

МИКРОСАТЕЛЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Проф. С. М. Карташов, Е. М. Олешко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У 342 больных раком эндометрия определяли наличие микросателлитной нестабильности в сыворотке крови и слизистой оболочке толстой кишки методом полимеразной цепной реакции. Затем с помощью многофакторного анализа полученных данных оценена корреляционная зависимость между наличием микросателлитной нестабильности и факторами риска рака эндометрия. Наибольшая корреляция в сыворотке крови больных карциномой эндометрия отмечена между микросателлитной нестабильностью генома с наличием гипертонической болезни и возрастом пациентов. Наибольшая зависимость частоты микросателлитной нестабильности генома в слизистой оболочке толстой кишки отмечена у больных раком эндометрия с наличием сахарного диабета и первичным бесплодием.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, факторы риска, сыворотка крови, слизистая оболочка толстой кишки, многофакторный анализ.

МИКРОСАТЕЛІТНІ ПОРУШЕННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Проф. С. М. Карташов, К. М. Олешко

У 342 хворих на рак ендометрія визначали наявність мікросателітної нестабільності в сироватці крові та слизовій оболонці товстої кишки методом полімеразної ланцюгової реакції. Потім за допомогою багатофакторного аналізу отриманих даних оцінено кореляційну залежність між наявністю мікросателітної нестабільності і факторами ризику раку ендометрія. Найбільшу кореляцію в сироватці хворих на карциному ендометрія зазначено між мікросателітною нестабільністю геному з наявністю гіпертонічної хвороби та віком пацієнтів. Найбільша залежність частоти мікросателітної нестабільності геному в слизовій оболонці товстої кишки визначено у хворих на рак ендометрія з наявністю цукрового діабету і первинним безпліддям.

Ключові слова: рак ендометрія, мікросателітна нестабільність, фактори ризику, сироватка крові, слизова оболонка товстої кишки, багатофакторний аналіз.

MICROSATELLITE DISORDERS IN BLOOD SERUM AND COLONIC MUCOSAL LINING IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

S. M. Kartashov, E. M. Oleshko

In 342 patients with endometrial cancer occurrence of microsatellite instability in blood serum and colonic mucosal lining was researched by means of the polymerase chain reaction method, followed by subsequent multivariate analysis of the obtained data aimed at evaluating correlation between microsatellite instability occurrence and endometrial cancer risk factors. The most pronounced correlation as regards blood serum of patients with endometrial carcinoma was established between the genome microsatellite instability along with hypertensive disease and the age of patients. The strongest dependence of the genome microsatellite instability frequency in colonic mucosal lining was observed in patients with endometrial cancer, diabetes mellitus and I degree infertility.

Key words: endometrial cancer, microsatellite instability, risk factors, blood serum, colonic mucosal lining, multivariate analysis..

Рак эндометрия (РЭ) является самой распространенной онкогинекологической патологией в Европе в целом и в Украине в частности. Около 81 500 женщин в Европейском Союзе заболевают

РЭ каждый год, а тенденция к росту заболеваемости продолжает увеличиваться [1]. Ученые предполагают, что такой рост числа случаев РЭ вызван учащением заболеваемости эндокринным

бесплодием, ухудшением экологии, широким распространением производных гормонов в пищевых продуктах и медикаментах [1, 6].

К факторам риска развития РЭ относится так называемый метаболический синдром (в симптомокомплекс которого входит ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ)), а также бесплодие, позднее наступление менопаузы, длительное бесконтрольное воздействие эстрогенов, в том числе в качестве заместительной гормонотерапии (ЗГТ), прием тамоксифена и комбинированных оральных контрацептивов (КОК), курение [5, 6, 8].

Среди множества перечисленных факторов, влияющих на возникновение и течение РЭ, немаловажную роль играют и генетические факторы. В настоящее время установлено, что одним из наиболее часто встречающихся генетических нарушений при РЭ является мутация одного из генов, ответственных за ошибки репарации ДНК (микросателлитная нестабильность (МСН)) [2]. На сегодняшний день известно, что данный молекулярно-генетический феномен характерен и для некоторых злокачественных опухолей толстой кишки (5–30%) [4]. Однако связь между клиническими, фенотипическими, молекулярными и факторами риска РЭ и рака толстой кишки требует дальнейшего изучения.

Цель работы — оценить корреляцию между частотой микросателлитных нарушений в сыворотке крови и слизистой толстой кишки больных РЭ и факторами риска развития карциномы в эндометрии и толстой кишке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 342 обследованных больных РЭ I–IV стадий (T1a–3vN0–1M0–1) в возрасте от 30 до 80 лет с патоморфологически верифицированным диагнозом определяли наличие МСН в опухолевой ткани, сыворотке крови, образцах толстой кишки (слизистая оболочка была взята при колоноскопии) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3, 7]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» при ХМА-ПО. Полученные данные о частоте нарушения МСН в сыворотке крови и слизистой толстой кишки обработаны математически, результаты представлены в виде корреляционной матрицы многофакторного анализа (МФА): количества родов, наличия первичного бесплодия (I), вторичного бесплодия (II), курения, индекса массы тела, наличия ГБ и СД, возраста, приема КОК или ЗГТ. Корреляционная матрица представлена коэффициентами корреляции (r) величиной от 0 до 1. Наибольшая корреляция: $r = 0,76–1,0$ — сильная связь; $r = 0,75–0,51$ — умеренно-выраженная связь; $r = 0,21–0,50$ — слабая связь; $r = 0,20–0,0$ — отсутствие корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота нарушения МСН в сыворотке крови больных РЭ имела зависимость не от всех анализируемых критериев (табл. 1).

