

Досвід застосування препарату Глутоксим у хворих із доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників після виконання консервативного хірургічного лікування

А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників (ЕПЯ) після виконаних консервативних операцій на підставі визначення групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю експресії маркерів p53, Ki-67, рецепторів естрогенів (ER), CD34 та E-кадгерину і включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодульовального препарату Глутоксим.

Матеріали та методи. Було проведено клінічне обстеження 60 пацієток репродуктивного віку з ЕПЯ, яким виконували органозберігальне хірургічне лікування (основна група). З цих 60 пацієток у 30 жінок (підгрупа I) діагностували доброякісні ЕПЯ (ДЕПЯ), в інших 30 жінок (підгрупа II) – пограничні ЕПЯ (ПЕПЯ) Ia та Ib стадій за FIGO. У видалених пухлинах після рутинного патогістологічного дослідження визначали молекулярний профіль за допомогою імуногістохімічного визначення білка-регулятора апоптозу p53, індексу проліферації (PI) за експресією Ki-67, рецепторів до естрогенів – ER, щільності мікросудин за експресією CD34 та білка міжклітинної адгезії E-кадгерину. На підставі даних визначення молекулярного профілю видалену пухлину відносили до групи високого або низького ризику рецидиву і малігнізації. Пацієткам з групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю до складу комплексної протирецидивної терапії включали імуномодульовальний препарат Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку протягом 3 років.

До групи контролю увійшли 64 пацієтки з ДЕПЯ і ПЕПЯ, яким виконували консервативне хірургічне лікування без призначення протирецидивного лікування у подальшому.

Результати. Під час дослідження молекулярного профілю було встановлено, що високий ризик рецидиву та малігнізації мають ЕПЯ з показниками експресії p53 ($IM \geq 15\%$), високою проліферативною активністю клітин за експресією Ki-67 ($PI \geq 10\%$), низькою рецесією естрогенів ($IM ER < 49,5\%$), високою щільністю мікросудин за експресією CD34 ($IM \geq 40$ мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією E-кадгерину ($IM < 59\%$). Молекулярний профіль, що характеризує високий ризик рецидиву і малігнізації, в абсолютній переважній більшості випадків був властивий ПЕПЯ.

Призначення комплексного протирецидивного лікування з включенням імуномодульовального препарату Глутоксим (внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж) після виконання щадного консервативного хірургічного лікування з повторенням курсу через кожних півроку у хворих групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю дозволило знизити рецидиви ЕПЯ до 6,7% у хворих основної групи порівняно з 20,3% – у групі контролю протягом трьох років катаместичного спостере-

ження пацієток. Різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Заключення. З метою запобігання випадкам рецидиву і малігнізації у пацієток з ЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю після проведення органозберігального щадного хірургічного лікування з метою збереження їхньої репродуктивної функції рекомендовано включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодульовального препарату Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожних півроку протягом 3 років.

Ключові слова: доброякісні епітеліальні пухлини яєчників, пограничні епітеліальні пухлини яєчників, високий ризик рецидиву і малігнізації, протирецидивна терапія, репродуктивна функція, Глутоксим.

Епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) є найбільш поширеною групою пухлин яєчників, що гістогенетично походять з поверхневого епітелію яєчників, інклюдують кіст та, за даними деяких авторів, епітелію маткових труб. Питома вага ЕПЯ становить близько 70% новоутворень даної локалізації [13, 17, 24]. Більшість новоутворень яєчників є доброякісними (ДЕПЯ), вони становлять не менше 75% від усіх істинних ПЯ [2, 13]. Пограничні ЕПЯ (ПЕПЯ) займають проміжне положення між доброякісними цистаденомами і раком яєчників; ці пухлини можуть поширюватися серозними оболонками, рецидивувати та метастазувати, але позбавлені інвазивного росту; не менше 1/3 ПЕПЯ діагностують у хворих до 40 років [12, 19, 20, 25].

Сучасні рекомендації передбачають широке застосування органозберігальних щадних операцій для таких пацієток, незважаючи на те що ризик рецидиву пограничної пухлини підвищується у 2–4 рази порівняно з операціями традиційних об'ємів. До рецидивів схильні також і доброякісні пухлини яєчників. У середньому протягом двох років імовірність рецидиву ДЕПЯ може сягати від 9 до 25% після консервативного видалення новоутворення [6, 26]. Застосування щадних хірургічних методик в об'ємі лапароскопічної цистектомії, резекції сальника при стадії Ia або двобічної лапароскопічної цистектомії, резекції сальника, множинній біопсії очеревини при стадії Ib ПЕПЯ дозволяє ефективно зберегти остаточний фолікулярний резерв та відновити репродуктивну функцію пацієтки у майбутньому. Відомостей щодо медикаментозного протирецидивного лікування після консервативного хірургічного лікування хворих з ДЕПЯ та початковими стадіями ПЕПЯ майже немає.

