорідненості. Аналіз родоводів за

кількість хворих на рак родичів і їх родинного відношення до пробанда дозволив поділити усіх обстежених пацієнтів на 2 групи — родоводи, у яких були хворі на рак родичі (у подальшому — обтяжені на онкологічну патологію родоводи), і ті, у яких не було хворих на рак (у подальшому — необтяжені на онкологічну патологію родоводи). Кількість хворих на РЕ з обтяженими на онкологічну патологію родоводами становила 61 (45,5%). У подальшому проводили порівняльний аналіз клінічних даних залежно від типу родоводу — обтяженого чи необтяженого на онкологічну патологію.

Результати зіставлення хворих на РЕ за віком показали, що в обох групах кількість хворих віком старше 50 років збільшується. Як видно з рис. 1, найбільша кількість таких хворих була у віковому діапазоні 50–69 років і становила в групі хворих з необтяженим родоводами 79,7, з обтяженим — 78,3%. Кількість хворих з обтяженим на рак родоводами перевищувала таку у групі з необтяженими родоводами у вікових інтервалах 50–54 роки; а у 65–69 років була на одному рівні, становлячи 24–25%. У репродуктивний і пременопаузальний період (35–49 років) число хворих з обтяженими і необтяженими на онкологічну патологію родоводами практично не відрізнялась (11,7 і 13,5% відповідно).

Судячи з даних, поданих на рис. 1, відзначають два піки збільшення кількості хворих з обтяженими на рак родоводами. Перший пік, характерний для вікового інтервалу 50–54 роки, очевидно зумовлений гормональними розладами, що найчастіше проявляються у клімактеричний період і ранній менопаузальний період і можуть носити спадковий характер. Другий пік, характерний для вікового інтервалу 60–69 років, може бути зумовлений іншим механізмом, оскільки РЕ у пацієнток менопаузального віку розвивається на фоні атрофічного ендометрія. У цей період можуть мати значення як гормонально-метаболічні фактори і генотоксична дія гормонів, вираженість якої збільшується з віком, так і інші фактори, у тому числі шкідливі чинники довкілля, що впливають на геном людини протягом її життя [9]. Аналогічним чином можливо пояснити найбільшу кількість хворих віком 60–64 роки у групі з необтяженим родоводами.

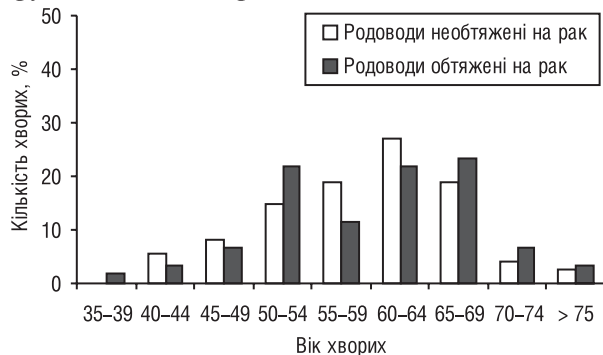


Рис. 1. Розподіл хворих на РЕ за віком залежно від обтяженості родоводів на онкопатологію

На користь можливої сукупності дії згаданих факторів, особливо у обтяжених родоводах, свідчать численні дослідження, якими встановлено існування тіс-

ного взаємозв'язку між нейроендокринною системою та генотипом організму [10–12].

Результати цих досліджень вказують, що фактори спадкової схильності до раку можуть змінювати вплив канцерогенів на організм і моделювати його відповідь на шкідливі фактори навколишнього оточення. Автори наголошують, що розвиток раку у людини пов'язаний із індивідуальними особливостями взаємовідношень генетичної системи організму та чинників зовнішнього середовища. У таких процесах велике значення надають успадкованому ступеню пенетрантності генів, експресія яких пов'язана з виникненням злоякісного росту. При високопенетрантних генах, зокрема *BRCA1* та *BRCA2* при раку молочної залози або генах репарації ДНК при спадковому неполіпозному раку товстої кишки, фактори навколишнього середовища, на думку деяких авторів, майже не відіграють ролі у виникненні раку [13, 14].

