

## МІКРОСАТЕЛІТНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ І ОСОБЛИВОСТІ РАКУ ЕНДОМЕТРІЮ

Проф. С. М. КАРТАШОВ, канд. мед. наук К. М. ОЛЕШКО, канд. мед. наук Н. С. КУЧЕРИНА

*Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна*

**Вивчено особливості клінічного перебігу раку ендометрію з урахуванням генетичних і патоморфологічних характеристик пухлини. Найявністю мікросателітної нестабільності є частим порушенням у хворих з ендометріюїдними формами, її збільшення відбувається у перименопаузі. Цей показник може використовуватися як прогностичний фактор.**

*Ключові слова: рак ендометрію, мікросателітна нестабільність, стадія, вік, гістоструктура, безрецидивне виживання.*

Незважаючи на розвиток медицини і біології у сфері онкології, рак ендометрію (РЕ), як і раніше, займає лідируючу позицію у структурі онкогінекологічної патології [1]. Наразі частота РЕ у багатьох країнах світу, включаючи Україну, значно збільшилася і становить 16,6% [2]. РЕ частіше трапляється у жінок пре- та постменопаузального віку, однак сучасною тенденцією є омолодження контингенту хворих, які страждають на це захворювання.

Отримані останніми роками результати лікування спростовують традиційне уявлення про сприятливий клінічний перебіг РЕ, і прогресування захворювання виникає приблизно у 25% пацієнток, які отримували лікування [3]. До теперішнього часу немає даних про нові критерії та їх роль у виникненні рецидиву. Водночас фактор рецидивування РЕ є одним з основних критеріїв, який може бути покладений в основу прогнозування захворювання. Аналіз стану проблеми свідчить про те, що у перспективі не можна очікувати істотного зниження смертності від РЕ лише за рахунок удосконалення методів лікування. У зв'язку з цим питання етіології, патогенезу, уточнюючого діагнозу, диференціальної діагностики фонових процесів, передраку і РЕ становить інтерес дослідників із різних позицій вивчення проблеми [4]. На підставі того, що РЕ — багатфакторне захворювання і з урахуванням ролі генетичних чинників у розвитку цієї патології доцільно вивчати генетичні порушення, зокрема феномен мікросателітної нестабільності (МСН) [5]. МСН — це порушення системи репарації неспарених основ дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що прямо або опосередковано бере участь у патогенезі захворювання [6, 7]. Ці порушення відображають різні ушкодження у генах репарації: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3 і EXO1 [8–10].

Таким чином, сьогодні вважається, що поява МСН відображає порушення системи репарації ДНК у клітині і свідчить про високу ймовірність виникнення трансформуючих мутацій по всьому геному, що збільшує ризик розвитку РЕ. Однак

зв'язок між клінічними, фенотиповими і молекулярними факторами ризику РЕ передбачає подальше вивчення. Поява нових даних про біологічні властивості пухлини, пов'язаних із генетичними «поломками», є перспективним напрямом для оцінки ефективності терапії РЕ та його прогнозу.

Мета нашого дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу РЕ з урахуванням генетичних і патоморфологічних характеристик пухлини.

У дослідження було включено 342 хворих на РЕ віком від 30 до 80 років. У всіх обстежених діагноз був верифікований патоморфологічно. Стадії злоякісного процесу класифікували за TNM і FIGO (7-а редакція, 2009).

У 115 хворих було виявлено феномен МСН у пухлинній тканині ендометрію. Оцінка результатів роботи проводилася на підставі розподілу хворих на РЕ за основними прогностичними факторами (вік, стадія захворювання, гістологічна структура новоутворення, ступінь диференціювання).

Дослідження наявності МСН було проведено у тканині пухлини методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Виділення геномної ДНК проводили з використанням готового набору для виділення ДНК НВТ «Сілекс М» (Росія). ПЛР виконували за стандартною схемою за допомогою програмованого термоциклера «Терцик-2» ТОВ «ДНК — Технологія» (Росія) (лабораторія «Вірола» ХМАПО).

