

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП



С.М. Карташов, Е.М. Олешко,
Р.И. Мусаев

Адрес:

Карташов Сергей Михайлович
61176, Харьков, ул. Корчагинцев, 58
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Тел.: (057) 311-80-76, (099) 678-38-90
E-mail: ksm-63@mail.ru

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, возраст, выживаемость.

У 342 больных раком эндометрия (РЭ) I–IV стадии в возрасте 30–80 лет в опухолевой ткани и сыворотке крови путем полимеразной цепной реакции было изучено наличие микросателлитной нестабильности (МСН). Полученные нами данные указывают на четкую связь между наличием МСН как в опухоли, так и в сыворотке крови, и возрастом больных РЭ. Наиболее часто МСН в опухоли больных РЭ отмечают в возрастном диапазоне 41–60 лет. Трехлетняя безрецидивная выживаемость зависит от возраста и наличия МСН. Частота рецидивов повышается с возрастом больных и наличием микросателлитных нарушений.

ВВЕДЕНИЕ

При раке эндометрия (РЭ) прогноз и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания и результатов патоморфологического исследования, позволяющих индивидуализировать лечение. Факторами неблагоприятного прогноза, достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных РЭ, являются стадия, глубина инвазии миометрия, степень дифференцирования и размер опухоли, наличие лимфогенных метастазов, опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости [1, 4]. Достижения генетики и молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы и прогрессии РЭ.

Данные литературы указывают, что с возрастом у человека увеличивается количество генетических нарушений. Кроме того, возраст оказывает влияние не только на возникновение, но и течение многих заболеваний, в том числе и онкологических [6]. Одним из геномных нарушений, выявляемых при карциноме эндометрия, являются изменения в повторяющихся последовательностях дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), так называемых микросателлитах, — феномен микросателлитной нестабильности (МСН) — дефект репарации неспаренных оснований ДНК [5]. Эти нарушения отражают различные повреждения в генах-супрессорах опухолей: *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* [2, 7, 9].

Таким образом, изучение МСН позволит уточнить молекулярные (генетические) особенности и течение РЭ.

Цель исследования — оценить частоту МСН и безрецидивную выживаемость у больных РЭ разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинические наблюдения включено 342 больных РЭ I–IV стадии (T1a–3bN0–1M0–1). У 275 из них выявлен эндометриоидный рак и у 67 — неэндометриоидная форма РЭ. Возраст пациенток колебался от 30 до 80 лет. Диагноз верифицирован патоморфологически. У всех больных в ткани опухоли и сыворотке крови изучено наличие МСН методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров для микросателлитной последовательности (BAT-25 и BAT-26) [3, 8]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» Харьковской медицинской академии последипломного образования. Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом возрастного фактора выявлено следующее (табл. 1): частота МСН+ опухолей имеет четкую закономерность — повышается в перименопаузальный период, составляя в возрасте 41–50 лет 55,1% и в 51–60 лет — 57,1% случаев, и снижается в возрастных периодах 61–70 и 71–80 лет, то есть в постменопаузу.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста и наличия МСН

Возраст	МСН+ опухольная ткань, n (%)	МСН+ сывоворотка крови, n (%)
30–40 (n=23)	3 (13,0±7,0)*2,3	-
41–50 (n=69)	38 (55,1±6,0)*1,4,5	11 (15,9±4,4)*4,5
51–60 (n=91)	52 (57,1±5,2)*1,4,5	19 (20,9±4,3)*4,5
61–70 (n=102)	16 (15,7±3,6)*2,3	5 (4,9±2,1)*2,3
71–80 (n=57)	6 (10,5±4,1)*2,3	2 (3,5±2,4)*2,3

*p<0,01 различия статистически достоверны между группами.

Пиковый возраст, при котором выявлена МСН в сыворотке крови, составляет 51–60 лет. По мере дальнейшего старения женщины частота МСН снижается. Полученные нами данные указывают на четкую связь между наличием МСН как в опухоли, так и в сыворотке крови, и возрастом больных РЭ. На выявленную закономерность, вероятно, оказывает влияние и изменяющийся с возрастом гормональный статус женщины. Достоверное увеличение количества микросателлитных нарушений происходит в период перименопаузы. Именно в этом возрасте наиболее часто отмечают гиперпролиферативные процессы в эндометрии, служащие фоном в развитии высоко- и умеренно дифференцированных форм РЭ. Более низкая частота МСН у женщин в молодом возрасте обусловлена, с нашей точки зрения, теми же факторами, то есть меньшим количеством гормональных, метаболических нарушений и гиперплазий эндометрия. У женщин в постменопаузу МСН выявляют редко, хотя в целом количество генетических нарушений с возрастом увеличивается. Полученные нами данные указывают на возможную связь между возрастными, гормональными нарушениями, гиперпластическими процессами и РЭ, поскольку в постменопаузу карцинома часто развивается из атрофического эндометрия.

