

БУЧИНСЬКА Л.Г., ГЛУЩЕНКО Н.М.✉, НЕСІНА І.П., ЮРЧЕНКО Н.П.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. р. С. Кавецького НАН України, Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45, e-mail: laboncogen@yandex.ua

✉ laboncogen@yandex.ua, (044) 259-71-23

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРПЛАЗІЮ І РАК ЕНДОМЕТРІЮ КИЇВСЬКОГО РЕГІОНУ

Рак ендометрію (РЕ) є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи як в Україні, так і в інших країнах світу. За даними світової статистики, в останнє десятиріччя має місце значне зростання захворюваності на РЕ в економічно розвинених країнах. За уточненими даними Національного канцер-реєстру, в 2014 р. захворюваність на РЕ в Україні складала 30,4 випадка на 100 тис. жіночого населення і займала III місце у структурі онкологічної патології жінок та I місце – серед раку органів жіночої репродуктивної системи (РОЖРС) [1]. Відомо, що РЕ є мультифакторіальною патологією, у виникненні якої беруть участь генетичні і середовищні чинники. Нашими дослідженнями було показано, що внесок генетичної компоненти у виникнення цієї патології становить $53,2 \pm 5,6$ % [2]. Крім цього, визначено, що в окремих родинах хворих на РЕ спостерігається накопичення злоякісних новоутворень певних нозологічних форм. Так, у родичів хворих на РЕ поряд із пухлинами ендометрію, з різною частотою виникають злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, ендометрію, яєчника, молочної залози та інші пухлини [3–5].

На сьогодні немає чіткого визначення генетичних факторів ризику, які мають суттєве значення в патогенезі передпухлинних і пухлинних процесів в ендометрії. Згідно з даними літератури, жінки з такими ознаками, як порушення менструального циклу, вік більше 55 років, наявність в анамнезі атипової гіперплазії або ендометріального поліпозу, мають підвищену ймовірність виникнення РЕ [6–8]. Водночас залишається нез'ясованим питання щодо внеску у виникнення цієї патології як окремих ознак, так і їх кумулятивного впливу.

У контексті сказаного актуальною залишається проблема стосовно визначення факторів ризику та оцінки їх інформативності у вини-

кненні РЕ в умовах агрегації пухлинної патології у родовах.

Мета. Визначення інформативності генеалогічних і клініко-морфологічних характеристик хворих на гіперплазію і рак ендометрію.

Матеріали і методи

Клініко-генеалогічні карти та історії хвороб 463 пацієнток Київського регіону, серед яких у 50 було діагностовано залозисту гіперплазію ендометрію (ГЕ), у тому числі у 27 хворих без атипії (ЗГЕ) і у 23 визначено атипову гіперплазію ендометрію (АГЕ). У 413 пацієнток виявлено РЕ I і II стадії захворювання, серед них у 59 хворих РЕ виник на фоні АГЕ. Середній вік ($M \pm SE$) пацієнток із ГЕ становив $49,5 \pm 1,2$ року, хворих на РЕ – $58,2 \pm 0,4$ року.

У роботі використані такі *методи дослідження*: клініко-генеалогічний, математико-статистичний та метод вибору інформативних факторів – критерій Кульбака (I).

Результати та обговорення

При зіставленні даних клінічного анамнезу, а саме стану менструальної і репродуктивної функції хворих на ГЕ та РЕ, не виявлено відмінностей віку менархе (13–14 років) та початку менопаузального періоду (51–55 років). Проте, на відміну від хворих з гіперпластичними процесами в ендометрії, більшість яких (74,6 %) мали збережену менструальну функцію, хворі на РЕ переважно перебували (77,3 %) у менопаузальному періоді.

Вивчення порушень оваріально-менструального циклу показало, що у 65,4 % хворих на ГЕ спостерігались дисфункціональні маткові кровотечі, а у 68,0 % хворих на РЕ – кровотечі у менопаузі.

Згідно з розрахунком індексу маси тіла за формулою Кетле встановлено, що більшість (43,7 %) хворих на ГЕ мали нормальну вагу. На противагу цьому, серед хворих на РЕ нормальну

вагу мали лише 18,3 % жінок і у 28,9 % хворих виявлено ожиріння III–IV ступеня, що у 1,5 раза перевищувало цей показник у групі хворих на GE.

Слід зазначити, що у 2,8 % хворих на PE було виявлено первинно-множинні новоутворення, а саме у 6-х пацієнток діагностовано РМЗ, у 3-х – РЯ, 1 – РШМ і в трьох пацієнток спостерігався колоректальний рак. У групі хворих на PE, який виник на фоні АГЕ, у 2-х пацієнток виявлено РЯ і у однієї – РМЗ.