Полученные в результате МФА данные частоты нарушения МСН с факторами риска РЭ

Таблица 1

Корреляционная матрица МФА частоты нарушения МСН в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от факторов риска

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,00	0,0	0,0	0,19	–0,39	0,32	0,21	–0,80*	0,25	0,17
2	0,0	1,00	0,0	0,27	0,89*	0,24	–0,40	0	0	0,49
3	0,0	0,0	1,0	0,75*	0,37	0,63	0,27	0,79*	0,11	0,54
4	0,19	0,27	0,75*	1,00	0,33	0,22	0,14	0,41	0,50	0,48
5	–0,39	0,89*	0,37	0,33	1,00	0,76*	0,90*	0,48	0,59*	0,24
6	0,32	0,24	0,63	0,22	0,76*	1,00	0,82*	0,70*	–0,57*	0,72*
7	0,21	–0,40	0,27	0,14	0,90*	0,82*	1,00	0,91*	–0,73*	0,55
8	–0,80*	0	0,79*	0,41	0,58	0,70*	0,91*	1,00	0,75	0,71*
9	0,25	0	0,11	0,50	0,59*	–0,57*	–0,73*	0,75*	1,00	0,57
10	0,17	0,49	0,54	0,48	0,24	0,72*	0,55	0,71*	0,57	1,00

Примечание: цифрами по вертикали и горизонтали отмечены: 1 — количество родов, 2 — бесплодие I, 3 — бесплодие II, 4 — курение, 5 — масса тела, 6 — ГБ, 7 — СД, 8 — возраст, 9 — прием КОК или ЗГТ, 10 — частота нарушения МСН; * — наибольшая корреляция.

показывают разную степень зависимости. Наибольшая корреляция в сыворотке крови больных карциномой эндометрия отмечена между микросателлитными нарушениями генома с наличием ГБ и возрастом пациентов. Уровень связи в этих случаях расценен как умеренно положительный ($r = 0,72$ и $0,71$, соответственно). К умеренно выраженной связи следует отнести и корреляцию между частотой МСН и наличием вторичного бесплодия ($r = 0,54$), СД ($r = 0,55$) и приемом гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной целью ($r = 0,57$). Полученные данные можно объяснить следующим образом. Все указанные критерии являются факторами риска РЭ, прежде всего I патогенетического варианта, следовательно, и МСН является таким же фактором риска, однако уже не на клиническом, а на молекулярном уровне. Направленность корреляции в данном случае положительная также легко объясняется: вероятность МСН возрастает у больных с увеличением возраста и выраженности ГБ, СД. Слабовыраженная корреляция частоты микросателлитных нарушений генома в сыворотке крови отмечена нами с первичным бесплодием ($r = 0,49$), с фактором курения ($r = 0,48$) и массой тела пациенток ($r = 0,24$). Наличие корреляции также связано с тем, что женщины с указанными факторами относятся в группу риска по развитию РЭ.

Согласно полученным данным, корреляция не прослеживается между МСН и наличием

родов, которые влияют на гормональный статус женщин, и являются фактором риска развития РЭ.

К особенностям следует отнести и слабовыраженную корреляцию между частотой МСН и массой тела пациенток, поскольку большинство критериев с умеренно выраженной корреляцией являются факторами риска именно гормонозависимой формы РЭ, среди которых одним из ведущих является именно масса тела или наличие ожирения. С нашей точки зрения, это может быть связано с тем, что масса тела, в частности, коррелирует со многими указанными выше факторами: бесплодие I, СД, ГБ, возрастом, приемом КОК и ЗГТ. То есть имеется гораздо более выраженная опосредованная связь массы тела с МСН, чем прямое влияние массы тела на частоту анализируемого генетического нарушения.

Коэффициенты корреляции частоты нарушения МСН в ткани толстой кишки у больных РЭ показали о взаимосвязи между рядом анализируемых факторов (табл. 2).