Результати проведеного дослідження оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію  $\chi^2$ , програми Statistica 6.0.

При вивченні наявності МСН у хворих на РЕ залежно від поширеності процесу встановлено, що в пацієнток із I стадією захворювання МСН була в пухлині практично у кожній третій (36,4%). Причому в межах I стадії РЕ нами відзначено чіткий зв'язок із поширеністю процесу: при Iв стадії РЕ частота даного феномену в пухлинній тканині достовірно вища порівняно з Ia стадією і становить 51,3 і 33,6% випадків відповідно ( $p < 0,01$ ).

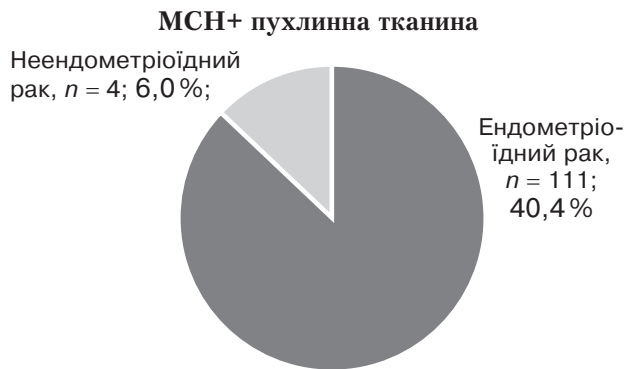


Рис. 1. Частота мікросателітної нестабільності у хворих на рак ендометрію залежно від гістологічної структури пухлини

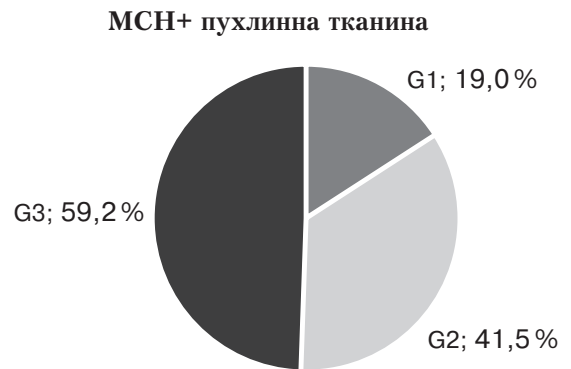


Рис. 2. Частота мікросателітної нестабільності у хворих на рак ендометрію залежно від ступеня диференціювання пухлини

Подальше збільшення стадії захворювання не супроводжувалося принциповими змінами кількості генетичних порушень у пухлині даного типу. Так, у пацієток із II стадією РЕ феномен МСН у тканині пухлини визначено у 24,5% випадків, із III — у 27,0%. І тільки у хворих із IV стадією РЕ знову відзначається тенденція до збільшення кількості пухлин із фенотипом МСН+ (28,6% у пухлині).

При аналізі даних хворих на РЕ залежно від гістологічної структури пухлини встановлено, що частота МСН у пацієток із ендометріоїдними формами РЕ становила 40,4% випадків, а в групі пацієток із неендометріоїдними формами — 6,0% ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

У хворих з ендометріоїдними формами МСН достовірно частіше була виявлена при аденосквамозному раку (66,7% випадків) порівняно з ендометріоїдною аденокарциномою (39,0%) та аденоакантомою (36,4%).

У групі хворих з неендометріоїдними формами МСН у 2 рази частіше була діагностована при світлоклітинній аденокарциномі (9,1% випадків) порівняно із серозно-папілярним раком (4,5%), але відмінності виявилися статистично недостовірними через невелику кількість обстежених.

