

І.Б. Щепотін  
І.М. Мотузюк  
О.П. Манжура  
А.М. Нейман  
Г.О. Вакулєнко

Національний медичний  
університет ім. О.О. Богомольця  
МОЗ України

Київська міська онкологічна  
лікарня, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак молочної  
залози, рак ендометрія,  
рецептори стероїдних гормонів,  
p53, локальна гіпертермія,  
комплексне лікування.

## ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

**Резюме.** Описано перспективні напрямки у лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ) та рак ендометрія (РЕ). Проаналізовано результати лікування хворих на РЕ залежно від експресії рецепторів стероїдних гормонів та мутантного гена-супресора p53 при РЕ, вивчено патоморфоз РМЗ після неoad'ювантного застосування локальної гіпертермії (ЛГ) в поєднанні з хіміо- чи променевою терапією. Обґрунтовано перспективні напрямки у лікуванні хворих як на РМЗ, так і на РЕ.

Найпоширенішими онкологічними захворюваннями серед жінок працездатного віку на сьогодні є рак молочної залози (РМЗ) та рак ендометрія (РЕ). Хоча захворюваність на РЕ і нижча, ніж на РМЗ (становить 60,9 і 25,1 випадків на 100 000 населення відповідно), середньорічний приріст захворюваності в обох випадках — 2,5–3,0%. Тобто відносно збільшення числа вперше виявлених випадків РЕ не поступається РМЗ. У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) жіночого населення України РМЗ становить 19,4%, а РЕ — 8%, займаючи провідні місця (РМЗ — 1-ше, РЕ — 3-тє місце). У структурі смертності РМЗ сягає 20%, РЕ — 5,4%. Захворюваність навіть за останні 3 роки (2000–2003) значно зросла: на РМЗ — від 54,1 до 60,9, на РЕ — від 22,3 до 25,1 на 100 000 населення; смертність від РМЗ становила 26,4 — у 2000 р., 30,6 — у 2003 р., від РЕ — 6,8 і 8,2 відповідно, і дорічна летальність від обох захворювань — близько 14% [1]. Підвищення захворюваності, смертності, дорічної летальності у жінок працездатного віку свідчить про наявність проблем, які слід вирішувати шляхом підвищення якості діагностики та лікування.

В останні роки увага дослідників спрямована на вивчення патогенетичної ролі молекулярно-генетичних чинників, їх прогностичного значення та можливості встановлення чутливості ЗН до лікувальних засобів (хіміо-, променевої, гормонотерапії). Зокрема, сучасний вибір схем терапії РМЗ залежить від індивідуальної комбінації низки характеристик пухлини (ступінь поширеності та диференціації, гістологічний варіант, кількість уражених метастазами лімфатичних вузлів, рівень проліферативної активності (застосування антитілу до Ki 67), інвазія судин, експресія гормональних рецепторів, рівень експресії білків Her-2neu, p53, Vcl-2, VAX, pSr, EGFR, TOP2A). Попри це результати застосування загальноприйнятих методів лікування хворих на РМЗ залишається незадовільним.

Поряд із відносно сприятливим прогнозом перебігу РЕ із загальною виживаністю хворих понад 75% [1, 3]

за останнє десятиріччя підвищується частота розвитку агресивних форм останнього. Застосування стандартних схем комбінованого лікування не завжди приносить очікуваний позитивний ефект і, більше того, залишається високим (50%) відсоток раних рецидивів, а 5-річна виживаність цих хворих не перевищує 40% [4–6]. Слід зазначити, що прогностичні маркери при РЕ досліджені менше, ніж при РМЗ. За рядом даних [2] досить часто маркерами ендометріальних карцином гормонзалежного типу є активація онкогена *ras* і мутація гена супресора *PTEN*, в той час як у серозних РЕ частіше виявляється гіперекспресія гена *p53*. Серозно-папілярна карцинома ендометрія становить 10% всіх типів РЕ, характеризується агресивним перебігом і несприятливим прогнозом [9]. Малігнізований епітелій має серозну диференціацію та папілярну архітектуру і найчастіше розвивається на фоні атрофічного ендометрія. Цей різновид РЕ виявляють, як правило, у жінок в постменопаузальний період, не страждаючих діабетом та ожирінням, тобто з відсутністю ендокринних порушень [10].