При клініко-генеалогічному обстеженні хворих на GE та PE було одержано інформацію щодо стану здоров'я відповідно 456 та 5711 родичів I і II ступеня спорідненості. У хворих на GE отримано відомості щодо захворюваності у 243 родичів I ступеня спорідненості і 413 – II ступеня спорідненості, у хворих на PE – 2026 і 3685 осіб відповідно (табл. 1, 2).

Встановлено, що у родовах хворих на GE частка хворих на ЗН серед родичів I ступеня спорідненості була дещо вищою (9,5 %), ніж у

родовах хворих на PE (8,4 %). При цьому у родичів хворих на GE I ступеня спорідненості головним чином спостерігалось накопичення PE та РОШКТ, а у родовах хворих на PE визначалися PE, РМЗ, РОШКТ, РЛ та ЛПЗ.

Важливим фрагментом нашого дослідження став порівняльний аналіз результатів клініко-генеалогічного обстеження у групах хворих на гіперпластичні процеси і PE, який виник на фоні АГЕ (табл. 3).

Визначено, що достовірна різниця за кількістю родоводів з агрегацією онкологічної патології спостерігалась у групі хворих на ЗГЕ порівняно з цим показником у хворих на АГЕ та PE на фоні АГЕ. На відміну від цього, кількість хворих на рак родичів у групах хворих на АГЕ та PE на фоні АГЕ майже не відрізнялася. Отримані дані дозволяють зробити припущення щодо значення агрегації пухлинної патології у родовах хворих на АГЕ як суттєвого фактора ризику виникнення PE.

Таблиця 1. Розподіл зляжисних пухлин у родичів пробандів, хворих на GE, залежно від ступеня їх спорідненості

Родичі I і II ступеня спорідненості	Усього	Хворі на ЗН	Загальне число ЗН	Характеристика пухлин та їх кількість								
				PE	РМЗ	РШМ	РЯ	РОШКТ	РЛ	ЛПЗ	Інші	
I	Матері	50	12	12	3	1			5			3
	Батьки	50	3	3						1		2
	Сестри	51	4	4	1	2			1			
	Брати	45	1	1					1			
	Діти	47	3	3	1	1					1	
	Усього n %	243 100	23 9,5	23	5	4			7	1	1	5
II	Тітки	108	9	9	1	3			2	1	1	1
	Дядьки	105	3	3						1		2
	Баби	100	3	3	1				1			1
	Діди	100										
	Усього n %	413 100	15 3,6	15	2	3			3	2	1	4

Примітки: ЗН – зляжисні новоутворення; PE – рак ендометрію; РМЗ – рак молочної залози; РШМ – рак шийки матки; РЯ – рак яєчника; РОШКТ – рак органів шлунково-кишкового тракту (шлунка, тонкої, 12-палої кишки, товстої кишки, стравоходу, печінки, підшлункової залози, жовчного міхура); РЛ – рак легені; ЛПЗ – лімфопроліферативні захворювання. Інші ЗН – пухлини мозку, губи, гортані, нирок, простати, сечового міхура, шкіри та ін.

Таблиця 2. Розподіл злоякісних пухлин у родичів пробандів, хворих на РЕ, залежно від ступеня їх спорідненості

Родичі I і II ступеня спорідненості		Усього	Хворі на ЗН	Загальне число ЗН	Характеристика пухлин та їх кількість							
					РЕ	РМЗ	РШМ	РЯ	РОШКТ	РЛ	ЛПЗ	Інші
I	Матері	413	58	61*	11	10	3	1	19	2	8	7
	Батьки	413	59	61**					20	15	3	23
	Сестри	346	25	25	12	3			6	1		3
	Брати	317	26	26					11	5	1	9
	Діти	537	3	3	2							1
	Усього n %	<u>2026</u> 100	<u>171</u> 8,4	176	25	13	3	1	56	23	12	43
II	Тітки	999	70	70	14	17	1		27	2		9
	Дядьки	1034	43	43					15	9	1	18
	Баби	826	49	51***	13	7	1	1	14	3	2	10
	Діди	826	18	18					13	2		3
	Усього n %	<u>3685</u> 100	<u>180</u> 4,9	182	27	24	2	1	69	16	3	40

Примітки: * – у 3-х матерів спостерігалися первинно-множинні пухлини: РЕ і РШКТ; рак нирки і легені; рак сечового міхура і РЯ.; ** – в одного батька діагностовано РШ і 12-палої кишки та у другого – РЛ і ЛПЗ; *** – в однієї баби виявлено РЕ і РШКТ, у іншої баби – РМЗ і РЯ.

