

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

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

Ключові слова: генетичне
консультування, рак
ендометрія, оцінка генетичного
ризиків виникнення раку, сімейна
історія раку.

ВИЗНАЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У РОДИЧІВ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Мета: проаналізувати сімейні історії раку і оцінити персоніфікований генетичний ризик виникнення онкологічної патології у родичів I і II ступеня спорідненості хворих на рак ендометрія (РЕ). **Об'єкт і методи:** клініко-генеалогічні карти і родоводи, створені при обстеженні 526 осіб Київського регіону з морфологічно підтвердженим діагнозом РЕ, які перебували на лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України. **Методи:** клініко-генеалогічний, математичної статистики. **Результати:** на підставі аналізу результатів клініко-генеалогічного дослідження визначено ряд закономірностей, які дозволили розробити алгоритм визначення генетичного ризику (Rc) виникнення онкологічної патології у членів родин хворих на РЕ. Цей показник оцінювали наступним чином: ризик розвитку раку вважали високим при значеннях показників $Rc > 6,7\%$ — для родичів молодше 50 років та $> 7,3\%$ — для родичів старше 50 років. Виявлено тенденцію до підвищення генетичного ризику розвитку раку і визначено його числовий еквівалент у відсотках для родичів пробандів хворих на РЕ при агрегації у їх родоводах онкологічної патології різного генезу. **Висновок:** визначення персоніфікованого генетичного ризику виникнення онкологічної патології, який ґрунтується на сімейній історії раку, надасть можливість своєчасно виявляти осіб з підвищеним ризиком розвитку цього захворювання та призначати їм діагностично-лікувальні заходи на етапі передклінічної маніфестації хвороби.

Встановлено, що більшість злоякісних новоутворень (ЗН) мають мультифакторну природу, тобто їх виникнення пов'язано з синергічним ефектом внаслідок впливу генетичних, а також екзо- і ендогенних чинників, у тому числі асоційованих із певною географічною територією, ступенем її урбанізації та забруднення [1–5]. У зв'язку з цим K. Olden і S.L. White [6] висловилися так: «Genetics loads the gun, but the environment pulls the trigger» («Генетика заряджає зброю, але довкілля тисне на гачок»).

Наведене повною мірою стосується і раку ендометрія (РЕ), який є одним із найбільш поширених гормоноасоційованих злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи як в Україні, так і в інших країнах світу. За даними епідеміологічних досліджень, в останнє десятиріччя відмічається значне зростання захворюваності на РЕ в економічно розвинених країнах. За уточненими даними Національного канцер-реєстру, у 2016 р. захворюваність на РЕ в Україні становила 27,9 випадку на 100 тис. жіночого населення і посіла 2-ге місце як за питомою вагою серед 10 основних нозологічних форм (за винятком немеланомних ЗН шкіри), так і у спек-

трі онкогінекологічної патології після раку молочної залози [7].

Незважаючи на те що дослідження РЕ інтенсивно проводяться у багатьох країнах світу, етіологічні чинники і патогенетичні механізми виникнення цього захворювання остаточно не з'ясовані. На сьогодні відомо, що РЕ належить до групи мультифакторних захворювань, має полігенно-детерміновану генетичну природу і у 10,0% випадків виникає на фоні структурних перебудов і функціональних порушень низки високпенетрантних генів: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PSM2*, *PTEN* та деяких інших, що асоціюється з розвитком різних онкологічних синдромів [8]. Наслідком наявності таких генетичних дефектів є акумуляція в одній родині певних нозологічних форм раку.

Для виявлення осіб з потенційним ризиком виникнення раку застосовують метод медико-генетичного консультування [9–14]. Зокрема клініко-генеалогічне дослідження хворих на РЕ, яке спрямовано як на визначення ролі спадкової схильності до розвитку онкологічної патології, так і виявлення серед здорових родичів пробанда осіб з високим ризиком виникнення ЗН [15].

