

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, проф. И. И. ЯКОВЦОВА, Ю. В. ХАРЧЕНКО,
канд. мед. наук О. В. СЛОБОДЯНЮК, Н. Н. ЩИТ, Н. В. ФЕДОРЕНКО

*ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины»,
Харьков, Украина*

Для прогнозирования заболевания изучены уровни экспрессии молекулярно-биологических маркеров у пациенток с раком яичников III–IV стадии. Выделены группы повышенного риска в зависимости от вида рецидива (генерализация процесса по брюшной полости и отдаленные метастазы, локорегионарные и маркерные рецидивы), что позволяет корректировать схемы противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-биологические маркеры, рецидив, комбинированное лечение.

Актуальной проблемой современной медицины является разработка новых методов лечения больных раком яичников (РЯ) на основе достижений фундаментальной науки. Во всех странах наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности женщин от РЯ, при этом у 75–80% больных данную патологию диагностируют на III–IV стадии. Ежегодно в мире регистрируется 225 тыс. новых случаев заболевания и 140 тыс. смертей, стандартный показатель смертности составляет 7,3 тыс. на 100 тыс. женского населения [1]. По данным Национального канцер-реестра, заболеваемость РЯ в Украине в 2010 г. составила 17,0, а смертность — 8,7 случаев на 100 тыс. женского населения, в 2011 г. — 16,6 и 9,6 соответственно [2].

Несмотря на совершенствование методик хирургического лечения и применение современных схем химиотерапии, отдаленные результаты терапии больных РЯ остаются неудовлетворительными. По данным популяционных раковых регистров стран Европы однолетняя выживаемость пациенток с РЯ составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%. В Украине пятилетняя выживаемость при РЯ I–II стадии достигает 55–67%, III стадии — 11–15%, IV стадии — 0–5% [2, 3].

К настоящему времени методы оперативного лечения при РЯ практически не изменились, тогда как химиотерапия стала более эффективной и продолжает совершенствоваться. Однако до сих пор остаются спорными вопросы последовательности методов лечения распространенного РЯ и пути введения химиопрепаратов. По мнению ученых, проведение на первом этапе лечения неоадьювантной химиотерапии (НХТ) позволяет улучшить резектабельность опухоли, повысить частоту выполнения оптимальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным РЯ [5, 6].

Прогноз заболевания зависит не только от его стадии и стратегии противоопухолевого лечения,

но и ряда факторов, в том числе и молекулярных, определяющих биологические свойства РЯ. Изучение молекулярно-биологических маркеров (МБМ) в ткани опухоли может дать дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: скорости ее роста, способности к метастазированию и инвазии, устойчивости к химиопрепаратам [8]. Сегодня активно изучается прогностическое значение маркеров апоптоза, ангиогенеза, пролиферации для безрецидивной и общей выживаемости больных. Однако все еще не выявлены наиболее значимые МБМ для прогнозирования лечения болезни и выбора обоснованной терапии [9–11]. Решение этих проблем поможет в индивидуализации лечения онкологических больных.

Цель нашего исследования — определить группы повышенного риска развития рецидивов и метастазов у больных РЯ III–IV стадии на основании оценки уровня экспрессии МБМ в опухоли после проведения НХТ.

МБМ опухоли были изучены у 40 больных РЯ III–IV стадии. Пациенток с III ($T_{3a-c}N_xM_0$) стадией РЯ было 32 (80,0%), с IV ($T_{3a-c}N_xM_1$) — 8 (20,0%).

Возраст больных варьировал от 23 до 77 лет. Пациенток младше 30 лет было 3 (7,5%), старше 70 лет — 2 (5,0%). Средний возраст составил $50,90 \pm 13,95$ года, медиана — 54,1 года. Большинство больных с РЯ III стадии находилось в возрасте 50–60 лет, с IV — 41–50 лет.

При гистологическом исследовании у большинства (90,0%) больных был выявлен эпителиальный РЯ, на герминогенные опухоли пришлось 3,3%.

