

# ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО ФЕНОТИПА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

**Р.Р. Ажигова<sup>1</sup>, О.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Д.Н. Кушлинский<sup>3</sup>, Е.К. Дворова<sup>2</sup>,  
Д.Э. Галдава<sup>2</sup>, О.И. Костылева<sup>2</sup>, Е.С. Герштейн<sup>2</sup>, И.В. Терешкина<sup>2</sup>,  
К.П. Лактионов<sup>2</sup>, Л.В. Адамян<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России

*Представлены данные изучения рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР), эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) в опухолях эндометрия у 125 больных. РЭФР выявлены в 40% опухолей. Наиболее часто выявляли РЭФР-РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухоли (48,8%) и реже РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> (30,4%). Частота выявления РЭФР в опухоли более информативна, чем его уровень у больных раком эндометрия, и снижалась при неблагоприятных клинических и морфологических признаках заболевания. Обсуждается связь экспрессии РЭФР, РЭ и РП с прогнозом рака эндометрия.*

**Ключевые слова:** рак эндометрия, РЭФР, РЭ, РП, прогноз.

## FEATURES OF RECEPTOR PHENOTYPE IN ENDOMETRIAL CANCER

**R.R. Azhigova<sup>1</sup>, O.V. Kuznetsova<sup>1</sup>, D.N. Kushlinskiy<sup>3</sup>, E.K. Dvorova<sup>2</sup>, D.E. Galdava<sup>2</sup>,  
O.I. Kostyleva<sup>2</sup>, E.S. Gershtein<sup>2</sup>, I.V. Tereshkina<sup>2</sup>, K.P. Laktionov<sup>2</sup>, L.V. Adamyan<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

<sup>3</sup> Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology»  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation

*The data of the study of epidermal growth factor receptor (EGFR), estrogen (ER), progesterone (PR) in endometrial tumors in 125 patients. EGFR detected in 40% of tumors. The most frequently detected EGFR-RE<sup>+</sup>RP<sup>+</sup> tumors (48.8%) and less likely to EGFR<sup>+</sup>RE<sup>+</sup>RP<sup>+</sup> (30.4%). The incidence of EGFR in the tumor is more informative than its level in patients with endometrial cancer and decreased in adverse clinical and morphological signs of the disease.*

**Key words:** endometrial cancer, EGFR, ER, PR, prognosis.

В мире ежегодно число вновь выявленных больных раком тела матки (188 800) больше числа умерших. О высоком риске развития рецидива заболевания указывают низкая степень дифференцировки опухоли, инвазия опухоли в миометрий, наличие метастазов в придатках или тазовых органах, распространение опухоли за пределы дна тела матки, а также наличие опухолевых эмболов в просвете лимфатических сосудов [19].

Этиология рака эндометрия, как и большинства опухолей, неизвестна, патогенез изучен не до конца. Вместе с тем рак тела матки считают гормонозависимой опухолью [2, 18, 19], а по частоте в России эта

патология входит в число лидеров среди опухолей женской репродуктивной системы [1]. Прогноз относительно благоприятный, в большинстве случаев заболевание диагностируют в I–II стадиях, показатели 5-летней выживаемости при локализованном, местнораспространенном и метастатическом раке составляют 96, 65 и 26% соответственно [14]. Однако, несмотря на то что рак эндометрия обычно диагностируют на ранних стадиях, в США, например, смертность от него превышает смертность от рака шейки матки [4].

В настоящее время активно изучают в опухолях эндометрия молекулярно-биологические

маркеры, которые характеризуют их «биологическое» поведение, лекарственную и гормональную чувствительность, способность к инвазии и метастазированию [5]. Особое внимание уделяют так называемому рецепторному фенотипу рака эндометрия, а именно анализу рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР), эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) в опухолях [2, 7]. Известно, что начальным этапом механизма действия многих цитокинов является их связывание со специфическим рецептором-белком нормальной и опухоль-трансформированной клетки. Недостаточная экспрессия рецепторов, нарушение их структуры и функции приводят к резистентности опухолевых клеток к митоген активированной активности лигандов, а стало быть, и неэффективности проводимых методов лекарственной терапии [3]. Все это также отражается на прогнозе заболеваний, в том числе и онкологических.

