

Особливості молекулярно-біологічного та гормонального статусу пухлини у хворих на рак ендометрія

А. А. Міхановський *^{E,F}, Ю. В. Харченко ^{A,D}, О. М. Сухіна ^{E,F},
І. М. Кругова ^{B,C}, Н. М. Щит ^{B,C}

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

рак ендометрія,
молекулярно-біологічні маркери,
експресія,
естроген,
прогестерон,
рецидив.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 574-579

*E-mail:
medradiologia@amnu.gov.ua

Рак ендометрія (РЕ) посідає друге місце у структурі онкогінекологічних захворювань в Україні та всьому світі. Понад 80 % рецидивів виникають у перші 2 роки після хірургічного лікування. Молекулярно-біологічні маркери (МБМ) широко вивчають при різних онкологічних захворюваннях, оскільки саме вони дають змогу краще зрозуміти етіологію та патогенез злоякісного росту.

Мета роботи – вивчити молекулярно-біологічні маркери та гормональний статус пухлини у хворих на РЕ та визначити їхнє практичне значення.

Матеріали та методи. Молекулярно-біологічні маркери пухлини вивчали у 89 хворих на РЕ I–IV стадій. Для вивчення гормонального статусу пухлини у хворих на РЕ здійснили 119 обстежень.

Результати. Виявили достовірні взаємозв'язки між рівнем експресії МБМ, гормональним статусом пухлини, наявністю рецидиву захворювання та віком хворих на РЕ. Новизна дослідження полягає в обґрунтуванні індивідуалізації лікування хворих на РЕ на підставі визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини та їхнього прогностичного значення. Визначили, що рівні експресії досліджених МБМ і рецепторів ER, PR у хворих на РЕ відрізняються залежно від віку, наявності, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. З-поміж хворих на РЕ визначили групу пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання.

Розробили технологію комбінованого лікування хворих на РЕ I–II (T1-2N0M0) стадії з негативним рецепторним статусом (ER–, PR–), з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання, в якій оцінювання рівнів МБМ (VEGF, Bcl-2, Ki-67), ступеня диференціювання, глибини інвазії пухлини в міометрій та її локалізації в порожнині матки дали змогу індивідуалізувати вибір схеми ад'ювантної терапії. Це підвищило ефективність лікування, дало змогу запобігти виникненню локорегіонарних рецидивів і віддалених метастазів.

Висновки. Рівні експресії досліджених молекулярно-біологічних маркерів і рецепторів ER, PR відрізняються залежно від віку, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. Це можна використовувати для визначення ризику виникнення рецидиву у хворих на РЕ.

Key words:

endometrial
cancer, biological
tumor markers,
expression,
estrogens,
progesterone,
relapse.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (5), 574-579

Peculiarities of molecular-biological and hormonal tumor status in patients with endometrial cancer

O. A. Mikhanovskyi, Yu. V. Kharchenko, O. M. Sukhina, I. M. Kruhova, N. M. Shchyt

Endometrial cancer (EC) ranks second in the structure of oncogynecological diseases both in Ukraine and worldwide. More than 80 % of recurrences occur in the first two years after surgical treatment. Molecular biological markers are extensively studied in different oncological diseases, because they allow to understand the etiology and pathogenesis of malignant growth more deeply.

Aim. To study molecular biological markers and tumor hormonal status in patients with EC and determine their practical significance.

Materials and methods. Molecular biologic markers of the tumor were studied in 89 stage I–IV EC patients. To study the hormonal status of the tumor in EC patients, 119 examinations were carried out.

Results. Significant correlations were found between the level of molecular biological marker (MBM) expression, hormonal status of the tumor, the presence of disease recurrence, and the age of EC patients. The novelty of the study lay in the substantiation of treatment individualization for EC patients based on the determination of the tumor molecular biological characteristics and their prognostic value. It has been proven that the expression level of the studied MBM, ER and PR receptors in EC patients differed depending on age, presence, localization and severity of disease recurrence. A group of patients with a high risk of the disease recurrence has been revealed among EC patients.

For the first time, a technology has been developed for the combined treatment of patients with I–II (T1-2N0M0) stages of EC with a negative receptor status (ER–, PR–) and a high risk of the disease recurrence to assess MBM levels (VEGF, Bcl-2, Ki-67), degree of differentiation, myometrial invasion depth and tumor localization in the uterine cavity allowing to individualize the choice of adjuvant therapy regimen, thus improving the effectiveness of treatment and preventing the occurrence of locoregional relapses and distant metastases.

