

©М.А. Карташова

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА И МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНА ESR КАК КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Харковский национальный медицинский университет

МИКРОСАТЕЛІТНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ ГЕНОМУ ТА МЕТИЛУВАННЯ ГЕНУ ESR ЯК КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ОРГАНОЗБЕРЕЖУЮЧИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З АТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРИЯ. Оцінюючи ефективність використання органозберігаючих методів лікування атипичної гіперплазії ендометрія, встановлено, що частота рецидивів і прогресій захворювання вище у хворих, що мають мікросателітну нестабільність геному (MSI) і метилування гену ESR.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА И МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНА ESR КАК КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ. Оценивая эффективность использования органосохраняющих методов лечения атипичской гиперплазии эндометрия, установлено, что частота рецидивов и прогрессий заболевания выше у больных, имеющих микросателлитную нестабильность генома (MSI) и метилирование гена ESR.

MICROSATELLITE INSTABILITY OF GENOME AND METHYLATION OF GENE ESR AS CRITERIA OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF THE ORGANS PRESERVING METHODS OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA. Estimating efficiency of the using of organs preserving methods of treatment of atypical endometrial hyperplasia, it was settled that frequency of relapses and progressions of disease higher in patients, who have microsatellite instability (MSI) and methylation of gene ESR

Ключові слова : атипична гіперплазія ендометрія, мікросателітну нестабільність геному (MSI), лікування.

Ключевые слова: атипичская гиперплазия эндометрия, микросателлитная нестабильность, ген ESR, лечение.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, microsatellite instability (MSI), gene ESR, treatment.

ВСТУП. Гиперпластические процессы эндометрия без атипии являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипичская гиперплазия эндометрия (АГЭ) прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение, а степень гормонального влияния дискутируется [4, 6].

Пролиферативная активность эндометрия регулируется взаимодействием гормональных и негормональных факторов. Исследования последних лет показывают, что в развитии гиперплазии эндометрия (ГЭ) большое значение имеет состояние рецепторного аппарата эндометрия и генов его регулирующих, в частности гена рецепторов эстрогена (ESR) [1, 9]. Гиперпролиферация эндометрия, особенно изначально связанная с генетическими отклонениями, в частности с метилированием гена ESR, имеет склонность к длительному, рецидивирующему течению, что способствует возникновению генетических нарушений в клетках эндометрия. Большинство таких генетических отклонений в генотипе клеток восстанавливается за счет генов репарации ДНК или подвергается апоптозу [3, 8]. Однако в 3-11% случаев у больных с ГЭ без атипии возникает микросателлитная нестабильность генома (MSI) [3]. Это значит, что мутантными могут быть гены репарации ДНК – MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS1 и PMS2 [3, 10]. В таких ситуациях в клетках эндометрия происходит накопление генетических нарушений, что способствует развитию АГЭ и в дальнейшем карциномы эндометрия [7, 8]. Однако,

эти данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Не изучен и вопрос о влиянии метилирования гена ESR и MSI на эффективность лечения гиперпролиферативных процессов эндометрия.

Цель исследования – изучить частоту рецидивов и прогрессий ГЭ у больных, получивших органосохраняющие методы лечения в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 83 больных с ГЭ без атипии в возрасте от 32 до 67 лет, средний возраст составил $50,2 \pm 4,5$ года. Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически после диагностического выскабливания и/или гистероскопии с прицельной биопсией. Гистологическое исследование тканей проводилось в соответствии со стандартной методикой.

У всех больных в ткани методом полимеразно-цепной реакции было изучено наличие MSI и метилирование гена ESR. После выделения ДНК из ткани (гиперплазированный эндометрий) фенольным методом определяли метилирование промоторной области гена ESR, для чего ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Наличие MSI генома определяли с использованием маркеров BAT 25 и BAT 26 [10]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО. Контрольную группу составили больные, не имеющие нарушений MSI и метилирования гена ESR

Методы лечения включали разные виды гормонотерапии (75 больных) и абляцию эндометрия ме-

тодом електрокоагуляції (8 больних). Абляція ендометрія проведена у 8 больних с методом електрокоагуляції. Гормонотерапія проведена по схемі згідно протоколу МОЗ України №676 от 31.12.2004 г. Ефективність лікування оцінювали по частоті рецидивів і прогресій захворювання. Отримані в результаті дослідження дані оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики с використанням критерію критерію чі.