Ранее проведенные клинические исследования показали, что уровень и соотношение экспрессии РЭФР, РЭ и РП в опухоли могут служить показателем ее метастатической и инвазивной активности, а также биологически значимым фактором прогноза при ряде новообразований, в том числе и раке тела матки [3, 7, 9, 10]. При этом основополагающие исследования роли вышеуказанных рецепторов были выполнены при раке молочной железы (РМЖ) и свидетельствуют о том, что изучение этих рецепторов весьма перспективно с клинической точки зрения, так как они позволяют предсказывать прогноз заболевания [2, 6, 8, 13, 15, 17].

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение частоты выявления и содержания РЭФР, РЭ, РП в опухолях больных раком эндометрия, оценка их взаимосвязи с основными клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом заболевания.

### Материалы и методы

В исследование включено 125 больных раком эндометрия в различных стадиях опухолевого процесса, в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст 58,1±0,6 лет). У всех боль-

ных рак эндометрия подтвержден данными гистологического исследования опухоли согласно Международной классификации опухолей человека (ВОЗ, 2003 г.).

Концентрацию РЭФР определяли в гомогенатах опухолей эндометрия. Кусочки тканей опухоли массой 300–500 мг после операции доставляли на леду в лабораторию и подвергали гомогенизации либо хранили в течение 1–30 дней при температуре –70°C. Перед гомогенизацией ткань тщательно очищали от участков жира и некроза, взвешивали и растирали в жидком азоте. Полученный порошок переносили в центрифужные пробирки, предварительно помещенные в ледяную баню, и добавляли TED-буфер (10 мМ трис-НСl, 1,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ дитиотрейтол; рН 7,4), содержащий 10% глицерина (по объему), из расчета 1 мл буфера на 100 мг ткани. Тщательно перемешивали гомогенат и центрифугировали 30 мин, 105000xg при 4°C (центрифуга Optima TM TLC, «Beckman», США).

Осадок, полученный после центрифугирования, регомогенизировали в 1 мл буфера А (0,25 мМ К,Na-PBS, 70 мг/л бацитрацина, 1 г/л бычьего сывороточного альбумина) и центрифугировали еще раз в течение 10 мин при 2000xg, 4°C на той же центрифуге. Надосадочную фракцию, представляющую собой грубую мембранную суспензию, замораживали в жидком азоте, хранили при температуре –70°C, а затем использовали для определения РЭФР.

Содержание РЭФР в мембранной фракции опухолей и нормальных тканей эндометрия проводили модифицированным радиолигандным методом Т.Ж. Venraad и J.A. Foekens [9]. В качестве меченого лиганда использовали мышинный ЭФР (receptor grade; фирма «Sigma», США), йодированный с помощью Na<sup>[125]I</sup> в присутствии хлорамина Т (уд. радиоактивность 45–120 Ки/ммоль). Суспензию мембран (0,1 мл; концентрация белка — 0,2–1 мг/мл) инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре (20–25°C) с 3,5 нМ [<sup>125</sup>I]-ЭФР в присутствии и в отсутствии 200-кратного избытка немеченого ЭФР