Згідно з результатами наших попередніх досліджень коефіцієнт генетичної кореляції між особами, хворими на РЕ (пробанд), та їх родичами I ступеня спорідненості дорівнює 0,53, що свідчить про мультифакторний характер цієї форми раку [16]. Встановлено, що у сім'ях хворих на РЕ переважно виникають ЗН шлунково-кишкового тракту та органів жіночої репродуктивної системи [11, 16].

Однак чіткого алгоритму аналізу родоводів хворих із мультифакторними формами раку до цього часу не існує. Тому розробка критеріїв оцінки індивідуального генетичного ризику виникнення раку у членів родини хворих на РЕ є актуальним завданням сучасної онкогінекології [17]. Формування числового еквівалента генетичної схильності виникнення онкологічного захворювання у родичів хворих дозволить об'єктивізувати технологію прогнозування виникнення раку [18].

Мета дослідження полягала в аналізі сімейних історій раку і оцінці персоніфікованого генетичного ризику виникнення онкологічної патології у родичів I і II ступеня спорідненості осіб, хворих на РЕ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на основі даних клініко-генеалогічних карт і створених родоводів при обстеженні 526 осіб Київського регіону з морфологічно підтвердженим діагнозом РЕ, які перебували на лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України. Усі пацієнтки були інформовані про використання даних, які заносилися в анкети-опитувальники, в дослідницьких цілях і дали на це згоду. Згідно з висновком комісії з біоетики Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України етичні норми при проведенні дослідження були дотримані у рамках Гельсінської декларації 2008 р. Для забезпечення достовірності генеалогічних даних при інтерпретації сімейної історії раку керувалися таким критерієм, як можливість збору інформації безпосередньо у хворої на РЕ, тобто пробанда, з уточненням даних за медичною документацією.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали з використанням програмного забезпечення Statistica (v.8) або Microsoft Excel. У роботі використано такі методи математичної статистики: описативна статистика, розрахунок квартилів для інтервального ряду, визначення співвідношення шансів (95% довірчий інтервал). Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Ймовірність наявності у родичів хворих на РЕ мутацій у генах родини MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* і *PMS2*) розраховували з використанням моделі PRediction Model for gene Mutation (PREMM₂) [19, 20] за допомогою Internet-ресурсу [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що у 526 обстежених пацієнток із РЕ захворювання виникало

у віці від 22 до 83 років (середній вік $58,1 \pm 0,4$ року). Усі пацієнтки були розподілені відносно медіани на дві вікові групи: I група — до 50 років ($n = 81$, середній вік — $43,4 \pm 0,7$ року) і II — старше 50 років ($n = 445$, середній вік — $60,8 \pm 0,3$ року).

Визначено, що у хворих на РЕ молодше 50 років з агрегацією пухлинної патології у родоводах спостерігається в 1,9 раза вищий та статистично значимий показник співвідношення шансів виникнення РЕ порівняно з пацієнтками віком старше 50 років (95% довірчий інтервал 1,0366–3,4055; $p = 0,0377$), що свідчить про більш вагомий генетичний внесок у розвиток ЗН у цієї категорії хворих.

При цьому брали до уваги те, що у більшості випадків виникнення онкологічних захворювань зумовлено аутосомно-домінантним типом успадкування (крім випадків, коли ЗН виникає внаслідок генетичної нестабільності у хворих з аутосомно-рецесивними синдромами). При цьому мутантний алель завжди знаходиться у рецесивному стані, і саме тому успадковується не онкологічне захворювання, а тільки схильність до його виникнення [22]. Поряд з цим враховували аутосомну генотипову компоненту дисперсії: 50% — для родичів I ступеня спорідненості; 25% — II ступеня спорідненості [23].