Результати аналізу особливостей менструальної і репродуктивної функцій у хворих на РЕ показали, що серед обстежених хворих переважали (> 80%) пацієнтки у менопаузальний період. У той же час у групі хворих з необтяженим анамнезом достовірно більше пацієнток із збереженою менструальною функцією порівняно з такими у групі з наявністю онкопатології у родоводах. Змін за кількістю пологів і тривалістю менопаузального періоду не виявлено. Разом з тим серед хворих з обтяженими на рак родоводами у 1,9 разів було менше пацієнток з безпліддям, у 1,7 разів менше хворих, які не робили аборти, у 2,6 разів менше випадків народження мертвої дитини; проте в 1,9 рази більше пацієнток з викиднями і в 2 рази більше пацієнток, менархе у яких становив менше 12 років, ніж серед хворих без онкологічної патології у родичів (табл. 1). Крім цього у групі хворих з необтяженим на онкопатологію родоводом переважали пухлини високого ступеня диференціювання.

Загальні результати клініко-генеалогічного дослідження представлені у табл. 2, з якої видно, що серед 735 родичів I ступеня спорідненості було 53 (7,2%) хворих із злоякісними процесами різної локалізації, а серед 1176 родичів II ступеня спорідненості такі хворі становили — 4,5%. У 53 родичів I ступеня спорідненості було 56 пухлин (у одній матері і двох батьків були первинно множинні пухлини — у матері РЕ і рак товстої кишки, у батьків — рак легені та лейкоз, рак легені та рак нирки). З наведених даних видно, що серед родичів I ступеня спорідненості більше було хворих матерів і батьків, ніж сестер і братів. З усіх новоутворень переважали пухлини шлунково-кишкового тракту (рак товстої кишки, шлунка, печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози), які становили 48,21% і були діагностовані як в осіб жіночої, так і чоловічої статі. Другими за частотою були злоякісні пухлини репродуктивної системи у матерів і сестер (14,2%) — РЕ (8,93%) і рак молочної залози (5,36%), на третьому місці — рак легені (12,5%), який частіше діагностували у осіб чоловічої статі, та лімфопроліферативні захворювання (8,93%), які були у батьків і однієї дитини пробанда.

Таблиця 1
Особливості менструальної і репродуктивної функції
у обстежених хворих на РЕ

Характеристики менструальної та репродуктивної функції	Кількість хворих з неотяженим на рак родоводом (%)	Кількість хворих з обтяженим на рак родоводом (%)
Менархе, років		
< 12	4,1	9,8
12–14	69,9	67,2
> 14	26,0	23,0
Тривалість менопаузи, років		
< 12	71,2	63,9
12–14	9,6	14,8
> 14	19,2	21,3
Вагітності		
0	9,6	4,9
1	6,8	8,2
2 і >	83,6	86,9
Пологи		
0	10,9	13,1
1	34,3	32,8
2 і >	54,8	54,1
Аборти		
0	38,4	22,9
1	17,8	19,7
2 і >	43,8	57,4
Викидні		
0	93,1	86,9
1	5,5	3,3
2 і >	1,4	9,8
Мертвонароджені		
1	4,1	1,6

Серед родичів II ступеня спорідненості частіше хворіли на рак рідні сестри батьків хворого (43,4%), менше — брати (24,53%), кількість хворих на рак бабусь і дідусів була майже однаковою (15,09 і 16,98% відповідно). Серед новоутворень найбільше виявили (як і у родичів I ступеня спорідненості) пухлин шлунково-кишкового тракту в осіб чоловічої і жіночої статі — 45,28%. На другому місці за частотою — злоякісні новоутворення репродуктивної системи, виявлені у тіток і бабусь — 28,3%, у яких рак молочної залози становив 18,87% і РЕ — 9,43%. Рак легені та лімфопрліферативні захворювання виявляли у меншій кількості. Отже, детальний аналіз клініко-генеалогічних даних показав, що для родичів жіночої статі I і II ступеня спорід-

неності характерною є асоціація у родоводах раку жіночої репродуктивної системи і шлунково-кишкового тракту, що відповідає сімейному раковому синдрому I типу (рис. 2), для родичів чоловічої статі — раку легені і шлунково-кишкового тракту. Разом з тим спостереження, в яких на РЕ хворіли мати і дочка, ми віднесли до спадкових форм раку, кількість таких спостережень становила 13,4% із загальної кількості обстежених хворих на РЕ і 29,5% — із кількості хворих з обтяженими на рак родоводами.

