

© М. М. Гергова, Е. Н. Имянитов,
С. Я. Максимов

ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ С ФЕНОМЕНОМ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

УДК: 618.11-006.6

■ Данное исследование выполнено с целью индивидуализации химиотерапевтического лечения больных раком яичников. В статье представлены результаты теста на микросателлитную нестабильность с оценкой основных клинико-морфологических особенностей и чувствительности к химиотерапии.

■ **Ключевые слова:** рак яичников; микросателлитная нестабильность; химиотерапия.

По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев рака яичников, от которого умирает более 100 000 женщин. В России ежегодно выявляют 11 000 больных злокачественными опухолями яичников и 8 500 умирают от этого заболевания.

В связи с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза рака яичников, крайне затруднительным оказывается поиск ответа на вопрос о разнообразном и, на первый взгляд, непредсказуемом клиническом течении сходных по степени распространения и морфологическому строению опухолей. Одним из возможных путей решения этой задачи может стать изучение молекулярно-генетических характеристик рака яичников [1].

Основным методом лечения больных раком яичников является полихимиотерапия. Химиотерапия в лечении рака яичников применяется уже более 40 лет, постоянно развивается и совершенствуется. Некоторое улучшение результатов лечения произошло после появления в клинической практике в начале 1980-х годов препаратов платины и таксанов. Следует отметить, что во многих онкологических диспансерах России в лечении больных раком яичников продолжают использоваться такие препараты, как фторурацил, метотрексат, циклофосфан и др. При этом отдаленные результаты лечения этих больных оказываются сопоставимыми с данными о 5-летней выживаемости, достигнутой в крупных онкологических центрах страны при применении современных схем химиотерапии на основе таксола и/или цисплатины. Следовательно, можно предположить, что опухоли яичников могут, в одном случае, оказаться чувствительными к препаратам платины или таксола, а в другом — к лечению, например, 5-фторурацилом.

Микросателлитная нестабильность (RER+ фенотип) — молекулярно-генетический феномен, открытый в 1993 году М. Perucci и отражающий дефект т. н. mismatch репарации ДНК. Микросателлитная нестабильность проявляется изменением длины коротких ди- и тринуклеотидных повторов ДНК и выявляется при помощи стандартной панели генетических маркеров. RER+ фенотип наиболее характерен для злокачественных опухолей толстой кишки — при данной локализации он наблюдается примерно в 15% случаев [2, 5]. Несколько реже микросателлитная нестабильность выявляется при новообразованиях эндометрия, яичника [4]. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные изучению феномена микросателлитной нестабильности в опухолях яичников [3]. Данные о частоте ее встречаемости, клинико-морфологических особенностях опухолей, прогностическом значении отрывочны и противоречивы. Кроме того, в ряде работ, касающихся пациентов с опухолями толстой кишки, было установлено, что микросателлитная нестабильность может свидетельствовать о необычно высокой чувствительности опухоли к препаратам фторпиримидинового ряда. Если подобная зако-

Таблица 1

Распределение больных РЯ по стадиям заболевания

	Стадия				Всего
	I	II	III	IV	
Количество больных	93 23,7%	49 12,5%	151 38,5%	99 25,3%	392

номерность подтвердится при опухолях яичников, то тест на RER-фенотип может оказаться весьма полезным для выбора оптимальной схемы лечения.

Цель исследования

Оценить встречаемость и клинико-биологическое значение микросателлитной нестабильности при раке яичников, а также эффективность различных схем химиотерапии при наследственном и спорадическом раке яичников.

Материалы и методы

Материалом для исследования в настоящей работе послужили проспективные и ретроспективные данные о 392 больных первичным раком яичников I–IV клинических стадий в возрасте от 20 до 80 лет, получавших хирургическое, комбинированное и комплексное лечение в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 1980 по 2001 г. с обязательным прослеживанием не менее 5 лет после выписки. Помимо общепринятых исследований, выполнялся лабораторный тест на микросателлитную нестабильность. У большей части больных была выявлена III–IV клинические стадии заболевания, что соответствует данным ведущих онкологических и гинекологических клиник Европы и Северной Америки (табл. 1).