(«Sigma», США), периодически встряхивая на миксере. По окончании инкубации помещали пробирки в ледяную баню и осаждали лиганд-рецепторный комплекс охлажденной суспензией гидроксилатапата (Sigma; DNA-grade) в PBS-буфере (2:1 по объему). После дополнительной инкубации при 0–4°C в течение 30 мин добавляли к пробам по 0,5 мл PBS и центрифугировали 3–5 мин при 2000xg, 4°C (центрифуга PC-6), надосадочную жидкость удаляли и затем трижды промывали осадок гидроксилатапата 1 мл PBS. Просчитывали радиоактивность осадка на гамма-счетчике (фирма «ЛКВ», Швеция) и вычисляли количество специфически связанного [<sup>125</sup>I]-ЭФР по разнице между общим (в отсутствии конкурента) и неспецифическим (в присутствии избытка немеченого лиганда) связыванием. Количество РЭФР выражали в фмоль/мг мембранного белка. Пробы считали рецепторположительными при содержании РЭФР не менее 5 фмоль/мг белка.

Концентрацию РЭ и РП определяли декстран-угольным методом по связывающей способности цитоплазматических белков-рецепторов по отношению к [<sup>3</sup>H]-ORG-2058 и [<sup>3</sup>H]Э<sub>2</sub> в цитозольной фракции опухолей эндометрия. Образцы опухоли эндометрия массой от 200 до 500 мг измельчали в фарфоровой ступке при охлаждении жидким азотом. Смешивали с буфером. Состав буфера: 10 ммоль/л Трис-НСl («E. Merck», Германия), 1,5 ммоль/л ЭДТА («Sigma», США), 1 ммоль/л дитиотрейтола («Koch-Light Laboratories», Великобритания), 0,03% азида натрия («E. Merck», Германия), рН 7,4 при 20°C, 10% глицерин марки «осч» (по объему). После размораживания смесь центрифугировали 10 мин при 2500–3000g. Из надосадочной жидкости получали цитозоль, центрифугируя пробы при 105000g в течение 1 ч (ротор АН-650, центрифуга модели «Sorvall, FRC-1» фирма «Du Pont Instruments», Великобритания). Для работы использовали цитозоль с концентрацией общего белка около 1,0 мг/мл.

Инкубацию проб цитозоля с [<sup>3</sup>H]стероидами проводили в течение 12–14 ч при 0–4°C.

Пробы 100 мкл цитозоля инкубировали с радиоактивными лигандами [<sup>3</sup>H]-ORG-2058 или с [<sup>3</sup>H]Э<sub>2</sub>. Чистота используемых лигандов была не менее 98%. Специфическое связывание цитоплазматических белков-рецепторов со стероидами определяли при насыщающей концентрации радиоактивного лиганда — 10 нМ с учетом неспецифического связывания в присутствии 100-кратного избытка ORG-2058 («Amersham», Великобритания) — для прогестерона и диэтилстильбестрола («Calbiochem», США) — для эстрогенов. Для разделения связанного стероида от свободного пробы обрабатывали углем, активированным декстраном Т70. В надосадочной жидкости определяли радиоактивность на спектрометре модели MARK 3S (фирма «Tracor Europa», Голландия). Эффективность счета по тритию составляла около 40%.

При анализе полученных результатов применяли однофакторный и многофакторный дисперсионный анализы. Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью стандартного пакета статистических программ. При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации GCP «Статистические принципы для клинических исследований».

### Результаты исследования

РЭФР выявлены в 40% опухолей, РЭ — в 87,2%, РП — в 80,8% у больных раком эндометрия. Не отмечено связи между частотой обнаружения РЭФР<sup>+</sup> и рецепторами стероидных гормонов (РЭ<sup>+</sup> и РП<sup>+</sup>). Так, в РЭФР<sup>+</sup> и РЭФР<sup>+</sup> опухолях РЭ<sup>+</sup> выявлены в 85,3 и 90,0%, а РП<sup>+</sup> — 81,3 и 80,0% соответственно. В то же время частота выявления РЭ и РП в опухоли больных раком эндометрия были достоверно связаны между собой (p=0,0001).

Наиболее часто выявляли РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухоли (48,8%) и реже РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> (30,4%). Опухоли эндометрия с другим сочетанием рецепторов выявляли значительно реже: РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>-</sup> — 8,8%, РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>-</sup> — 5,6%, РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup> — 2,4%, РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>+</sup> — 2,4%, РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup> — 1,6%.