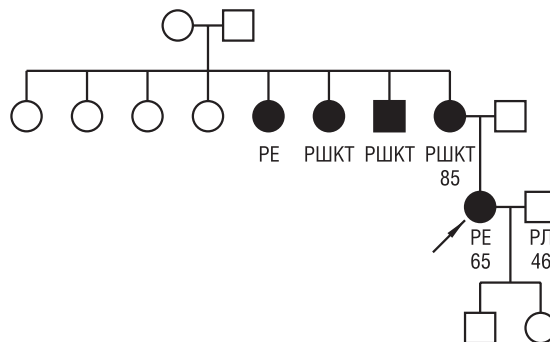


Рис. 2. Родовід хворої Ш., 65 років

Примітка. Пробанда відмічено стрілкою. У родичів пробанда I і II ступеня спорідненості відзначають пухлини, що відповідають сімейному раковому синдрому I типу: РШКТ і РЕ. Чоловік пробанда помер від РЛ. Арабськими цифрами вказано вік виникнення захворювання, римськими — покоління.

Виходячи з одержаних даних, важливим представляється аналіз спектра злоякісних пухлин у родичів I ступеня спорідненості залежно від типу шлюбу батьків. Результати, наведені у табл. 3 свідчать, що кількість злоякісних пухлин у родичів пробандів значно зростає, коли хворіють на рак один або обоє батьків. Так, при типі шлюбу N x N (батьки не хворіли на рак) кількість злоякісних пухлин у родоводах становить 14,29%, при типі шлюбу N x A або A x A (один із батьків або обоє батьків хворіли на рак) — збільшується у 6 разів і досягає 85,71%. Характерно, що рак органів жіночої репродуктивної системи у родичів був лише у пробандів із родин з одним або обома хворими на рак батьками.

Таблиця 2

Розподіл злоякісних пухлин (ЗП) у родичів пробандів

Ступінь спорідненості	Родичі пробанда	Усього	З них хворі на рак	Загальне число ЗП		Характеристика пухлин та їх кількість ¹							
				абс	%	РЕ	РМЗ	РШМ	РШКТ	РЛ	ЛПЗ	Інші	
I	Матері	134	18	19*	33,93	3	2		8	1	3	2	
	Батьки	134	17	19*	33,93				11	4	1	3	
	Сестри	139	7	7	12,50	2	1		3			1	
	Брати	137	8	8	14,28				5	2		1	
	Діти	191	3	3	5,36						1	2	
	Усього	735	53	56	100	5	3		27	7	5	9	
	n	100	7,2			8,93	5,36		48,21	12,50	8,93	16,07	
II	Тітки	303	23	23	43,40	5	7	1	8		1	1	
	Дядьки	337	13	13	24,53				3	3		7	
	Бабусі	268	8	8	15,09		3		4			1	
	Дідусі	268	9	9	16,98				9				
	Усього	1176	53	53	100	5	10	1	24	3	1	9	
	n	100	4,5			9,43	18,87	1,89	45,28	5,66	1,89	16,98	
	Разом 1911			106		109	100	10	13	1	51	10	6
							9,17	11,93	0,92	46,79	9,17	5,50	16,51

У табл. 2, 3 і на рис. 2: РЕ — рак ендометрія; РМЗ — рак молочної залози; РШМ — рак шийки матки; РШКТ — рак шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої кишки, стравоходу, печінки, підшлункової залози, жовчного міхура); РЛ — рак легені. ЛПЗ — лімфопрліферативні захворювання (лейкоз, лейкемія, лімфогранулематоз). Інші злоякісні пухлини (мозку, губи, гортані, нирок, простати, сечового міхура, шкіри).

*У однієї матері і двох батьків були первинно-множинні пухлини.

