

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЮ I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) СТАДІЙ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИНИ

Проф. О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, проф. О. М. СУХІНА,
канд. біолог. наук Н. О. АРТАМОНОВА, канд. мед. наук Ю. В. ХАРЧЕНКО

*ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»,
Харків, Україна*

Подано результати комбінованого лікування хворих на рак ендометрію I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) стадій з використанням індивідуальних схем ад'ювантної терапії. Відзначено, що виокремлення групи пацієнток підвищеного ризику рецидивування захворювання на основі комплексу показників та діапазону їх сумарного значення дає змогу підібрати адекватну схему ад'ювантної терапії.

Ключові слова: рак ендометрію, молекулярно-біологічні маркери, результати лікування, ад'ювантна терапія.

Протягом останнього двадцятиріччя в Україні відзначається зростання захворюваності на рак ендометрію (РЕ), який, за даними Бюлетеню Національного канцер-реєстру, нині становить 28 випадків на 100 000 жіночого населення (у 2007 р. – 26,4), а показник смертності на 2017 р. становив 6,6 на 100 000 жінок [1].

П'ятирічної виживаності при РЕ вдається досягти тільки у 67,7% хворих, тоді як 22,4% пацієнток помирають у цей період від продовження пухлинного процесу. Удосконалення комбінованого лікування хворих на РЕ, що поєднує хірургічне втручання і променевої терапії (ПТ), є актуальним. Одним із напрямків підвищення ефективності комбінованого лікування є радіомодифікація ПТ та удосконалення методик застосування хіміопрепаратів.

Одним із найактуальніших і перспективних напрямків у світовій онкогінекології, який дає змогу глибше зрозуміти етіологію і патогенез злоякісного росту, вивчити процеси, що відбуваються в організмі жінки, є дослідження молекулярно-біологічних маркерів (МБМ), які характеризують апоптоз, проліферацію клітини і ангиогенез. Проте досі не визначено найбільш значущі МБМ для прогнозування перебігу хвороби і вибору обґрунтованої терапії. Вирішення цих проблем допоможе індивідуалізувати лікування онкологічних хворих [2].

Мета цієї роботи – підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на РЕ I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) стадій та запобігти виникненню локальних рецидивів і віддалених метастазів на підставі вивчення молекулярно-біологічних особливостей пухлини і їх прогностичного значення.

В основу дослідження покладено власні клінічні спостереження 125 пацієнток із РЕ I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) стадій, які лікувались у ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків)

у період 2017–2020 рр. Вік хворих варіював від 31 до 77 років, більшість становили жінки віком від 51 до 70 років – 46 (77,5%). Пацієнток з Ib ($T_{1b}N_0M_0$) стадією було 30,3%, із II ($T_2N_0M_0$) – 25,8%, із помірно диференційованою аденокарциномою ендометрію – 61,8%. Хірургічне втручання виконували хворим зі стадією $T_{1a-b}N_0M_0$ в об'ємі екстирпації матки з придатками, зі стадією $T_{1b-2}N_0M_0$ – розширеної екстирпації матки з придатками і резекцією сальника. Післяопераційний курс дистанційної ПТ (ДПТ) проводився на апараті «Рокус-АМ» (РФ) або Clinac-600 (Varian, США) в режимі класичного фракціонування на ділянку малого тазу і шляхи регіонарного метастазування: сумарна осередкова доза (СОД) на точки А/В 40–46 Гр. Опроміювання піхвового рубця відбувалося на апараті «Агат-В» (РФ) шляхом підведення до нього системи овоїдів. Разова осередкова доза (РОД) становила 3,5 Гр, СОД – 28 Гр за вісім фракцій.

Хворим на РЕ призначали одну з таких схем ад'ювантної хіміотерапії (АХТ) на основі препаратів платини: ТК – паклітаксел 175 мг/м²; карбоплатин АУС × 6 – 1 день, кожні три тижні; ТАР – цисплатин 75 мг/м² – 1 день, паклітаксел 175 мг/м² – 1 день, доксорубіцин 50 мг/м² – 2 дн, кожні три тижні.

Для вивчення особливостей імунотипу паренхіматозного компоненту карцином імуногістохімічним методом виявляли в пухлинних клітинах експресію низько- і високомолекулярних цитокератинів Cytokeratin PAN, AE1/AE3, Cytokeratin HMW β E34 [3,4] Критерії прогнозу біологічної агресивності новоутворень визначали за допомогою маркера проліферативної активності Ki-67 (Mib-1), маркерів апоптозу bcl-2 (124) і p53 з використанням первинних моноклональних антитіл (МКАТ), Rady-to-Use. Неоангіогенез пухлинної стромы оцінювали за допомогою фак-

тора росту ендотелію судин (VEGF). Як первинні антитіла використали моноклональні антитіла, специфічні до PE: ER (anti – Human Estrogen Receptor alfa Clone 1d5, DakoCytomation), PR (anti – Human Progesterone Receptor Clone PgR 636, DakoCytomation) [5–7].