Conclusions. For the first time, the expression levels of the studied molecular biological markers and ER and PR receptors have been shown to differ depending on age, localization, and relapse severity, which could be used to determine the risk of relapse in EC patients.

В Україні й усьому світі рак ендометрія (РЕ) посідає друге місце у структурі онкогінекологічних захворювань після раку грудної залози. За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність на РЕ нині становить 28 випадків на 100 000 жіночого населення [1]. За зведеними даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів, п'ятирічної виживаності при РЕ вдається досягти тільки в 67,7 % пролікованих хворих, а 22,4 % пацієнток гинуть у цей термін спостереження від рецидивів і метастазів пухлини. П'ятирічна виживаність хворих, яких лікували комбінованим методом, становить 73,0–96,0 %.

Аналіз частоти розвитку рецидивів і метастазів РЕ залежно від їх локалізації показав: рецидиви захворювання частіше виявляють на вагінальному рубці (6,4 %), метастази частіше визначають у піхві (2,7 %), периферичних лімфатичних вузлах (3,2 %), черевній порожнині (4,8 %), легенях (3,7 %). Понад 80 % рецидивів виникають у перші 2 роки після хірургічного лікування. Зі збільшенням проміжку часу після операції прогресивно зменшується ймовірність виникнення локорегіонарних рецидивів. Віддалені метастази в лімфатичних вузлах та органах виникають і в перші 2 роки, і в віддаленіші терміни, не залежать від обсягу хірургічного втручання [2–4].

Рак ендометрія – новоутворення зі складним механізмом злоякісної трансформації. В його виникненні важливу роль відіграють ендокринно-обмінні порушення, зумовлені ураженням нейрогуморальних систем, що відповідальні за кореляцію між різними органами репродуктивної та ендокринної системи. Навіть у хворих із однаковою клінічною стадією захворювання результати лікування можуть варіювати в широких межах залежно від чинників ризику.

Останнім часом активно вивчають молекулярно-біологічні маркери (МБМ) пухлини при різних онкологічних захворюваннях, оскільки саме вони дають змогу краще зрозуміти етіологію та патогенез злоякісного росту, вивчити процеси, що перебігають в організмі хворого [5,6].

Експресія *mt p53* відіграє важливу роль у розвитку агресивності раку та може бути прогностичним чинником. Geisler J. P. et al. вважають, що FIGO стадія та гіперекспресія білка *p53* – єдині незалежні прогностично значущі фактори для недиференційованої карциноми ендометрія. Разом із *mt p53* послідовно вивчають роль гена *Bcl-2* в апоптозі. Вважають, що гіперекспресія *Bcl-2* призводить до неопластичного процесу. Актуальним залишається вивчення фактора росту ендотелію судин (VEGF), який є головним чинником індукції утворення нових судин у пухлині. Для вивчення проліферативної активності пухлини досліджують білок *Ki-67* – ядерний протеїн, маркер проліферативної активності [7,8].

У доступній фаховій літературі немає систематизованих даних щодо наявності взаємозв'язків між експресією МБМ у хворих на РЕ та гормонального статусу пухлини для прогнозування перебігу захворювання [9].

Мета роботи

Вивчити молекулярно-біологічні маркери та гормональний статус пухлини у хворих на РЕ та визначити їхнє практичне значення.

Матеріали і методи дослідження

Молекулярно-біологічні маркери пухлини вивчили у 89 хворих на РЕ I–IV стадії. Вік пацієнтів із РЕ – від 31 до 77 років; більшість хворих – віком 51–70 років – 46 (51,7 %). Найчастіше діагностували IB (T1vN0M0) та II (T2N0M0) стадії РЕ (30,3 % і 25,8 % відповідно), помірнодиференційовану аденокарциному ендометрія (61,8 %).

Лікування хворих на РЕ було хірургічним, комбінованим і комплексним залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини.

Хірургічне втручання виконали хворим із T1a-vN0M0 РЕ в обсязі екстирпації матки з придатками; пацієнткам із T1v-3N0-1M0-1 РЕ здійснили розширену екстирпацію матки з придатками та резекцію сальника. Після лапаротомії оглядали органи черевної порожнини, тазові та парааортальні лімфатичні вузли.

