

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, М. А. ТЕПЛОВА, канд. мед. наук И. Н. КРУГОВАЯ,  
Ю. В. ХАРЧЕНКО, Н. Н. ЩИТ, Н. В. ФЕДОРЕНКО, Ю. А. МОЙСЕЕНКО

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

**Представлены результаты исследований молекулярно-биологических маркеров mt p53, Bcl2, Ki-67, VEGF, изучение которых дает ценную информацию о развитии рака эндометрия, агрессивности его течения и эффективности лекарственной терапии.**

*Ключевые слова:* рак эндометрия, молекулярно-биологические маркеры, апоптоз, пролиферация, ангиогенез.

В структуре злокачественных опухолей у женщин рак эндометрия (РЭ) занимает третье место, а темпы роста заболеваемости РЭ значительно выше, чем других онкопатологий репродуктивной системы. Около 81,5 тыс. женщин в странах Европейского Союза ежегодно заболевают РЭ, и эта тенденция сохраняется. В начале XXI в. в большинстве развитых стран мира заболеваемость женского населения РЭ вышла на первое место, как это ранее уже произошло в США. В Западной Европе РЭ занимает седьмое место среди причин смертности от злокачественных новообразований и составляет 1–2% от всех смертей вследствие раковых заболеваний [1]. По данным Национального канцер-реестра в Украине за 2016 г., заболеваемость РЭ составляет 28 случаев на 100 тыс. женского населения [2].

По сводным данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летней выживаемости при РЭ удастся добиться только у 67,7% больных, в то время как 22,4% пациенток погибают в этот срок наблюдения от прогрессирования опухолевого процесса. У 75% женщин болезнь диагностируется при вовлечении в патологический процесс только матки (I стадия), поскольку у большинства пациенток РЭ диагностируется на ранних стадиях болезни вследствие появления нерегулярных маточных кровотечений. Большинство случаев РЭ диагностируется в менопаузальном периоде, однако в 25% случаев встречается и в пременопаузе. Средний возраст больных РЭ — 60 лет, при этом 90% женщин заболевают в возрасте старше 50 лет [3].

На основании патогистологического, молекулярного профилей и клинического течения РЭ подразделяют на два типа. К первому относится высоко- и умереннодифференцированная (I — II) аденокарцинома (60–90%), как правило, эстрогензависимая, диагностируемая на ранних стадиях и характеризующаяся благоприятным течением. Продолжительное время РЭ протекает бессимптомно и, как правило, развивается на

фоне гиперэстрогении, а также целого комплекса сложных эндокринно-метаболических нарушений, в частности, патологии овуляторного процесса, нарушений углеводного и липидного обменов. Ко второму типу РЭ принадлежат гормонально независимая и низкодифференцированная (III) аденокарцинома, папиллярная и светлоклеточная аденокарцинома и карциносаркомы (злокачественные смешанные опухоли мюллерова протока) [4, 5].

В 1971 г. FIGO приняла классификацию, согласно которой стадии РЭ определялись на основании клинических признаков. Позже было показано, что у 38% больных с РЭ I клинической стадии во время операции обнаруживаются метастазы в лимфатических узлах, яичниках, маточных трубах, распространение по париетальной и висцеральной брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости. Пред- и послеоперационные гистологические диагнозы не совпадали в 27% случаев, степень дифференцировки — в 34%, стадия — в 51%.

По данным F. D. Cirisano et al. [6], увеличение стадии заболевания после определения ее при хирургическом вмешательстве у больных с I клинической стадией отмечено в 42, 31 и 17% случаев при серозном папиллярном раке, светлоклеточной карциноме и низкодифференцированной эндометриоидной карциноме соответственно ( $p < 0,05$ ). Увеличение стадии после определения ее при хирургическом вмешательстве у пациенток со II клинической стадией отмечено в 64% случаев СПР и в 45% — низкодифференцированной эндометриоидной карциномы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, определение стадии во время операции и гистологическое исследование полученного материала позволяют более точно установить стадию заболевания, что особенно важно в случае неэндометриоидных гистологических типов опухоли [7, 8].

Особенностями папиллярной серозной и светлоклеточной аденокарциномы являются агрессивное течение (второй тип эндометриоидных опухолей) и высокая частота метастазирования

(обладает схожими чертами с эпителиальным раком яичников). Данный тип опухоли характеризуется низкими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой. Общая 5-летняя выживаемость пациенток с редкими формами РЭ по стадиям все еще остается очень низкой, а это указывает на необходимость совершенствования лечения данного заболевания и проведения крупных рандомизированных исследований, которые позволят определить тактику ведения таких больных [7, 9].