Відомо, що підґрунтям для будь-якого новоутворення яєчника є імунні порушення [16]. Імунна система завжди реагує на появу пухлинної тканини та розвиває нормальну імунну відповідь, формуючи антибластомні імунні фактори, до яких належать клітинні Т-лімфоцити-кілери, ЕК та К-клітини, ак-

тивовані макрофаги, гуморальні фактори – специфічні антигена IL-1, IL-2, фактор некрозу пухлини, інтерферони [7]. Однак пухлина, що розвивається, постійно вислизає з-під імунологічного нагляду завдяки факторам її імунорезистентності, до яких належать експресія на поверхні клітин рецепторів до різноманітних ростових чинників, набуття резистентності до апоптозу, втрата рецептора до фактора некрозу пухлини тощо [1, 7, 8].

Пригнічення Т-клітинної ланки імунітету може призвести до накопичення пухлинних клітин та перешкоджати їхній своєчасній елімінації, а високий рівень циркулюючих імунних комплексів зумовлений недостатністю гуморальних факторів імунітету, що свідчить про вираженість імунологічних перебудов [16].

Вивчення функціонального стану клітин при доброякісних пухлинах та пухлиноподібних утвореннях яєчника виявило дисфункцію імунної системи, що проявляється достовірними функціональними змінами як на системному, так і на локальному рівні [3, 5, 14], у зв'язку з чим актуально постає питання необхідності та доцільності застосування у комплексній терапії даних захворювань імунотропних препаратів [4, 11, 16, 18].

Фундаментальною новою стратегією під час лікування новоутворень яєчника є спроба модуляції природного захисту організму для посилення дії антибластомних факторів імунної системи, що відіграють роль у поділі та диференціюванні клітин.

Глутоксим – лікарський препарат нового класу тіопоетинів, що регулює процеси тіолового обміну, синтетичний аналог природного антиоксиданту – глутатіону.

Серед численних клінічних ефектів Глутоксиму слід виділити його протипухлинну активність. Препарат діє на клітину диференційовано: з одного боку, здійснює захисний вплив на нормальні клітини (імунної системи, кровотворних органів), з другого боку – ініціює процес елімінації з організму генетично дефектних клітин (пухлинних, заражених вірусами) [10]. Очевидно, всі ці ефекти мають істотне значення в реалізації протипухлинної дії препарату. Елімінація пухлинних клітин здійснюється за рахунок відновлення їхньої порушеної здатності до програмованої клітинної загибелі – апоптозу. Це відбувається завдяки посиленню синтезу індуктора апоптозу – білка р53, а також за допомогою впливу на каскад фосфопротеїнази Ras-сигнального шляху (ключової системи регуляції імунітету, клітинного ділення і апоптозу, яка залежить від стану окисно-відновних процесів у клітині) [23].

Що стосується протипухлинної дії даного препарату, то велике значення мають стимуляція імунітету, а також захисна дія на клітини печінки, нирок і кісткового мозку. Ці ефекти зумовлені стимуляцією синтезу низки цитокінів та еритропоєтину, відтворенням дії інтерлейкіну-2 (IL-2). Препарат не токсичний, практично не справляє побічних ефектів (описані випадки виникнення гіпертермії). Глутоксим індуктує вироблення природних захисних пептидів організму, наших природних антибіотиків (дефенсин, кателецидини). Катіонні пептиди володіють також цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітин [9].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ після виконаних консервативних операцій на підставі визначення групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю експресії маркерів р53, Ki-67, рецепторів естрогенів (ER), CD34 та E-кадгерину та включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодулювального препарату Глутоксим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клінічне обстеження 60 пацієнток репродуктивного віку з ЕПЯ, яким виконували органо-

зберігальне хірургічне лікування. З цих 60 пацієнток у 30 жінок (підгрупа I) діагностували ДЕПЯ, в інших 30 жінок (підгрупа II) – ПЕПЯ Ia та Ib стадій за FIGO. У видалених пухлинах після рутинного патогістологічного дослідження визначали молекулярний профіль за допомогою імуногістохімічного визначення білка-регулятора апоптозу р53, індексу проліферації за експресією Ki-67, рецепторів до естрогенів – ER, щільності мікросудин (ЩМС) за експресією CD34 та білка міжклітинної адгезії E-кадгерину. На підставі даних визначення молекулярного профілю видалену пухлину відносили до групи високого або низького ризику рецидиву і малігнізації.