Серозная цистаденокарцинома диагностирована в 68,3% наблюдений, эндометриодная цистаденокарцинома в 14,0%, тогда как частота остальных гистологических форм РЯ не превышала 7–8%. На рисунке 1 представлено распределение больных по степени дифференцировки.

Как видно из рисунка, на долю низкодифференцированных новообразований приходится больше половины случаев, умереннодифференцированных

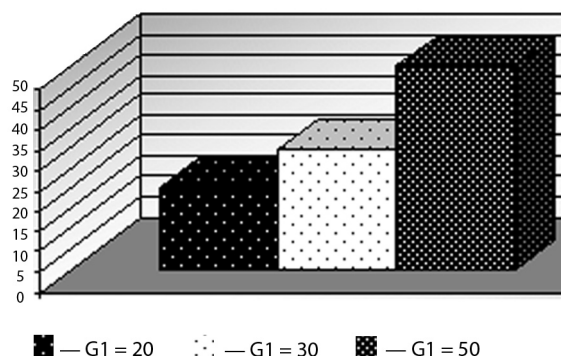


Рис. 1. Степень дифференцировки опухолей яичников.

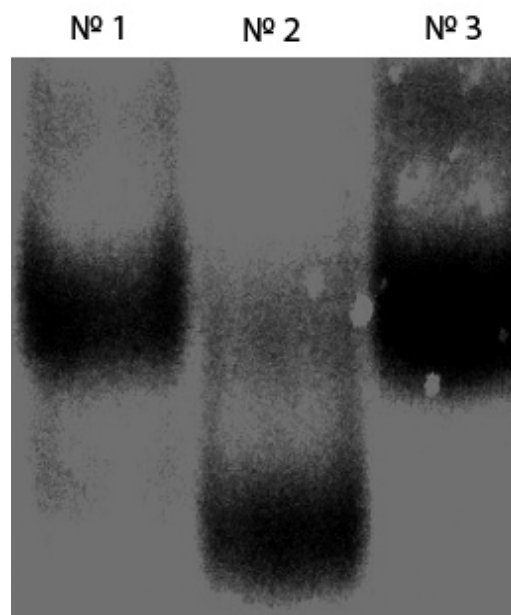


Рис. 2. Результаты положительного теста на микросателлитную нестабильность

около 30%. Высокодифференцированные аденокарциномы встретились всего в 20% наблюдений.

В лаборатории молекулярной генетики у 97 больных раком яичников с клиническими признаками наследственной природы заболевания проводился тест на определение микросателлитной нестабильности в опухоли.

О наличии в образце микросателлитной нестабильности судили по сдвигу фрагмента (shift) на полиакриламидном гелевом электрофорезе по BAT-26 (рис. 2).

Результаты исследования

На первом этапе нашего исследования мы посчитали необходимым оценить встречаемость и сочетание клинических признаков, которые могли бы указывать на развитие у больных злокачественных новообразований яичников наследственной природы. В результате всесторонней оценке были подвергнуты следующие наиболее значимые клинические проявления: возраст манифестации заболевания, семейный анамнез, первично-множественный характер опухолевого процесса. На основании встречаемости основных клинических признаков наследственного рака яичников (возраст ≤ 50 лет, наличие у кровных родственников рака толстой кишки, рака эндометрия, яичников или молочной железы, первично-множественный характер опухолевого процесса) была сформирована группа пациентов для проведения углубленного генетического обследования, включающего в себя выполнение лабораторного теста на микросателлитную нестабильность и мутации BRCA-1. У большинства

Таблица 2

Частота встречаемости и сочетания клинических признаков наследственного рака яичников

Клинические критерии наследственного рака яичников			Число больных (n=65)
Возраст ≤ 50 лет	Рак толстой кишки, рак эндометрия, рак молочной железы, яичников у кровных родственников	Первично-множественный характер опухолевого процесса	
+	—	+	6
—	+	+	5
+	+	—	49
+	+	+	5

Таблица 3

Распределение больных наследственным и спорадическим раком яичников по гистологическим типам

Характеристика опухоли	Гистологический тип			
	Серозная цистаденокарцинома	Эндометриоидная цистаденокарцинома	Муцинозная цистаденокарцинома	Мезонефرويدная аденокарцинома
Наследственный рак (n=65)	45 (69,2%)	10 (15,3%)	6 (9,2%)	4 (6,1%)
Спорадический рак (n=320) *	223 (68,2%)	45 (13,7%)	26 (7,9%)	26 (7,9%)

* — у 7 больных нет данных.
По гистологическому типу не было выявлено достоверных различий между анализируемыми группами опухолей.