Распределение содержания РЭФР<sup>+</sup> в опухолях 50 больных раком эндометрия достоверно отличалось от нормального, поэтому для оценки его содержания применяли медиану, а для сравнения — непараметрические критерии. Значения РЭФР<sup>+</sup> колебались в широких пределах от 10 до 310 фмоль/мг белка, а медиана 93,0 фмоль/мг белка; РЭ — от 11 до 684 фмоль/мг белка (медиана 66 фмоль/мг белка); РП — от 21 до 1880 фмоль/мг белка (медиана 253 фмоль/мг белка).

Дополнительно больных раком эндометрия разделили по группам с учетом содержания РЭФР в опухоли: 1) группа — РЭФР<sup>+</sup>; 2) группа — концентрация РЭФР<sup>+</sup> менее 93 фмоль/мг белка; 3) группа — концентрация РЭФР<sup>+</sup> более 93 фмоль/мг белка. Значения концентраций РЭ и РП также были разделены на отрицательные и по медиане на 3 группы.

Отмечена тенденция к снижению частоты выявления и уровней РЭФР у больных раком эндометрия в возрасте старше 70 лет и не выявлено корреляционной связи показателей возраста пациенток с рецепторным статусом (РЭФР, РЭ, РП) опухоли.

Содержание РЭФР<sup>+</sup> обратно пропорционально индексу массы тела (ИМТ) больных раком эндометрия независимо от других клинических признаков. Частота выявления и уровни РЭФР более медианы (93 фмоль/мг белка) в опухоли были достоверно ниже у больных с ожирением. При этом частота выявления РЭФР в опухолях эндометрия была в 1,8 раза ниже у пациенток с сахарным диабетом II типа, чем у пациенток без такового, а частота выявления РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухолей была минимальной у пациенток с ожирением II–III степени (5,6%) и с сахарным диабетом (0%). РЭ<sup>+</sup> и РП<sup>+</sup> в опухолях больных раком эндометрия не были связаны с ИМТ пациенток.

Анализ РЭФР с учетом стадии рака эндометрия показал, что частота выявления РЭФР<sup>+</sup> опухолей была достоверно ниже при III–IV стадиях (65,4%) по сравнению с I–II стадиями (90,9%). При этом частота выявления и уровни РЭ<sup>+</sup> и РП<sup>+</sup> в опухолях эндометрия среди больных в III–IV стадиях достоверно уменьшались ( $p=0,001$ ). Отмечено также до-

стоверное увеличение числа РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухолей при III–IV стадиях заболевания (26,9%), по сравнению с I–II (3,0%). Напротив, число пациенток с положительным рецепторным статусом опухоли РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> снижалось с увеличением стадии опухолевого процесса: с 33,3% — при I–II стадиях до 19,2% — при III–IV стадиях ( $p=0,001$ ).

Частота выявления РЭФР в первичной опухоли больных раком эндометрия с высокой степенью ее дифференцировки составила 64,7%, с умеренной — 25,0%, с низкой — 52,2%, различие между первой и второй группами достоверно ( $p=0,001$ ). При этом уровни РЭФР в опухолях эндометрия более медианы (93 фмоль/мг белка) выявляли при высокодифференцированных (50%), реже при низкодифференцированных (34,5%) и крайне редко при умеренно дифференцированных опухолях (4,4%).

Частота выявления и содержание РЭ в опухоли не были связаны со степенью ее дифференцировки. В то же время установлено достоверное снижение частоты выявления РП в опухоли больных раком эндометрия по мере снижения степени ее дифференцировки: 91,2% — при высокой степени дифференцировки, 88,2% — при умеренной и 60,9% — при низкой ( $p=0,01$ ). Медиана содержания РП в опухолях больных раком эндометрия была достоверно ниже при низкодифференцированных опухолях (81,2 фмоль/мг белка), по сравнению с умеренно дифференцированными (288 фмоль/мг белка;  $p=0,01$ ).