У сім'ях із хворими на рак батьками зростає у 5,7 разів кількість хворих на рак шлунково-кишкового тракту, у 4 рази — рак легені. Ці дані ще раз підкреслюють роль спадкового фактора у розвитку РЕ.

На підставі аналізу агрегації злоякісних пухлин у родовах і розподілу їх залежно від типу шлюбу батьків нами виділені як спадкові форми РЕ, так і варіанти у складі сімейного ракового синдрому. Ці результати — підґрунтя для припущення щодо успадкування пробандами від батьків мутаційних генів, експресія яких пов'язана з розвитком малігнізації. Успадкування одних мутацій і поява нових мутацій генів протягом життя може відбиватись як на експресійному профілі геному пухлинних клітин пробанда зокрема, так і на біологічних особливостях пухлинного росту взагалі, у тому числі на нестабільності геному соматичних клітин, що стають більш вразливими для різних шкідливих факторів довкілля. Про нестабільність геному соматичних клітин у хворих на РЕ свідчать власні дослідження, згідно з якими рівень аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові значно вищий у хворих, у родовах яких відмічають злоякісні пухлини за типом сімейного ракового синдрому [6].

Таблиця 3

Кількість і характеристика пухлин у родичів із сімей обтяжених на онкопатологію родовах залежно від типу шлюбу батьків пробандів

Тип шлюбу батьків	Кількість пухлин у родичів I ступеня спорідненості					
	РОЖРС*	РШКТ	РЛ	ЛПЗ	Інші	Усього
N x N	—	4 7,14	1 1,79	1 1,79	2 3,57	8 14,29
N x A і A x A	8 14,29	23 41,07	6 10,71	4 7,14	7 12,50	48 85,71
Усього	8 14,29	27 48,21	7 12,50	5 8,93	9 16,07	56 100,00

*РОЖРС — рак органів жіночої репродуктивної системи.

Проте клінічне значення виділених нами форм РЕ залишається невизначеним і потребує подальших систематичних і комплексних досліджень з урахуванням як клініко-генеалогічних даних, так і результатів вивчення експресійної генетики пухлин з подальшим клінічним аналізом особливостей перебігу РЕ, тривалістю виживаності, чутливістю до протипухлинної терапії. Враховуючи досягнення молекулярної онкогенетики щодо ролі гермінальних мутацій антионкогенів у розвитку спадкового раку, а також одержані результати проведеного дослідження, ми вважаємо, що клініко-генеалогічне обстеження хворих повинно стати невід'ємною складовою і першим етапом комплексного клінічного обстеження з метою виділення групи хворих на РЕ, у схильності до розвитку якого має значення спадковий фактор. Доцільність такого підходу аргументується результатами досліджень, що свідчать про неоднаковий клінічний перебіг хвороби залежно від обтяженості родовах на рак, хоча остаточні дані по цьому питанню не визначені [15, 16]. Це диктує необхідність подальшого проведення клініко-генеалогічних досліджень в онкологічній клініці і розробку диференційного підходу до проведення відповідної терапії хворих на РЕ залежно від спадкового компонента схильності до виникнення раку. Визначення носіїв гермінальних мутацій або му-

тацій генів-супресорів пухлинного росту, нестабільності геному соматичних клітин у пробандів є другим етапом їх клінічного обстеження. Загалом, такий двоетапний підхід до обстеження хворих на РЕ з урахуванням клініко-генеалогічних характеристик хворих і молекулярно-біологічних досліджень РЕ дозволить одержати нові дані, що стануть аргументованою основою не тільки для оптимального лікування хворих, але і для оцінки прогнозу хвороби.

ВИСНОВКИ

1 У 45,5% родовах хворих на РЕ київської популяції визначена асоціація злоякісних пухлин різного генезу.

2 Асоціація у родовах хворих на РЕ раку органів репродуктивної системи (раку тіла матки і молочної залози), шлунково-кишкового тракту, легені і лімфопроліферативних захворювань свідчить про роль спадкового фактора у розвитку РЕ. Виділені спадкові варіанти РЕ і форми у складі сімейного ракового синдрому, що становлять від кількості хворих з обтяженими родовами 29,5 і 70,5% відповідно.