Серозная цистаденокарцинома установлена у 24 (60,0%) пациенток, эндометриоидная и муцинозная карцинома — у 4 (10,0%) и 3 (7,5%) больных соответственно, у 6 (15,0%) обследованных диагностирована недифференцированная

опухоль, низкодифференцированная карцинома – у 2 (5,0%). В одном (2,5%) случае в связи с выраженным химиотерапевтическим патоморфозом гистологическую структуру опухоли определить не удалось.

В зависимости от вида комбинированного лечения пациентки были разделены на две группы. Первую составили 15 (37,5%) больных, которым на первом этапе было выполнено оперативное лечение с дальнейшим проведением адъювантной химиотерапии. Во вторую группу вошли 25 (62,5%) пациенток, лечение которых было начато с НХТ (1–4 цикла) с последующим хирургическим лечением и адъювантной химиотерапией. Химиотерапию проводили по схемам СР, САР, ТР каждые три недели.

Критерии прогноза биологической агрессивности новообразования изучались с помощью маркера пролиферативной активности Ki-67 (Mib-1) и маркеров апоптоза Bcl-2 (124) и p53 с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ), Rady-to-Use. Неангиогенез опухолевой стромы оценивали при использовании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

На основании проведенного иммуногистохимического исследования нами было установлено, что в опухолях большинства больных РЯ III–IV стадии первой группы отсутствовала экспрессия Bcl-2 (71,4%) при высоком уровне (93,3%) пролиферативной активности (Ki-67) и высокой (66,7%) экспрессии mt p53. Высокий уровень экспрессии VEGF наблюдался в 50% случаев (рис. 1), что согласуется с данными литературы.

Результаты определения уровня МБМ в опухолях больных РЯ III–IV стадии ($T_{3a-c}N_xM_{0-1}$) второй группы с НХТ показали более высокую экспрессию mt p53 по сравнению с первой группой (80,0 и 66,7%) за счет, вероятнее всего, увеличения абсолютного количества химиорезистентных клеток в оставшейся массе опухоли после проведенного антибластомного лечения.

Нами не установлено достоверного изменения пролиферативной активности опухоли после проведения НХТ, хотя у больных второй группы количество Ki-67+-клеток, по сравнению с первой группой, было на 5,3% меньше. Это может быть использовано для прогноза РЯ у пациенток с НХТ, так как по данным литературы установлена корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и частотой рецидивов заболевания.

Исследование показало, что во второй группе больных с отсутствием экспрессии Bcl-2 было на 27,4% меньше по сравнению с пациентками первой группы (44,0 и 71,4% соответственно), а также больше случаев без экспрессии в опухоли фактора роста эндотелия сосудов (65,2 и 50,0% соответственно). Полученные данные могут свидетельствовать о позитивном влиянии химиотерапии на продукцию Bcl-2 белка и уровень экспрессии VEGF в опухоли.

Оценка результатов комбинированного лечения больных РЯ III–IV ($T_{3a-c}N_xM_{0-1}$) показала, что заболевание протекало на протяжении первого года у 20 (50,0%) пациенток (таблица).

Генерализация процесса по брюшной полости с/или отдаленными метастазами (легкие, печень, паховые лимфатические узлы) была выявлена у 8 (40,0%) больных, из них у 4 (26,7%) пациенток с III ($T_{3a-c}N_xM_0$) стадией РЯ и 4 (80,0%) с IV ($T_{3a-c}N_xM_1$) стадией.

У 5 (35,0%) пациенток был установлен loco-регионарный рецидив заболевания в виде инфильтрации в полости малого таза: с III ($T_{3a-c}N_xM_0$) стадией РЯ было 4 (26,7%) больных, с IV ($T_{3a-c}N_xM_1$) стадией – 1 (20,0%).

Маркерный рецидив диагностировали на основании роста уровня сывороточного маркера СА-125 после окончания лечения и его нормализации у 7 (46,7%) больных с III ($T_{3a-c}N_xM_0$) стадией РЯ.

