

ОНКОЛОГІЯ

УДК 618.14-006-036-092:575.113

Е.М. Олешко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический центр*

ФАКТОРЫ РИСКА И МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

У 342 больных раком эндометрия I–IV стадий методом полимеразно-цепной реакции в опухолевой ткани и сыворотке крови изучена частота встречаемости микросателлитной нестабильности с учетом основных прогностических факторов риска развития рака эндометрия. Показано, что большинство критериев, с которыми выявлена связь с наличием микросателлитной нестабильности, относится к I патогенетическому варианту рака эндометрия, т. е. являются гормонозависимыми.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, факторы риска.

В последние годы частота рака эндометрия (РЭ) во многих странах мира, включая Украину, значительно увеличилась. В настоящее время он является наиболее частым онкогинекологическим заболеванием в экономически развитых странах. Существует ряд факторов, которые могут влиять на развитие РЭ, хотя какие-либо определенные причины не идентифицированы [1]. Считается, что вероятность заболевания несколько повышена у женщин, никогда не рожавших детей, имеющих избыточную массу тела и больных сахарным диабетом (СД) [2–4]. Некоторое влияние на развитие рака матки оказывают методы гормонального лечения, хотя имеющиеся литературные данные противоречивы.

Анализ состояния проблемы показывает, что в перспективе нельзя ожидать существенного снижения смертности от РЭ только за счет совершенствования методов лечения. В связи с этим вопросы этиологии, патогенеза, уточняющего диагноза, дифференциальной диагностики фоновых процессов, предрака и РЭ вызывают постоянный интерес с самых разных позиций изучения проблемы [4–6]. На

© *Е.М. Олешко, 2012*

основании того, что РЭ – многофакторное заболевание, и с учетом роли генетических факторов в развитии данной патологии целесообразно изучать геномные нарушения, в частности, феномен микросателлитной нестабильности (МСН). МСН – нарушение системы репарации неспаренных оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты, прямо или опосредованно участвующей в патогенезе заболевания [6, 7].

Цель – изучить связь между наличием МСН в опухоли и сыворотке крови и основными факторами риска РЭ.

Материал и методы. Нами были обследованы 342 больные РЭ I–IV стадий (T1a–3vN0–1M0–1). У 275 из них был выявлен эндометриоидный рак и у 67 – неэндометриоидная форма РЭ. Возраст пациенток колебался от 30 до 80 лет. Диагноз был верифицирован морфологически. У всех больных в ткани опухоли и сыворотке крови было изучено наличие МСН методом полимеразно-цепной реакции с использованием праймеров для микросателлитной последовательности (BAT-25 и BAT-26) [8, 9].

Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО. В работе использована клиническая классификация TNM (7-е издание, 2009). Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия χ^2 . Аналитически у больных РЭ прослежена взаимосвязь между частотой встречаемости МСН+ опухоли и сыворотки крови с факторами риска возникновения рака: курением, индексом массы тела, наличием гипертонической болезни (ГБ) и СД, особенностями репродуктивной функции, а также приемом гормональных препаратов – комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Результаты и их обсуждение. Анализ факторов риска развития МСН у больных РЭ показал, что в группе курящих женщин (табл. 1) частота встречаемости МСН в злокачественной опухоли составила 69,7 %, что в 8,7 раза больше, чем у пациенток с отсутствием этого фактора ($p<0,01$). При сравнении групп курящих и некурящих больных РЭ, у которых МСН выявлена в сыворотке крови, оказалось, что в первой группе она в 4,4 раза выше (19,7 %), чем во второй (4,5 %), $p<0,01$. Таким образом, ку-

рение как фактор риска играет немаловажную роль в развитии МСН у больных РЭ.

Частота МСН в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных РЭ с ожирением и с нормальным индексом массы тела количественно практически не различалась: 34,8 % в ткани и 11,4 % в сыворотке при ожирении и 31,9 и 9,9 % случаев соответственно при нормальной массе. Следовательно, различия в данных группах были недостоверны и повышенный индекс массы тела у женщин, больных РЭ, не имеет четкой взаимосвязи с развитием МСН.

При сравнении групп пациенток с ГБ и без таковой оказалось, что с высокой степенью достоверности чаще МСН+ в опухолевой ткани и сыворотке крови наблюдалась в группе женщин, имеющих ГБ, – 52,7 и 16,1 %, чем у здоровых относительно данного заболевания женщин – 10,9 и 4,5 % соответственно ($p<0,01$).