3 Частота РЕ, раку молочної залози, шлунково-кишкового тракту, легені зростає у сім'ях, у яких хворі на рак один або обоє батьків.

4 Клініко-генеалогічний метод — невід'ємна складова й один із перших етапів комплексного обстеження хворих на РЕ для визначення спадкового фактора у розвитку РЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2003–2004. Бюл Націон канцер-реєстру України. Київ, 2005; (6): 97 с.
2. Гарькавцева РФ, Казубская ТП, Амосенко ФА, Любченко ЛН. Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактики наследственных форм злокачественных заболеваний. Матер 3 съезда онкол и радиол СИТ, Минск, 2004: 58–62.
3. Заридзе ДГ. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака. Матер 3 съезда онкол и радиол СИТ, Минск, 2004: 31–6.
4. Vogelstein B, Kinzler W. The genetic basis of human cancer. McGraw-Hill Health Professional Division, New-York. 1998. 731 p.
5. Полищук ЛІ. Сімейний раковий синдром: вирок чи засторога? Вістн НАН України 2003; (1): 24–9.
6. Несина ИП, Полищук ЛЗ. Определение хромосомной сайт-ломкости в лимфоцитах периферической крови больных колоректальным раком с учетом отягощенности семейного анамнеза онкопатологией. Цитол и генет 2000; 34 (1): 35–41.
7. Гарькавцева Р, Казубская Т, Белев Н, Любченко ЛІ. Генетическая гетерогенность и медико-генетическое консультирование наследственных форм рака. Врач 2001; (10): 18–9.
8. World Health Organization Classification of Tumours. / FA Tavassoli, P Devilee, eds/ Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003: 432 p.
9. Берштейн ЛМ. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практ онкология 2004; 5 (1): 1–8.
10. Ковалевський АЮ, Замарана ТС, Имянитов ЕН, Берштейн ЛМ. Гормонассоциированные генетические полиморфизмы при раке эндометрия. Рос онкол журн 2005; (3): 26–30.
11. Munzarova M. Genetic susceptibility to malignant diseases — ethical issues. Neoplasma 2002; 49 (1): 93–7.

12. Румянцева УВ, Ильин АА, Румянцев ПО и др. Семейный дифференцированный рак щитовидной железы. Вopr онкологии 2006; 52 (1): 42–6.

13. Noguchi T, Sauvan R, Moyal-Amsellem N, et al. Three novel BRCA2 germline mutations (1864 delT, 6132 del4, 8208 del5) detected in breast cancer families identified in the south of France. Hum Mut 2001; 17: 155–7.

14. Scully R, Puget N. BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast cancer. Biochemie 2002; 84 (1): 95–102.

15. Карпович МП. Сравнительный анализ клинических, морфологических и прогностических особенностей «семейного» и спорадического рака молочной железы. Вестн. Онкол. Научн. Центра РАМН 1999; (4): 38–41.

16. Несіна ІП, Воробйова ЛІ, Бучинська ЛГ. Дослідження медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень ендометрію залежно від агрегації пухлинної патології у родовах хворих. Онкологія 2005; 7 (3): 201–4.

CLINICAL AND GENEALOGICAL ANALYSIS AS FIRST STEP IN EXAMINATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

L.G. Buchinska, L.Z. Polishuk, N.M. Glushenko

Summary. *Clinical and genealogical survey of 134 patients with endometrial cancer (EC) I stage, from Kiev and*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Kievan region were carried out. It was determined that association of tumors with different genesis was observed in 45.5% of patient ancestries with EC history. Inherited EC variants and variants as part of family cancer syndrome that give 29.5% and 70.5% from all cases with hereditary tainted, respectively. It was revealed that EC, breast cancer, gastrointestinal tract cancer, lung cancer frequencies increase in families which have at list one parent with cancer. Authors suggest that clinical and genealogical analysis should become integral part in examination of patients with EC.

Key Words: clinical and genealogical analysis, endometrial cancer, proband, family anamnesis, hereditary tainted.

Адреса для листування:

Бучинська Л.Г.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: lubov@onconet.kiev.ua