Імуногістохімічне визначення експресії маркерів проліферації, регуляторів клітинного циклу (р53, Ki-67), ER, маркерів ангиогенезу (CD34/ ЩМС), білка міжклітинної адгезії (E-кадгерину) проводили з використанням стандартного стрептавідин-біотин-пероксидазного методу на гістологічних зрізах, виготовлених з парафінових блоків пухлин після їхньої фіксації у 10% розчині нейтрального формаліну. Зрізи товщиною 4–5 мікрон були монтовані на скельця Super Frost Plus (Німеччина). Реакцію проводили з дотриманням загальноприйнятих умов та алгоритму дослідження. Як первинні антигена використовували МКАТ, специфічні до зазначених вище протеїнів.

Для перевірки специфічності взаємодії антитіл і, таким чином, отримання достовірних результатів, кожного разу під час проведення імуногістохімічних досліджень ставили контрольні реакції. Як позитивний контроль використовували препарати зі зрізами тканин, у яких було встановлено гіперекспресію певного маркера. За негативний контроль брали паралельні зрізи пухлин яєчника, на які не наносили МКАТ. У кожному гістологічному препараті аналізували експресію маркера у 1000 пухлинних клітин, визначаючи кількість імунопозитивних та імунонегативних клітин у відсотках та враховуючи ступінь експресії маркера (сильний, помірний, слабкий). Оцінювання експресії досліджених маркерів проводили за наступними критеріями:

- 1) пухлини вважали р53-позитивними та ER-позитивними, якщо кількість клітин, у ядрах яких виявляли зазначені білки, була більшою за 5%;
- 2) пухлини вважали E-кадгеринпозитивними, якщо мембранна та цитоплазматична реакції були наявні у більше ніж 20% клітин;
- 3) індекс проліферації (ІП), який характеризує проліферативний потенціал пухлинних клітин, визначали за кількістю Ki-67 позитивно забарвлених ядер, виражених у відсотках: ІП < 10,0% – низька проліферативна активність, ІП ≥ 10,0% – високий рівень проліферації, згідно з даними літератури [15, 21, 22].

Оцінювання ЩМС у пухлинах яєчника проводили шляхом підрахунку кількості судин у 10 полях зору світлового мікроскопа на загальній площі 6,25 мм² при збільшенні ×160 (розмір одного поля зору обмежувався вимірювальною квадратною сіткою з площею 0,625 мм²). Кількість мікросудин на 1 мм² площі пухлини вираховували за формулою:

$$\text{ЩМС} = n / 6,25 \text{ мм}^2$$

де n – загальна кількість судин на 10 полів зору мікроскопа; 6,25 – площа десяти полів зору (мм²).

Крім загальної кількості судин для коректної інтерпретації результатів, ми визначали середні дані і медіану (МЕ) ЩМС. Остання дорівнювала 40 судинам на 1 мм². Спираючись на ці дані, ми вважали ЩМС, меншою за МЕ, – низькою, а ЩМС ≥ 40 судин на 1 мм² – високою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного нами імуногістохімічного дослідження експресії білка р53 було визначено, що цей білок

Розподіл ЕПЯ за експресією білка р53

Експресія р53 (ME=15%)	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока	3	10	29**	96,7
Низька	16	53,3	1**	3,3
Відсутня	11	36,7	-	-

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників у групі ДЕПЯ (p<0,01).

Таблиця 2

Розподіл ЕПЯ за експресією Ki-67

Експресія Ki-67	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (IP≥10%)	1	3,3	6	20
Низька (IP<10%)	29*	96,7	24	80

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) * – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,05).

Таблиця 3

Розподіл ЕПЯ за експресією ER

Експресія ER	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (ER ≥49,5%)	20**	66,7	10	33,3
Низька (ER <49,5%)	8	26,7	16*	53,3
Відсутня	2	6,7	4	13,3

Примітки: 1. n – кількість пацієнтів; 2. * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05); 3. ** – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,01).

локалізувався у клітинах виключно інтрануклеарно. Позитивну імуногістохімічну реакцію з цим білком виявляли у формі гранул коричневого забарвлення у ядрах клітин різного ступеня інтенсивності (від світло- до темно-коричневого) (мал. 1).

У клітинах ЕПЯ експресія р53 була неоднорідною, з індивідуальними коливаннями від 0 до 70%. Індекс мітки (ІМ) у середньому становив 15,11±2,35%, ME = 15%. У групі ДЕПЯ експресія р53 характеризувалась коливаннями індивідуальних значень від 0 до 20%, ІМ у середньому становив 6,08±1,01%, тоді як у групі ПЕПЯ виявилась більша варіабельність у коливанні індивідуальних значень – останні були від 7 до 70%, ІМ у середньому становив 23,43±1,93%. Різниця між групами статистично вірогідна (p<0,01). Отже, експресія р53 достовірно вища у групі ПЕПЯ порівняно з групою ДЕПЯ.

