© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 618.146-006-091.8-037

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛЯХ ЭНДОМЕТРИЯ

Р.Р. Ажигова[1], **О.М. Кузнецова**[1], кандидат медицинских наук, доцент, **Д.Э. Галдава**[2], **Е.К. Дворова**[2], **К.П. Лактионов**[2], доктор медицинских наук, профессор, **Т.Т. Березов**[1], академик РАМН, профессор

[1]*Российский университет дружбы народов,*

[2]*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

E-mail: olya.k@mail.ru

Представлены данные, полученные при изучении 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$^+$РП$^+$-опухоли (48,8%), реже – РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$ (30,4%). Частота выявления РЭФР в опухоли более информативна, чем его уровень у больных раком эндометрия. Она 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*

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPIDERMAL GROWTH FACTORS AND SEX STEROIDS IN ENDOMETRIAL TUMORS

R.R. Azhigova[1], O.M. Kuznetsova[1], D.E. Galdava[2], E.K. Dvorova[2], K.P. Laktionov[2], T.T. Berezov[1]

[1]*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

[2]*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow*

The study data of the epidermal growth factor receptors(EGFR), estrogen and progesterone receptors(ER, PR) in the endometrial tumors in 125 patients are presented. EGFR have been detected in 40% of tumors. The EGFR$^-$RP$^+$ER$^+$ tumors were detected most frequently (48,8%) and EGFR$^+$ER$^+$PR$^+$ (30,4%) were identified less often. The frequency of detection of EGFR in the tumor being more informative than its level in patients with endometrial cancer decreased in cases of unfavorable clinical and morphological characteristics of the disease. The relationship between the expression of EGFR, ER and PR with a prognosis of endometrial cancer is discussed

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

В мире ежегодно число вновь выявленных больных раком тела матки (188 800) превышает число умерших. В России ежегодно регистрируется более 17 тыс. случаев рака тела матки; в 2005 г. в России он занимал 3-е место [1]. Прогноз заболевания относительно благоприятный; в большинстве случаев заболевание диагностируют в I–II стадиях, когда возможно радикальное хирургическое удаление опухоли. Показатели 5-летней выживаемости при локализованном, местнораспространенном и метастатическом раке составляют соответственно 96, 65 и 26% [13]. Однако несмотря на то, что рак эндометрия обычно распознают на ранних стадиях, в США, например, смертность от него выше, чем от рака шейки матки [4]. О высоком риске развития рецидива заболевания свидетельствуют низкая степень дифференцировки опухоли, ее инвазия 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 [18].

Этиология рака эндометрия, как и большинства опухолей, неизвестна, патогенез изучен не до конца. Вместе с тем рак тела матки считают гормональнозависимой опухолью [2, 17, 18]. В последнее десятилетие 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 первичных опухолях [2, 7]. Известно, что начальным этапом механизма действия многих цитокинов является их

связывание со специфическим рецептором-белком нормальной и опухольтрансформированной клетки. Недостаточная экспрессия рецепторов, нарушение их структуры и функции приводят к резистентности опухолевых клеток к митогенактивированной активности лигандов, а стало быть, и неэффективности применяемых методов лекарственной терапии [3]. Все это также отражается на прогнозе заболеваний, в том числе 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 рака тела матки [3, 7, 9, 10]. При этом основополагающие исследования по изучению роли указанных выше рецепторов были выполнены при раке молочной железы и свидетельствуют о том, что изучение этих рецепторов весьма перспективно с клинической точки зрения, так как они позволяют предсказывать прогноз заболевания [2, 6, 8, 12, 14, 16].

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 125 больных раком эндометрия в разных стадиях опухолевого процесса, в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст 58,1 0,6 года). У всех больных диагноз рак эндометрия подтвержден данными гистологического исследования опухоли, согласно Международной классификации опухолей человека (ВОЗ, 2003).

Концентрацию РЭФР определяли в гомогенатах опухолей эндометрия. Кусочки тканей опухоли массой 300–500 мг после операции доставляли на льду в лабораторию и подвергали гомогенизации либо хранили в течение 1–30 дней при температуре -70°С. 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-HCl, 1,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ дитиотрейтол; pH 7,4), содержащий 10% глицерина (по объему), из расчета 1 мл буфера на 100 мг ткани. Тщательно перемешивали гомогенат и центрифугировали в течение 30 мин при 105 000 об/мин и температуре 4°С (центрифуга Optima TM TLC, «Beckman», США).