Изучение МБМ больных РЯ III–IV ($T_{3a-c}N_xM_{0-1}$) стадии с продолжающимся течением заболевания как с НХТ, так и без нее показало,

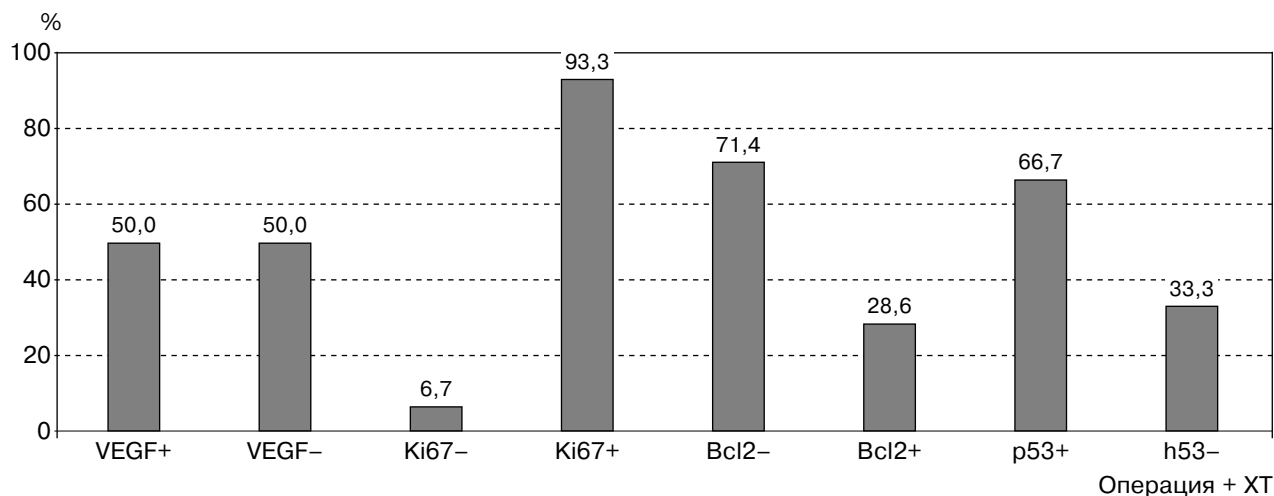


Рис. 1. Уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухоли больных первой группы

**Результаты комбинированного лечения
больных раком яичников
III–IV (T_{3a-c}N_xM₀₋₁) стадий**

Вид рецидива РЯ	Стадия заболевания			
	III (T _{3a-c} N _x M ₀), n = 32		IV (T _{3a-c} N _x M ₁), n = 8	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Генерализация процесса по брюш- ной полости с/или отдаленными метастазами	4	26,7	4	80,0
Локорегионарный рецидив	4	26,7	1	20,0
Маркерный рецидив	7	46,6	—	—
Всего	15	100,0	5	100,0

что в опухолях наблюдается тенденция к снижению экспрессии Bcl-2 (57,2 и 66,7%) и наличие высокой экспрессии mt p53 (71,4 и 83,3%). Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов была разной. У 61,5% больных при проведении НХТ наблюдалось увеличение отрицательного значения VEGF. У 60,0% пациенток без НХТ, наоборот, уровень VEGF был высоким. Отрицательное значение Ki-67 во второй группе больных установлено в 21,4% случаев, пролиферативная активность 30,0% позитивных клеток наблюдалась у 42,9% больных, а в первой группе — у 83,3% пациенток. У 35,7% больных, которым проведена НХТ, Ki-67 встречался у 70% позитивных клеток и в 16,7% случаев — без НХТ. В первой группе больных отрицательного значения Ki-67 не наблюдалось.

Изучение МБМ в зависимости от вида рецидива показало, что при генерализации процесса экспрессия VEGF и Bcl-2 отсутствовала в опухоли

больных РЯ (100,0 и 87,5%), наблюдалась высокая экспрессия mt p53, Ki-67 у 30% позитивных клеток выявлен у 75,0% больных (рис. 3).

У больных РЯ III–IV стадии как с локорегионарными, так и маркерными рецидивами, наоборот, наблюдалась высокая экспрессия Bcl-2 белка (57,2 и 60%) и mt p53 (71,7 и 80%). Однако отличались показатели пролиферативной активности и фактора роста эндотелия сосудов. При маркерном рецидиве показатель Ki-67 был положителен у 30,0% позитивных клеток (60%), при локорегионарном рецидиве — у 70,0% (57,1%). Экспрессия VEGF была выше у больных с маркерным рецидивом (57,2 и 80,0%) (рис. 4).