Аналіз даних про частоту наявності МСН у хворих з ендометріоїдними формами РЕ залежно від ступеня диференціювання пухлини показав (рис. 2): при G1-формах МСН трапляється у 19,0% випадків, при новоутвореннях G2 є чітка тенденція до збільшення кількості генетичних порушень (41,5%), а при G3-пухлинах частота МСН зростає (59,2%,  $p < 0,01$ ).

Аналіз частоти МСН залежно від локалізації пухлини показав, що у групі пацієток із локалізацією пухлини у ділянці дна матки показник частоти МСН значно вищий (89,8%,  $p < 0,01$ ), ніж у групах інших локалізацій: тіло (12,7% випадків), нижній сегмент (7,2%), при переході на цервікальний канал (20,0%) і при тотальному ураженні (26,7%).

Частота МСН має також чітку закономірність до зміни залежно від вікового фактора — збільшується

в перименопаузальному періоді: у віці 41–50 років — 55,1%, у віці 51–60 років — 57,1% випадків; знижується у вікових періодах 61–70 років — 15,7% і 71–80 років — 10,5%, тобто в постменопаузальному періоді.

Отримані нами дані вказують на чіткий зв'язок наявності МСН у пухлині та віком хворих на РЕ. На виявлену закономірність, імовірно, впливає і гормональний статус жінок, що змінюється з віком. Достовірно збільшення кількості мікросателітних порушень відбувається у період перименопаузи. Саме в цьому віці найчастіше трапляються гіперпроліферативні процеси в ендометрії, що служать фоном розвитку G1- і G2-форм РЕ. Менша частота МСН у жінок молодого віку обумовлена, з нашої точки зору, тими ж факторами, тобто меншою кількістю гормональних, метаболічних порушень і гіперплазії ендометрію. У жінок у постменопаузі МСН+ трапляється рідко, хоча в цілому кількість генетичних порушень із віком збільшується.

Нами проаналізовано трирічне безрецидивне виживання (БВ) хворих на РЕ залежно від вікового періоду жінок і наявності МСН (рис. 3).

Установлено, що тільки у молодих пацієток (31–40 років) не відзначено впливу МСН на виживання (100%-ве трирічне БВ в обох групах). Ця особливість може бути обумовлена як невеликою кількістю спостережень, так і особливостями перебігу РЕ у пацієток із порушеннями генів репарації ДНК. Ймовірно, у молодому віці інші генетичні фактори, які також впливають на репарацію ДНК, більш виражені і дають змогу компенсувати наявність мікросателітних порушень. Після 40 років показники трирічного БВ хворих мають достовірну залежність від МСН фенотипу пухлини. Зокрема, наявність у них даного типу генетичних порушень супроводжується погіршенням результатів лікування (86,8% при фенотипі МСН+ і 100% при МСН–,  $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що у вікових періодах 41–50 років та 51–60 років (80,8% при МСН+ і 94,9% при МСН–,  $p < 0,01$ ) частота рецидивів у хворих із мікросателітними порушеннями була вище в 1,2 рази,