У дослідженні було поставлено завдання удосконалити спосіб комбінованого лікування хворих, в якому аналіз рівнів МБМ (VEGF, Vcl-2, Ki-67, ER, PR) та їх бальна оцінка дають змогу визначити групи підвищеного ризику розвитку рецидивів і метастазів та індивідуалізувати вибір схеми ад'ювантної терапії [8–12].

Стратегію комбінованої ад'ювантної терапії побудовано згідно з визначенням групи підвищеного ризику рецидивування PE. Відомо, що стадія захворювання та гістологічний тип пухлини є основними факторами вибору методів лікування таких пацієнток.

На основі результатів проведеного дослідження нами доведено, що за наявності негативних рецепторних ER та PR встановлення рівнів експресії трьох зазначених МБМ, а також з урахуванням ступеня диференціювання пухлини, глибини її інвазії в міометрій, локалізації в порожнині матки та з подальшим одержанням сумарного бала зло-

якості пухлини, визначено його залежність від ступеня ризику виникнення рецидивів. Виокремлення групи пацієнток із підвищеним ризиком рецидивування на основі комплексу показників та діапазону їх сумарного значення дає змогу підібрати адекватну схему ад'ювантної терапії.

Технологія цього процесу така: операційний матеріал пацієнтки піддавали макро- та мікроскопічному дослідженню з урахуванням ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрію (G), глибини інвазії пухлини в міометрій та її локалізації в порожнині матки. Для вивчення особливостей імунофенотипу паренхіматозного компонента карцином імуногістохімічним методом виявляли в пухлинних клітинах експресію МБМ: VEGF, Vcl-2, Ki-67 та рецепторний статус ER та PR. Для вибору тактики подальшого лікування у хворих на PE з негативним рецепторним статусом (ER та PR – негативні) оцінювали в балах за шкалою кожний із вивчених показників (табл. 1).

Далі встановлювали інтервали сумарного значення балів S, залежно від якого ми вибирали програму комплексної ад'ювантної терапії для хворих на PE:

S до 6 балів – проводили контактну ПТ (КПТ) до піхвового рубця на апараті «Агат-В» шляхом

Таблиця 1

Класифікація показників хворих на рак ендометрію I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) стадій за балами

| Показник | Бали | | | |
|-------------------------------|-----------|------------------|---------------------------|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| VEGF, % | 0–9 | 10–29 | 30–59 | 60–100 |
| Vcl-2, % | 60–100 | 30–59 | 10–20 | 0–9 |
| Ki-67, % | 0–9 | 10–29 | 30–49 | 50–100 |
| Ступінь диференціювання (G) | — | G1 | G2 | G3 |
| Глибина інвазії в міометрій | До 0,5 см | До 1/2 міометрію | Понад 1/2 міометрію | До серозної оболонки |
| Локалізація в порожнині матки | — | Верхня третина | Верхня та середня третини | Нижня третина або поширення на цервікальний канал |

Таблиця 2

Результати лікування хворих на рак ендометрію I–II ($T_{1-2}N_0M_0$) стадій із негативним рецепторним статусом ER та PR залежно від виду лікування

| Групи хворих | Стадія PE | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|------|---|-----|--------------------------------|------|---|-----|--------------------------------|------|---|------|
| | Ia ($T_{1a}N_0M_0$), n = 29 | | | | Ib ($T_{1b}N_0M_0$), n = 55 | | | | II ($T_{2}N_0M_0$), n = 41 | | | |
| | ліковані за прототипом, n = 27 | | ліковані запропонованим способом, n = 2 | | ліковані за прототипом, n = 50 | | ліковані запропонованим способом, n = 5 | | ліковані за прототипом, n = 35 | | ліковані запропонованим способом, n = 6 | |
| | абс. ч. | % | абс. ч. | % | абс. ч. | % | абс. ч. | % | абс. ч. | % | абс. ч. | % |
| Без рецидиву | 23 | 85,1 | 2 | 100 | 39 | 78,0 | 5 | 100 | 26 | 72,2 | 5 | 83,3 |
| Із рецидивом | 4 | 14,9 | — | — | 11 | 22,0 | — | — | 9 | 27,8 | 1 | 16,7 |