пациентов был отмечен лишь один клинический признак наследственного рака яичников — 102 больных (26%). В группу генетического консультирования вошло 65 пациентов, у которых встретились хотя бы два фактора наследственной предрасположенности. Процент таких пациентов оказался невысоким и составил всего 16,6% от общего числа обследованных больных раком яичников (табл. 2).

Прежде всего, при проведении сопоставлений между наследственными и спорадическими формами рака яичников нас интересовали патогенетические особенности опухолей, выявляемых при анализе разнообразных нарушений в энергетическом и репродуктивном гомеостатах.

Поскольку большая часть наблюдений рака яичников относится к гормонозависимым новообразованиям, была проанализирована частота встречаемости таких «болезней цивилизации», как ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь.

На первый взгляд удивительным представляется редкая (7%) встречаемость нарушений в энергетическом гомеостате у больных наследственным раком яичников. В то же время у больных спорадическим раком яичников частота указанных нарушений наблюдается достоверно чаще, чем в популяции (25%), что в сочетании с нарушениями в репродуктивном гомеостате играет несомненную роль в этиопатогенезе указанных новообразований.

Другие соотношения отмечены при анализе особенностей репродуктивной функции. У больных наследственным раком достоверно чаще встречалось

бесплодие (10%), различные нарушения репродуктивной функции (17%), гиперпластические процессы эндометрия и сочетанные нарушения (6,4%).

При анализе распределения по степени распространения процесса установлено, что больные наследственными формами рака яичников несколько чаще поступали на лечение на ранних стадиях процесса. Объяснение этому факту, по-видимому, заключается в большей онкологической настороженности как самих пациентов, так и врачей к молодым женщинам с отягощенным семейным анамнезом и предшествовавшими полинеоплазиями. Нельзя исключить также и менее агрессивное течение наследственного рака яичников, заключающееся в низких потенциях к местному распространению и метастазированию.

Опухоли, отнесенные по совокупности клинических признаков к наследственным формам рака яичников, продемонстрировали следующие особенности распределения по гистологическим типам и степени дифференцировки (табл. 3 и 4).

Можно сделать следующие обобщения, касающиеся опухолей яичников, имеющих клинические указания на наследственную природу заболевания.

Во-первых, в этиологии данного вида новообразований не подтверждена роль нарушений в энергетическом гомеостате. Частота заболеваний, относимых к факторам риска гормонозависимых новообразований, оказалась не выше, чем в популяции. Значительно чаще встречались разнообразные нарушения репродуктивного гомеостата. Однако, как известно, указанные нарушения не играют самостоятельной роли в повышении риска

Таблица 4

Распределение больных с учетом степени дифференцировки

Характеристика опухоли	Степень дифференцировки			Всего *
	G1	G2	G3	
Наследственный рак	10 (13,7%)	18 (24,7%)	45 (61,6%)	73
Спорадический рак	32 (20,1%)	55 (34,6%)	72 (45,3%)	159
p	>0,05	>0,05	>0,05	
* — у 160 больных нет данных.				

Таблица 5

Сопоставление наследственных форм опухолей яичников с положительным и отрицательным тестом на микросателлитную нестабильность со стадиями процесса

Результаты теста на MSI	Стадия				Всего
	I	II	III	IV	
MSI+		2	1	1	4
MSI–	13 (21,3%)	9 (14,7%)	17 (27,9%)	22 (36,1%)	65
P	Слишком маленькие группы для расчета p				

злокачественных опухолей органов репродуктивной системы, а рассматриваются лишь в сочетании с метаболическими заболеваниями. Можно предположить, что в этиологии наследственного рака яичников на первый план, по-видимому, выходят разнообразные генетические нарушения.