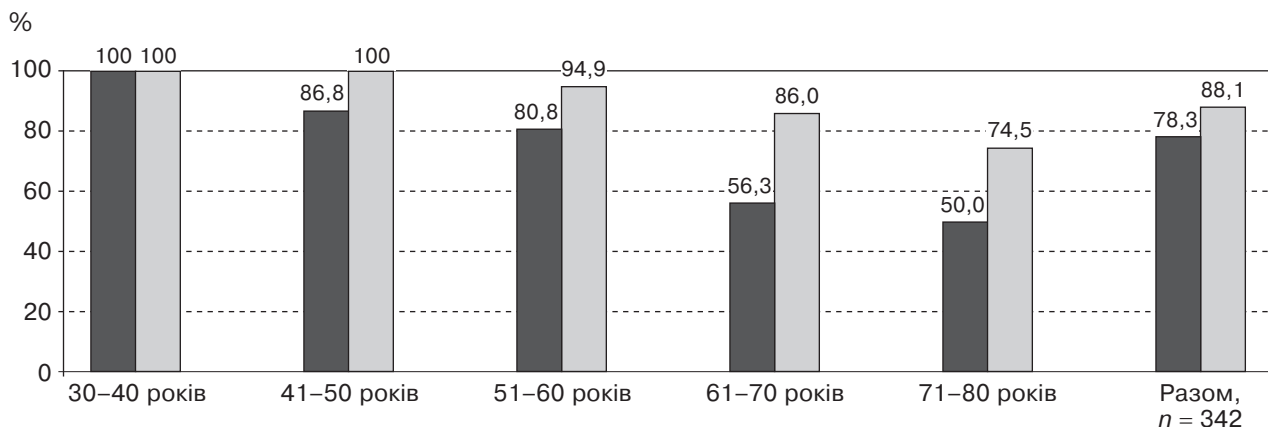


Рис. 3. Трирічне безрецидивне виживання хворих на рак ендометрію залежно від віку та наявності МСН:  
 ■ – МСН+; □ – МСН– – група порівняння

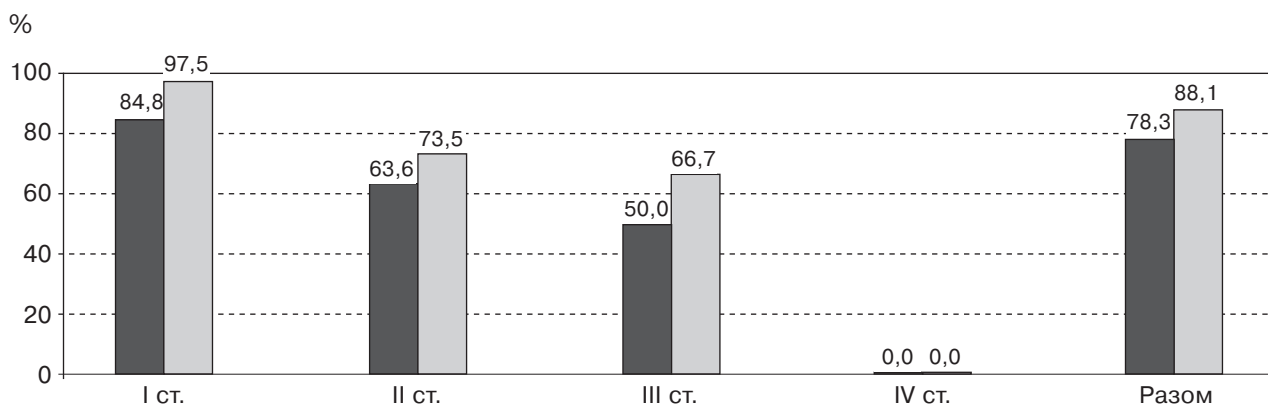


Рис. 4. Трирічне безрецидивне виживання хворих на РЕ залежно від стадії захворювання та наявності МСН:  
 ■ – МСН+; □ – МСН– – група порівняння

а в категоріях 61–70 років (56,3% при фенотипі МСН+ і 86,0% при МСН–,  $p < 0,01$ ) і 71–80 років (50,0% при МСН+ та 74,5% при МСН – відповідно до груп,  $p < 0,01$ ) – у 1,5 разу. Отже, зі збільшенням віку хворих вплив МСН на виживання зростає. Це може бути пов'язано як зі зниженням компенсаторних можливостей організму, так і розвитком інших генетичних порушень, що впливають на репарацію ДНК і в кінцевому рахунку на виживання хворих.

Аналіз трирічного БВ хворих на РЕ показав чітку залежність від стадії захворювання, що є загальнобіологічною закономірністю, а також від наявності в пухлинній тканині МСН (рис. 4).