Одной из наиболее важных задач современной онкогинекологии является установление признаков и свойств опухолей, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и выбирать адекватную терапию. Исследования последних лет свидетельствуют, что при РЭ существуют как морфологические, так и иммуногистохимические критерии, частью спектра которых является изучение пролиферативной активности клеток при гиперпластических процессах, атипичной гиперплазии и аденокарциномах, а также гормонозависимость, которая сопутствует прогрессированию этих процессов. Из-за частой сочетанной патологии в миометрии, потери гормональной зависимости эндометрия заставляют по-новому взглянуть на вопросы этиологии и патогенеза данных заболеваний, а также закономерности их развития с целью достоверной морфологической диагностики и определения оптимальной тактики лечения [10–12].

Оценить биологическую агрессивность первичной опухоли женской репродуктивной системы можно, изучая показатели ее пролиферативной активности, активности апоптоза, репаративной способности ДНК-клеток, состояние ряда основных регуляторных рецепторов, белков и систем. Для этого, используя методы современной иммуногистохимии, исследуются белки — регуляторы клеточного цикла, гены-супрессоры опухолей и их продукты, белки, регулирующие запрограммированную клеточную гибель, многочисленные факторы роста и их рецепторы, интерлейкины, цитокины и многие другие регуляторные системы клетки [13].

К настоящему времени в литературе сообщается о более чем 40 маркерах, активно изучаемых при эндометриоидной аденокарциноме тела матки. Многие из них достаточно значимые независимые прогностические и предсказательные факторы, а некоторые используются при выборе схем противоопухолевой терапии этого заболевания. В различных исследованиях изучались циклооксигеназы (COX-2, COX-1), муцины (MUC-1, MUC-2), рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), антиген Ki-67, онкобелок HER-2/neu. Зарубежные авторы активно изучают металлопротеиназы (ММР-2 и ММР-9), рецепторы простагландинов F2 и E, ароматазы, циклины D1 и P21 для определения их прогностической значимости и участия в канцерогенезе при РЭ [14, 15].

Современные данные иммуногистохимического изучения аденокарциномы эндометрия указывают на целый ряд факторов, влияющих на поведение опухоли. В большинстве исследований изучены и сопоставлены с гистологической формой и клиническими данными характеристики, отражающие лишь один из параметров, связанных с биологической агрессивностью новообразования, например только пролиферативная активность или состояние молекул адгезии, или активность некоторых ферментов, участвующих в деградации клеточного матрикса, и т. д. До настоящего времени количество работ, в которых был бы изучен широкий спектр маркеров, отражающих различные проявления биологической агрессивности опухоли, незначительно. Определена панель иммуногистохимических маркеров, характеризующих метаболизм аденокарциномы эндометрия (белки-ферменты, рецепторы гормонов, неогенез, апоптоз, пролиферативная активность, адгезивные молекулы и др.) [16, 17].

Одну из ведущих ролей в онкоморфологической диагностике придают изменению функции белка p53 и его влиянию на прогноз рака различного генеза. Белок p53 — это продукт гена-супрессора, регулирующего прохождение нормального клеточного цикла; при необходимости репарации ДНК он функционирует как супрессор пролиферации клеток. Основная функция гена p53 — регуляция процессов деления клетки и контроль стабильности генома. Белок p53 постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим. Мутации гена p53 ведут к сверхэкспрессии этого белка, который иммуногистохимическим путем выявляют с помощью анти-p53 антител. В онкогенезе мутации p53 играют определенную роль, их ассоциируют с агрессивностью заболевания и с устойчивостью к терапии, их часто обнаруживают в солидных опухолях человека [18].

По данным литературы, при РЭ сверхэкспрессию p53 определяют в 10 % случаев, при атипичной железистой гиперплазии этот белок выявляют реже. Считается, что нарушение функции p53 является важным фактором в патогенезе рака. Ряд исследователей показали влияние p53 на миграционную способность клеток. В эпителиальных клетках p53 способен к подавлению экспрессии E-кадгерина на их поверхности, что ведет к нарушению межклеточных контактов и повышению миграционной способности и инвазии раковых клеток. Регулируя активность гена VEGF, p53 может стимулировать рост и миграцию лимфатического эндотелия, индуцируя лимфангиогенез в опухоли и регионарных лимфоузлах, что способствует лимфогенному метастазированию [18].

Экспрессия mt p53 имеет важное значение для развития агрессивности рака и может быть прогностическим фактором. Мутантная форма белка p53 уже не выполняет своих функций, и деление клеток становится неуправляемым процессом. Считают, что мутации гена mt p53 могут как ини-

цировать канцерогенез или определять его начальные этапы, так и возникать в процессе роста опухоли, придавая ей новые агрессивные свойства. J. P. Geisler et al. [19] считают, что лишь стадия по FIGO и гиперэкспрессия белка mt p53 являются единственными независимыми прогностически значимыми факторами для недифференцированной карциномы эндометрия. М. К. Heatley [20] установил высокий индекс апоптоза всех редких опухолей эндометрия, которые относятся к новообразованиям высокого риска: 5-летняя выживаемость не превышает 58%, однако наибольшие показатели были лишь при недифференцированной карциноме.