Во-вторых, для наследственных опухолей характерными оказались и некоторые клинкоморфологические особенности. Так, достоверно установлено преобладание начальных стадий опухолевого процесса, высокая частота серозной аденокарциномы с отчетливой тенденцией к снижению степени дифференцировки опухоли.

Частота определения микросателлитной нестабильности при наследственных формах рака яичников

Микросателлитная нестабильность в опухолях яичников и мутации гена BRCA-1 были определены всего в 97 случаях. Анализ проведен у всех 65 больных, имевших клинические указания на возможную роль наследственности в этиологии развившихся у них опухолей яичников. Оставшиеся 32 теста поставлены у больных раком яичников, проявивших чувствительность к лечению препаратами фторпиримидинового ряда. Целью этого раздела исследования явилось изучение частоты и клинкоморфологического значения микросателлитной нестабильности в опухолях яичников, а также уточнение описанных в литературе корреляций между положительным тестом на микросателлитную нестабильность и эффективностью применения схем химиотерапии с 5-фторурацилом.

Из 97 случаев тест на микросателлитную нестабильность оказался положительным лишь у 4 больных страдавших злокачественными опу-

холями яичников, что составило 4,1%. У двух из этих пациенток зафиксированы мутации гена BRCA-1 (2% из всей группы). Средний возраст больных составил 45 лет (от 34 до 49). Все больные имели отягощенный семейный анамнез: опухоли правого фланга толстой кишки, рак молочной железы и рак яичников у кровных родственников I и II линии родства.

Несмотря на невозможность расчета достоверности из-за маленьких групп наблюдения, все же следует указать на преобладание начальных форм опухолевого процесса у больных с феноменом микросателлитной нестабильности (табл. 5).

С теми же оговорками можно утверждать о преобладании низкодифференцированных опухолей в группе больных с микросателлитной нестабильностью. У остальных пациентов распределение по степени дифференцировки соответствовало литературным данным (табл. 6).

Следует отметить преобладание серозной аденокарциномы как среди больных с микросателлитной нестабильностью в опухоли, так и без таковой. По этому параметру различий не установлено (табл. 7).

Можно заключить, что вся выборка больных, на основании анализа клинических данных отнесенная к наследственным формам рака яичников, характеризуется преобладанием ранних стадий, серозной аденокарциномы низкой и умеренной степени дифференцировки, а также отсутствием или неяркой выраженностью эндокринно-обменных нарушений. Генетическое подтверждение наследственного характера заболевания удалось получить лишь у 4% больных (MSI+), в двух случаях дополненное выявленными мутациями гена BRCA-1.

Таблица 6

Сопоставление наследственных форм опухолей яичников с положительным и отрицательным тестом на микросателлитную нестабильность со степенью дифференцировки

Результаты теста на MSI	Степень дифференцировки			Всего
	G1	G2	G3	
MSI+		1 (25 %)	3 (75 %)	4
MSI–	7 (17,1 %)	13 (31,7 %)	21 (51,2 %)	41 *
P	Слишком маленькие группы для расчета p			

* — степень дифференцировки не указана у 20 больных.

Таблица 7

Распределение больных наследственным раком яичников по гистологическим типам

Характеристика опухоли	Гистологический тип			
	Серозная цистаденокарцинома	Эндометриоидная цистаденокарцинома	Муцинозная цистаденокарцинома	Мезонефроидная цистаденокарцинома
MSI+ (n=4)	3 (75 %)	—	1 (25 %)	—
MSI– (n=61)	42 (68,8 %)	10 (16,4 %)	5 (8,2 %)	4 (6,6 %)
P	Слишком маленькие группы для расчета p			

Таблица 8

Распределение больных наследственным раком яичников в зависимости от применявшихся схем химиотерапии с учетом чувствительности

Результаты теста на MSI	5 Fu +	5 Fu –	Pt +	Pt –	Всего
MSI+	3 (100 %)		1 (100 %)		4
MSI–	26 (66,6 %)	13 (33,4 %)	16 (72,7 %)	6 (27,3 %)	61
P	Слишком маленькие группы для расчета p				

При анализе этой небольшой группы больных достоверных клинико-морфологических различий выявлено не было.