Так, при I стадії пухлинного процесу трирічне БВ було достовірно вище у пацієток, які не мали мікросателітних порушень (97,5%) порівняно з 84,8% ( $p < 0,01$ ) у хворих з аналізованими порушеннями генотипу. Аналогічну залежність, проте зі значно меншим ступенем достовірності, було простежено нами і у хворих на РЕ з II і III стадіями захворювання: БВ було вище у групах пацієток із МСН–-фенотипом пухлини: 63,6 і 73,5% ( $p = 0,457$ ) і 50,0 і 66,7% ( $p = 0,264$ ) відповідно.

Кількість хворих із IV стадією РЕ була невеликою, причому незалежно від МСН-фенотипу пухлини у всіх випадках діагностовано рецидиви, що не дає змогу оцінити вплив мікросателітного порушення на результати лікування хворих.

Таким чином, проведений нами аналіз трирічного БВ хворих на РЕ вказує на те, що у пацієток із I–III стадіями РЕ кращі показники виживання відзначено з негативним МСН фенотипом пухлини. Причому наявність у хворих МСН супроводжується частішими рецидивами РЕ як при мініальному пухлинному процесі (I стадія), так і при II і III стадіях. Отримані дані свідчать, що визначення МСН-фенотипу пухлини можна використовувати як незалежний прогностичний критерій перебігу РЕ при I стадії і як додатковий прогностичний фактор при II–III стадіях захворювання. У той же час у хворих на РЕ IV стадії вплив МСН на результати лікування хворих нами не простежувався. Ймовірно, при поширених пухлинних процесах на перше місце виходять інші критерії, що впливають на прогноз і перебіг РЕ, а роль МСН нівелюється.

Результати дослідження вказують також на вплив МСН-фенотипу пухлини, крім гістологічної

структури, на лікування. Так, наявність у хворих на РЕ МСН характеризувалася достовірним зниженням трирічної БВ у хворих як з ендометріодними (від 96,3 до 80,2%,  $p < 0,01$ ), так і з неендометріодними формами (від 66,7 до 25,0%,  $p < 0,01$ ). У зв'язку з цим необхідно зазначити, що згідно з отриманими раніше даними МСН достовірно частіше траплялася при ендометріодних гістологічних варіантах. У той же час результати лікування залежно від наявності МСН мали більшу відмінність при неендометріодних варіантах карциноми ендометрію, хоча така відмінність може бути пов'язана з меншою кількістю хворих даної групи і, відповідно, більшою ймовірністю математичної похибки.

Нами вивчено показники трирічного БВ хворих на РЕ залежно від ступеня диференціювання ендометріодних форм РЕ та наявності МСН. У хворих із G1-пухлинами МСН супроводжувалася зниженням показника виживання (до 81,3% випадків) порівняно з групою пацієнток на РЕ без генетичних порушень (100%). Показник трирічного БВ у хворих на РЕ з диференціюванням пухлини G2 також достовірно залежав від МСН-фенотипу новоутворення. Так, пухлини з фенотипом МСН+ мали гірші результати лікування (84,6 порівняно з 94,5% випадків,  $p < 0,01$ ). Вплив МСН на результати лікування хворих, які мають пухлину G3, виявився статистично достовірним (69,0 порівняно з 89,7% за відсутності у хворих МСН-порушень,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, при порівнянні трирічного БВ хворих на РЕ залежно від ступеня диференціювання пухлини і наявності МСН можна простежити незалежний вплив обох критеріїв. Причому отримані нами результати свідчать про те, що наявність

пухлини з фенотипом МСН+ супроводжується статистично достовірним зниженням показника виживання. Ці дані, з нашої точки зору, вказують не тільки на вплив досліджуваного генетичного порушення на результати лікування, але й на неоднорідність хворих, об'єднаних в одну групу з урахуванням ступеня диференціювання. Ймовірно, необхідно доповнювати біологічні властивості РЕ новими, насамперед молекулярними маркерами, які б мали клінічне значення і достовірно корелювали з перебігом і прогнозом захворювання. Одним із таких маркерів, за нашими даними, може бути визначення МСН у пухлинній тканині.