Результати щодо особливостей експресії р53 у досліджуваних групах хворих наведені у табл. 1.

У групі ДЕПЯ високу експресію р53 відзначали у 3 (10%) випадках проти 29 (96,7%) випадків у групі ПЕПЯ (p<0,01). Низьку експресію р53 виявили у 16 (53,3%) випадках у групі ДЕПЯ та у 1 (3,3%) – у групі ПЕПЯ (p<0,01). В 11 (36,7%) випадках у групі ДЕПЯ експресія р53 була відсутня. Отже, у групі ДЕПЯ переважають випадки з низькою та від'ємною експресією р53, а для пухлин групи ПЕПЯ характерна висока (ME) експресія р53.

Експресію білка Ki-67 різної інтенсивності відзначали у клітинах всіх досліджених доброякісних та пограничних новоутворень, і вона мала слабо-коричневе і темно-коричневе забарвлення ядер (мал. 2).

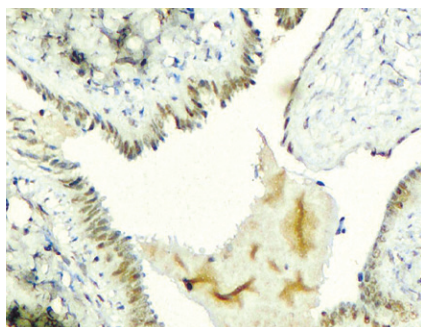
У досліджених зразках ДЕПЯ та ПЕПЯ експресія Ki-67 була неоднорідною, зі значними індивідуальними коливаннями від 0 до 15%. ІМ у середньому становив 5,07±0,47%, ME – 4%. У групі ДЕПЯ ІМ у середньому становив 2,83±0,49%, а в групі ПЕПЯ – 7,31±0,57% (p<0,01). Отже, експресія Ki-67 у клітинах ПЕПЯ достовірно вище, ніж у ДЕПЯ.

За даними літератури, ІМ за експресією Ki-67 вважається низьким, якщо він не перевищує 10%. Згідно з отриманими нами даними, ІМ<10% був виявлений у більшості випадків досліджених пухлин хворих з групи ДЕПЯ – 96,7% та ПЕПЯ – 80% (p<0,05) (табл. 2). Отже, кількість ДЕПЯ з низьким ІМ (ІМ<10%) була достовірно більше, ніж кількість ПЕПЯ. Високий ІМ (ІМ≥10%) був виявлений лише у пухлині 1 (3,3%) хворої групи ДЕПЯ та у зразках 6 (20%) хворих групи ПЕПЯ, що статично не відрізнялось (p>0,05).

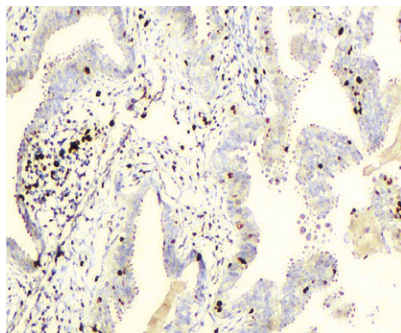
Позитивну імуногістохімічну реакцію з ER у клітинах ЕПЯ виявили у вигляді коричневого забарвлення ядер різного ступеня інтенсивності (мал. 3).

У досліджених зразках ЕПЯ експресія ER була неоднорідною зі значним коливанням індивідуальних значень від 0 до 90%; ІМ у середньому становив 45,08±3,2%, ME=49,5%. У хворих групи ДЕПЯ ІМ у середньому становив 51,5±4,85%, а у пацієнок групи ПЕПЯ – 38,66±3,92%, (p<0,05). Отже, експресія ER у клітинах ДЕПЯ була достовірно вища, ніж у ПЕПЯ.