Отримані дані стали підґрунтям для розробки методології оцінки ризику за формулою:

$$Rc = \sum_{i=1}^n (W1_i \cdot 0,5) + \sum_{j=1}^k (W2_j \cdot 0,25),$$

де: Rc — генетичний ризик виникнення раку, %; $W1_i$ — відносна частота виникнення раку у родичів пробанда I ступеня спорідненості, %; $W2_j$ — відносна частота виникнення раку у родичів пробанда II ступеня спорідненості, %.

Відносну частоту захворюваності на рак різних нозологічних форм у членів родини (обох статей) було визначено окремо у двох групах хворих на РЕ: молодше і старше 50 років. При цьому враховували відносну частоту виникнення раку окремо у їх родичів I ступеня спорідненості (мати, батько, рідні сестри і брати, діти) та II ступеня спорідненості (баба, дід, племінники і племінниці, двоюрідні сестри і брати) (табл. 1).

Критерії визначення генетичного ризику виникнення раку у родичів пробандів, хворих на РЕ, розроблено на основі розрахунків системи квартилів: значення більше медіани (верхній квартиль) інтерпретувались як високий ризик і менше медіани (нижній квартиль) — низький (табл. 2).

Таким чином, представлений метод дозволяє кількісно оцінити рівень персоніфікованого генетичного ризику виникнення раку у родинах осіб, хворих на РЕ. Для осіб молодше 50 років при значеннях $Rc < 6,7\%$ прогнозують низький, а при значеннях $> 6,7\%$ — високий ризик розвитку раку; для осіб 50 років і старше при значеннях $Rc < 7,3\%$ констатують низький, а при показнику, що перевищує $7,3\%$, — високий ризик розвитку раку.

Таблиця 1
Частота виникнення раку у родичів осіб, хворих на РЕ

Нозологічні форми онкологічного захворювання	Відносна частота (W) виникнення раку у родичів хворих на РЕ, %			
	Вік < 50 років		Вік ≥ 50 років	
	I ступінь спорідненості	II ступінь спорідненості	I ступінь спорідненості	II ступінь спорідненості
РЕ	13,3	19,6	16,4	19,8
Рак яєчника	6,7	6,5	1,0	1,7
Рак молочної залози	6,7	13,0	6,8	16,4
Рак шийки матки	6,7	2,2	1,0	3,4
Рак стравоходу	3,3	6,5	6,8	2,6
Рак підшлункової залози	3,3	2,2	2,9	1,7
Рак шлунка	10,0	23,8	18,4	28,5
Колоректальний рак (КРР)	23,5	6,5	14,6	4,3
Рак печінки	3,3	2,2	1,0	4,3
Рак жовчного міхура	3,3	2,2	1,0	0,9
Рак нирки	3,3	2,2	2,9	1,7
Рак сечового міхура	3,3	2,2	3,9	1,7
Рак передміхурової залози	3,3	2,2	3,9	1,7
Рак легені та бронхів	10,0	8,7	19,4	11,3

Таблиця 2
Критерії оцінки генетичного ризику

Вік пацієнта	Генетичний ризик виникнення раку (Rc, %)	
	низький	високий
До 50 років	0–6,6	≥ 6,7
Старше 50 років	0–7,2	≥ 7,3

Запропонований метод застосовано при обстеженні хворих на РЕ, що перебували на лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України. Наведені нижче приклади демонструють можливості практичного застосування методу прогнозування ризику виникнення раку у родичів хворих на РЕ із сімей з агрегацією онкологічної патології у родоводах.

Приклад 1. Пробанд Д., 1958 р. н. У 2003 р. (45 років) діагностовано РЕ. У матері пробанда у віці 57 років також було виявлено РЕ. У пробанда є три рідних брати, яким у 2003 р. було 43, 47 і 49 років, племінниця і два племінники, яким у тому ж році виповнилося відповідно 17, 24 і 28 років (рис. 1).