Результаты проведенного исследования позволили сделать такие выводы:

1) РЯ обладает большим злокачественным потенциалом, о чем свидетельствует отсутствие в опухоли экспрессии Bcl-2 (71,4%) при высоких уровнях пролиферативной активности (Ki-67) — 93,3% и экспрессии mt p53 — 66,7% и VEGF (50,0%);

2) НХТ влияет на уровень экспрессии МБМ в опухоли больных РЯ, что проявляется более высокой экспрессией mt p53, снижением количества Ki-67+ клеток и числа больных с отсутствием экспрессии Bcl-2, а также увеличением случаев без экспрессии в опухоли фактора роста эндотелия сосудов;

3) исследование МБМ в опухоли у больных РЯ III–IV стадии имеет прогностическое значение для определения группы повышенного риска в зависимости от вида рецидива, что позволяет индивидуализировать схемы противоопухолевой терапии. Существует зависимость между уровнем экспрессии МБМ в опухоли и видом рецидива РЯ. Так, при генерализации процесса отсутствует экспрессия VEGF и Bcl-2 и наблюдается высокая экспрессия mt p53 и Ki-67. У больных с локорегионарными и маркерными рецидивами,

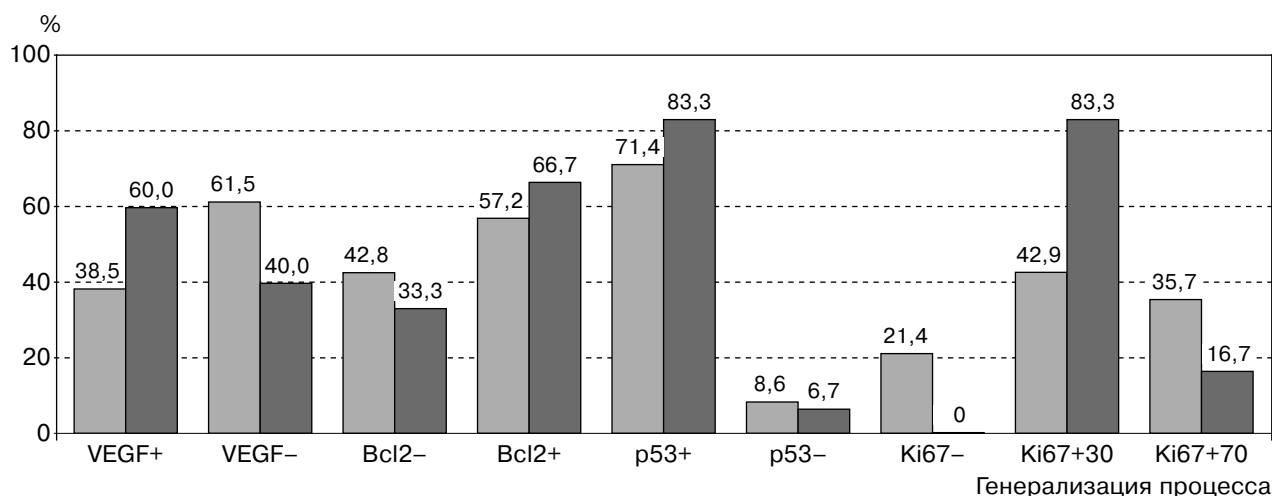


Рис. 2. Уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных с рецидивом рака яичников III–IV (T_{3a-c}N_xM₀₋₁) стадии в зависимости от вида лечения: ■ — НХТ + операция; ■ — операция + ХТ