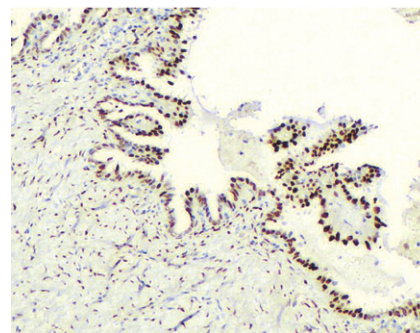
За рівнем експресії ER (ME=49,5%) групи ДЕПЯ і ПЕПЯ розподілили наступним чином. Так, високу експресію ER виявляли у 20 (66,7%) випадках у групі ДЕПЯ та у 10 (33,3%) випадках у групі ПЕПЯ (p<0,01). Низьку експресію ER фіксували у 8 (26,7%) та 16 (53,3%) пацієнтів з ДЕПЯ та ПЕПЯ



Мал. 1 Експресія білка p53 у пухлинних клітинах пограничної серозної цистаденоми яєчника. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 2 Експресія маркера проліферації Ki-67 у клітинах пограничної серозної цистаденоми яєчника. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 3. Експресія ER у клітинах ПЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 100$

відповідно ($p < 0,05$). Експресія ER була відсутня у 2 (6,7%) випадках у групі ДЕПЯ і 4 (13,3%) випадках у групі ПЕПЯ (табл. 3).

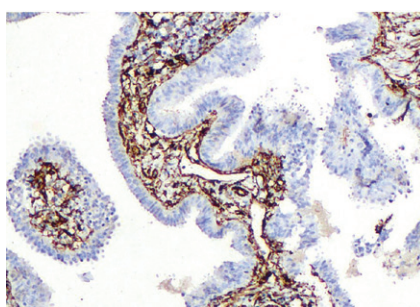
Аналіз результатів імуногістохімічної реакції в даному дослідженні засвідчив, що білок CD34 експресувався у цитоплазмі ендотеліальних клітин судин капілярного типу, що проявилось у формі коричневого забарвлення мікросудин строми ЕПЯ (мал. 4).

CD34-позитивні судини були виявлені в усіх досліджених ЕПЯ, але у різній кількості. Про це свідчать індивідуальні значення ЩМС, які коливались від 8 до 65 на 1 mm^2 площі пухлинної тканини, що у середньому становило $35,9 \pm 2,17$ мікросудин (мс), МЕ = 40 судин на 1 mm^2 площі пухлини.

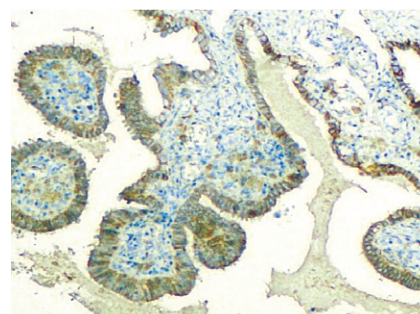
У пацієток з групи ДЕПЯ середня ЩМС пухлин становила $22,56 \pm 2,14$ мс/ mm^2 , тоді як у хворих з групи ПЕПЯ – $49,23 \pm 1,55$ мс/ mm^2 ($p < 0,01$). Отже, ЩМС ПЕПЯ є достовірно вищою, ніж ДЕПЯ.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, переважна більшість пухлин пацієток з групи ПЕПЯ – 29 (96,7%) випадків – характеризувалася високою ЩМС за експресією білка CD34 (≥ 40 мс/ mm^2), тоді як лише 3 (10%) випадки з групи ДЕПЯ належали до цієї самої категорії ($p < 0,01$). І навпаки, для переважної більшості пухлин пацієток з групи ДЕПЯ, що становила 27 (90%) випадків, була властива низька ЩМС (< 40 мс/ mm^2), а у хворих з групи ПЕПЯ лише в 1 (3,3%) пухлині виявлено низьку ЩМС ($p < 0,01$). Отже, для переважної більшості ДЕПЯ характерною є низька ЩМС (< 40 мс/ mm^2), а для ПЕПЯ – висока (≥ 40 мс/ mm^2).

У нашому дослідженні аналіз результатів імуногістохі-



Мал. 4. Експресія білка CD34 у клітинах ЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 5. Позитивна експресія Е-кадгерину у клітинах ЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$

мічної реакції засвідчив, що Е-кадгерин експресувався переважно на мембранах клітин ЕПЯ у вигляді коричневого забарвлення (мал. 5).

У пацієток групи ДЕПЯ середня кількість імунозабарвлених клітин у пухлинах становила $73,86 \pm 3\%$, коливання індивідуальних показників від 30 до 98%, МЕ = 59%. У хворих групи ПЕПЯ кількість пухлинних клітин з позитивною експресією Е-кадгерину була значно меншою і становила $46,73 \pm 2,32\%$, коливання індивідуальних значень – від 25 до 80% ($p < 0,01$). Отже експресія Е-кадгерину достовірно вища у ДЕПЯ порівнянно з ПЕПЯ.

