

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 злякисних 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 – злякисні 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)	$\chi^2$ -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.