Проаналізували рівні МБМ, що дослідили, у хворих на РЕ з рецидивом захворювання та без нього. Рецидив захворювання виявили у 13 (14,6 %) пацієнток: з IA (T1aN0M0) – 2 (15,4 %) випадки, IB (T1vN0M0) – 4 (30,8 %), II (T2N0M0) – 1 (7,7 %) особа, III (T1-3N0-1M0) – 3 (23,1 %), IV (T1-3N0-1M1) – 3 (23,1 %) жінки. Рецидив захворювання не виявили в 76 (85,4 %) хворих на РЕ, більшість із них мали IB (T1vN0M0) та II (T2N0M0) стадію.

Для вивчення особливостей імунотипу паренхіматозного компонента карцином імуногістохімічним методом в пухлинних клітинах оцінювали експресію низько- і високомолекулярних цитокератинів *Cytokeratin PAN*, *AE1/AE3*, *Cytokeratin HMW βE34*.

Критерії прогнозу біологічної агресивності новоутворень вивчали за допомогою маркера проліферативної активності *Ki-67* (*Mib-1*), маркерів апоптозу *Bcl-2* (124) і *p53* з використанням первинних моноклональних антитіл (МКАТ), *Ready-to-Use*.

Неоангіогенез пухлинної строми оцінювали, застосовуючи фактор росту ендотелію судин (VEGF).

Демаскувальну термічну обробку виконали за методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (pH 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовували систему детекції *UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer* (Thermo Scientific). Як хромоген використовували *DAB* (діамінобензидин).

Результати обраховували за допомогою окулярної сітки Г. Г. Автандилова (2002 р.) у 10 довільно обраних полях зору при збільшенні $\times 400$.

Патоморфологічне дослідження зразків тканини РЕ для вивчення МБМ здійснили в лабораторії «Прайм-тест» та на кафедрі патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Імуногістохімічну мітку оцінювали за двома параметрами: ступінь поширення та інтенсивність забарвлення. Ступінь поширення мітки враховували за процентним вмістом забарвленої цитоплазми клітин від загальної кількості клітин у полі зору (*Ki-67* (*Mib-1*) і *p53*). Для визначення ступеня вираженості (інтенсивності) забарвлення використали напівкількісну шкалу: «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена цитоплазматична (для *Cytokeratin PAN*, *Cytokeratin HMW βE34*, *VEGF*, *bcl-2* (124) або мембранна (для *Cytokeratin PAN* і *Cytokeratin HMW βE34*) реакція.

Таблиця 1. Гормональний статус хворих на PE

Гормональний статус, n = 119	Кількість хворих	
	абс.	%
ER+ PR+	55	46,2
ER+ PR-	19* F = 0,000000 $\chi^2 = 25,42$	16,0
ER- PR+	14* ** F = 0,000000 $\chi^2 = 34,31$ F = 0,007604 $\chi^2 = 7,92$	12,0
ER- PR-	31* F = 0,001831 $\chi^2 = 10,49$	26,0

*: вірогідні відмінності за частотою виявлення хворих, у яких визначили чутливість пухлини до естрогену, прогестерону та інші види чутливості ($p < 0,05$); **: вірогідні відмінності за частотою виявлення хворих, в яких не визначили чутливість до естрогену, прогестерону та інші види чутливості ($p < 0,05$).

Комплекс морфологічних досліджень здійснили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s).

Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica. Для визначення вірогідності отриманих даних використали точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента, метод максимально вірогідного оцінювання для малої кількості спостережень.

Результати

Дослідження МБМ показало, що хворі на PE незалежно від наявності рецидиву мали помірну експресію Bcl-2 – 46,2 % і 34,2 %, негативну експресію mt p53 – 92,3 % і 86,8 %. У хворих із рецидивом захворювання не виявили експресію фактора росту ендотелію судин і проліферативної активності – 38,5 % і 46,2 % випадків. У хворих без рецидиву визначили помірну експресію VEGF – 29,1 %, слабку експресію (10–29 %) Ki-67 – 47,3 %.