Чаще всего для изучения пролиферативной активности опухоли исследуют белок Ki-67 — ядерный протеин, маркер пролиферативной активности, определяющийся во всех фазах клеточного цикла, кроме G0. Продукт реакции Ki-67 обнаружен в ядрах стромальных, железистых и эпителиальных клеток эндометрия, фибробластов и макрофагов. Максимальное накопление продукта реакции наблюдается при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия:  $88\% \pm 5,2$  — в паренхиме и  $47\% \pm 3,7$  — в строме эндометрия. Результаты оценки показателя экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при РЭ ( $p < 0,05$ ).

Между тем обнаружена взаимосвязь между высокой экспрессией Ki-67, низкой гистологической дифференцировкой опухоли и плохим клиническим прогнозом не только при РЭ, но и при других карциномах (рак яичника, легкого, мочевого пузыря).

По данным исследования [21], 5-летняя выживаемость больных РЭ I–II клинических стадий с индексом Ki-67  $< 50\%$  составляет 72,0%, в то время как у больных с индексом Ki-67  $> 50\%$  этот показатель составляет 40,5%. При этом частота рецидивов в группе с индексом пролиферации  $> 50\%$  была достоверно выше. По мнению авторов, применение иммуногистохимических маркеров возможно при планировании органосохраняющего лечения больных РЭ репродуктивного возраста.

Вместе с mt p53 и Ki-67 наиболее последовательно в апоптозе изучается роль гена Bcl-2. Считается, что гиперэкспрессия Bcl-2 приводит к неопластическому процессу, в то же время показано, что низкий уровень этого белка коррелирует с плохим прогнозом при раке молочной железы и лейомиосаркомах матки, а его гиперэкспрессия является благоприятным прогностическим признаком при раке яичников. Существует также мнение, что экспрессия Bcl-2 не всегда блокирует апоптоз. Вероятно, в разных типах опухолей проявляется разная роль Bcl-2.

Значительный интерес представляет изучение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Он является главным фактором, который индуцирует образование новых сосудов в опухоли. Экспрессия его в злокачественных новообразованиях сочетается с усилением метастатической активности и уменьшением безрецидивного периода [22].

В последние годы усилия морфологов и онкологов направлены на выявление дополнительных прогностических признаков, которые позволяют выяснить причины различного поведения опухолей при одинаковых клинической стадии и степени дифференцировки. Благодаря успехам современной иммуногистохимии становятся более понятными новые ключевые этапы канцерогенеза и параметры опухолевых клеток, влияющие на течение болезни и ответ на терапию. Однако в литературе отсутствуют систематизированные данные относительно изучения молекулярно-биологических маркеров у больных с распространенным РЭ, с редкими формами болезни и рецидивами заболевания. Поскольку маркеры пролиферации и апоптоза имеют непосредственное отношение к химочувствительности злокачественных опухолей, результаты исследований могут быть использованы при выборе оптимальных схем лечения и оценке прогноза РЭ на разных клинических стадиях заболевания.

Таким образом, прогноз РЭ и определение чувствительности опухоли к проводимой лекарственной терапии являются актуальной проблемой в онкогинекологии, которые требуют дальнейшего изучения.

#### Список литературы

1. The writing committee on behalf of the ASTEC study group // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 125–136.
2. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби; уклад.: З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України.— К., 2016.— № 18.— 123 с.
3. FIGO committee on Gynaecologic Oncology // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 2009.— Vol. 105.— P. 103–104.
4. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women / A. Lukanova, E. Lundin, A. Micheli [et al.] // *Int. J. Cancer*.— 2004.— Vol. 108.— P. 425–432.
5. Взаимосвязь апоптоза и неопластического процесса с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия / Н. В. Бочкарева, И. В. Кондакова, Л. А. Коломиец [и др.] // *Рос. онкологический журн.*— 2008.— № 1.— С. 18–23.
6. *Cirisano F. D. Endometrial carcinoma. Current therapy in Obstetrics and Gynecology* / F. D. Cirisano, A. Berchuck.— 5<sup>th</sup> ed.— WB Saunders Co, 2000.— Vol. 375.— P. 120–136.
7. *Ульрих Е. А. Редкие формы рака тела матки* / Е. А. Ульрих, Э. Л. Нейштадт // *Практ. онкология*.— 2004.— Т. 5, № 1.— С. 68–76.
8. Клинические особенности редких форм рака тела