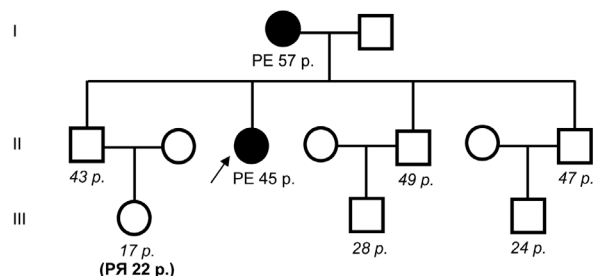


Рис. 1. Родовід пацієнтки Д. Пробанда позначено стрілкою; римські цифри ліворуч від родоводу — покоління; курсивом позначено вік (років) здорових членів родини на момент захворювання пробанда. РЯ — рак яєчника

На час захворювання пробанда для її братів віком молодше 50 років Rc становив 13,3%, а для племінників і племінниці — 9,8% (рис. 2, а, б відповідно).

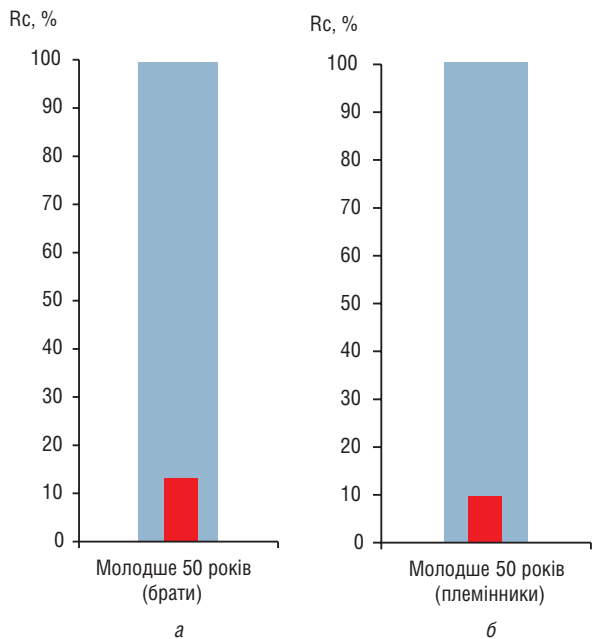


Рис. 2. Генетичний ризик виникнення раку у членів родини пацієнтки Д.

Тобто в усіх родичів пробанда встановлено підвищений генетичний ризик розвитку раку. У 2008 р. у племінниці пробанда у віці 22 років діагностовано рак яєчника. У зв'язку з цим прогноз для членів цієї родини погіршився. Так, для братів пробанда, яким на той час вже виповнилося 50 років, Rc становив 16,8%; для брата пробанда (вік до 50 років), дочка якого захворіла на рак яєчника, — 16,6%; для племінників пробанда — 11,4%.

Приклад 2. Пробанд П., 1931 р. н. У 1989 р. (58 років) діагностовано РЕ. На момент захворювання пробанда її сестрі було 56 років, а племінницям — 37 та 34 роки (рис. 3).

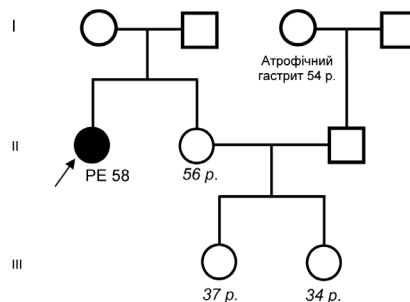


Рис. 3. Родовід пацієнтки П. Пробанда позначено стрілкою; римські цифри ліворуч від родоводу — покоління; курсивом позначено вік (років) здорових членів родини на момент захворювання пробанда

Генетичний ризик виникнення раку у сестри пробанда (старше 50 років) становив 8,2%, а у племінниць пробанда (молодше 50 років) — 4,9% (рис. 4, а, б відповідно).

Таким чином, у сестри пробанда встановлено дещо підвищений, а у племінниць — низький генетичний ризик розвитку раку. За відомостями на 2013 р. (період спостереження 24 роки), коли сестрі та племінницям пробанда виповнилося відпо-

відно 84, 61 та 58 років, онкологічних захворювань у них не виявлено.