У хворих на PE віком 31–40 років, на відміну від хворих старшого віку, експресія фактора росту ендотелію судин і маркера апоптозу Bcl-2 була високою – по 66,7 %. В осіб віком понад 50 років не визначили експресію або виявили слабку експресію VEGF і Ki-67, але спостерігали в хворих із рецидивом захворювання. Bcl-2 мав слабку експресію у хворих віком 61–70 років – 34,4 %. У віковій групі від 41 до 50, від 51 до 60 років і понад 70 років експресія маркера апоптозу Bcl-2 була помірною – 50,0 %, 35,1 % і 55,5 % відповідно. Це також спостерігали у хворих із рецидивом захворювання. В усіх вікових групах хворих на PE mt p 53 мав негативну експресію. Тільки 11 пацієнток віком понад 50 років мали позитивну експресію mt p53, у хворих молодшого віку позитивну експресію маркера апоптозу не виявили.

Для вивчення гормонального статусу пухлини у хворих на PE здійснили 119 обстежень. Відомості щодо поділу хворих на PE залежно від гормонального статусу наведено в таблиці 1.

3-поміж обстежених хворих достовірну меншість становили пацієнтки, в яких не виявили чутливість до ER, але чутливі PR. Вірогідно найбільша кількість хворих на PE мали позитивний статус ER+ PR+ (46 %), на другому місці – ER- PR- (26 %), найменша кількість хворих – із гормональним статусом ER- PR+.

Більшість хворих у всіх вікових групах мали ER+ PR+ гормональний статус. Хворі на PE віком до 50 років у більшості спостережень мали ER+ PR+, до 40 років – 100 % випадків, від 41 року до 50 років – 50 %. У жодної хворої віком до 40 років не визначили негативний гормональний статус пухлини. У хворих віком понад 50 років ER- PR- статус пухлини визначали майже у 1,5 раза частіше, ніж ER+ PR- та ER- PR+.

Достовірні відмінності за частотою виникнення рецидиву захворювання у хворих на PE із різним гормональним статусом не виявили. У більшості пацієнток без рецидиву і з ним встановили позитивний статус ER і PR (47,0 % і 36,8 % відповідно).

У результаті аналізу локалізації рецидиву захворювання визначили: 3-поміж пацієнток із гормональним статусом ER+ PR+ у 7 виявили рецидив PE, в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною, у другому – метастаз у печінку. У 4 хворих із гормональним статусом ER- PR- також визначили рецидив захворювання, але в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною та метастази в головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази у лімфатичній системі та інфільтрат у малому тазі.

Під час вивчення гормонального статусу пухлини хворих на PE I–IV стадій та експресії МБМ позитивну експресію mt p53 виявили при ER- PR- гормональному статусі в осіб віком понад 50 років.

Експресію Ki-67 виявили у 46,2 % хворих на PE із рецидивом захворювання та у хворих віком понад 60 років – 48,7 % випадків, не визначили при ER- PR+ та ER- PR- статусі пухлини. Слабку та помірну експресію Ki-67, яку спостерігали в пацієнтів віком до 50 років і коли не виникав рецидив захворювання (60,5 % випадків), встановили при ER+ PR+ і ER+ PR- статусі пухлини.

Отже, помірну експресію (30–59 %) VEGF, яку виявили у хворих без рецидиву захворювання (29,1 %), визначили у пацієнтів з ER- PR+ та ER+ PR-.

Аналіз експресії маркера апоптозу Bcl-2 залежно від гормонального статусу пухлини у хворих на PE показав: у більшості спостережень превалює слабка та помірна експресія Bcl-2, яку визначали при всіх комбінаціях гормонального статусу пухлини. Експресію маркера апоптозу не спостерігали частіше при ER- PR- статусі.

За допомогою кластерного аналізу комп'ютерна програма поділила 86 хворих на PE I–IV стадій на три кластери, виявили кореляційні зв'язки між показниками (табл. 2, 3).