Так, наибольшая корреляция частоты микросателлитных нарушений генома в слизистой оболочке толстой кишки нами отмечена у больных карциномой эндометрия с наличием СД ($r = 0,65$) и первичным бесплодием ($r = 0,57$). Эти наибольшие коэффициенты корреляции относятся к умеренно выраженным и имеют положительную направленность. Следующая группа факторов

Таблица 2

Корреляционная матрица МФА частоты нарушения МСН в слизистой оболочке толстой кишки больных РЭ в зависимости от факторов риска

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,00	0,0	0,0	0,39	0,29	0,41	0,08	0,28	-0,59*	-0,3
2	0,0	1,00	0,0	0,17	0,29	0,27	0,11	-0,40	0	0,57*
3	0,0	0,51	1,00	0,59*	0,69*	0,63*	0,42	0,61	0,31	0,1
4	0,39	0,17	0,59*	1,00	0,33	0,38	0,44	0,44	0,25	0,37
5	0,37	0,29	0,69*	0,33	1,00	0,76*	0,89*	0,80*	0,28	0,41
6	0,41	0,27	0,63*	0,38	0,76*	1,00	0,74*	0,82*	-0,49	0,28
7	0,08	0,11	0,42	0,44	0,89*	0,74*	1,00	0,76*	-0,43	0,42
8	0,28	-0,40	0,61	0,44	0,80*	0,82*	0,76*	1,00	0,15	0,65*
9	-0,59*	0	0,31	0,25	0,28	-0,49	-0,43	0,15	1,00	0,40
10	-0,38	0,57*	0,19	0,37	0,41	0,28	0,42	0,65*	0,40	1,00

Примечание: цифрами по вертикали и горизонтали отмечены: 1 — количество родов, 2 — бесплодие I, 3 — бесплодие II, 4 — курение, 5 — масса тела, 6 — ГБ, 7 — СД, 8 — возраст, 9 — прием КОК или ЗГТ, 10 — частота нарушения МСН; * — наибольшая корреляция.

риска обладает слабой корреляцией с развитием микросателлитного нарушения генома в клетках слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, один из факторов имеет отрицательную направленность — количество родов ($r = -0,38$). Остальные факторы имеют положительную корреляцию: ГБ ($r = 0,42$), масса тела ($r = 0,41$), прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной целью ($r = 0,40$) и курение ($r = 0,37$). ГБ также обладает корреляционной связью с наличием МСН, однако коэффициент корреляции у данных пациентов еще меньше $-0,28$. Единственным фактором в нашем исследовании, который не коррелировал с наличием МСН, было бесплодие II.

Полученные данные частоты нарушения МСН в ткани толстой кишки больных РЭ в зависимости от факторов риска карциномы эндометрия показали наличие корреляции с большинством критериев (с восьмью из девяти факторов), что подтверждает данные литературы о наличии общих патогенетических механизмов при РЭ и раке толстой кишки. И одним из таких общих патогенетических факторов является МСН. Однако следует отметить, что фенотипические признаки являются факторами риска, прежде всего для развития

гормонозависимой формы РЭ. Именно в этой связи, вероятно, выраженность корреляции была умеренной или слабой, а наличие анализируемых фенотипических признаков и сопутствующие им нарушения (метаболические, гормональные, иммунные и др.) являются специфическими факторами риска для развития МСН в эндометрии и неспецифическими (сопутствующими) для развития аналогичного генетического нарушения в слизистой оболочке толстой кишки.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее число МСН в сыворотке крови больных РЭ коррелирует с возрастом и наличием ГБ. Умеренно выраженная корреляция отмечена при вторичном бесплодии, СД и приеме гормональных препаратов.

2. Частота МСН в ткани толстой кишки коррелировала (умеренно или слабо) с восьмью из девяти исследуемых факторов, что указывает на общность патогенеза РЭ и толстой кишки на молекулярном уровне.

Возможность применения МСН как молекулярного маркера для формирования групп риска по РЭ позволяет в перспективе рекомендовать для использования в практическом здравоохранении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества Клинической онкологии (ESMO) / Под. ред. С. А. Тюлядина, Д. А. Носова, Н. И. Переводчиковой. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.
2. Самсонова Е. А. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показатели клинического течения и исхода эндометриоидной аденокарциномы тела матки (иммуногистохимическое исследование) / Е. А. Самсонова, А. Ф. Урманчеева, К. М. Пожариский // Вопр. онкологии. — 2004. — Т. 50. — № 2. — С. 196–201.
3. Grady William M. Genomic instability and colon cancer / William M. Grady // Cancer and metastasis reviews. — 2004. — V. 23. — № 1–2. — P. 11–27.
4. Popat S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis / S. Popat, R. Hubner, R. S. Houlston // J. Clin. Oncol. — 2005. — № 23. — P. 609–618.
5. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease / J. M. Weiss, B. S. Saltzman, J. A. Doherty [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2006. — № 164 (1). — P. 56–62.
6. Rose P. G. Endometrial carcinoma / P. G. Rose // N. Engl. J. Med. — 1996. — № 335. — P. 640–649.
7. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer / Jinru Shia, Destin Black, Amanda J. Hummer [et. al.] // Human pathology. — 2008. — V. 39. — № 1. — P. 116–125.
8. Weight change and risk of endometrial cancer / A. Trentham-Dietz, H. B. Nichols, J. M. Hampton [et al.] // Int. J. Epidemiol. — 2006. — № 35 (1). — P. 166–168.