Таблиця 3. Оцінка відмінностей між групами хворих із передпухлинними та пухлинними процесами ендометрію на основі агрегації ЗН

Агрегація ЗН у родичів	ЗГЕ (1 група)	АГЕ (2 група)	РЕ на фоні АГЕ (3 група)	РЕ (4 група)	χ^2 -тест з поправкою Йейтса між групами хворих			
					1 і 2	1 і 3	2 і 3	3 і 4
	Кількість родоводів							
	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%	Абс. число/%				
РОЖРС і РОШКТ	<u>5</u> 22,5	<u>17</u> 51,5	<u>36</u> 48,0	<u>61</u> 17,2	7,373 P<0,01	8,098 P<0,01	0,016 P>0,05	31,742 P<0,01
Інші ЗН	<u>11</u> 35,5	<u>23</u> 69,7	<u>50</u> 66,7	<u>123</u> 34,7	6,202 P<0,05	7,500 P<0,01	0,008 P>0,05	24,895 P<0,01

Для визначення інформаційної цінності досліджених параметрів за формулою Кульбака нами в середовищі MS Excel розроблено алгоритм, який передбачав такі етапи:

- 1) формування основної (інформаційна група хворих на РЕ) і контрольної (інформаційна група хворих на ГЕ) групи пацієнток;
- 2) розрахунок ймовірностей виявлення ознаки в цих групах;
- 3) обчислення інформативності ознаки;
- 4) порівняння значень інформативності

ознак із пороговою величиною (більше 0,5) [9];
5) відбір значущих ознак.

Встановлено, що найбільш значущими ($I \geq 0,5$) клінічними показниками ризику виникнення РЕ є: вік більше 60 років ($I=2,76$); агрегація у родовах хворих на атипичну гіперплазію ендометрію РОЖРС і РОШКТ ($I=1,51$); тривалість менопаузального періоду більше 11 років ($I=1,40$); дисфункціональні маткові кровотечі ($I=0,85$); ожиріння III–IV ступеня ($I=0,59$); кровотечі у менопаузі ($I=0,55$).

Висновки

Обґрунтовано предикативну ефективність досліджень сімейних історій хворих на атипову

гіперплазію ендометрію, що має клінічне значення і дозволяє визначити персоналізований ризик виникнення раку ендометрію.

Література

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – 2016. – (17). – 144 с.
2. Glushchenko N.V., Nesina I.P., Iurchenko N.P., Proskurnya L.A., Buchynska L.G. Risk assessment of cancer of the female reproductive system // *Exp Oncol.* – 2014. – V. 36, № 3. – P. 207–211.
3. Wong A, Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: how can pathological features aid risk assessment? // *BioMed Res Intern.* – 2015. – 17 p. doi: 10.1155/2015/219012.
4. Win A.K., Reece J.C., Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 125, № 1. – P. 89–98. doi: 10.1097/AOG.0000000000000563.
5. Бучинська Л.Г., Поліщук Л.З., Глущенко Н.М. Клініко-генеалогічне дослідження як перший етап обстеження хворих на рак ендометрія // *Онкологія.* – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 245–249.
6. Boruban M.C., Altundag K., Kilic G.S., Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2008. – V. 17, № 2. – P. 133–138. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32811080ce.
7. Gałczyński K., Nowakowski Ł., Rechberger T., Semczuk A. Should we be more aware of endometrial cancer in adolescents? // *Dev. Period. Med.* – 2016. – V. 20, № 3. – P. 169–173.
8. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Human Reproduction Update.* – 2017. – V. 23, № 2. – P. 232–254.
9. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина. – 1978. – 296 с.

BUCHYNSKA L.G., GLUSHCHENKO N.M., NESINA I.P., IURCHENKO N.P.

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Ukraine, 03022, Kyiv, Vasylykivska str., 45, e-mail: laboncogen@yandex.ua

CLINICAL AND GENEALOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CANCER IN KYIV REGION

Aim. To determine the informativeness of genealogical and morphological characteristics of patients with endometrial hyperplasia and cancer. **Methods.** Clinical and genealogical analysis, mathematical and statistical method, method of selection of informative factors – Kullback informativeness criterion. **Results.** Information about the health of 243 first- and 413 second-degree relatives was received from 50 patients with endometrial hyperplasia. Data on 2026 first- and 3685 second-degree relatives was also obtained from 413 patients with endometrial cancer. It was found that the most significant clinical indicators ($I > 0,5$) for risk of endometrial cancer are the next: age over 60 years ($I = 2,76$); presence of cancer of female reproductive organs and gastrointestinal tract in pedigrees of patients with atypical hyperplasia ($I = 1,51$); duration of menopause more than 11 years ($I = 1,40$); dysfunctional uterine bleeding ($I = 0,85$); III–IV class of obesity ($I = 0,59$); bleeding in menopause ($I = 0,55$). **Conclusions.** Predicative effectiveness of studies of family histories of patients with atypical endometrial hyperplasia was substantiated that has clinical value and allow assessing the personalized risk of endometrial cancer.

Keywords: endometrial hyperplasia and cancer, clinical and genealogical analysis, pedigrees.