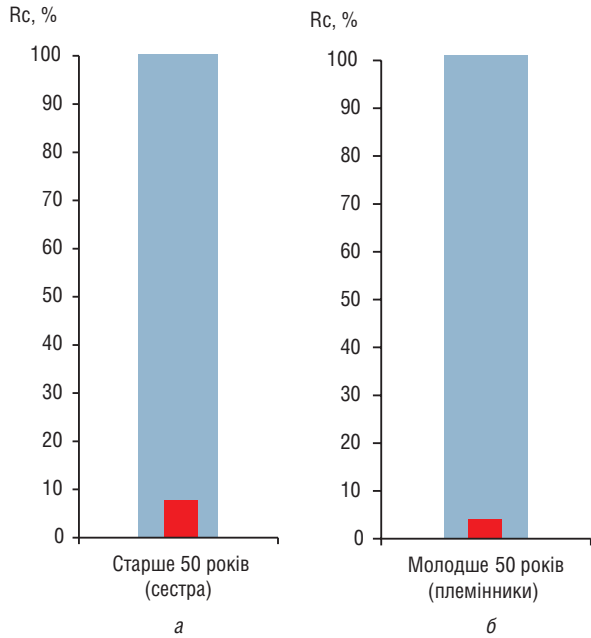


Рис. 4. Генетичний ризик виникнення раку у членів родини пацієнтки П.

Приклад 3. Пробанд К., 1949 р. н. У 2010 р. (61 рік) діагностовано КРР і у 63 роки — метакронний РЕ. У матері пробанда у віці 50 років було діагностовано аденому щитоподібної залози, у батька в 89 років — аденому передміхурової залози. Двох братів і одну сестру пробанда у віці 29, 40 і 38 років відповідно було прооперовано з приводу КРР. На момент захворювання пробанда у родині було 4 здорових родичів: дві сестри (49 і 56 років) і два брати (53 і 49 років) (рис. 5).

Генетичний ризик виникнення раку у здорових родичів пробанда молодше 50 років становив 57,7%, а старше 50 років — 37,4% (рис. 6, а і б відповідно).

Усі члени родини були практично здорові впродовж 6 років. Проте на сьомому році динамічного спостереження цієї родини сестра пробанда (50 років) звернулася до гінеколога зі скаргами на дисфункціональні маткові кровотечі. При онкогінекологічному та подальшому морфологічному дослідженні зіскрібка із порожнини матки у неї діагностовано РЕ помірного ступеня диференці-

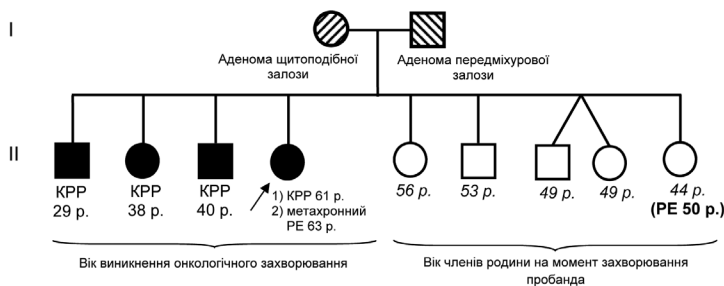


Рис. 5. Родовід пацієнтки К. Клінічний діагноз — КРР + РЕ. Пробанда позначено стрілкою; римські цифри ліворуч від родоводу — покоління; курсивом позначено вік (років) здорових членів родини на момент захворювання пробанда

ювання. Після захворювання сестри пробанда ризик у здорових сестер і братів підвищився до 65,9%.