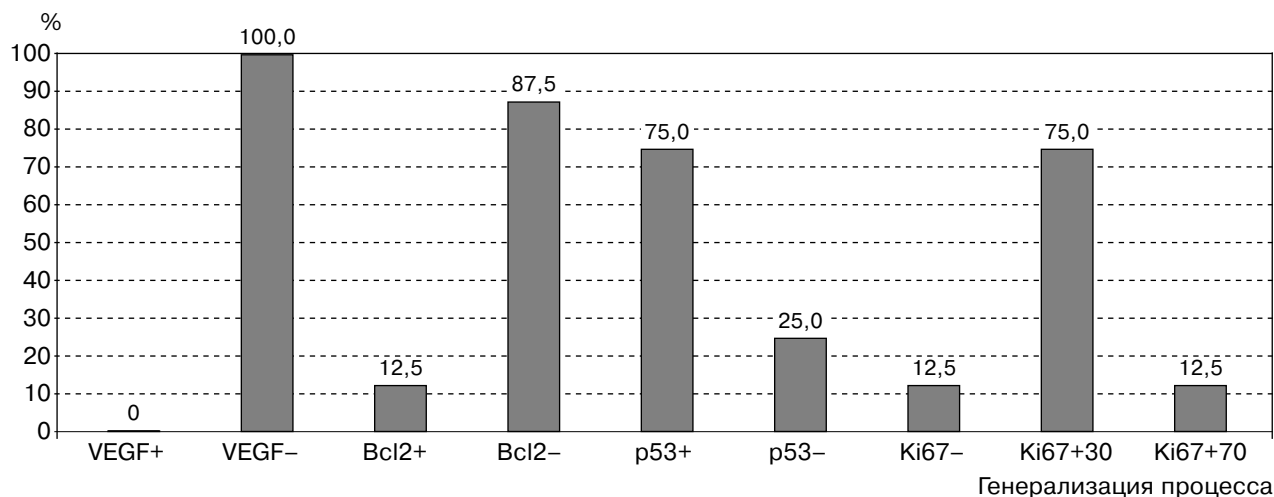


Рис. 3. Уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных раком яичников III–IV (T_{3a-c}N_xM₀₋₁) стадии с генерализацией процесса по брюшной полости

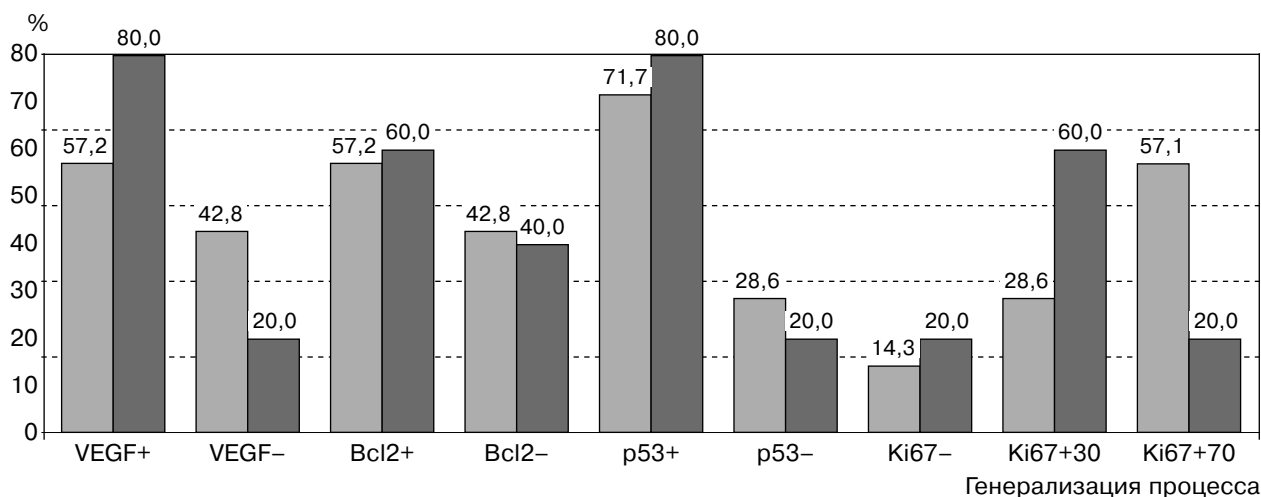


Рис. 4. Уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных раком яичников III–IV (T_{3a-c}N_xM₀₋₁) стадии с локальными и маркерными рецидивами: ■ — локальный рецидив; ■ — маркерный рецидив

наоборот, отмечается высокая экспрессия Bcl-2 белка и mt p53, но при этом отличаются показатели пролиферативной активности и фактора роста эндотелия сосудов.