Выявлено достоверное снижение числа РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухолей при снижении степени дифференцировки рака эндометрия: при высокой степени дифференцировки — 55,8%, при умеренной — 25,0%, при низкой — 17,4% ( $p=0,001$ ).

РЭФР выявляли с одинаковой частотой в эндометриоидной аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке эндометрия 44,0 и 33,3% соответственно, при этом уровни РЭФР также не были связаны с гистологическим вариантом строения опухоли (медианы 98 и 88 фмоль/мг белка соответственно). В то же время частота выявления РЭ

и РП была достоверно ниже при железисто-плоскоклеточном раке (75,8 и 69,7% соответственно), чем при эндометриоидной аденокарциноме (90,1 и 87,9% соответственно). Однако уровни РЭ и РП в первичных опухолях этих групп пациенток достоверно не различались.

В эндометриоидных аденокарциномах чаще выявляли три вида рецепторов РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> (42,0%), чем при железисто-плоскоклеточном раке (3,5%) ( $p=0,003$ ). Частота выявления РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup> опухолей эндометрия в этих группах не различалась и составила соответственно 10,0 и 6,9%.

Установлена корреляционная зависимость между глубиной инвазии опухоли и содержанием РЭФР в первичной опухоли больных раком эндометрия ( $r=0,37$ ;  $p=0,009$ ). Частота выявления РЭФР<sup>+</sup> опухолей была наибольшей у больных раком эндометрия без инвазии (70%) и наименьшей — при глубине инвазии опухоли в стенку матки более 2,0 см (0%) ( $p=0,03$ ). Однако отмечен сложный характер взаимосвязи значений РЭФР в опухоли с глубиной ее инвазии в стенку матки у больных раком эндометрия. Так, группа больных без опухолевой инвазии характеризовалась высокой частотой выявления РЭФР<sup>+</sup> опухолей (70,0%) и низкими уровнями рецептора (26 фмоль/мг белка). Почти у половины больных (45,8%) с глубиной инвазии 1–1,4 см выявлены наиболее высокие значения РЭФР (240 фмоль/мг белка). В опухоли больных с глубиной инвазии в миометрий более 2,0 см РЭФР не обнаружены.

Выявлены достоверно высокие медианы РЭ и РП в опухолях эндометрия при глубине инвазии 1,0–1,4 см в миометрий (соответственно 140 и 528 фмоль/мг белка) по сравнению с неизвазивными новообразованиями (18,0 и 164 фмоль/мг белка, соответственно), однако отмечено снижение содержания рецепторов стероидных гормонов при глубине инвазии опухоли в миометрий более 1,5 см (РЭ до 36,9 фмоль/мг белка и РП до 128 фмоль/мг белка).

Глубина инвазии рака эндометрия в стенку матки у 11 пациенток с отрицательным

рецепторным статусом опухоли РЭФР<sup>-</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup> была достоверно больше ( $1,4\pm 0,3$  см), чем у 38 больных с положительным РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> ( $0,7\pm 0,1$  см) ( $p=0,0001$ ).

Не обнаружено корреляционной зависимости между РЭФР, РЭ, РП и размером первичной опухоли эндометрия. При этом частота выявления РЭ недостоверно, а содержание РЭ достоверно были ниже в опухолях эндометрия с размерами новообразования от 4,0 см и более. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению максимального размера опухоли эндометрия при отрицательном рецепторном статусе опухоли РЭФР<sup>-</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup>.

Десятилетняя выживаемость больных раком эндометрия в общей группе после проведенного лечения равнялась  $53,2\pm 4,7\%$  (медиана 139 мес). Стало быть, половина обследованных больных прожила более 11 лет после проведенной терапии.