Стосовно медіани експресії Е-кадгерину (МЕ = 59%) ЕПЯ були поділені на групи з високою та низькою експресією цього маркера (табл. 5). Було виявлено, що переважна більшість пухлин пацієток з групи ДЕПЯ – 25 (83,3%) характеризувалася високою експресією Е-кадгерину, тоді як лише 6 (20%) випадків з групи ПЕПЯ відносилися до цієї ж категорії ($p < 0,01$). А для переважної більшості пухлин паці-

Показники ЩМС ЕПЯ пацієток досліджуваних груп

Таблиця 4

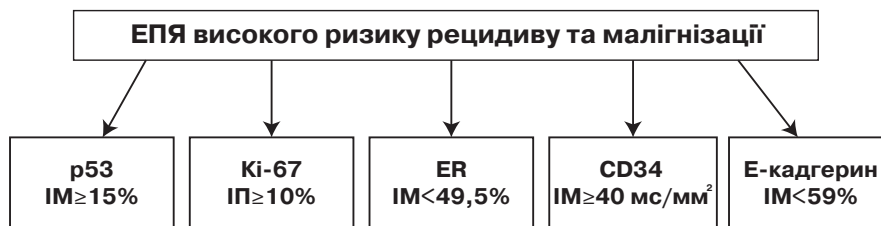
ЩМС ЕПЯ	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (≥ 40 мс/ mm^2)	3	10	29**	96,7
Низька (< 40 мс/ mm^2)	27	90	1**	3,3

Примітки: 1) n – кількість пацієток; 2) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,01$).

Розподіл ЕПЯ за експресією Е-кадгерину

Експресія Е-кадгерину (ME=59%)	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (≥59%)	25*	83,3	6	20
Низька (<59%)	5	16,7	24**	80

Примітки: 1) n – кількість пацієнток; 2) * – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,01); 3) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,01).



Мал. 6. Молекулярний профіль ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації процесу

енток з групи ПЕПЯ, що становили 24 (80%) випадки, була характерна низька експресія Е-кадгерину, порівняно з пухлинами пацієнток групи ДЕПЯ – 5 (16,7%) випадків. Різниця статистично вірогідна (p<0,01).

Отже, ми виявили імуногістохімічні (ІГХ) риси ЕПЯ, що має найбільшу схильність до пухлинної прогресії і рецидиву у разі застосування консервативних хірургічних методик (мал. 6).

До таких ІГХ-характеристик належать:

- 1) високі показники експресії білка p53 (IM≥15%);
- 2) висока проліферативна активність клітин (IP≥10%) за експресією Ki-67;
- 3) низька рецепція естрогенів (IM ER<49,5%);
- 4) висока ЩМС за експресією CD34 (IM≥40 мс/мм²);
- 5) низький рівень міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину (IM<59%).

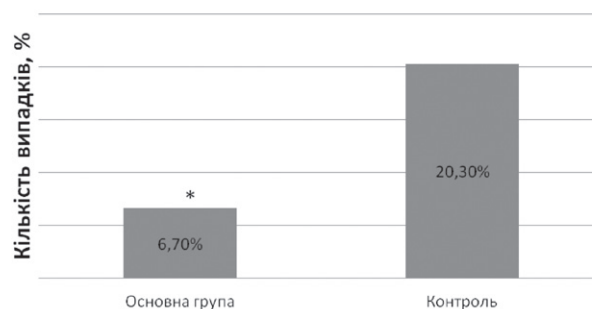
Зазначимо, що всі п'ять ІГХ характеристик ЕПЯ мають ступінь достовірності (p<0,01 або p<0,05), тому виявлення у пухлині щонайменше однієї з них може бути критерієм віднесення останньої до групи новоутворень з високим ризиком рецидиву та малігнізації.

У даному дослідженні ми виявили 37 (61,7%) ЕПЯ високого ризику рецидиву і малігнізації згідно з даними молекулярного профілю експресії біомаркерів, з них 29 (96,7%) – у групі ПЕПЯ і 8 (26,7%) – у групі ДЕПЯ. Саме цим пацієнткам призначали комплексну протирецидивну терапію, до складу якої входив імуномодулювальний препарат Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку протягом 3 років.

Через 3 роки подальшого спостереження ми виявили 4 (6,7%) випадки рецидиву ЕПЯ у хворих основної групи та 13 (20,3%) випадків рецидиву – у хворих групи контролю, різниця статистично вірогідна (p<0,05) (мал. 7).

Отже, включення до комплексної протирецидивної терапії ЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю імуномодулювального препарату Глутоксим (10 мг внутрішньом'язово щодня 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку достовірно; p<0,05) знижує кількість рецидивів у хворих з ДЕПЯ та ПЕПЯ після виконання консервативного хірургічного лікування з метою збереження репродуктивної функції протягом 3 років подальшого спостереження.