Кластерний аналіз (Data clustering) належить до багатовимірних статистичних процедур, що виконують розподіл заданої вибірки об'єктів на підмножини, які називаються кластерами, так, щоб кожен кластер складався зі схожих об'єктів, а об'єкти різних кластерів істотно відрізнялися. Головна відмінність кластеризації від класифікації полягає в тому, що на початку дослідження перелік груп чітко не заданий і визначається в процесі роботи алгоритму [10]. Незалежно від конкретної сфери застосування кластерного аналізу, передбачає такі етапи:

1. Відбір вибірки для кластеризації;
2. Визначення множини характеристик, за якими оцінюватимуть об'єкти у вибірці;

3. Обчислення значень тієї чи іншої міри схожості між об'єктами;

4. Застосування одного з методів кластерного аналізу для створення груп схожих об'єктів;

5. Перевірка достовірності результатів кластеризації.

Кластеризацію хворих здійснили за алгоритмом к-середніх, дія якого спрямована на мінімізацію сумарного квадратичного відхилення точок кластерів від центрів цих кластерів. У результаті виконання алгоритму вибірка розбивається на задану кількість кластерів, кожний об'єкт вибірки отримує відповідний номер кластера, визначають відстань кожного об'єкта вибірки від центру кластера.

Для кластеризації хворих на РЕ використали такі показники: гормональний статус пухлини та рівень експресії МБМ – mt p53, Ki-67, Vcl-2 і VEGF. Після кластеризації проаналізували відповідні показники пацієнтів (стадія захворювання, всі значення маркерів, рецидив захворювання, термін до рецидиву, вік хворих), віднесених до різних кластерів.

Отже, до першого кластера віднесено усіх хворих із позитивним гормональним статусом пухлини (ER+ PR+), а до третього – 95,6 % хворих із негативним – ER– PR–. У другому кластері у 54,8 % хворих на РЕ пухлина була чутливою до естрогену, у 45,2 % – до прогестерону.

У таблиці 3 наведено розподіл хворих на РЕ I–IV стадій у кластерах відповідно до рівнів експресії МБМ. У всіх кластерах вірогідно більшість становили хворі з відсутністю експресії mt p53.

Отже, виявили взаємозв'язок між рівнем експресії МБМ і гормональним статусом пухлини. Відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між першим (ER+ PR+) і третім (ER– PR–) кластером вірогідні ($p < 0,05$). Відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між другим (ER+ PR–; ER– PR+) та іншими кластерами достовірні ($p < 0,05$); відмінності за частотою виявлення позитивної та негативної експресії mt p53 достовірні ($p < 0,05$).

Встановили, що достовірно найбільша кількість хворих на РЕ з помірним рівнем експресії (30–59 %) VEGF належить до другого кластера (ER+PR–; ER– PR+) порівняно з першим і третім; ця група хворих у нашому дослідженні мала найбільшу безрецидивну виживаність.

Обговорення

Новизна дослідження полягає в обґрунтуванні індивідуалізації лікування хворих на РЕ на підставі визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини та їхнього прогностичного значення. Визначили, що рівні експресії досліджених МБМ і рецепторів ER, PR у хворих на РЕ відрізняються залежно від віку, наявності, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. 3-поміж хворих на РЕ визначили групу пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання. Розробили технологію комбінованого лікування хворих на РЕ I–II (T1–2N0M0) стадії з негативним рецепторним статусом (ER–, PR–), з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання, в якій оцінювання рівнів МБМ (VEGF, Vcl-2, Ki-67), ступеня диференціювання, глибини інвазії пухлини в міометрій та її локалізації в порожнині матки

Таблиця 2. Розподіл хворих на РЕ у кластерах відповідно до гормонального статусу

Показник	Кластер, n = 86		
	1, n = 32	2, n = 31	3, n = 23
ER+ PR +	32 (100)	0	0
ER+ PR–	0	17 (54,8 %)	0
ER– PR+	0	14 (45,2 %)	1 (4,4 %)
ER– PR–	0	0	22 (95,6 %)