Отдаленные результаты лечения больных Ia, Ib и II стадий статистически не различались, и 10-летняя выживаемость в этих группах была выше 70%. В то же время трехлетняя выживаемость больных с III стадией рака эндометрия равнялась 0% (медиана 21,5 мес), а однолетняя выживаемость больных в IV стадии равнялась 27% (медиана 12 мес).

Существенно различались показатели общей выживаемости у больных с различным гистологическим вариантом строения рака эндометрия. Так, наиболее благоприятным был прогноз при эндометриоидной аденокарциноме, 10-летняя выживаемость составила 66%. У больных железисто-плоскоклеточным раком эндометрия 10-летняя выживаемость снижалась до 18,5% (медиана срока жизни 69,0 мес).

Все больные раком эндометрия с наличием в анамнезе сахарного диабета II типа (21 пациентка) не пережили 10 лет (медиана срока жизни 30,7 мес).

Проведенный многофакторный анализ отдаленных результатов лечения больных раком эндометрия показал, что независимыми факторами прогноза были: стадия заболевания ( $p=0,00001$ ), возраст ( $p=0,002$ ) и наличие сахарного диабета II типа ( $p=0,01$ ).

Самостоятельной прогностической ценностью при раке эндометрия РЭФР в первичной опухоли не обладал. Так, 10-летняя выживаемость у больных раком эндометрия с РЭФР<sup>+</sup> опухолями составила 55,6±7,1%, тогда как с РЭФР<sup>-</sup> — 51,3±6,4%, различия не достоверны. Отмечено, что общая выживаемость больных раком эндометрия в прогностически благоприятной группе пациенток в возрасте до 60 лет достоверно различалась при РЭФР<sup>-</sup> (48,1±8,3%) и РЭФР<sup>+</sup> (77,3±8,2%) опухолях (p=0,007).

В то же время выживаемость больных раком эндометрия достоверно различалась в группах с РЭ<sup>+</sup> и РЭ<sup>-</sup> опухолями (p=0,009). Положительные уровни РЭ были прогностически благоприятным фактором рака эндометрия (табл. 1). Отметим, что только 12,8% (16 из 125) пациенток были с высоким риском неблагоприятного течения заболевания по фактору РЭ. Установлено, что выживаемость больных по статусу РЭ высокодостоверно различалась только в группе больных в возрасте до 60 лет (p=0,0004) и практически не различалась у пожилых пациенток (p=0,8). Так, уже двухлетняя выживаемость больных раком эндометрия в возрасте до 60 лет с РЭ<sup>-</sup> опухолью составила 25,0±14,8% (медиана срока жизни 18,3 мес), тогда как 10-летняя выживаемость с РЭ<sup>+</sup> опухолью равнялась 72,0±10,7%.

Еще более значимо связанными с отдаленными результатами лечения больных раком эндометрия оказались уровни РП в первичной опухоли (p=0,0002). Положительные уровни РП<sup>+</sup> были прогностически благоприятным фактором рака эндометрия (табл. 1). Отметим, что только 19,2% (24 из 125) паци-

енток были с высоким риском неблагоприятного течения заболевания по фактору РП. Установлено, что данная зависимость также была сильнее выражена у больных в возрасте до 60 лет (p=0,0006) и отсутствовала у пациенток старше 60 лет (p=0,1).

Многофакторный анализ связи основных клинических и морфологических факторов (стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли и ее гистологическое строение, возраст пациенток, наличие сопутствующего диабета II типа, наличие ожирения, статус РЭФР, РЭ и РП) с отдаленными результатами лечения показал, что стадия заболевания (p=0,0001), наличие сахарного диабета II типа (p=0,0006) и возраст 60 лет (p=0,0015) были независимыми факторами прогноза заболевания.

Установлено, что уровни РЭ и РП, определенные в первичной опухоли, проявляли свою прогностическую значимость только в благоприятной группе больных раком эндометрия с I и II стадиями процесса.