Наличие СД у больных РЭ предполагало достоверно высокую частоту МСН+ в опухолевой ткани (47,4 %) в сопоставлении с больными без СД (26,8 %). В то же время результаты исследования сыворотки пациенток данных групп показали, что имела лишь тенденция к увеличению МСН при СД и час-

Таблица 1. Частота наличия МСН в опухоли и сыворотке крови у больных РЭ в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Опухолевая ткань		Сыворотка крови	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Курящие (n=142)	99	69,7±3,9 [#]	28	19,7±3,3 [#]
Некурящие (n=200)	16	8,0±1,9 [#]	9	4,5±1,5 [#]
Повышенный индекс массы тела (n=201)	70	34,8±3,4	23	11,4±2,2
Нормальная масса тела (n=141)	45	31,9±3,9	14	9,9±2,5
ГБ (n=186)	98	52,7±3,7 [#]	30	16,1±2,7 [#]
Без ГБ (n=156)	17	10,9±2,5 [#]	7	4,5±1,7 [#]
СД (n=114)	54	47,4±4,7 [#]	16	14,0±3,2*
Без СД (n=228)	61	26,8±2,9 [#]	21	9,2±1,9*
КОК+ (n=43)	4	9,3±4,4 [#]	1	2,3±2,3 [#]
КОК- (n=299)	111	37,1±2,8 [#]	36	12,0±1,9 [#]
ЗГТ+ (n=52)	7	13,5±4,7 [#]	4	7,7±3,7 [#]
ЗГТ- (n=223)	71	31,8±3,1 [#]	33	14,8±2,4 [#]

Примечание. Различие между группами статистически достоверно: * $p<0,05$; # $p<0,01$.
Здесь и в табл. 2.

тота МСН+ составила 14,0 %, а без СД – 9,2 % ($0,05 \leq p < 0,1$). Следовательно, полученные нами данные указывают на значение таких факторов, как ГБ и СД, в наличии МСН в карциноме эндометрия.

У всех больных с эндометриоидными формами РЭ был проведен анализ влияния приема КОК и ЗГТ в анамнезе на наличие МСН в опухолевой ткани и сыворотке крови.

В нашем исследовании установлено следующее. В группе больных, принимавших КОК в течение как минимум 2 лет, МСН+ опухолей отмечалась в 9,3 % случаев, что в 4 раза меньше, чем в группе пациенток, которые никогда не использовали данные гормональные препараты – 37,1 %. С аналогично высокой степенью достоверности прослеживается подобная взаимосвязь при исследовании в этих группах больных сыворотки крови: в первом случае (у принимавших гормональные контрацептивы) МСН выявлена в 2,3 % случаев, а при отсутствии этого фактора – в 12,0 % случаев ($p < 0,01$). Следовательно, в группе больных, принимавших в анамнезе КОК, отмечается достоверное снижение частоты встречаемости данного феномена в сравнении с показателем пациенток, никогда не использующих гормональные препараты.

Подобная картина наблюдается и при изучении частоты МСН (эндометриоидные формы РЭ) у больных, использующих ЗГТ в период перименопаузы. Определено, что в группе женщин, принимавших ЗГТ в течение 1–2 лет, МСН генома опухолевой ткани и

сыворотки крови наблюдается в 7 (13,5 %) и 4 (7,7 %) случаях соответственно. А в группе женщин, которые никогда не принимали ЗГТ, МСН+ в опухоли и сыворотке крови встречается соответственно в 10,1 и 8,3 раза чаще. Все данные находятся в рамках доверительного интервала $p < 0,01$. Таким образом, прослеживается взаимосвязь между приемом гормональных препаратов (КОК или ЗГТ) и возникновением МСН: достоверно чаще у больных, которые в анамнезе не получали данное лечение.

Данные исследования взаимосвязи между реализацией репродуктивной функции и развитием МСН+ у больных РЭ представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в группах женщин с первичным и вторичным бесплодием частота встречаемости МСН+ опухолей составила 72,3 и 79,6 % случаев соответственно, что достоверно чаще, чем в группе рожавших женщин (9,3 %). А у пациенток с вторичным бесплодием отмечена только тенденция к увеличению количества случаев МСН ткани опухоли (79,6 %) относительно такового у женщин, имеющих первичное бесплодие (72,3 %). Обращает на себя внимание тот факт, что среди рожавших МСН+ опухоли наблюдается реже у женщин, имеющих 2 родов (6,0 %), чем у рожавших 1 раз (11,5 %), $p < 0,05$, и тенденция к её уменьшению у рожавших 3 раза (11,2 %). При этом количественно пациентки последних указанных групп между собой практически не различались.

Таблица 2. Частота встречаемости МСН в опухоли и сыворотке крови больных РЭ в зависимости от репродуктивной функции

№	Факторы	Опухолевая ткань		Сыворотка крови	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
1	Бесплодие первичное (n=72)	52	72,3±5,3 ^{#3}	16	22,3±4,9 ^{#3}
2	Бесплодие вторичное (n=54)	43	79,6±5,5 ^{#3}	13	24,1±5,8 ^{#3}
3	Рожавшие всего (n=216)	20	9,3±2,0 ^{#1,2}	8	3,7±1,3 ^{#1,2}
	в том числе:				
4	1 роды (n=104)	12	11,5±3,1 ^{*5}	4	3,8±1,9 ^{#7}
5	2 родов (n=83)	5	6,0±2,6 ^{*4}	2	2,4±1,7 ^{#7}
6	3 родов (n=27)	3	11,2±6,1	1	3,7±3,6 ^{#7}
7	4 родов (n=2)		–	1	50,0±35,4 ^{#4,5,6}