Таблиця 3. Розподіл хворих на РЕ у кластерах за рівнем експресії МБМ

Показник	Рівень експресії	Кластер, n = 86		
		1 (ER+ PR+), n = 32	2 (ER+ PR–), (ER– PR +), n = 31	3 (ER– PR–), n = 23
mt p53	Негативний	28 (87,5 %)	31 (100 %)	18 (78,2 %)
	Позитивний	4 (12,5)*** F = 0,000000 $\chi^2 = 36,0$	0*** F = 0,000000 $\chi^2 = 62,0$	5 (21,7 %)** F = 0,000294 $\chi^2 = 14,7$
Ki-67, %	0–9	5 (15,6 %)	11 (35,5 %)	13 (56,6 %)* F = 0,002969 $\chi^2 = 10,17$
	10–29	17 (53,1 %)	13 (41,9 %)	7 (30,4 %)
	30–49	6 (18,8 %)	6 (19,4 %)	1 (4,3 %)
	50–100	4 (12,5 %)	1 (3,2 %)	2 (8,7 %)
Vcl-2, %	0–9	5 (15,6 %)	4 (12,9 %)	8 (34,8 %)
	10–29	11 (34,4 %)	11 (35,5 %)	4 (17,4 %)
	30–59	9 (28,1 %)	12 (38,7 %)	7 (30,4 %)
	60–100	7 (21,9 %)	4 (12,9 %)	4 (17,4 %)
VEGF, %	0–9	9 (28,1 %)	9 (29,0 %)	8 (34,8 %)
	10–29	10 (31,3 %)	4 (12,9 %)	7 (30,4 %)
	30–59	6 (18,8 %)** F = 0,008468 $\chi^2 = 7,48$	16 (51,6 %)	3 (13,0 %)** F = 0,004136 $\chi^2 = 8,61$
	60–100	7 (21,8 %)	2 (6,5 %)	5 (21,8 %)

*: відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між першим і третім кластером достовірні ($p < 0,05$); **: відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між другим та іншими кластерами вірогідні ($p < 0,05$); ***: відмінності за частотою виявлення позитивної та негативної експресії mt p53 достовірні ($p < 0,05$).

дало змогу індивідуалізувати вибір схеми ад'ювантної терапії. Це підвищило ефективність лікування, сприяло запобіганню виникненню локорегіонарних рецидивів і віддалених метастазів.

Висновки

1. Рівень експресії МБМ у пухлинах хворих на РЕ відрізняється залежно від наявності рецидиву захворювання. У хворих із рецидивом РЕ, на відміну від пацієнок без нього, не виявили експресію VEGF, проліферативну активність і mt p53 (38,5 %, 46,2 %, 46,2 % відповідно) при помірній (30–59 %) експресії Vcl-2 – 46,2 %.

2. Встановили взаємозв'язок між рівнем експресії МБМ і віком хворих на РЕ. У хворих віком 31–40 років експресія фактора ендотелію судин і маркера апоптозу Vcl-2 висока – по 66,7 %. У пацієнтів віком понад 50 років не виявили експресію або визначили слабку експресію VEGF і Ki-67. Vcl-2 характеризувався слабкою експресією у хворих віком 61–70 років – 34,4 %. У віковій групі 41–60 років, 51–60 років й у хворих віком понад 70 років експресія маркера апоптозу Vcl-2 помірна (50,0 %, 35,1 % та 55,5 % відповідно). В усіх вікових групах хворих на РЕ mt p53 мав негативну експресію. Тільки 11 паці-

енток віком понад 50 років мали позитивну експресію mt p53, у хворих молодшого віку позитивну експресію маркера апоптозу не встановили.

3. Гормональний статус пухлини залежить від віку хворих на РЕ. Пацієнтки з РЕ віком до 50 років у більшості спостережень мали ER+ PR+, до 40 років – 100 %, 41–50 років – 50 % випадків. У жодної пацієнтки віком до 40 років не виявили негативний гормональний статус пухлини. У хворих віком понад 50 років ER– PR– статус пухлини визначили майже в 1,5 раза частіше, ніж ER+ PR– та ER– PR+.

4. Встановили вплив гормонального статусу пухлини на локалізацію та тяжкість рецидиву РЕ. У хворих із гормональним статусом ER– PR–, на відміну від ER+ PR+, виникли рецидиви захворювання. В одному випадку зареєстрували генералізацію процесу черевною порожниною та метастази в головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази в лімфатичну систему та інфільтрат у малому тазі.

5. Відмінностей за частотою виявлення рецидиву захворювання у хворих на РЕ залежно від гормонального статусу не було. Однак визначили вплив гормонального статусу пухлини на локалізацію та тяжкість рецидиву захворювання. У більшості пацієнток без рецидиву та з ним визначили позитивний статус ER і PR (47,0 % і 36,8 % відповідно). Серед пацієнток із гормональним статусом ER+ PR+ у 7 випадках зафіксували рецидив РЕ, в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною, у другому – метастаз у печінку. У 4 хворих із гормональним статусом ER– PR– також діагностували рецидив захворювання, але в одному випадку визначили генералізацію процесу черевною порожниною та метастази у головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази в лімфатичній системі та інфільтрат у малому тазі.