Рецидиви ЕПЯ через 3 роки



Мал. 7. Рецидиви ЕПЯ у хворих основної та контрольної груп у кінці катamnестичного спостереження (* – показник в основній групі достовірно (p<0,05) відрізняється від такого у групі контролю)

ВИСНОВКИ

1. Застосування щадних хірургічних методик під час видалення доброякісних і пограничних пухлин яєчника з метою збереження фолікулярного резерву у молодих пацієнток підвищує ризик рецидиву і малігнізації цих пухлин.

2. До групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю належать ЕПЯ з показниками експресії p53 (IM≥15%), високою проліферативною активністю клітин за експресією Ki-67 (IP≥10%), низькою рецепцією естрогенів (IM ER<49,5%), високою щільністю мікросудин за експресією CD34 (IM≥40 мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину (IM<59%).

3. Включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодулювального препарату Глутоксим (10 мг внутрішньом'язово щодня 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку) після консервативного хірургічного лікування у хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за визначеним комплексним молекулярним профілем достовірно (p<0,05) знижує вірогідність рецидивів цих пухлин протягом 3 років подальшого спостереження.

Опыт применения препарата Глутоксим у больных с доброкачественными и пограничными эпителиальными опухолями яичников после выполнения консервативного хирургического лечения
А.А. Суханова, М.Ю. Егоров

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с доброкачественными и пограничными эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ) после выполненных консервативных операций на основании определения группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля экспрессии маркеров p53, Ki-67, рецепторов эстрогенов (ER), CD34 и E-кадгерина и включения в комплексную противорецидивную терапию иммуномодулирующего препарата Глутоксим.

Материалы и методы. Было проведено клиническое обследование 60 пациенток репродуктивного возраста с ЭОЯ, которым выполняли органосохраняющее хирургическое лечение (основная группа). Из этих 60 пациенток у 30 женщин (подгруппа I) диагностировали доброкачественные ЭОЯ (ДЭОЯ), у остальных 30 женщин (подгруппа II) – пограничные ЭОЯ (ПЭОЯ) Ia и Ib стадий по FIGO. В удаленных опухолях после рутинного патогистологического исследования определяли молекулярный профиль с помощью иммуногистохимического определения белка-регулятора апоптоза p53, индекса пролиферации (ИП) по экспрессии Ki-67, рецепторов к эстрогенам – ER, плотности микрососудов по экспрессии CD34 и белка межклеточной адгезии E-кадгерина. На основании данных определения молекулярного профиля удаленную опухоль причисляли к группе высокого или низкого риска рецидива и малигнизации. Пациенткам из группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля в состав комплексной противорецидивной терапии включали иммуномодулирующий препарат Глутоксим – внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед с повторением курса через каждые полгода в течение 3 лет.

В группу контроля вошли 64 пациентки с ДЭОЯ и ПЭОЯ, которым выполняли консервативное хирургическое лечение без назначения противорецидивного лечения в дальнейшем.

Результаты. Во время исследования молекулярного профиля было установлено, что высокий риск рецидива и малигнизации имеют ЭОЯ с показателями экспрессии p53 (ИМ \geq 15%), высокой пролиферативной активностью клеток с экспрессией Ki-67 (ИП \geq 10%), низкой рецепцией эстрогенов (ИМ ER <49,5%), высокой плотностью микрососудов по экспрессии CD34 (ИМ \geq 40 мс/мм²), низким уровнем межклеточной адгезии по экспрессии E-кадгерина (ИМ <59%). Молекулярный профиль, характеризующий высокий риск рецидива и малигнизации, в абсолютном большинстве случаев был присущ ПЭОЯ.

Назначение комплексного противорецидивного лечения с включением иммуномодулирующего препарата Глутоксим (внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед) после выполнения щадящего консервативного хирургического лечения с повторением курса через каждые полгода у больных группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля позволило снизить рецидивы ЭОЯ до 6,7% у больных основной группы по сравнению с 20,3% – в группе контроля в течение трех лет катamnестического наблюдения пациенток. Разница статистически достоверна (p < 0,05).

Заключение. С целью предотвращения случаев рецидива и малигнизации у пациенток с ЭОЯ группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля после проведения органосохраняющего щадящего хирургического лечения с целью сохранения их репродуктивной функции рекомендуется включение в комплексную противорецидивную терапию иммуномодулирующего препарата Глутоксим – внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед с повторением курса через каждые полгода в течение 3 лет.
Ключевые слова: доброкачественные эпителиальные опухоли яичников, пограничные эпителиальные опухоли яичников, высокий риск рецидива и малигнизации, противорецидивная терапия, репродуктивная функция, Глутоксим.