При сопоставлении групп с учетом реализации репродуктивной функции и наличия МСН в сыворотке крови определено, что у больных РЭ женщин с обоими типами бесплодия нет достоверных различий данного показателя. При этом, как и в случаях с опухолевой тканью, в сыворотке крови при первичном (22,3 % больных) и вторичном (24,1 %) бесплодии чаще встречается данный генетический феномен, чем у рожавших пациенток (3,7 % случаев; $p < 0,01$). Среди них рожавшие 1, 2 и 3 раза по частоте встречаемости данного показателя достоверно не различались между собой и составили 3,8; 2,4 и 3,7 % случаев соответственно. А у женщин, имеющих 4 родов в анамнезе, частота встречаемости МСН+ в сыворотке крови возрастала и была достоверно выше, чем в предыдущих исследуемых группах, – 50,0 %.

При сопоставлении частоты встречаемости МСН в сыворотке у больных с разным типом бесплодия различий в показателях не выявлено, а в опухолевой ткани отмечена только тенденция к росту МСН при вторичном бесплодии. В то же время независимо от вида бесплодия в данной группе больных достоверно чаще ($p < 0,01$) встречался изучаемый вид геномного нарушения, чем у рожавших.

По мере увеличения количества родов у женщин от 1 к 2 достоверно снижается частота встречаемости МСН+ ткани и тенденция к ее увеличению с последующими

родами. В отношении МСН+ сыворотки крови выявлен резкий рост геномного нарушения с увеличением количества родов до 4. А при меньшем количестве родов (1–3) данный показатель имеет небольшие и относительно одинаковые величины, поэтому достоверно не различается.

Следовательно, с высокой степенью достоверности наблюдается четкая взаимосвязь между реализацией репродуктивной функции и наличием данного феномена, что позволяет предположить патогенетическую роль МСН в развитии РЭ, поскольку бесплодие само по себе является фактором риска развития гормонозависимого рака, в том числе и в эндометрии.

Выводы

Микросателлитная нестабильность как в опухолевой ткани, так и в сыворотке больных раком эндометрия чаще встречается при таких факторах, как курение, бесплодие, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, отсутствие приема гормональных препаратов в течение жизни.

Большинство критериев, с которыми выявлена связь с наличием микросателлитной нестабильности, относится к I патогенетическому варианту рака эндометрия, т. е. являются гормонозависимыми.

Наше исследование уточняет генетические аспекты этиологии рака эндометрия, что позволит улучшить диагностику заболевания.

Список литературы

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 542 с.
2. Body mass index in early adulthood and endometrial cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers / A. K. Win, J. G. Dowty, Y. C. Antill [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – № 117 (4). – P. 899–905.
3. *Lapinska-Szumczyk S.* Obesity, hypertension and diabetes mellitus in patients with endometrial cancer / S. Lapinska-Szumczyk, Janusz Emerich // *Ginecol. Pol.* – 2003. – № 74 (4). – P. 274–281.
4. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? / Л. М. Берштейн // *Практическая онкология.* – 2004. – № 1. – С. 1–8.
5. Генетические аспекты рака эндометрия / В. А. Пушкарев, В. А. Кулавский, Т. В. Викторова [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2009. – № 1–2. – С. 72–75.
6. Double strand break repair components are frequent targets of microsatellite instability in endometrial cancer / Cristina Bilbao, Raquel Ramirez, German Rodriguez [et al.] // *European J. Cancer Prevention.* – 2010. – V. 46, № 15. – P. 2821–2827.
7. *Soliman Pamela T.* Endometrial cancer associated with defective DNA mismatch repair / Pamela T. Soliman, Karen Lu // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* – 2007. – V. 34, № 4. – P. 701–715.

8. 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.

9. Grady William M. Genomic instability and colon cancer / William M. Grady // Cancer and Metastasis Reviews. – 2004. – V. 23, № 1–2. – P. 11–27.

К.М. Олешко

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА МІКРОСАТЕЛІТНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

У 342 хворих на рак ендометрія I–IV стадій методом полімеразно-ланцюгової реакції у пухлинній тканині та сироватці крові вивчено частоту зустрічальності мікросателітної нестабільності з урахуванням основних прогностичних факторів ризику розвитку раку ендометрія. Показано, що більшість критеріїв, з якими виявлено зв'язок з наявністю мікросателітної нестабільності, належить до I патогенетичного варіанта раку ендометрія, тобто є гормонозалежними.

Ключові слова: рак ендометрія, мікросателітна нестабільність, фактори ризику.

Е.М. Oleshko

RISK FACTORS AND MICROSATELLITE INSTABILITY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Occurrence frequency of microsatellite instability was studied in 342 patients with endometrial cancer of I–IV stages by polymerase chain reaction in tumor tissue and blood serum with consideration of the major prognostic risk factors for endometrial cancer development. It has been shown, that the most criteria associated with microsatellite instability are related to endometrial cancer pathogenetic variant I, i. e. the said criteria prove hormone-dependent.

Key words: endometrial cancer, microsatellite instability, risk factors.

Поступила 06.04.12