6. Виявили зв'язок між рівнем експресії МБМ, гормональним статусом пухлини, наявністю рецидиву захворювання та віком хворих на РЕ. Позитивна експресія mt p53 встановлена при ER– PR– гормональному статусі в осіб віком понад 50 років.

7. Експресію Ki-67 не виявили у 46,2 % хворих на РЕ із рецидивом захворювання та у хворих віком понад 60 років – 48,7 %; визначили при ER– PR+ та ER– PR– статусі пухлини. Слабку та помірну експресію Ki-67 спостерігали у пацієнтів віком до 50 років та за відсутності рецидиву захворювання – 60,5 %, виявили ER+ PR+ та ER+ PR– статус пухлини. Помірну експресію (30–59 %) VEGF спостерігали у хворих без рецидиву захворювання – 29,1 %, у пацієнтів з ER– PR+ та ER+ PR–.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, дослідження має перспективний напрям, збільшення групи дослідження дасть змогу збільшити вірогідність прогнозу захворювання та визначення ризику виникнення рецидиву у хворих на РЕ.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»: «Розробити заходи для покращення результатів комплексного лікування хворих на розповсюджений рак ендометрія та рецидивів захворювання», держреєстрація № 0118U003211.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 14.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.07.2022

Відомості про авторів:

Міхановський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. відділення онкологічної гінекології, провідний науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-5156-6958](https://orcid.org/0000-0002-5156-6958)

Харченко Ю. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0003-2008-8356](https://orcid.org/0000-0003-2008-8356)

Сухина О. М., д-р мед. наук, професор, лікар-променевиї терапевт відділення променевої терапії, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-1272-0764](https://orcid.org/0000-0002-1272-0764)

Кругова І. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-9067-9752](https://orcid.org/0000-0002-9067-9752)

Цит Н. М., лікар гінеколог-онколог відділення онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-2444-7208](https://orcid.org/0000-0002-2444-7208)

Information about authors:

Mikhanovskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncological Gynecology, Leading Researcher of the Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kharchenko Yu. V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Sukhina O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Radiation Therapist, Department of Radiation Therapy, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kruhova I. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Shchyt N. M., MD, Gynecological Oncologists, Department of Oncological Gynecology, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Список літератури

- [1] Рак в Україні. 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ, 2019. № 20. 101 с. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
- [2] Морфологічне обґрунтування радіомодифікації передопераційної променевої терапії у хворих на розповсюджений рак ендометрія / О. А. Міхановський та ін. *Український радіологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 2. С. 87-105. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.87-105>
- [3] A phase II study of frontline paclitaxel carboplatin bevacizumab, paclitaxel carboplatin temsirolimus, or ixabepilone carboplatin bevacizumab in advanced recurrent endometrial cancer / C. Aghajanian et al. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 150. Issue 2. P. 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.018>

- [4] Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer / A. Wakayama et al. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 23. Issue 3. P. 532-538. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-6>
- [5] The Complementary Role of Imaging and Tumor Biomarkers in Gynecological Cancers: An Update of the Literature / E. Anastasi et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 309-317. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.309>
- [6] Визначення рівня експресії молекулярно-біологічних маркерів в пухлині хворих на рак ендометрію I-IV стадії з метою прогнозування рецидиву захворювання / О. А. Міхановський та ін. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. Т. 25, № 4. С. 54-58. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2019-4-12>
- [7] Иммуногистохимические факторы прогноза рака эндометрия / А. А. Михановский и др. *Международный медицинский журнал*. 2018. Т. 24, № 2. С. 49-52. <http://www.imj.kh.ua/archive/2018/2/10>
- [8] Чепец А. В. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров нематастатической и метастатической инвазивной аденокарциномы тела матки. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 5. С. 58-63. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82627>
- [9] Immunolocalization of corticotropin-releasing hormone (CRH) and its receptors (CRHR1 and CRHR2) in human endometrial carcinoma: CRHR1 as a potent prognostic factor / N. Sato et al. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014. Vol. 24, Issue 9. P. 1549-1557. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000269>
- [10] Статистична обробка даних / В. П. Бабак, А. Я. Білецький, О. П. Приставка, П. О. Приставка. Київ: МІВВЦ, 2001. 388 с.