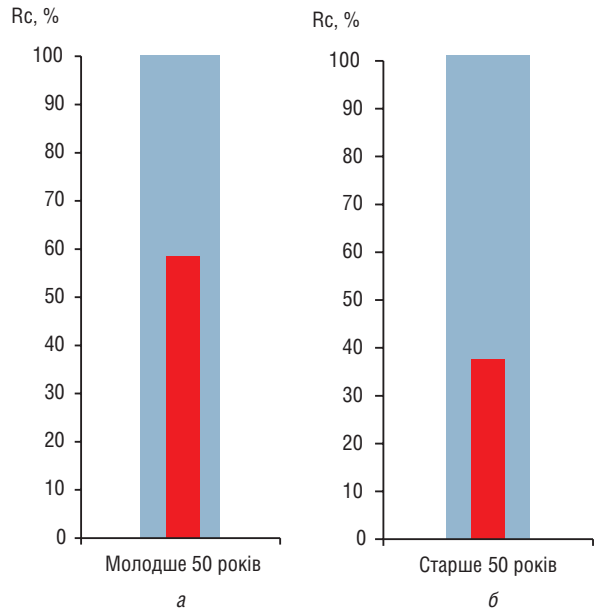


Рис. 6. Генетичний ризик виникнення раку у членів родини пацієнтки К.

Підсумовуючи, необхідно зазначити, що накопичення в одній родині трьох хворих на КРР у віці 50 років та РЕ і наявність первинно-множинного раку (пацієнтка П.) дозволяє припустити можливість мутацій у генах, які притаманні синдрому Лінча [8]. На підставі вищенаведеного ми провели комплексну оцінку вірогідності мутацій у генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* у родичів цієї хворої за моделлю $PREMM_5$ з використанням Internet-ресурсу [21]. Встановлено, що вірогідність виникнення мутацій у родичів I ступеня спорідненості віком менше 50 років у 4,6 раза вища порівняно з особами старше 50 років.

Тобто збільшення кількості хворих на рак родичів у родині пацієнтки П. асоціювалося як з підвищенням показника генетичного ризику виникнення раку, визначеного за представленою формулою, так і з підвищенням відсотка ймовірності виникнення у родичів пробанда мутацій у генах системи репарації, визначеного за моделлю $PREMM_5$. Не виключено, що підвищений ризик розвитку раку у родичів пробандів, хворих на РЕ, може бути пов'язаний зі змінами функціонування й інших генів, оскільки відомо, що спадкові форми РЕ можуть виникати в рамках інших спадкових ракових синдромів, таких як синдром Лі — Фраумені (мутації гена *TP53*), спадковий *BRCA*-асоційований синдром (мутації гена *BRCA1*) та деяких інших [8].

Висновок

ВИСНОВОК

Таким чином, запропонований алгоритм аналізу клініко-генеалогічної інформації щодо хворих на РЕ дозволяє виявляти їх родичів з підвищеним генетичним ризиком виникнення раку на етапі передклініч-

