

типирования генных маркеров были использованы различные модификации PCR. Для оценки связи генотипов по исследованным генам с ЗНО использовали расчет отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Проверку статистической значимости ассоциации проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты. В исследовании не показано ассоциации аллелей и генотипов с ЗНО для следующих полиморфизмов генов: XRCC1 Arg399Gln, XPD1 Lys751Gln, XPG Asp1104His, CYP 2E1, IL1 β (+3953)A1/A2, CCR5 del32, int3TP53 dup16, TP53 G13494C, NOS3 C691T и NOS3 G894T. Выявлена ассоциация с ЗНО у работников СХК по 8 полиморфизмам 6 генов. В 4 случаях риск ЗНО достоверно увеличивается у носителей гомозиготных генотипов по мажорным аллелям – XRCC1 C194T, XRCC1 G280A, CYP2C19 G681A, GSTT1(+), в 1 случае риск ЗНО достоверно уменьшается у гомозигот

по минорному аллелю – NOS3 VNTR, хотя и не увеличивается у гомозигот по мажорному аллелю. В одном случае риск ЗНО снижается у гетерозигот – hOGG Ser326Cys. Только в двух случаях риск ЗНО у работников СХК повышается у гомозигот по минорному аллелю – GSTM1(-) и у носителей минорного аллеля гена NOS3 C774T. На основании проведенного исследования была отобрана 1 комбинация, состоящая из генотипов 6 изученных генов. Частота встречаемости этой комбинации в группе больных ЗНО работников СХК составляет 29/124, в группе здоровых 5/129 (OR (95 % CI)-6,26 (2,16-11,69)) (p=0,0000358).

Таким образом, полученная комбинация генотипов в дальнейшем может быть использована для предиктивного генетического тестирования лиц, подвергающихся длительному воздействию ИИ, с целью формирования группы повышенного риска развития ЗНО.

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ОБОБЩЕННЫХ ФАКТОРОВ

О.А. АНАНИНА¹, Е.В. ПАНФЕРОВА², О.Ю. МУРАНОВА³

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹

ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»²

ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток³

Актуальность. В регионе Сибири и Дальнего Востока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в стандартизированных показателях составила 41,0 ‰, смертность 16,4 ‰ на 100 тыс. населения и была на уровне РФ (41,5 ‰, 16,9 ‰ соответственно, 2006 г.). Состояние онкологической помощи населению характеризуется высокой запущенностью – 39,9 % (РФ – 37,2 %), однодневной летальностью 11,4 % (РФ – 10,3 %) и низкой выявляемостью 18,74 % (РФ – 21,9 %), что указывает на необходимость внедрения скрининговых программ. В связи с этим выявление новых факторов риска развития РМЖ и формирование групп повышенного риска с использованием информационных технологий (ИТ) являются актуальными.

Цель исследования. Выявить обобщенные факторы риска развития РМЖ, сформировать группы повышенного риска на территории Сибири и Дальнего Востока, используя новые разработанные ИТ.

Материал и методы. Проанкетировано 684 больных с диагнозом РМЖ и 1209 здоровых женщин, проживающих в Приморском, Красноярском краях, Иркутской области, республиках Тыва, Хакасия и Алтай. Разработана информационная система (ИС) включающая метод мета-анализа, для получения обобщенных факторов риска (OR_{sum}) и доверительных интервалов. Для оценки силы связи фактора риска и РМЖ применялся тетракорический коэффициент корреляции (r_{tet}).

Результаты. На территории региона выявлены следующие обобщенные статистически значимые факторы риска РМЖ. Эндогенные факторы:

– возраст 50–59 лет ($OR_{sum}=2,3$ (1,7–3,1), $r_{tet}=0,3$) и 60–80 лет ($OR_{sum}=9,2$ (6,1–13,8), $r_{tet}=0,7$);

– национальность: русские ($OR_{sum}=3,2$ (2,4–4,3), $r_{tet}=0,4$);

– факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы: поздние первые роды – в возрасте старше 26–30 лет ($OR_{sum}=1,8$ (1,1–3,2), $r_{tet}=0,2$), возраст последних родов после 25 лет ($OR_{sum}=2,7$ (1,8–3,9), $r_{tet}=0,4$), первые аборт в возрасте старше 26 лет ($OR_{sum}=2,2$ (1,6–3,0), $r_{tet}=0,3$), нерегулярность половой жизни ($OR_{sum}=1,1$ (0,8–1,5), $r_{tet}=0,03$), возраст окончания половой жизни как в 40–50 лет ($OR_{sum}=2,9$ (2,0–4,3), $r_{tet}=0,4$), так и после 50 лет ($OR_{sum}=4,8$ (3,1–7,5), $r_{tet}=0,6$), короткий лактационный период (4–6 мес) ($OR_{sum}=2,5$ (1,5–4,2), $r_{tet}=0,4$), поздняя менопауза – в возрасте 50 лет и старше ($OR_{sum}=3,0$ (1,9–4,6), $r_{tet}=0,4$), длительность менопаузы более 5 лет ($OR_{sum}=3,1$ (2,4–3,9), $r_{tet}=0,4$); семейное положение – разведена ($OR_{sum}=2,9$ (1,8–4,6), $r_{tet}=0,4$); вдова ($OR_{sum}=3,1$ (2,2–4,3), $r_{tet}=0,4$);

– эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими заболеваниями: гипертоническая болезнь ($OR_{sum}=2,2$ (1,6–3,0), $r_{tet}=0,3$), ожирение (вес более 80 кг) ($OR_{sum}=3,1$ (2,2–4,2), $r_{tet}=0,4$); повторные рентгеновские облучения грудной клетки ($OR_{sum}=2,8$ (1,7–4,6), $r_{tet}=0,4$);

– заболевания репродуктивной системы: двухсторонний фиброаденоматоз ($OR_{sum}=2,4$ (1,4–4,3), $r_{tet}=0,3$); травмы молочной железы ($OR_{sum}=6,6$ (3,6–12,0), $r_{tet}=0,6$);

– наследственные факторы – РМЖ у кровных родственников: сестер ($OR_{sum}=5,1$ (2,0–12,9), $r_{tet}=0,6$), матери ($OR_{sum}=4,2$ (1,9–9,3), $r_{tet}=0,5$);

– экзогенные факторы: питание: употребление вина ($OR_{sum}=1,8$ (1,2–2,6), $r_{tet}=0,2$), маргарина ($OR_{sum}=2,5$ (1,6–4,0), $r_{tet}=0,4$), родниковой воды ($OR_{sum}=2,6$ (1,9–3,4), $r_{tet}=0,4$);

– социально-экономический статус: средний доход на 1 члена семьи – 1000–2000 руб. ($OR_{sum}=1,6$ (1,1–2,6), $r_{tet}=0,2$) и 2000–5000 руб. ($OR_{sum}=4,0$ (2,5–6,4), $r_{tet}=0,5$);

– наличие профессиональной вредности работы ($OR_{sum}=2,0$ (1,5–2,7), $r_{tet}=0,3$); длительность работы в условиях профвредности 10 лет и более ($OR_{sum}=1,2$ (0,7–2,0), $r_{tet}=0,1$);

– миграционная подвижность: количество переездов более 3 ($OR_{sum}=2,7$ (1,7–4,3), $r_{tet}=0,4$), возраст при первом переезде после 12 лет ($OR_{sum}=1,3$ (0,9–1,7), $r_{tet}=0,1$); длительность проживания в данном регионе более 16 лет ($OR_{sum}=1,7$ (1,2–2,2), $r_{tet}=0,2$).

На основе выявленных факторов методом байесовского классификатора построена «прогностическая таблица» для формирования групп повышенного риска РМЖ, состоящая из 27 вопросов и 85 вариантов ответов на них, каждому варианту ответа соответствовал диагностический коэффициент (ДК). Достоверность решающего правила оценена на экзаменационной выборке объемом 118 больных и 178 здоровых человек. При построении ROC-кривой и выбираемых суммарных порогах ДК, равных от +12 до – 10 (уровень ошибок первого и второго рода 10 % и 5 %), оптимальная чувствительность и специфичность составили 86,4 % и 86,2 % соответственно. Диагностическая точность составила 86,3 %. Площадь под характеристической кривой при чувствительности в 86,4 % и 86,2 % составила 73 %. На основе полученной «прогностической таблицы» создан отдельный модуль ИС для формирования групп повышенного риска. После ответов респондента на все вопросы компьютерная программа выдает заключение об отнесении опрашиваемого к одной из групп: группе риска, группе отсутствия риска, группе неопределенности.

Выводы. Разработана информационная система, выявлены обобщенные факторы риска РМЖ, создана компьютерная программа для формирования групп повышенного риска.