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

Содержание РЭФР в мембранной фракции опухолей и неизмененных тканях эндометрия проводили модифицированным радиолигандным методом [9]. В качестве меченого лиганда использовали мышиный ЭФР (receptor grade; фирма «Sigma», США), йодированный с помощью ^{125}I-Na в присутствии хлорамина Т (удельная 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°С) с 3,5 нМ ^{125}I-ЭФР в присутствии и в отсутствие 200-кратного избытка немеченого ЭФР («Sigma», США), периодически встряхивая в миксере. По окончании инкубации пробирки помещали в ледяную баню и осаждали лигандрецепторный комплекс охлажденной суспензией гидроксилапатита (Sigma; DNA-grade) в PBS-буфере (2:1 по объему). После дополнительной инкубации при 0–4°С в течение 30 мин добавляли к пробам по 0,5 мл PBS и центрифугировали 3–5 мин при 2000 об/мин при температуре 4°С (центрифуга РС-6), надосадочную жидкость удаляли, затем трижды промывали осадок гидроксилапатита 1 мл PBS. Просчитывали радиоактивность осадка на гамма-счетчике (фирма «LKB», Швеция) и вычисляли количество специфически связанного ^{125}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 декстранугольным методом по связывающей способности цитоплазматических белков-рецепторов по отношению к ^{3}H-ORG-2058 и ^{3}H-Э$_2$ 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-HCl («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), pH 7,4 при 20°С, 10% глицерин марки «осч» (по объему). После размораживания смесь центрифугировали 10 мин при 2500–3000 об/мин. Из надосадочной жидкости получали цитозоль, центрифугируя пробы при 105 000 об/мин 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 ^{3}H-стероидами проводили в течение 12–14 ч при 0–4°С. Пробы 100 мкл цитозоля инкубировали с радиоактивными лигандами ^{3}H-ORG-2058 или с ^{3}H-Э$_2$. 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 и свободного стероида 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 одно- и многофакторный дисперсионный анализ. 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

РЭФР выявлены у 40%, РЭ – у 87,2%, РП – у 80,8% больных раком эндометрия. Не отмечено связи между частотой обнаружения РЭФР$^+$ и рецепторами стероидных гормонов (РЭ$^+$ и РП$^+$). Так, в РЭФР$^-$- и РЭФР$^+$-опухолях РЭ$^+$ выявлены соответственно в 85,3 и 90,0%, а РП$^+$ – в 81,3 и 80,0% случаев. В то же время частота обнаружения РЭ и РП в опухоли больных раком эндометрия была достоверно связана между собой (p=0,0001).

Наиболее часто выявляли РЭФР$^-$РЭ$^+$РП$^+$-опухоли (48,8%), реже – РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$ (30,4%). Опухоли эндометрия с другим сочетанием рецепторов обнаруживали значительно реже: РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$ – в 8,8%, РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^-$ – в 5,6%, РЭФР$^-$РЭ$^+$РП$^-$ – в 2,4%, РЭФР$^+$РЭ$^-$РП$^+$ – в 2,4%, РЭФР$^+$РЭ$^-$РП$^-$ – в 1,6% случаев.

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

Дополнительно больных раком эндометрия разделили на группы с учетом содержания РЭФР в опухоли: 1-я группа – РЭФР$^-$, 2-я – концентрация РЭФР$^+$<93 фмоль/мг белка, 3-я – концентрация РЭФР$^+$>93 фмоль/мг белка. По такому же принципу были выделены 3 группы с учетом концентрации РЭ и РП.

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

Содержание РЭФР$^+$ было обратно пропорционально индексу массы тела (ИМТ) у больных раком эндометрия независимо от других клинических признаков. Частота выявления и уровни РЭФР выше 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 типа 2 (СД2), чем у пациенток без такового, а частота выявления РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$-опухолей оказалась минимальной у пациенток с ожирением II–III степени (5,6%) и с СД (0%). Показатели РЭ$^+$ и РП$^+$ в опухолях больных раком эндометрия не были связаны с ИМТ пациенток.

