

Л.Т. КОЗГАМБАЕВА, Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭФР У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Западно-Казахстанская государственная медицинская академия имени Марата Оспанова, г. Актобе

Актуальность. Во многих случаях, отсутствие выраженных клинических симптомов при раке эндометрия, усложняет раннее выявление заболевания, и практически у 70% женщин опухоль эндометрия впервые диагностируются в запущенных III-IV стадиях, когда любые попытки лечения оказываются мало эффективными. В научной литературе ведутся исследования по раннему выявлению и лечению рака эндометрия на основе определения опухолевых маркеров.

Активация мембранных рецепторов семейства РЭФР из семейства Erb связана с прогрессированием различных видов рака, поэтому данное семейство рецепторов рассматривается как эффективная мишень при разработке новых методов терапии. Исследования, связанные с ролью РЭФР при раке эндометрия недостаточны, и они порой противоречивы.

Цель исследования - определение зависимости уровня содержания рецепторов ЭФР от основных клинических характеристик опухолевого процесса у больных раком эндометрия.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 105 первичных больных злокачественными новообразованиями эндометрия, проходивших обследование и лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (78 больных) и в Центре Клинической медицины Западно-Казахстанской государственной медицинской академии им. Марата Оспанова (27 больных) в период с 1991 по 2001 гг.

Нами использован стандартизованный радиолигандный метод определения РЭФР, разработанный группой исследователей EORTC, который позволил изучить и представить количественную характеристику содержания рецепторов ЭФР в опухоли.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследовании преобладали пациентки с I стадией опухолевого процесса - 87 (82,9%). Количество больных со II, III и IV стадиями рака эндометрия было примерно одинаковым.

Исследована зависимость частоты выявления и уровень РЭФР от распространенности опухолевого процесса. Анализ связи содержания РЭФР в ткани опухоли больных раком эндометрия с учетом стадии

заболевания показал значительное повышение медианы исследуемого показателя у больных при Ib стадии (таблица 1). При дальнейшем распространении опухолевого процесса значения показателя РЭФР были ниже.

Таблица 1

Статистические характеристики содержания РЭФР в ткани опухоли больных раком эндометрия с учетом стадии заболевания

Стадия	Частота выявления РЭФР +	РЭФР, фмоль/мг белка (M±t)	Медиана РЭФР, фмоль/мг белка
Ia	24 (40,7%)	74,7±11,8*	88
Ib	8 (28,6%)	202,4±38,1**	204,6
IIa	1 (14,3%)	44	
III	-		
IV	2 (40%)	24 и 67	

Примечание: $p_{Ia} vs Ib^{**} = 0,001$.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что частота выявления РЭФР не была тесно связана со стадией рака эндометрия и статистически достоверно отличалась лишь при Ib стадии, в сравнении с Ia стадией в 2,7 раза.

Стадия опухолевого процесса у больных раком эндометрия является основным клиническим признаком заболевания и достоверно связана с отдаленными результатами лечения ($p=0,004$). Так, у больных раком эндометрия в Ia и Ib стадиях опухолевого процесса показатели общей 10-летней выживаемости были значительно выше, чем у больных в III и IV стадиях. Однако, следует отметить, что в настоящем исследовании было небольшое число больных раком эндометрия в III и IV стадиях опухолевого процесса. Анализ функции риска смерти у больных раком эндометрия в III и IV стадиях опухолевого процесса повышался в 5 раз после 1,5 лет от начала проведенного лечения и сохранялся таким на протяжении всего срока наблюдения.

Гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли были верифицированы в соответствии с критериями ВОЗ. В 84 из 105 (78,1%) наблюдений опухоли представляли собой аденокарциномы. Следует отметить, что у 49 из 84 (57,9%) пациенток с аденокарциномой эндометрия установлена Ia стадия, у 25 (30,3%) - Ib стадия, у 5 (5,3%) - Pa стадия и у 5 (6,5%) - IV стадия. Другим гистологическим вариантом строения злокачественной опухоли эндометрия был железисто-плоскоклеточный рак, в настоящем исследовании он выявлен в 11 наблюдениях (10,5%).