Следующим этапом исследования стал анализ отдаленных результатов химиотерапевтического лечения 65 больных наследственными формами рака яичников, установленных на основании сочетания клинических признаков, а также подтвержденных тестом на микросателлитную нестабильность и мутации BRCA-1.

Из четырех пациенток с положительным тестом на микросателлитную нестабильность трое в качестве первой линии химиотерапии была применена схема CMF, одной больной в неоадьювантном режиме проводилась химиотерапия по схеме CAP, продолжившаяся после выполнения субоптимальной циторедуктивной операции. Примечательно, что во всех четырех наблюдениях была достигнута клиническая ремиссия. Рецидивы развились в сроки от 8 месяцев до 2 лет наблюдения.

Схемы на основе препаратов цисплатины и 5-FU применялись с одинаковой частотой во второй группе больных.

В следующей таблице можно увидеть эффективность первых линий химиотерапии, которая определялась на основании оценки длительности безрецидивного периода (табл. 8).

Основываясь на результатах, представленных в таблице, можно было бы говорить практически о 100 % эффективности любой из применявшихся схем.

И все же судить об избирательной чувствительности к препаратам фторпиримидинового ряда опухолей с феноменом микросателлитной нестабильности не представляется возможным из-за небольшого количества клинических наблюдений. Для аргументации подобного вывода требуются дальнейшие проспективные рандомизированные исследования. С другой стороны, редкость упомянутого феномена ставит под сомнение их целесообразность.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью стандартной программы SPSS (версия 6.0) на персональном компьютере Statistica for Windows 5.11. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. При опреде-

лении влияния изучаемых факторов на прогноз у больных РЯ использовалась оценка 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по методу Kaplan–Meier. Кроме того, при изучении роли сочетания у больных нескольких прогностических признаков выживаемость рассчитывалась по методу временной регрессии Кокса.

Выводы

1. Феномен микросателлитной нестабильности наблюдается только у 4% больных, удовлетворяющих клиническим критериям наследственности рака яичников.
2. Наличие феномена микросателлитной нестабильности у больных раком яичников может служить основанием для включения в схемы химиотерапии фторпиримидинов с высокой ожидаемой эффективностью.

Своевременная диагностика и оценка результатов иммуногистохимических параметров микроциркуляции влагалища у женщин позволит своевременно провести этиотропную терапию и уменьшить патологические проявления ПОЭС.

Литература

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989.
2. Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite

Instability in colorectal cancer / Boland C. R. [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 5248–5257.

3. Cancer risk in families with hereditary nonpolypoid colorectal cancer diagnosed by mutation analysis / Vasen H. F. [et al.] // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1020–1027.
4. Pal T., Sutphen R., Sellers T. Mismatch repair gene expression defect contribute to microsatellite instability in ovarian carcinoma // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2199–2206.
5. Thibodeau S. N., Bren J., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 816–818.

Статья представлена А. А. Цыпурдеевой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

SPECIFIC CLINICAL FEATURES OF OVARIAN CANCER WITH PHENOMEN MICROSATELLITE INSTABILITY

Gergova M. M., Imyaninov E. N., Maximov S. Y.

■ **Summary:** This scientific work was performed to individualization chemotherapy treatment of patients ovarian cancer. In this article was shown the analysis of microsatellite instability and sensitivity to chemotherapy.

■ **Key words:** ovarian cancer, microsatellite instability, chemotherapy.

■ Адреса авторов для переписки

Гергова Мадина Мухамедовна — врач приемного отделения НИИ онкологии.
ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, д. 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru

Имянитов Евгений Наумович — д. м. н., проф., зав. молекулярной онкологии.
ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, д. 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru

Максимов Сергей Янович — д. м. н. проф., зав. отд. онкогинекологии.
ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, д. 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru

Gergova Madina Muhamedovna — oncogynecologist.
Petrov Research Institute of Oncology.
197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru

Imyaninov Evgenii Naumovich — head, laboratory of molecular oncology, prof.
Petrov Research Institute of Oncology.
197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru

Maximov Sergey Yanovich — head, department of oncogynecology.
Petrov Research Institute of Oncology.
197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68.
E-mail: oncl1@rion.spb.ru