РЕЗУЛЬТАТИ ІССЛЕДОВАНИЙ І ІХ ОБСУЖДЕНИЕ. Даніе о частоті рецидивів і прогресій захворювання у больних с ГЭ с атипією, отримавших органосохраняющие методи лікування, в залежності от вікста, наявності MSI і метилювання гена ESR представлени в таблиці. Як видно из представлених даних, в репродуктивному віксті системна гормонотерапія гестагенами оказалась ефективної в контрольній групі больних, несмотря на наявність атипії в гіперплазованому ендометрії. Во всіх інших групах пацієнтів ефективність застосування гестагенів системно різко знизилась или отсутствовала. Абляція ендометрія також оказалась високоефективним методом лікування в случает отсутствия у пацієнтів аналізуваних генетических порушень.

У пацієнтів в перименопаузі частота рецидивів була вище, що дозволяє достовірніше говорити об ефективності застосування методів лікування. Так ефективність застосування системної гормонотерапії в цілому знизилась, в порівнянні с репродуктивним вікстом, но частота рецидивів чітко кор-

релировала с наличием генетического нарушения и ее вида. Применение абляции эндометрия оказалась эффективным методом лечения у пациентов контрольной группы и имеющих нарушение экспрессии гена ESR. В случае наличия микросателлитной нестабильности генома или ее сочетания с метилированием гена ESR даже деструкция эндометрия не является эффективным в связи с высокой частотой рецидивирования и прогрессии АГЭ (частота рецидивов 66,6% и 50,00% соответственно). Однако все полученные результаты в репродуктивном возрасте и перименопаузе определялись в виде тенденции из-за небольшого количества пациентов.

Анализ частоты возникновения рецидивов в менопаузе показывает, что при использовании системной гормонотерапии у больных с АГЭ эффект может быть достигнут только при отсутствии генетических нарушений (33,3% случаев рецидива). Применение абляции эндометрия так же сопровождается высокой частотой рецидивирования заболевания.

Таким образом, суммируя эффективность использования органосохраняющих методов лечения нами установлено, что частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с АГЭ достоверно коррелирует с наличием MSI и метилирования гена ESR. Вид лечения также коррелирует с частотой рецидивов и прогрессий заболевания. В частности у пациентов контрольной группы рецидивы и прогрессия заболевания отмечены только в случае использования гормонотерапии гестагенами, применение же абляции эндометрия в нашем ис-

Таблица 1. Частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с гиперплазией эндометрия с атипией, получивших органосохраняющие методы лечения, в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR

Возрастной период	Вид лечения	Частота рецидивов и прогрессий, абс/%			
		Контрольная группа больных, n=20	Больные с наличием MSI, n=15	Больные с метилированием гена ESR, n=22	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR, n=10
Репродуктивный	Гестагены системно	n=5	1 50,0 n=2	2 50,0 n=4	1 100,0 n=1
	Абляция эндометрия	n=3	1 100,0 n=1	-	-
Перимено-пауза	Гестагены системно	2 33,3±19,2 n=6	4 57,1±18,7 n=7	5 62,5±17,1 n=8	3 75,0±21,7 n=4
	Абляция эндометрия	n=3	2 66,6±27,3 n=3	n=1	1 50,0 n=2
Менопауза	Гестагены системно	1 33,3 n=3	1 100,0 n=1	2 100,0 n=2	1 100,0 n=1
	Абляция эндометрия	-	1 100,0 n=1	n=1	1 100,0 n=1
Всего	Гестагены системно	3 21,4±10,9 n=14	6 60,0±15,5** n=10	9 64,3±12,8** n=14	5 83,3±15,3** n=6
	Абляция эндометрия	n=6	4 50,0±17,7 n=8	3 37,5±17,2 n=8	3 75,0±21,7 n=4