Нами проанализирована 3-летняя безрецидивная выживаемость больных РЭ в зависимости от возраста женщин и наличия МСН (табл. 2).

Согласно полученным данным результаты лечения больных РЭ 30–40 лет были лучшими, и ни в одном из анализируемых нами случаев не выявлено рецидива заболевания. На отсутствие рецидивов оказало влияние и небольшое количество наблюдений у пациенток данной возрастной группы, что в целом не позволяет говорить о влиянии МСН фенотипа опухоли на результаты лечения больных РЭ данной возрастной категории.

В возрастном диапазоне 41–50 лет РЭ диагностируют достаточно часто и, соответственно, количество наблюде-

ний было больше. Результаты лечения пациенток данной группы имели связь с микросателлитными нарушениями. Так, рецидивы заболевания выявлены нами только у пациенток, имеющих исследуемые нарушения генотипа, и не были отмечены у больных с МСН отрицательным фенотипом опухоли. Следует подчеркнуть, что различия в результатах лечения статистически достоверны (80,8±5,5% и 100,0% соответственно; p<0,01).

Таблица 2. Частота 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от возраста больных РЭ

Возраст	МСН+ опухольная ткань	МСН– опухольная ткань (группа сравнения)
30–40 (n=23)	3 100% (n=3)	20 100% (n=20)
41–50 (n=69)	33 86,8±5,5%*4,5 (n=38)	31 100% (n=31)
51–60 (n=91)	42 80,8±5,5%*3 (n=52)	37 94,9±3,5%*5*3 (n=39)
61–70 (n=102)	9 56,3±12,4%*2*4 (n=16)	74 86,0±3,7%*5*4 (n=86)
71–80 (n=57)	3 50,0±20,4%*2 (n=6)	38 74,5±6,1%*3,4 (n=51)
Всего n=342	90 78,3±3,8%*6 (n=115)	200 88,1±2,1%*6 (n=227)

*p<0,01, *p<0,01 различия статистически достоверны между группами.

Группа больных в возрасте 51–60 лет была одна из наиболее многочисленных, что повышало вероятность достоверности полученных результатов. Как видно из приведенных данных, безрецидивная выживаемость достоверно зависела от МСН фенотипа опухоли и была выше среди пациенток, не имеющих микросателлитных нарушений (94,9±3,5% и 80,8±5,5% соответственно; p<0,01).

Пик заболеваемости РЭ приходится на возрастную промежуток 61–70 лет. В нашем исследовании эта группа была наиболее многочисленной, а результаты лечения зависели от МСН фенотипа опухоли. В частности, наличие у больных микросателлитных нарушений сопровождалось достоверным снижением 3-летней безрецидивной выживаемости (56,3±12,4%) в сравнении с больными, не имеющими аналогичных нарушений генотипа (86,0±3,7%).

Наиболее старшую возрастную группу больных карциномой эндометрия в нашем исследовании составили пациентки в возрасте 71–80 лет. Следует отметить, что количество таких больных более чем в 2 раза превышало количество пациенток в возрастной категории 31–40 лет. Выживаемость у больных старших возрастных групп также зависела от наличия

исследуемых нарушений генов репарации ДНК. По нашим данным, 3-летняя безрецидивная выживаемость была в 1,5 раза выше в группе пациенток, не имеющих микросателлитных нарушений (74,5±6,1% в сравнении с 50,0±20,4%; p=0,168).

Анализируя показатели выживаемости в целом, независимо от возраста больных, а только с учетом наличия МСН, следует отметить, что в течение 3-летнего периода наблюдения частота рецидивов была достоверно выше у пациенток, имеющих МСН+ фенотип опухоли.