Таким образом, выявление и изучение наиболее значимых МБМ позволит использовать эти данные в прогнозировании лечения больных РЯ и соответственно корректировать методы терапии.

Список литературы

1. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Wardetalet [et al.] // CA Cancer J. Clin.— 2008.— Vol. 58.— P. 71–96.
2. Рак в Україні. 2013–2014 / Уклад.: З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Н. Й. Михайлович [та ін.] // Бюл. нац. канцер-реестру України.— К., 2015.— № 16.— 120 с.
3. Воробйова Л. І. Стан онкогінекологічної допомоги та вплив на демографічну ситуацію в Україні / Л. І. Воробйова, З. П. Федоренко // Здоровье женщины.— 2009.— № 7 (43), ч. 2.— С. 4–7.
4. Мелько А. И. Роль хирургических вмешательств в лечении рака яичников (аналитический обзор литературы) / А. И. Мелько, Е. Ф. Кира, И. И. Ушаков // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2008.— Т. 19, № 1.— С. 16–21.
5. Михановский А. А. Анализ эффективности комбинированного лечения с неoadьювантной химиотерапией у больных раком яичников / А. А. Михановский, Е. Н. Судина // Междунар. мед. журн.— 2014.— Т. 20, № 2.— С. 80–87.
6. Молчанов С. В. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения / С. В. Молчанов, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журн.— 2014.— № 5.— С. 54–59.
7. Карташов С. М. Рак яичника: гормонально-метаболические факторы патогенезу та шляхи підвищення

- ефективності лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук; спец. 14.01.07 «Онкологія» / С. М. Карташов.— К., 2003.— 36 с.
8. Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer / J. B. Welsh, P. P. Zarrinkar, L. M. Sapinoso [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 2001.— Vol. 98.— P. 1176–1181.
 9. Перспективи використання молекулярних маркерів при раке яєчників / А. А. Михановський, Ю. В. Харченко, О. В. Долгая [и др.] // Междунар. мед. журн.— 2015.— Т. 21, № 4 (84).— С. 61–65.
 10. p53 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicator at median follow-up of 60 months / J. Geisler, H. Geisler, G. Miller [et al.] // Gynecol. Oncol.— 2000.— Vol. 77, № 2.— P. 278–282.
 11. Cytoreductive surgery combined with organ resection for advanced ovarian carcinoma / Y. Todo, N. Sakuragi, M. Oikawa [et al.] // Int. J. Clin. Oncol.— 2003.— Vol. 8, № 2.— P. 90–96.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПУХЛИНІ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ІІІ–ІV СТАДІЇ

А. А. МІХАНОВСЬКИЙ, І. І. ЯКОВЦОВА, Ю. В. ХАРЧЕНКО,
О. В. СЛОБОДЯНЮК, Н. М. ЩИТ, Н. В. ФЕДОРЕНКО

Для прогнозування захворювання вивчено рівні експресії молекулярно-біологічних маркерів у пацієнток із раком яєчників ІІІ–ІV стадії. Виділено групи підвищеного ризику залежно від виду рецидиву (генералізація процесу по черевній порожнині та віддалені метастази, локорегіонарні й маркерні рецидиви), що дає змогу коригувати схеми протипухлинної терапії.

Ключові слова: рак яєчників, молекулярно-біологічні маркери, рецидив, комбіноване лікування.

MOLECULAR-BIOLOGICAL TUMOR MARKERS EXPRESSION IN PATIENTS WITH STAGE III–IV OVARIAN CANCER

A. A. MIKHANOVSKIY, I. I. YAKOVTSOVA, Yu. V. KHARCHENKO,
O. V. SLOBODIANIUK, N. M. SHCHYT, N. V. FEDORENKO

Molecular-biological markers expression levels were studied in patients with stage 3-4 ovarian cancer to with the purpose of disease prognosis. High-risk groups were distinguished depending on the type of relapse (generalization of the process in the abdominal region and remote metastases, locoregional and marker relapses), which allows correction of antitumor therapy protocols.

Key words: ovarian cancer, molecular-biological markers, relapse, combination treatment.

Поступила 10.07.2017