Примечание: ** p<0,01 - различие статистически достоверно по критерию χ² по сравнению с контролем

следовании не сопровождалось рецидивированием гиперплазии эндометрия с атипией. В случае наличия микросателлитной нестабильности генома рецидивы возникали более чем в половине случаев и мало зависели от вида лечения – гормонотерапии или абляции эндометрия. В то же время у пациентов с нарушением экспрессии гена ESR эффективность использования органосохраняющих методов лечения достоверно зависела от вида терапии: применение абляции эндометрия сопровождалось меньшим количеством рецидивов в сравнении с гормонотерапией гестагенами. В случае сочетания фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR у больных с АГЭ использование органосохраняющих методов лечения не является обоснованным, поскольку, независимо от вида терапии, сопровождается рецидивами и прогрессией гиперплазии эндометрия у трех больных из четырех. Эти данные указывают на необходимость использования у больных с микросателлитной нестабильностью генома, нарушением экспрессии гена ESR и особенно в случае их сочетания более радикальных методов лечения с целью повышения эффективности лечения атипичской гиперплазии и профилактики рака эндометрия. При настоятельной необходимости выполнения органосохраняю-

щего лечения у пациентов с данными генетическими нарушениями, необходим не только выбор адекватного метода, но и возможность для тщательного мониторинга в последующем.

ВЫВОДЫ 1. У больных с АГЭ, не имеющих MSI и метилирования гена ESR, наименьшее количество рецидивов наблюдается при использовании гестагенов системно и абляции эндометрия.

2. При наличии MSI или нарушения функции гена ESR у больных с АГЭ из органосохраняющих методов лечения целесообразно использовать только абляцию эндометрия.

3. В случае сочетания фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR у больных с АГЭ использование органосохраняющих методов лечения не является обоснованным, поскольку, независимо от вида терапии, сопровождается рецидивами и прогрессией заболевания у трех больных из четырех.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития атипичской гиперплазии эндометрия, позволит обосновать целесообразность дифференцированного подхода к лечению, а также повысит его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия: Дисс. д-ра мед. наук. – Томск, 2007. – С 40.
2. Жук С.И., Каминский В.В., Какюк В.Г. и соавт. Сравнительный анализ эффективности лечения эндометриальных гиперплазий на основе данных доплерометрической оценки маточной гемодинамики // Здоровье женщины – 2004. – Т. 17, №1. – С. 58 – 60.
3. Казубская Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований.: Дисс. д-ра мед. наук. – Москва, 2010. – С.36.
4. Мельник М.М., Воробйова Л.І., Неспрядько С.В., Пустоваров С.Ю. Клініко-морфологічне значення визначення імуногістохімічних маркерів при передпухлинних процесах та раку ендометрія // Здоровье женщины – 2011. – Т.59, №3. – С. 213 – 218.
5. Татарчук Т.Ф., Булака Е.В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия// Здоровье женщины – 2003. – Т.16, №4. – С. 107 – 114.

6. Kwon JS, Elit L, Saskin R et al. Secondary cancer prevention during followup for endometrial cancer // *Obstet Gynecol* . –2009. – № 113. – P. 790-795.

7. Llobet D., Pallares J., Yeramian A., Santacana M. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints// *J.Clin. Pathol* . –2009. – V.62. – P.777-785.

8. Lee Moffitt H. The Molecular Biology of Endometrial Cancers and Implications: Genetic Alterations of Type 1 Endometrial Cancers // *Cancer Control*. – 2009. – V. 16, № 1. – P. 8-13. Nieminen T.T., Gylling A., Wael M. et al. Molecular Analysis of Endometrial Tumorigenesis: Importance of Complex Hyperplasia Regardless of Atypia // *Clinical Cancer*. – 2009. – V. 15 – P. 57-62.

9. De Letuw W.J., Dierssen J., Vasen H.F., et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. // *J. Pathol*. – 2007. – V. 192, № 3. – P. 328-335.

Отримано 15.02.13