Таким образом, проведенный нами анализ 3-летней безрецидивной выживаемости больных РЭ в зависимости от возраста женщин и наличия МСН показал связь с анализируемыми критериями. Полученные данные указывают на лучшие показатели выживаемости у более молодых пациенток. С увеличением возраста больных РЭ частота рецидивов повышалась, причем такую тенденцию наблюдали независимо от наличия микросателлитных нарушений. В то же время основной нашей задачей было изучение влияния МСН фенотипа опухоли на результаты лечения. Нами установлено, что только у молодых пациенток (31–40 лет) не отмечено влияния МСН на выживаемость. Эта особенность может быть обусловлена как небольшим количеством наблюдений, так и особенностями течения РЭ у пациенток, имеющих нарушения генов репарации ДНК. Вероятно, в молодом возрасте другие генетические факторы, также влияющие на репарацию ДНК, более выражены и позволяют компенсировать наличие у пациентки микросателлитных нарушений. После 40 лет выживаемость больных имеет достоверную зависимость от МСН фенотипа опухоли. В частности, наличие у пациентки данного типа генетических нарушений сопровождается ухудшением результатов лечения. Причем следует отметить, что в возрастных промежуток 41–50 и 51–60 лет частота рецидивов у больных с микросателлитными нарушениями была выше в 1,2 раза, а в категориях 61–70 и 71–80 лет — в 1,5 раза. То есть, с увеличением возраста пациенток влияние МСН на выживаемость возрастает. Это может быть связано как со снижением компенсаторных возможностей организма, так и развитием других генетических нарушений, влияющих на репарацию ДНК и в конечном счете на выживаемость больных.

Выводы

Микросателлитные нарушения в опухоли больных РЭ наиболее часто выявляют в возрастной период 41–60 лет.

Наличие у пациенток старше 40 лет МСН+ фенотипа опухоли сопровождается ухудшением результатов лечения.

МСН статус опухоли больных РЭ можно использовать как дополнительный фактор прогноза течения заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Налбандян А.В., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. (2006) Отдаленные результаты лечения больных раком тела матки с метастазами в регионарных лимфоузлах. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 17(4): 38–41.
2. Abbaszadegan M.R., H. Asadzadeh Aghdayi, Rastin F. et. al. (2009) Microsatellite Instability in Young

- Women with Endometrioid type Endometrial Cancer. Iranian J. Publ. Health, 38(3): 24–30.
3. Bilbao C., Ramirez R., Rodriguez G. et al. (2010) Double strand break repair components are frequent targets of microsatellite instability in endometrial cancer. Eur. J. Cancer Prev., 46(15): 2821–27.
 4. Bischoff J., Ignatov A., Semczuk A. et al. (2012) hMLH1 promoter hypermethylation and MSI status in human endometrial carcinomas with and without metastases. Clin. Exp. Metastasis, 29(8): 889–900.
 5. Grady W.M. (2004) Genomic instability and colon cancer. Cancer and metastasis reviews, 23(1–2): 11–27.
 6. Shia J., Black D., Hummer A.J. et. al. (2008) Routinely assessed morphological features correlate

- with microsatellite instability status in endometrial cancer. Human Pathology, 39(1): 116–125.
7. Soliman P.T., Lu K. (2007) Endometrial cancer associated with defective DNA mismatch repair. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 34(4):701–715.
 8. Steinbakk A., Malpica A. Siewa A. et al. (2011) High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases. Cell. Oncol. (Dordr.), 34(5): 457–465.
 9. Zaubner N.P., Denehy T.R., Taylor R.R. et al. (2010) Microsatellite instability and DNA methylation of endometrial tumors and clinical features in young women compared with older women. Int. J. Gynecol. Cancer, 20(9): 1549–56.

Результати лікування і мікросателітна нестабільність у хворих на рак ендометрія різних вікових груп

С.М. Карташов, К.М. Олешко, Р.І. Мусаєв

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. У 342 хворих на рак ендометрія (РЕ) I–IV стадії віком 30–80 років у пухлинній тканині та сироватці крові шляхом полімеразної ланцюгової реакції було вивчено наявність мікросателітної нестабільності (МСН). Отримані нами дані вказують на чіткий зв'язок між наявністю МСН як у пухлині, так і сироватці крові, та віком хворих на РЕ. Найчастіше МСН у пухлині хворих на РЕ зустрічається у віковому діапазоні 41–60 років. Трирічна безрецидивна виживаність залежить від віку та наявності МСН. Частота рецидивів підвищується з віком хворих і наявністю мікросателітних порушень.

Ключові слова: рак ендометрія, мікросателітна нестабільність, вік, виживаність.

Treatment results and microsatellite instability in endometrial cancer patients of different age groups

S.M. Kartashov, E.M. Oleshko, R.I. Musayev

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. In 342 patients aged 30–80 with stage I–IV endometrial cancer (EC) occurrence of microsatellite instability (MSI) in tumour tissue and blood serum was researched by means of the polymerase chain reaction method. The data obtained provide evidence of the distinct correlation between the MSI occurrence both in tumour and blood serum and the age of EC patients. MSI occurrence in tumours of EC patients is most frequent for the age period from 41 to 60. The 3-year progression-free survival is dependent on age and MSI occurrence. The recurrence rate increases proportionally to the age of patients and occurrence of microsatellite disorders.

Key words: endometrial cancer, microsatellite instability, age, survival.