підведення до нього системи овоїдів. РОД – 3,5 Гр, СОД – 28 Гр за вісім фракцій;

S = 7–12 балів – призначали післяопераційний курс ДПТ на апараті «Рокус-АМ» або Clinac-600 у режимі класичного фракціонування СОД на точки А/В 46 Гр на ділянку малого тазу і шляхи регіонарного метастазування, РОД становила 2 Гр; із подальшою КПТ до піхвового рубця СОД 28 Гр та трьома циклами АХТ за схемою ТК – паклітаксел 175 мг/м²; карбоплатин АУС × 6 – 1 день, кожні три тижні;

S не менше 13 балів – після проведення ДПТ та КПТ додають ще шість циклів АХТ за схемою: ТАР – цисплатин 75 мг/м² – 1 день, паклітаксел 175 мг/м² – 1 день, доксорубіцин 50 мг/м² – 2 дн, кожні три тижні.

Список літератури

1. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад. З. П. Федоренко та ін. // Бюл. Національного канцер-реєстру України. К., 2019. № 20. 101 с.
2. Молекулярные маркеры рака шейки матки и тела матки как прогностические факторы / М. Р. Кайрбаев и др. // Клини. медицина Казахстана. 2013. № 3. С. 42–46.
3. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: рук. / Д. Э. Коржевский и др.; под ред. Д. Э. Коржевского. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2014. 119 с.
4. Ченец А. В. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров нематастатической и метастатической инвазивной аденокарциномы тела матки // Запорожский медицинский журн. 2016. № 5. С. 58–63.
5. Биологические маркеры опухолей в клинике: достижения, проблемы, перспективы / Н. Е. Кушлинский и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2009. № 3. С. 95–102.
6. Expression of ER, PR, C-erbB-2 and Ki-67 in Endometrial Carcinoma and their Relationships with the Clinicopathological Features / C. G. Yu et al. // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16, № 15. P. 6789–6794. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6789>
7. Expressions and clinical significance of COX-2, VEGF-C, and EFGR in endometrial carcinoma / S. Cai et al. // Arch. Gynecol. Obstet. 2017. Vol. 296, № 1. P. 93–98. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4386-9>
8. Хохлова С. В., Базаева И. Я. Оптимальная тактика адьювантного лечения больных раком тела матки // Фарматека. 2017. № 8. С. 29–35.
9. Бахидзе Е. В., Беляева А. В. Химиотерапия рака эндометрия // Фарматека. 2017. № 8. С. 23–28.
10. Does early chemotherapy improve survival in advanced endometrial cancer / D. Boothe et al. // Am. J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 42, № 11. P. 813–817.
11. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus with ovarian involvement: a case report and review of the literature / M. Fitzpatrick et al. // Am. J. Case Rep. 2016. Vol. 17. P. 309–314. doi: <https://doi.org/10.12659/ajcr.896401>
12. Metastatic endometrial cancer of the paranasal sinuses / A. Bashyam et al. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2018. Vol. 100, № 7. P. e161–e164. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0078>

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ I–II (T_{1–2}N₀M₀) СТАДИЙ С УЧЕТОМ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ

А. А. МИХАНОВСКИЙ, Е. Н. СУХИНА, Н. О. АРТАМОНОВА, Ю. В. ХАРЧЕНКО

Представлены результаты комбинированного лечения больных раком эндометрия I–II (T_{1–2}N₀M₀) стадий с использованием индивидуальных схем адьювантной терапии. Отмечено, что выделение группы пациенток с повышенным риском рецидивирования заболевания на основе комплекса показателей и диапазона их суммарного значения позволяет подобрать адекватную схему адьювантной терапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярно-биологические маркеры, результаты лечения, адьювантная терапия.

**COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER I–II ($T_{1-2}N_0M_0$)
TAKING INTO ACCOUNT THE LEVEL OF EXPRESSION
OF MOLECULAR BIOLOGICAL TUMOR MARKERS**

O. A. MIKHANOVSKY, O. M. SUKHINA, N. O. ARTAMONOVA, Yu. V. KHARCHENKO

The results of a combined treatment of the patients with stage I–II endometrial cancer ($T_{1-2}N_0M_0$) using individual adjuvant therapy protocols have been presented. It has been noted that the selection of a group of patients at increased risk of the disease recurrence on the basis of a set of indices and the range of their total value allows the selection of an adequate protocol of adjuvant therapy.

Key words: endometrial cancer, molecular biological markers, treatment results, adjuvant therapy.

Надійшла 30.09.2020