Анализ РЭФР с учетом стадии рака эндометрия показал, что частота выявления РЭФР$^+$ опухолей была достоверно ниже при III–IV, чем при I–II стадиях (соответственно 65,4 и 90,9%). При этом частота выявления и уровень РЭ$^+$ и РП$^+$ в опухолях эндометрия у больных в III–IV стадиях достоверно уменьшались (p=0,001). Отмечено также достоверное увеличение числа РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$-опухолей при III–IV стадиях заболевания (26,9%), по сравнению с I–II (3,0%). Напротив, число пациенток с положительным рецепторным статусом опухоли РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$ уменьшалось с ростом выраженности опухолевого процесса: с 33,3% – при I–II стадиях и 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%, низкой – 52,2%; различие между 1-й и 2-й группами достоверно (p=0,001). При этом уровень РЭФР в опухолях эндометрия выше медианы (93 фмоль/мг белка) выявляли при высокодифференцированных (50,0%), реже – при низкодифференцированных (34,5%) и крайне резко – 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 обнаружения РП в опухоли больных раком эндометрия по мере снижения степени ее дифференцировки: 91,2% – при высокой, 88,2% – при умеренной и 60,9% – при низкой степени (p=0,01). Медиана содержания РП в опухолях больных раком эндометрия была достоверно ниже при низкодифференцированных (81,2 фмоль/мг белка), чем при умеренно дифференцированных опухолях (288 фмоль/мг белка; p=0,01).

Выявлено достоверное уменьшение числа РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$-опухолей при снижении степени дифференцировки рака эндометрия: при высокой степени – 55,8%, умеренной – 25,0%, низкой – 17,4% (p=0,001).

РЭФР выявляли с одинаковой частотой при эндометриоидной аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке эндометрия: 44,0 и 33,3% соответственно, при этом уровень РЭФР также не был связан с гистологическим вариантом строения опухоли (соответственно медиана – 98 и 88 фмоль/мг белка). В то же время частота выявления РЭ и РП была достоверно ниже при железисто-плоскоклеточном раке (75,8 и 69,7%), чем при эндометриоидной аденокарциноме (90,1 и 87,9%). Однако уровень РЭ и РП в первичных опухолях у пациенток этих групп достоверно не различался.

В эндометриоидных аденокарциномах чаще выявляли 3 вида рецепторов РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$, чем при железисто-плоскоклеточном раке (соответственно 42,0 и 3,5%; p=0,003). Частота обнаружения РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$-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$^+$-опухолей была наибольшей у больных раком эндометрия без инвазии (70%) и наименьшей – при глубине инвазии опухоли в стенку матки >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$^+$-опухолей (70,0%) и низким уровнем рецептора (26 фмоль/мг белка). Почти у половины больных (45,8%) с глубиной инвазии 1–1,4 см выявлены наиболее высокие значения РЭФР (240,0 фмоль/мг белка), при глубине инвазии в миометрий >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 140,0 и 528,0 фмоль/мг белка) по сравнению с неизвазивными новообразованиями (соответственно 18,0 и 164,0 фмоль/мг белка), 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 128,0 фмоль/мг белка).

Глубина инвазии рака эндометрия в стенку матки у 11 пациенток с отрицательным рецепторным статусом опухоли РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$ была достоверно больше (1,4±0,3 см), чем у 38 больных с положительным РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$ (0,7±0,1 см) (p=0,0001).

Не обнаружено корреляционной зависимости между РЭФР, РЭ, РП и размером первичной опухоли эндометрия. При этом частота выявления РЭ была недостоверно, а содержание РЭ – достоверно 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$^-$РЭ$^-$РП$^-$.

10-летняя выживаемость больных раком эндометрия в общей группе после проведенного лечения составляли 53,2±4,7% (медиана 139 мес). Таким образом, половина обследованных больных прожили после проведенной терапии более 11 лет.

Отдаленные результаты лечения больных в Ia, Ib и II стадиях статистически не различались и 10-летняя выживаемость в этих группах была >70%. В то же время 3-летняя выживаемость при III стадии рака эндометрия равнялась 0% (медиана 21,5 мес), а однолетняя выживаемость больных в IV стадии – 27% (медиана 12 мес).

Существенно различались показатели общей выживаемости у больных с различными гистологическими вариантами 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 (СД) типа 2 (21 пациентка) не пережили 10 лет (медиана срока жизни 30,7 мес).

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 СД типа 2 (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$^+$-опухолями составила 55,6±7,1%, тогда как с РЭФР$^-$ – 51,3±6,4%; различия недостоверны. Отмечено, что общая выживаемость больных раком эндометрия в прогностически благоприятной группе пациенток в возрасте до 60 лет достоверно различалась при РЭФР$^-$- и РЭФР$^+$-опухолях (соответственно 48,1±8,3 и 77,3±8,2%; p=0,007).

В то же время выживаемость больных раком эндометрия достоверно различалась в группах с РЭ$^+$- и РЭ$^-$-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 возрасте до 60 лет (p=0,0004) и практически не различалась у пожилых пациенток (p=0,8). Так, 2-летняя выживаемость больных раком эндометрия в возрасте до 60 лет с РЭ$^-$-опухолью составила 25,0±14,8% (медиана срока жизни 18,3 мес), тогда как 10-летняя выживаемость с РЭ$^+$-опухолью равнялась 72,0±10,7%.