Проведен анализ частоты выявления и уровня содержания РЭФР у больных раком эндометрия от степени дифференцировки опухоли. В опухолях больных с высокой степенью дифференцировки выявлено наибольшее содержание РЭФР как по среднему значению, так и по частоте выявления исследуемого рецептора. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Статистические характеристики содержания РЭФР в ткани рака эндометрия с учетом степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Частота выявления РЭФР Абс./(%)	РЭФР, фмоль/мг белка (M±t)	Медиана РЭФР, фмоль/мг белка
Высокая	17 (37,8%)	161,3±21,8*	168
Умеренная	11 (28,9%)	25,3±4,0*	20
Низкая	5 (29,4%)	92,0±2,4	88
Смешанная	2 (40,0%)	11 и 74	

Примечание: * $p=0,04$ (в сравнении с высокой степенью дифференцировки опухоли).

Уровень РЭФР при умеренно- (в 6 раз) и низкодифференцированных (в 1,75 раз) опухолях был ниже, чем при высокой степени дифференцировки.

Степень дифференцировки опухоли оказывает значительное влияние на показатель выживаемости больных (рисунок 1). Сопоставление отдаленных результатов лечения у больных с высокой и умеренной степенями дифференцировки рака эндометрия показало сходные результаты как 3-летней (81,9±5,8% и 77,1 ±7,1%, соответственно), 5-летней (66,0±7,5% и 68,6±7,8%, соответственно), так и 10-летней выживаемости (60,3±7,8% и 59,6±8,4%, соответственно).

В то же время, у больных раком эндометрия с низкой степенью дифференцировкой опухоли показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости были значительно ниже и составили 29,1 ±16,8% (медиана выживаемости составила 44,9±15,3 месяцев), различия достоверны по сравнению с 5-летней и 10-летней выживаемостью больных с высокой и умеренной степенью дифференцировки рака эндометрия ($p=0,048$). (Рисунок 1 .Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли)

Рисунок 1-2

Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли

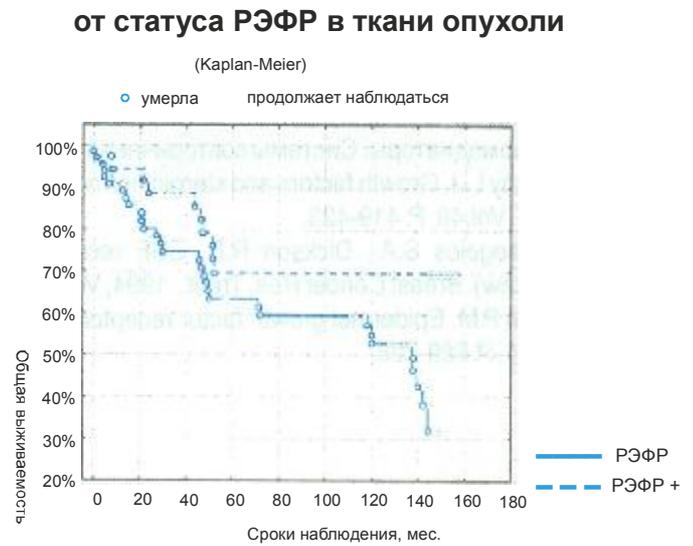
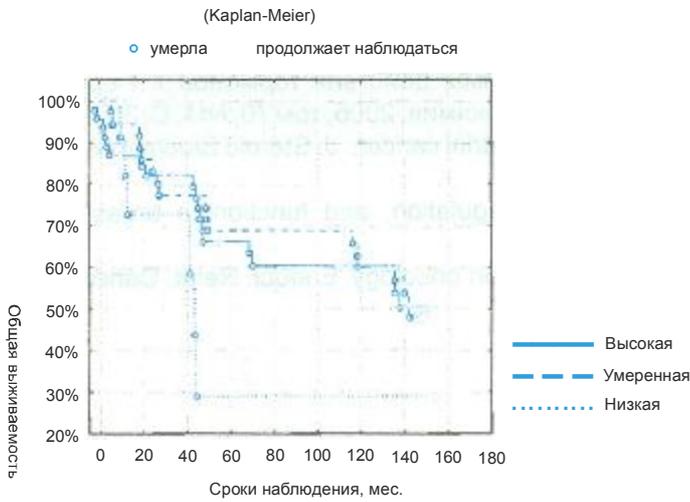
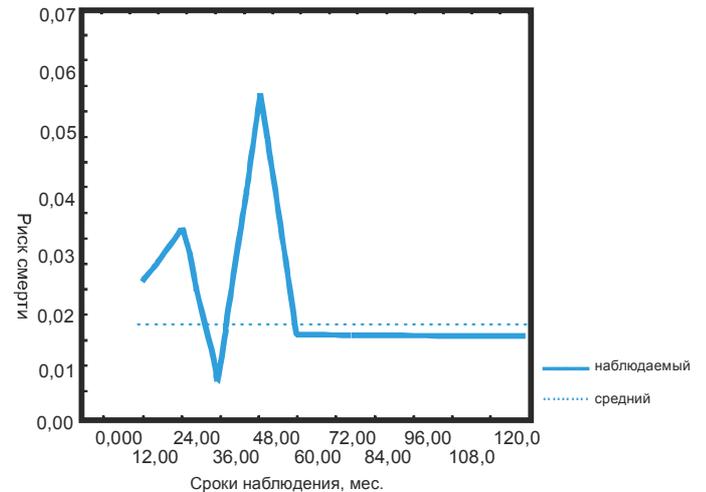
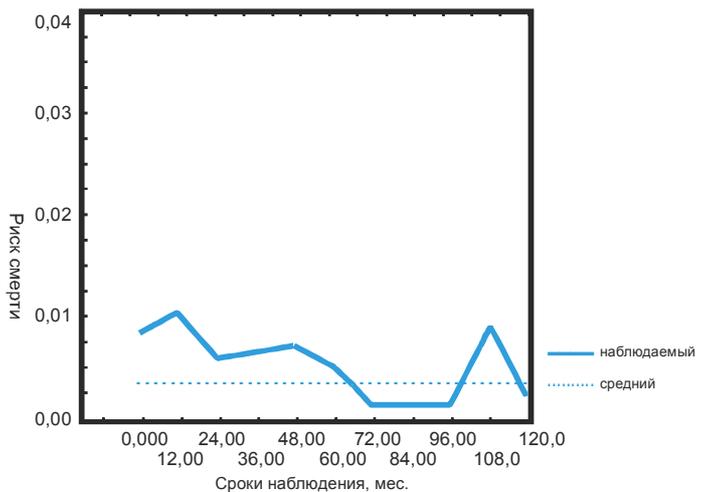