Викладене спонукало нас до пошуку і розробки методів оптимізації неoad'ювантного лікування хворих на РМЗ та клініко-морфологічних критеріїв прогнозу РЕ з урахуванням рецепторного статусу й експресії мутантного p53 у пухлинних тканинах. Запропоновано як перспективний напрямок лікування хворих на місцево-поширений РМЗ (II–III стадія), що спрямований на підвищення клінічної ефективності хіміо- та променевої терапії, застосування локальної гіпертермії (ЛГ). Порівняно результати лікування хворих на РЕ залежно від експресії рецепторів стероїдних гормонів та мутантного p53.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 227 хворих віком від 31 до 72 років — 120 з місцево-поширеним РМЗ (II–III стадія) та 107 — з РЕ з (I–IV стадія). Дослідження ефективності лікування хворих на РМЗ складалося з двох частин: вивчення ефективності неoad'ювантної поліхіміотерапії

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(НПХТ) в умовах ЛГ (63 хворих); вивчення ефективності поєднання передопераційної променевої терапії (ППТ) з ЛГ (57 хворих). У 1-й частині пацієнток рандомізували на дві групи: 32 хворі контрольної отримали два курси НПХТ, 31 дослідної — аналогічне лікування, але на фоні ЛГ (3 сеанси на пухлину під час введення хіміопрепаратів). У 2-й частині пацієнток також рандомізували на дві групи: 28 хворих контрольної отримали ППТ середніми фракціями, 29 хворих дослідної — ППТ на фоні ЛГ (4–5 сеансів на пухлину за 45–60 хв до опромінення з періодичністю 2 рази на тиждень). Через 3 тиж після передопераційного лікування хворих повторно оглянули та оцінили результати терапії. У разі прогресування (ПХ) чи стабілізації хвороби (СХ) виконували радикальну мастектомію; у разі повної чи часткової регресії (ПР, ЧР) пухлини — органозберігаючі операції. Проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлин з метою морфологічної оцінки результату проведеного лікування, тобто лікувального патоморфозу, порівняння його в різних групах та вибору тактики подальшого лікування. Оцінку ефективності лікування проводили за принципами RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor) [14].

При післяопераційному дослідженні тканини РЕ застосовано непрямий імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл до ER (клон 1D5), до PR (клон 1A6), до p53 (клон DO-7) («Дакон», Данія) та стандартного стрептовідін-біотинового пероксидазного комплексу. Результат оцінювали за кількістю забарвлених клітин у 100 полях зору. Період спостереження пацієнток становив від 2 до 60 міс.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати передопераційного лікування хворих на РМЗ наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Ефективність НПХТ хворих на місцево-поширений РМЗ

Ефект	Схеми передопераційного лікування							
	ППТ + ЛГ (дослід)		ППТ (контроль)		НПХТ + ЛГ (дослід)		НПХТ (контроль)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ПР	2	7	1	4	4	13	1	3
ЧР	18	62	16	57	21	68	15	47
СХ	9	31	11	39	6	19	16	50
ПХ	0	0	0	0	0	0	0	0
Всього	29	100	28	100	31	100	32	100

Проведення ППТ в умовах ЛГ (див табл. 1) порівняно лише з ПТ характеризується збільшенням кількості ПР на 3%, ЧР — на 5%. У контрольній групі відповідно частіше виявляли СХ — на 8%. Проведення НПХТ в умовах ЛГ порівняно з НПХТ характеризується збільшенням частки ПР на 10%, ЧР — на 21%.

При дослідженні патоморфозу видаленої пухлини виявлено, що в дослідній групі хворих, які отримали НПХТ в умовах ЛГ, частіше розвивався патоморфоз IV і III ступеня (відповідно на 10 і 10%), тоді як у контрольній групі на 20% частіше розвивався патоморфоз I ступеня. У хворих, які отримали ППТ в умовах ЛГ, на 10% частіше розвивався патоморфоз IV ступеня і на 3% — III. У контрольній групі на 15% частіше розвивався патоморфоз I ступеня. У після-

операційний період хворі отримали променево-терапевію, ад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ), а при наявності рецепторів естрогену та прогестерону (ER, PR) в клітинах пухлини — відповідну гормонотерапію.

Таблиця 2

Розподіл хворих за ступенем лікувального патоморфозу (за Г.А. Лавніковою)

Ступінь патоморфозу пухлини молочної залози	Схеми передопераційного лікування							
	ППТ + ЛГ (дослід)		ППТ (контроль)		НПХТ + ЛГ (дослід)		НПХТ (контроль)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
I	3	10	7	25	12	38	19	58
II	14	48	13	46	8	26	8	26
III	9	32	8	29	7	23	4	13
IV	3	10	0	0	4	13	1	3
Всього	29	100	28	100	31	100	32	100

Таким чином, застосування ЛГ сприяє підвищенню частоти позитивних об'єктивних ефектів (ЧР та ПР) при НПХТ на 31%, при проведенні ППТ — на 7%. Ефективність від ЛГ є більшою у разі її застосування з НПХТ, ніж при поєднанні з ППТ. Лікувальний патоморфоз в умовах проведення ЛГ при поєднанні з НПХТ збільшується на 20%, з ППТ — на 13%.