За результатами дослідження можна дійти таких висновків.

МСН є частим генетичним порушенням у хворих на РЕ з ендометріодними формами і нетиповим для неендометріодних форм.

Достовірна кореляція наявності МСН встановлена зі ступенем диференціювання пухлини (G1 – 19,0% випадків; G2 – 41,5%; G3 – 59,2%,  $p < 0,01$ ) і локалізацією процесу в матці.

Достовірно збільшення кількості мікросателітних порушень відбувається в період перименопаузи.

Показники трирічного БВ хворих старше 40 років мають достовірну залежність від МСН-фенотипу пухлини – наявність даного типу генетичних порушень супроводжується погіршенням результатів лікування.

Мікросателітні порушення у пухлині хворих на РЕ I–III стадій корелюють із більш частими рецидивами захворювання.

Наявність МСН у хворих на РЕ супроводжується достовірним зниженням трирічного БВ у хворих як на ендометріодні, так і неендометріодні форми РЕ.

#### Список літератури

1. Эндометриальная интраэпителиальная карцинома – ранняя форма серозной папиллярной карциномы эндометрия / Л. М. Захарцева, Л. И. Воробьева, В. С. Свицицкий [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – № 2 (2). – С. 52–54.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.]; за ред. О. О. Колесник. – К.: Національний інститут раку, 2016. – № 17. – 116 с.
3. Практическая онкогинекология: избранные лекции / А. Ф. Урмачеева, С. А. Тюлядин, В. М. Моисеенко [и др.]. – СПб.: ТОММ, 2008. – 400 с.
4. Microsatellite instability in Endometrial polyps / S. Salette Rios, V. Rosangela [et al.] // Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2010. – Vol. 153. – P. 193–197.
5. Soliman P. T. Endometrial cancer associated with defective DNA mismatch repair / P. T. Soliman, K. Lu // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 701–715.
6. Clinical Challenges Associated with Universal Screening for Lynch Syndrome-Associated Endometrial Cancer / A. S. Bruegl, K. L. Ring, M. Daniels [et al.] // Cancer Prev. Res. – 2017. – № 10 (2). – P. 108–115.
7. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report / M. Adachi, K. Banno, K. Masuda [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2017. – № 43 (2). – P. 416–420.
8. Lax S. F. Pathology of Endometrial Carcinoma / S. F. Lax // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – № 943. – P. 75–96.
9. 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.
10. Double strand break repair components are frequent targets of microsatellite instability in endometrial cancer / C. Bilbao, R. Ramirez, G. Rodriguez [et al.] // Eur. J. of Cancer Prevention. – 2010. – Vol. 46, № 15. – P. 2821–2827.

**МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ  
И ОСОБЕННОСТИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**

С. М. КАРТАШОВ, Е. М. ОЛЕШКО, Н. С. КУЧЕРИНА

Изучены особенности клинического течения рака эндометрия с учетом генетических и патоморфологических характеристик опухоли. Наличие микросателлитной нестабильности является частым нарушением у больных с эндометриодными формами, ее увеличение происходит в перименопаузе. Этот показатель может использоваться как прогностический фактор.

*Ключевые слова:* рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, стадия, возраст, гистоструктура, безрецидивная выживаемость.

**MICROSATELLITE INSTABILITY  
AND CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL CANCER**

S. M. KARTASHOV, K. M. OLESHKO, N. S. KUCHERYNA

The features of the clinical course of endometrial cancer were investigated considering genetic and pathological characteristics of the tumor. The presence of microsatellite instability is a common disorder in patients with endometrioid forms; its increase occurs in perimenopause. This can be used as a prognostic factor.

*Key words:* endometrial cancer, microsatellite instability, stage, age, histostructure, relapse-free survival.

Надійшла 06.03.2017