Рисунок 3

Показатели риска смерти больных раком эндометрия с учетом статуса РЭФР в ткани опухоли (РЭФР+ слева и РЭФР- справа)



При исследовании связи статуса РЭФР опухоли с отдаленными результатами лечения также обнаружили достоверные различия в показателях общей выживаемости ($p=0,04$) (рисунок 2).

Так, показатели 3-летней выживаемости больных раком эндометрия с РЭФР+ опухолями составили $88,6 \pm 5,4\%$, а при РЭФР - опухолях $74,4 \pm 5,8\%$. Показатели 10-летней общей выживаемости больных раком эндометрия с РЭФР+ и РЭФР-опухолями составили $69,6 \pm 8,1\%$ и $52,7 \pm 6,9\%$, соответственно. (Рисунок 3)

Так, различия в показателях 10-летней общей выживаемости больных раком эндометрия достигали 17%. Отметим, что сопоставление показателей риска смерти у больных раком эндометрия выявило, что у больных с РЭФР+ опухолями на всем протяжении 10-летнего срока наблюдения за пациентками от начала проводимого лечения степень риска смерти была невысокой (рис. 3). В то же время, у больных с РЭФР-

опухолями риск смерти был в 4-6 раз выше, особенно высокий показатель риска смерти обнаружен на 1-м и 3-м годах от начала терапии.

Выводы. Анализ связи содержания РЭФР в ткани опухоли больных раком эндометрия с учетом клинических характеристик опухолевого процесса показал значительное повышение медианы исследуемого показателя у больных при начальных стадиях заболевания и высокой степенью дифференцировки опухоли. Медиана выживаемости больных раком эндометрия выше при I стадии, высокой степенью дифференцировки и при РЭФР положительных опухолях.

Литература:

1. Чиссов В.И. и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2003 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2005.
2. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноз. Автореферат докт. дисс. Москва, 1999.
3. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и соавт. Опухолевые маркеры в гинекологии. Акушерство и гинекология. 1995, №5, С. 35-37.
4. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. Москва, «Димитрейд График Групп», 2005, 346 с.
5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Молекулярные механизмы действия гормонов I. Рецепторы. Нейромедиаторы. Системы совторичными посредниками. Биохимия. 2005, том 70, №1, С. 33-50.
6. Murphy L.J. Growth factors and steroid hormone action in endometrial cancer. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1994, Vol.48, P. 419-423.
7. Chrysogelos S.A., Dickson R.B. EGF receptor expression, regulation, and function in breast cancer (Review). Breast Cancer Res. Treat. 1994, Vol.29, P. 29-40.
8. Harari P.M. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. Endocr. Relat. Cancer. 2004, Vol.11, P. 689-708.