Еще более значимо связанным с отдаленными результатами лечения больных раком эндометрия оказался уровень РП в первичной опухоли (p=0,0002). Положительный уровень РП$^+$ был прогностически благоприятным фактором рака эндометрия (см. табл. 1). Отметим, что только у 19,2% (24 из 125) пациенток был высоким риск 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 СД типа 2, наличие ожирения, статус РЭФР, РЭ и РП) с отдаленными результатами лечения показал, что стадия заболевания (p=0,0001), наличие СД типа 2 (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, были прогностически значимыми только при I и II стадиях рака эндометрия.

Была определена выживаемость больных раком эндометрия в группах с учетом рецепторного статуса опухоли (p=0,002; табл. 2). Худшие отдаленные результаты лечения выявлены в группах с отрицательным рецепторным статусом опухоли РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$, где показатели 10-летней общей выживаемости равнялась 18,2±11,6%.

Наилучшие результаты установлены при положительном рецепторном статусе опухоли РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$, при этом 10-летняя выживаемость составила 62,9$^+$7,9%, незначительно отличаясь от таковой у больных с РЭФР$^-$РЭ$^+$РП$^+$-опухолями (61,5±7,0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что РЭФР$^-$РЭ$^-$РП$^-$-опухоли у больных раком эндометрия чаще связаны с такими неблагоприятными клинико-морфологическими показателями, 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, что прогностические свойства всех рецепторов проявлялись у больных раком эндометрия в возрасте до 60 лет и при I–II стадиях заболевания. В общей группе больных раком эндометрия 10-летняя выживаемость больных с РЭФР$^+$-опухолями оказалась выше, чем с РЭФР$^-$-опухолями более чем в 1,6 раза, с РЭ$^+$ – в 2,3 раза, с РП$^+$ – в 3,7 раза. Наилучшие отдаленные результаты отмечены в группе больных раком эндометрия с РЭФР$^+$РЭ$^+$РП$^+$-опухолями, а наихудшие – с

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$^-$ (n=16)	21,5	25±10,8	25±10,8	0,009
РЭ$^+$ (n=109)	142,5	64,8±4,8	57,8±5,1	
РП$^-$ (n=24)	21,5	16,7±7,6	16,7±7,6	0,0002
РП$^+$ (n=101)	143,3	70,7±4,8	63,1±5,2	

Таблица 2

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ С УЧЕТОМ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Рецепторы в опухоли	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	

рецепторным статусом РЭФР⁻РЭ⁻РП⁻. При многофакторном анализе только такие клинические признаки, как стадия заболевания (p=0,00001), наличие СД типа 2 (p=0,0006) и возраст пациенток до 60 лет (p=0,0015) могли служить независимыми факторами прогноза общей выживаемости.

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-го 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 [10]. 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 [15].

Подобный подход хорошо зарекомендовал себя в лечении больных раком молочной железы (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 пациентов с ранними стадиями [11]. Есть также данные о том, что больные РМЖ с амплифицированным геном HER2/neu слабо реагирует на эндокринную терапию, но чувствительны к последующей химиотерапии, при этом считается, что больным с HER2/neu⁺ опухолями следует рекомендовать более интенсивные режимы химиотерапии. Клинические исследования РЭФР при раке эндометрия продолжаются; окончательные выводы еще не получены.

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; 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., Летягин 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. Урманчеева А.Ф., Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. (Под ред.). Практическая онкогинекология: избранные лекции // Санкт-Петербург. Издательство «Центр ТОММ». – 2008; 400 С.
9. Benraad T., Foekens J. Hydroxylapatite assay to measure epidermal growth factor receptor in human primary breast tumours // Ann. Clin. Biochem. – 1990; 27: 272–73.
10. De Laurentiis M., Cancello 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., Gelber R. Panel Members Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005 // Ann. Oncol. – 2005; 16: 1569–83.
12. Harari P. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology // Endocr. Relat. Cancer. – 2004; 11: 689–708.
13. Jemal A., Siegel M., Ward D. Cancer statistics // C. A. Cancer J. Clin. – 2006; 56: 106–30.
14. Klijn J., Look M., 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.
15. Plosker G., Keam S. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer // Drugs. – 2006; 66 (4): 449–75.
16. Rollerova E., Urbancikova M. Intracellular estrogen receptors, their characterization and function (review) // Endocrine Regulations. – 2000; 34: 203–18.
17. Sherman M. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. – 2000; 13: 295–308.
18. Wang A., Hartzfeld K., 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; 24–7.