References

- [1] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. I., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Iu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2019). Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoriuvani, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, performance of the oncology service]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, (20). [In Ukrainian]. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
- [2] Mikhanovskij, O. A., Sukhina, O. M., Kharchenko, Y. V., Shchyt, N. M., Fedorenko, N. V., Teplova, M. A., & Moiseyenko, Y. A. (2020). Morfolohichne obhruntuvannia radiomodyfikatsii peredoperatsiinoi promenevoi terapii u khvorykh na rozpozvuzhzenyi rak endometrii [Morphological substantiation of radiomodification of preoperative radiotherapy in patients with advanced endometrial cancer]. *Ukrainskyi radiolohichnyi ta onkologichnyi zhurnal*, 28(2), 87-105. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.87-105>
- [3] Aghajanian, C., Filiaci, V., Dizon, D. S., Carlson, J. W., Powell, M. A., Secord, A. A., Tewari, K. S., Bender, D. P., O'Malley, D. M., Stuckey, A., Gao, J., Dao, F., Soslow, R. A., Lankes, H. A., Moore, K., & Levine, D. A. (2018). A phase II study of frontline paclitaxel carboplatin bevacizumab, paclitaxel carboplatin temsirolimus, or ixabepilone carboplatin bevacizumab in advanced recurrent endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 150(2), 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.018>
- [4] Wakayama, A., Kudaka, W., Matsumoto, H., Aoyama, H., Ooyama, T., Taira, Y., Arakaki, Y., Shimoji, Y., Nakasone, T., Nishihira, K., Kaneshima, I., Tamaki, T., Yoshimi, N., & Aoki, Y. (2018). Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 23(3), 532-538. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-6>
- [5] Anastasi, E., Gigli, S., Balleisio, L., Angeloni, A., & Manganaro L. (2018). The Complementary Role of Imaging and Tumor Biomarkers in Gynecological Cancers: An Update of the Literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(2), 309-317. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.309>
- [6] Mikhanovskii, A. A., Kharchenko, Y. V., Teplova, M. A., Krugova, I. N., Moiseyenko, Y. A., Shchyt, N. N., & Pionitkovska, O. V. (2019). Vyznachennia rivnia ekspresii molekuliarno-biologichnykh markeriv v pukhlyni khvorykh na rak endometrii I-IV stadii z metoiu prohnozuvannia retsydyvu zakhvoriuvannia [Determination of expression rate of molecular biological markers in tumor of patients with stage I-IV endometrial cancer to predict the disease relapse]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 25(4), 54-58. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2019-4-12>
- [7] Mikhanovskiy, O. A., Teplova, M. A., Krugova, I. M., Kharchenko, Yu. V., Shchyt, N. M., Fedorenko N. V., & Moiseienko, Yu. A. (2016). Immunogistohimicheskie faktory prognoza raka endometriya [Immunohistochemical factors of endometrial cancer prognosis]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 24(2), 49-52. [In Russian]. <http://www.imj.kh.ua/archive/2018/2/10>
- [8] Chepets, A. V. (2016). Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika ekspresii prognosticheskikh markerov nematastaticheskoi i metastaticheskoi invazivnoi adenokartsinomy tela matki [Comparison of immunohistochemical characteristics of prognostic

markers expression in non-metastatic and metastatic invasive endometrioid endometrial carcinoma]. *Zaporozhye Medical Journal*, (5), 58-63. [In Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82627>

[9] Sato, N., Takagi, K., Suzuki, T., Miki, Y., Tanaka, S., Nagase, S., Warita, H., Fukudo, S., Sato, F., Sasano, H., & Ito, K. (2014). Immunolocalization of Corticotropin-releasing hormone (CRH) and its receptors (CRHR1 and CRHR2) in human endometrial carcinoma CRHR1 as a potent prognostic factor. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9), 1549-1557. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000269>

[10] Babak, V. P., Biletskyi, A. Ya., Prystavka, O. P., & Prystavka, P. O. (2001). *Statystychna obrobka danykh* [Statistical data processing]. Kyiv. [In Ukrainian].