- матки / Е. А. Брузгин, В. В. Титова, И. И. Ушаков [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2009.— Т. 20, № 2.— С. 61.
9. *Лактионов К. П.* Современные представления о терапии редких форм рака тела матки / К. П. Лактионов, Г. М. Абдуллаева, О. А. Анурова. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2009.— Т. 20, № 4.— С. 40–47.
  10. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова, Н. Г. Крицкая, Н. В. Бочкарева.— Томск: НТЛ, 2003.— 116 с.
  11. *Ашрафян Л. А.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев.— М.: Димитрейд График Групп, 2007.— 216 с.
  12. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin / Z. Yurkovetsky, S. Ta'asan, S. Skates [et al.] // Gynecol. Oncol.— 2007.— Vol. 107, № 1.— P. 58–65.
  13. *Михановский А. А.* Современные аспекты диагностики и лечения рака яичников / А. А. Михановский, О. В. Слободянюк // Міжнарод. мед. журн.— 2012.— Т. 18, № 2.— С. 85–89.
  14. *Пожариский К. М.* Иммуногистохимический профиль эндометриоидной аденокарциномы тела матки: ЕЯ, РЯ, НЕЯ-2, Ki67 и их прогностическое значение / К. М. Пожариский, Е. А. Самсонова, В. П. Тен // Архив патологии.— 2005.— № 2.— С. 13–17.
  15. Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров в железисто-фиброзных полипах эндометрия у женщин пожилого и старческого возраста / Л. В. Адамян, О. В. Зайратьянц, М. М. Сонова [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2015.— № 11.— С. 15–22.
  16. *Чингисова Ж. К.* Факторы прогноза опухоли эндометрия / Ж. К. Чингисова // Вестн. Казахского Национального медицинского университета.— 2009.— № 2.— С. 96–98.
  17. *Арзыкулов Ж. А.* Значение иммуногистохимических маркеров при раке эндометрия / Ж. А. Арзыкулов, Ж. К. Чингисова, З. В. Тахаев // Онкология и радиология Казахстана.— 2010.— № 1.— С. 95–98.
  18. Биомолекулярные маркеры как факторы прогноза рака яичников III–IV стадии / А. А. Михановский, Ю. В. Харченко, И. Н. Круговая [и др.] // Междунар. мед. журн.— 2016.— Т. 22, № 3 (87)— С. 55–58.
  19. *Geisler J. P.* p53 expression as a prognostic indication of 5 year survival in endometrial cancer / J. P. Geisler, H. E. Geisler, M. C. Willmann // Gynecol. Oncol.— 1999.— Vol. 74 (3)— P. 468–471.
  20. *Heatley M. K.* A high apoptotic index occurs in subtypes of endometrial adenocarcinoma associated with a poor prognosis / M. K. Heatley // Pathology.— 1997.— Vol. 29 (3)— P. 272–275.
  21. *Воробьева Л. И.* Факторы прогноза и особенности рецидивирования начального рака эндометрия / Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, М. П. Безнасенко // Онкология.— 2007.— Т. 9, № 3.— С. 198–200.
  22. Прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров в опухоли больных раком яичников III–IV стадии / А. А. Михановский, И. И. Яковцова, Ю. В. Харченко [и др.] // Междунар. мед. журн.— 2017.— Т. 23, № 3 (91)— С. 54–58.

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ РАКУ ЕНДОМЕТРІЇ

О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, М. А. ТЕПЛОВА, І. М. КРУГОВА, Ю. В. ХАРЧЕНКО,  
Н. М. ЩИТ, Н. В. ФЕДОРЕНКО, Ю. А. МОІСЕЄНКО

**Подано результати досліджень молекулярно-біологічних маркерів mt p53, Bcl2, Ki-67, VEGF, вивчення яких дає цінну інформацію про розвиток раку ендометрію, агресивність його перебігу та ефективність лікарської терапії.**

*Ключові слова:* рак ендометрію, молекулярно-біологічні маркери, апоптоз, проліферація, ангиогенез.

### IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS OF ENDOMETRIAL CANCER PROGNOSIS

О. А. MIKHANOVSKIY, M. A. TEPLOVA, I. M. KRUGOVA, Yu. V. KHARCHENKO,  
N. M. SHCHYT, N. V. FEDORENKO, Yu. A. MOISEIENKO

**The results of investigation of molecular-biological markers mt p53, Bcl2, Ki-67, VEGF are presented. Their investigation gives a valuable information about development of endometrial cancer, aggressiveness of its course and therapy efficiency.**

*Key words:* endometrial cancer, molecular-biological markers, apoptosis, proliferation, angiogenesis.

Поступила 30.03.2018