Модифікуюча дія ЛГ на ефекти НПХТ та ППТ пов'язана з такими механізмами: некроз пухлини спостерігається внаслідок як прямої дії підвищеної температури (40–42 °С), так і гіпоксії пухлини. Гіпертермія значно поліпшує penetрацію цитостатичних хіміопрепаратів у злоякісну пухлину, пригнічує процеси репарації в злоякісних клітинах, призводить до дефіциту кисню і енергетичних речовин, підвищує рН в злоякісній пухлині, переводить злоякісну клітину з фази спокою G0 у фазу G1 і S, і тим самим робить клітину чутливою до ХТ і ПТ. Гіпертермія також зумовлює мікроемболізацію судин пухлини, що значно блокує її ангиогенез і здатність до метастазування. Ця дія підвищує розвиток ЧР та ПР пухлини і регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах порівняно з використанням лише НПХТ або ППТ. Нами запропоновано проведення 2 курсів НПХТ, після яких оцінювали ефект і визначали подальшу тактику лікування хворих на РМЗ (за міжнародними стандартами рекомендовано проводити 3–4 курси НПХТ) [7, 8].

Отриманий ефект від запропонованого неоад'ювантного лікування дозволяє збільшити частку виконання органозберігаючих операцій під час комплексного лікування хворих на РМЗ II стадії [11–13]. Важливими є можливість підвищення якості життя та адекватна реабілітація хворих на РМЗ.

З метою розробки оптимального методу лікування хворих на РЕ різного ступеня диференціації залежно від патогенетичних факторів проведено дослідження експресії ER, PR та p53 у тканинах видаленої пухлини (табл. 3).

Таблиця 3

Показники експресії p53 та рецепторів стероїдних гормонів залежно від морфологічної форми пухлини ендометрія

Морфологічні форми РЕ, ступінь диференціації	Кількість хворих	p53 п (%)	ER+ п (%)	PR+ п (%)
Аденокарцинома, G1	32	0 (0,0)	28 (87,5)	27 (84,0)
Аденокарцинома, G2	20	1 (2,4)	5 (25,5)	2 (10,0)
Аденокарцинома, G3	8	3 (7,0)	1 (1,6)	0 (0,0)
Серозно-папілярні форми	47	38 (81,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

За гістологічною формою РЕ хворих розподілили так: 60 жінок з аденокарциномою різного ступеня диференціації і 47 — із серозно-папілярним РЕ. ER та PR виявлені в 58% зразків тканин аденокарцином різного ступеня диференціації, у 10% — визначали наявність лише одного рецептора. У тканині високодиференційованої аденокарциноми ER, PR були присутні в 3,4 і 8,4 раза частіше, ніж у помірnodиференційованій формі. При серозно-папілярній формі рецепторів стероїдних гормонів не виявлено. Отримані дані ще раз підтверджують значну гормональну чутливість високодиференційованих форм РЕ і слугують показанням для проведення ад'ювантної гормонотерапії (АГТ). Наявність мутантного p53 у пухлинній тканині відзначена загальною у 42 хворих (39,2%), при серозно-папілярному раку вона становила 38 (81%) випадків. При помірно- і низькодиференційованих аденокарциномах білок виявляли в поодиноких (9%) випадках. Слід зазначити, що середній вміст p53-позитивних клітин на 100 полів зору досягав в середньому (від 50 до 90%) 72% у групі серозно-папілярних РЕ, 7 і 8% — при помірно- та низькодиференційованих аденокарциномах відповідно. Визначено пряму кореляційну залежність глибини інвазії в міометрії від наявності мутантного p53. Так, у 36 хворих з p53-позитивним РЕ глибина інвазії була більше як на половину міометрія. РЕ, що не показали експресії p53 (47 хворих — 73%), частіше були з інвазією міометрія менше 1–3.

Жінки з позитивними рецепторами гормонів одержували ад'ювантний курс ГТ медроксипрогестероном (500 мг 1 раз на тиждень — 6 міс) за схемою, при інвазії пухлини більше ніж на  $\frac{1}{3}$  міометрія — також ад'ювантну ПТ.

Із групи p53-позитивних РЕ 25 хворих (основна група) одержали ад'ювантний курс ПХТ (препарати платини 100 мг/м<sup>2</sup> площі тіла та доксорубіцину 60 мг/м<sup>2</sup>), інші (контрольна група) — традиційний ад'ювантний курс ПТ.