Выживаемость больных раком эндометрия в группах с учетом рецепторного статуса опухоли (p=0,002) представлена в табл. 2. Наихудшие отдаленные результаты лечения выявлены в группах с отрицательным рецепторным статусом опухоли РЭФР<sup>-</sup>РЭ<sup>-</sup>РП<sup>-</sup>, у которых показатели 10-летней общей выживаемости равнялись 18,2±11,6%.

Наилучшие результаты установлены при положительном рецепторном статусе опухоли РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup>, при этом 10-летняя выживаемость составила 62,9±7,9%, незначительно отличаясь от выживаемости среди больных с РЭФР<sup>-</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухолями (61,5±7,0%).

Таблица 1

**Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия с учетом статуса РЭ и РП в первичной опухоли**

Рецепторы в опухоли	Медиана срока жизни (мес.)	Общая выживаемость		P
		5-летняя	10-летняя	
РЭ <sup>-</sup> (n=16)	21,5	25±10,8%	25±10,8%	0,009
РЭ <sup>+</sup> (n=109)	142,5	64,8±4,8%	57,8±5,1%	
РП <sup>-</sup> (n=24)	21,5	16,7±7,6%	16,7±7,6%	0,0002
РП <sup>+</sup> (n=101)	143,3	70,7±4,8%	63,1±5,2%	

**Заключение**

Представленные данные свидетельствуют о том, что РЭФР-РЭ-РП- опухоли у больных раком эндометрия чаще были связаны с такими неблагоприятными клинимоρφологическими признаками заболевания, как: большой размер первичной опухоли и глубина инвазии рака эндометрия в стенку матки, низкая степень дифференцировки опухоли и поздние III–IV стадии заболевания. Необходимо отметить: прогностические свойства всех рецепторов проявлены у больных раком эндометрия в возрасте до 60 лет и с I–II стадиями заболевания. В общей группе больных раком эндометрия 10-летняя общая выживаемость больных с РЭФР<sup>+</sup> опухолями выше, чем с РЭФР, — более чем в 1,6 раза, с РЭ<sup>+</sup> — в 2,3 раза, с РП<sup>+</sup> — в 3,7 раза. Наилучшие отдаленные результаты отмечены среди больных раком эндометрия с РЭФР<sup>+</sup>РЭ<sup>+</sup>РП<sup>+</sup> опухолями, а наихудшие — с рецепторным статусом РЭФР-РЭ-РП-. При многофакторном анализе только такие клинические признаки, как стадия заболевания ( $p=0,00001$ ), наличие сахарного диабета II типа ( $p=0,0006$ ) и возраст пациенток до 60 лет ( $p=0,0015$ ) могли служить независимыми факторами прогноза общей выживаемости.

Большой прорыв в области практического использования маркеров, связанных с РЭФР-зависимой регуляцией роста опухолей, произошел после появления препарата Герцептин, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела к рецептору 2 типа (HER2/neu) — уникальному представителю

семейства, который, не имея собственного лиганда и не взаимодействуя ни с одним из известных факторов роста, активирующих родственные рецепторы, является тем не менее ключевым звеном передачи митогенных сигналов всех ЭФР-подобных пептидов и необходим для успешного функционирования всей системы [11]. Блокирование HER2/neu может существенно замедлить или остановить рост опухолей, зависимых от подобных стимулов, однако эффективное использование биологически активных препаратов предусматривает предварительную оценку индивидуальной чувствительности больных к данному виду лечения [16]. Подобный подход хорошо зарекомендовал себя в лечении больных РМЖ, позволяя обеспечить максимальную эффективность Герцептина и избежать неоправданных затрат. Что касается прогностического значения гиперэкспрессии или амплификации гена *c-erbB-2* в опухолях РМЖ, то единого мнения о прогностической ценности этого маркера до недавнего времени не было, однако с 2005 г. рекомендовано исследовать экспрессию (лучше — амплификацию) HER2/neu в числе других факторов для формирования групп риска среди больных ранними стадиями [11, 12]. Есть также данные о том, что РМЖ с амплифицированным геном HER2/neu слабо реагируют на эндокринную терапию, но чувствительны к последующей химиотерапии, при этом считается, что больным с HER2/neu<sup>+</sup> опухолями следует рекомендовать более интенсивные режимы химиотерапии. В 2009 г.