ної маніфестації захворювання та персоніфіковано призначити таким пацієнтам комплекс діагностично-лікувальних заходів, що сприятиме первинній і вторинній профілактиці онкологічного захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; **11** (3): 220–8.
2. Weiderpass E, Labrèche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work* 2012; **3** (3): 166–80.
3. Tzortzatos G, Wersäll O, Danielsson KG, et al. Familial cancer among consecutive uterine cancer patients in Sweden. *Hered Cancer Clin Pract* 2014; **12** (1): 14.
4. Nordsborg RB, Meliker JR, Ersbøll AK, et al. Space-time clusters of breast cancer using residential histories: A Danish case-control study. *BMC Cancer* 2014; **14** (1): 255.
5. Glushchenko NM, Nesina IP, Iurchenko NP, et al. Risk assessment of cancer of the female reproductive system. *Exp Oncol* 2014; **36** (3): 207–11.
6. Olden K, White SL. Health-related disparities: influence of environmental factors. *Med Clin North Am* 2005; **89** (4): 721–38.
7. Cancer in Ukraine 2016–2017. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. *Bull Natl Cancer Register Ukr*. Kyiv, 2018; 19: 136 p. (in Ukrainian).
8. Wong A, Ngeow J. Hereditary syndromes manifesting as endometrial carcinoma: how can pathological features aid risk assessment? *Biomed Res Int* 2015; 219012. 17 p.
9. Buchynska LG, Glushchenko NM, Nesina IP, Iurchenko NP. Risk of malignant neoplasms in families of ovarian cancer patients. *Onco J* 2016; **10** (4): 70–6 (in Russian).
10. Julian-Reynier C, Welkenhuysen M, Hagoel L, et al. Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003; **11** (10): 725–36.
11. Aretz S, Friedl W. Opinion on moderate/low cancer genetic risk markers in medical practice. *Hered Cancer Clin Pract* 2008; **6** (2): 61–3.
12. Backes FJ, Mitchell E, Hampel H, Cohn DE. Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement. *Gynecol Oncol* 2011; **123** (3): 532–6.
13. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014; **32** (8): 833–40.
14. Randall LM, Pothuri B. The genetic prediction of risk for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2016; **141** (1): 10–6.
15. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; **125** (1): 89–98.
16. Glushchenko NM, Iurchenko NP, Nesina IP, Buchynska LG. Clinico-genealogical and genetic-mathematical approach to the assessment of susceptibility to female's organs reproductive system cancer. *Oncology* 2013; **15** (2): 104–7 (in Ukrainian).
17. Chekhun VF, Buchynska LG, Nesina IP, et al. Patent of Ukraine on an Useful Model № a 126425 «Method of Determination of Individual Risk of Development of Oncologic Pathology in Families of Persons with a Hysterocarcinoma», R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 25.06.2018, Bulletin 2018, № 12 (in Ukrainian).
18. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015; **17** (1): 70–87.
19. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, et al. Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; **35** (19): 2165–72.

20. Goverde A, Spaander MCW, Nieboer D, et al. Evaluation of current prediction models for Lynch syndrome: updating the PREMM5 model to identify PMS2 mutation carriers. *Fam Cancer* 2018; **17** (3): 361–70.

21. <http://premm.dfci.harvard.edu>

22. Baranova AV, Yankovsky NK. Tumor suppressor genes. *Mol Biol* 1998; **32** (2): 177–87.

23. Trubnikov VI, Gindilis VM. Table method of the component expansion of phenotypic variance based on correlations between relatives. *Genetika* 1981; **17** (6): 1107–16.

DETERMINATION OF INDIVIDUAL GENETIC RISK OF MALIGNANT TUMORS IN RELATIVES OF ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS

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

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Objective: to analyze the family history of cancer and assess the personified genetic risk of oncological pathology in relatives of the I and II degree relatives, patients with endometrial cancer (EC). **Object and methods:** clinical and genealogical maps and pedigrees were created during the examination of 526 people of the Kyiv region, with a morphologically confirmed diagnosis of EC, who were treated at the Department of oncogynecology at the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine. **Methods:** clinical-genealogical, mathematical-statistical. **Results:** based on the analysis of clinical-genealogical results the study identified a number of regularities that allowed the development of algorithm of the genetic risk (R_c) of oncological pathology in family members of patients with EC. This indicator was evaluated as follows: the risk of developing cancer was considered high with values of $R_c > 6.7\%$ for relatives under the age of 50 years old and $> 7.3\%$ for relatives older than 50 years old. It was determined a tendency to the increased genetic risk of cancer and its numerical equivalent in percentages for relatives of proband patients in EC with aggregation in their pedigrees of oncological pathology of various genesis. **Conclusion:** determination of the personified genetic risk of oncological pathology based on the family history of cancer will provide an opportunity for the timely detection of persons at an increased risk of developing this disease and appointment of diagnostic and therapeutic measures at the stage of pre-clinical manifestation of the disease.

Key Words: genetic counseling, endometrial cancer, genetic cancer risk assessment, family history of cancer.

Адреса для листування:

Бучинська Л.Г.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

НАН України

E-mail: laboncogen@gmail.com

Одержано: 07.11.2018