За попередніми даними за весь період спостереження безрецидивний перебіг захворювання виявлено у 93% випадків рецепторпозитивної пухлини. За період спостереження хворих на серозно-папілярний РЕ у основній групі рецидив захворювання виник у 16% (4 пацієнтки з РЕ III–IV стадії), у контрольній групі — у 77,2%. Середній безрецидивний період в основній групі становив  $22,3 \pm 1,8$ , у контрольній —  $4,6 \pm 0,5$  міс (табл. 4).

Таблиця 4

Віддалені результати лікування хворих на серозно-папілярний РЕ

Група	Середній безрецидивний період (міс)	Середня тривалість життя (міс)
Основна	$22,3 \pm 1,8$	$29,7 \pm 2,6$
Контрольна	$4,6 \pm 0,5^*$	$11,2 \pm 1,3^*$

\* $p < 0,05$ .

Середня тривалість життя пацієнток основної групи суттєво більша, ніж у пацієнток контрольної групи, які прожили від 2 до 28 міс (див. табл. 4).

Таким чином, експресія білка p53 найчастіше виявляється при РЕ з агресивним клінічним перебігом і несприятливим прогнозом. Частіше це серозно-папілярні РЕ. Застосування ад'ювантної ПХТ у цих хворих було більш ефективним, ніж стандартної ПТ. Наявність ER і PR в пухлині ендометрія є ознакою більш сприятливого клінічного перебігу захворювання та прогнозом позитивного відгуку на гормональну терапію. Все це доводить необхідність визначення рецепторного статусу та наявності мутантного p53 у тканині РЕ як маркерів, що дозволяють диференційовано проводити АГТ та ПХТ і як наслідок сприяють продовженню життя хворих.

## ВИСНОВОК

Застосування запропонованих методик патогенетичного підходу до лікування хворих на РМЗ та РЕ дозволило отримати кращі об'єктивні результати. При РМЗ — підвищити безпосередній ефект у поєднанні ЛГ з НПХТ на 31, а при поєднанні ЛГ з ППТ — на 7%. При РЕ — підвищити показники безрецидивного періоду на 11%, а середню тривалість життя — на 18,5 міс.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2002–2003. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Націон канцер-реєстру України. Київ, 2004; (5): 94.
2. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13: 295–308
3. IARC. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study.-Lyon: Sci publ 1999. 151 p.
4. Бохман ЯВ, Прянишников ВА, Чепик ОФ. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Москва: Медицина, 1979, 271 с.
5. Silverberg S, Kurman R. Tumors of the uterine corpus and gestation trophoblastic deciae. Armed forces institute of pathology. Atlas of tumor pathology. Third Series-Fascicle 3. DS Washington. 1992: 240–88.
6. Trope C, Kristensen GB, Abeler VM. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2001; 15 (3): 433–46.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2678–85.
8. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized Parallel Study of Doxorubicin Plus Paclitaxel and Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Neoadjuvant Treatment of Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol 2004; 15: 4958–65.
9. Bancher-Todesca D, Gitsch G, Williams KE, et al. p53 protein overexpression: a strong prognostic factor in uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 71 (1): 59–63.
10. Урманчеева АФ, Ульрих ЕА, Нейштатт ЭЛ и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности). Вopr онкологии 2002; 48 (6): 679–83.
11. Bornkessel Barbara. Praoperative Chemotherapie verringert Tumormasse und Lymphknotenbefall. Arzneimitteltherapie 1998; 10: 320–5.
12. Арзуманов АС. Отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы с применением ферромагнитной гипертермии. Актуал вopr мед радиол 1997: 82–3.
13. Singh G, Singh D, Gupta D, Muralikrishna B. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1996; 61 (1): 38–41.
14. CTC Version 2.0/Revised March 23, 1998.

**PROMISING APPROACHES  
TO TREATMENT OF BREAST CANCER  
AND ENDOMETRIUM CANCER**

*I.B. Schepotin, I.M. Motuzyuk, O.P. Manzhura,  
A.M. Neyman, G.O. Vakulenko*

**Summary.** *The promising approaches for the treatment of the breast (BC) and endometrium cancer (EC) were discussed. Results of the treatment, dependent from the steroid hormone receptors expression and mutated p53 gene, for the patients with EC and BC, have been*

---

*investigated. Long-term directions of treatment for the patients with EC and BC were motivated.*

---

**Key Words:** breast cancer, endometrium cancer, receptors of steroid hormones, p53, local hyperthermia, combined treatment.

**Адреса для листування:**

Щепотін І.Б.  
03115, Київ, вул. Верховинна, 69  
Київська міська онкологічна лікарня