Таблица 2

**Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия с учетом рецепторного статуса первичной опухоли**

Статус рецепторный	Медиана срока жизни (мес.)	Общая выживаемость		P
		5-летняя	10-летняя	
РЭФР-РЭ-РП- (n=11)	18,3	18,2±11,6%	18,2±11,6%	0,002
РЭФР+РЭ+РП+ (n=38)	Не достигнута	75,6±6,4%	62,9±7,9%	
РЭФР-РЭ+РП+ (n=61)	139,0	74,9±6,1%	61,5±7,0%	
Прочие (n=15)	43,5	26,7±11,4%	26,7±11,4%	

международный экспертный совет в St. Gallen (Швейцария) определил обязательное исследование экспрессии HER2/нец, РЭ, РП в опухолях молочной железы [12]. Что же касается рака эндометрия, то клинические исследования РЭФР при этих опухолях продолжаются, поэтому окончательные выводы пока еще не сделаны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов. В кн.: «Лекции по онкогинекологии» (Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной) — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 12–19.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология (традиции, современность, перспективы). — Санкт-Петербург: Наука, — 2004. — 343 с.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Давыдов М.И. Рецепторы семейства С-ERBB как мишени молекулярно-направленной противоопухолевой терапии: достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. — 2010.4:5–10.
4. Давыдов М.И., Лелягин В.П., Кузнецов В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. — М.: Медицинское Информационное Агентство, 2007. — 376 с.
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. — Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 211 с.
6. Коломиец Л.А. (Под ред.). Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. — Томск: Издательство научно-технической литературы. — 2007. 188 с.
7. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Овчинникова Л.К., Дигаева М.А. Молекулярные маркеры опухолей // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. — 2009. 148(8): 199–208.
8. Урманчева А.Ф., Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. (Под ред.). Практическая онкогинекология: избранные лекции. — Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2008. — 400 с.
9. Benraad T.J., Foekens J.A. Hydroxylapatite assay to measure epidermal growth factor receptor in human primary breast tumours // Ann. Clin. Biochem. — 1990. 27(Pt.3): 272–273.
10. De Laurentiis M., Cancellato G., Zinno L. et al. Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology // Ann. Oncol. — 2005. 16(Suppl. 4): 7–13.
11. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Panel Members Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005 // Ann. Oncol. — 2005. 16(19): 1569–1583.
12. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // Ann. Oncol. — 2009. 20(8): 1319–1329.
13. Harari P.M. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology // Endocr. Relat. Cancer. — 2004. 11(4): 689–708.
14. Jemal A., Siegel M., Ward D. et al. Cancer statistics, 2006 // CA Cancer J. Clin. — 2006. 56(2): 106–130.
15. Klijn J.G., Look M.P., Portengen H. et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in primary breast cancer: results of a 10 year follow-up study // Breast Cancer Res. Treat. 1994. 29: 73–83.
16. Plosker G.L., Keam S.J. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer // Drugs. — 2006. 66(4): 449–475.
17. Rollerova E., Urbancikova M. Intracellular estrogen receptors, their characterization and function (review) // Endocr Regul. — 2000. 34(4): 203–218.
18. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. — 2000. 13(3): 295–308.
19. Wang A., Hartzfeld K.M., Hughes M. Рак эндометрия. В кн.: Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы лечения (Под ред. Дж.Р. Смита, Д. Хили, Дж. Дель Приоре) // М. — Практическая медицина. — 2010.: 24–27.