Experience of using the drug Glutoxim in patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors after performing conservative surgical treatment

A.A. Sukhanova, M.Yu. Yegorov

The objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors (EOT) after conservative operations performed based on the definition of a high risk group for recurrence and malignancy according to the molecular expression profile of the markers p53, Ki-67, estrogen receptors (ER), CD34 and E-cadherin and inclusion in the complex anti-relapse therapy of the immunomodulating drug Glutoxim.

Materials and methods. A clinical examination of 60 patients of reproductive age with EOT was performed, which were treated with organ-sparing surgical treatment (main group). Of these 60 patients, 30 women (subgroup I) were diagnosed with benign EOT (BEOT), the remaining 30 women (subgroup II) were diagnosed with borderline EOT (BoEOT) Ia and Ib stages in FIGO. In removed tumors after routine histopathological examination, the molecular profile was determined by immunohistochemically determining the protein regulator of apoptosis p53, proliferation index (PI) by Ki-67 expression, estrogen receptors – ER, microvessel density by CD34 expression and E-cadherin intercellular adhesion protein. Based on the molecular profile determination data, the removed tumor was ranked as high or low risk of recurrence and malignancy. Patients from the high-risk group for relapse and malignancy according to the molecular profile data included the immunomodulating drug Glutoxim in the complex anti-relapse therapy - intramuscularly 10 mg daily for 2 weeks with a course repeated every six months for 3 years.

The control group consisted of 64 patients with BEOT and BoEOT, who underwent conservative surgical treatment without further anti-relapse treatment.

Results. During the molecular profile study, it was found that high risk of recurrence and malignancy had EOT with p53 expression (LI \geq 15%), high proliferative activity of cells with Ki-67 expression (PI \geq 10%), low estrogen reception (LI ER < 49.5%), high density of microvessels on the expression of CD34 (IM \geq 40 mv /mm²), low level of intercellular adhesion on the expression of E-cadherin (LI <59%). Molecular profile characterizing a high risk of recurrence and malignancy, in most cases was inherent in BoEOT.

The purpose of a comprehensive anti-relapse treatment with the inclusion of the immunomodulatory drug Glutoxim (intramuscularly daily at 10 mg for 2 weeks) after performing of sparing conservative surgical treatment with a repetition of the course every six months in patients at high risk of relapse and malignancy according to molecular profile data has reduced the relapse of EOT to 6.7% in patients of the main group compared with 20.3% in the control group during three years of follow-up observation of patients. The difference is statistically significant (p < 0.05).

Conclusion. In order to prevent cases of recurrence and malignancy in patients with EOT at high risk of relapse and malignancy according to molecular profile data after a sparing surgical treatment that preserves their reproductive function, it is recommended that Glutoxim is administered in complex anti-relapse therapy at 10 mg intramuscularly per every day for 2 weeks with a repetition of the course every six months for 3 years.

Key words: benign epithelial ovarian tumors, borderline epithelial ovarian tumors, high risks of recurrence and malignancy, anti-relapse therapy, reproductive function, Glutoxim.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупица, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Егоров Михаил Юрьевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43. E-mail: yegorovmichael@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абачева М.Ф. Клиническое значение интерлейкина-6 у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников: Дисс. ... канд. Мед. наук. – М., 2005. – 97 с.
2. Абдулаева Л.М. Клінічне значення визначення цитокінів у хворих з пухлинами яєчників / Л.М. Абдулаева // Лікарська справа. – К., 2010. – № 3/4. – С. 56–59.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева В.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2000. – 776 с.
5. Гатаулина Р.Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед наук 14.01.01 / Р.Г. Гатаулина. – М., 2003. – 51 с.
6. Дмитришен Р.А. Профилактика рецидивов доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста после urgentных операций / Р.А. Дмитришен, В.Н. Цыган, Г.В. Долгов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 5. – С. 36–41.
7. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебно-го профиля всех специальностей. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
8. Дубровина С.О. Этиология, патогенез, профилактика и лечение кист яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д, 2007. – 48 с.
9. Еженедельник «АПТЕКА» № 35 (356) 09.09.2002.
10. Кожемякин Л.А. Механизм действия препарата Глутосим. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под общ. ред. проф. Ю.В. Редькина, канд. мед. наук О.А. Мирошника и докт. мед. наук В.В. Лобова. – Омск: Омская медицинская академия, 2002. – 100 с. (с. 51–54).
11. Марченко Л.А. Современные тенденции в течении эндометриоза: клиническая лекция // Гинекология. – 2009. – Т. 10, № 6 (режим доступа: <http://consilium-medicum.com/magazines/special/gynaecology/article>).
12. Новикова Е.Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Г.Ю. Батталова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 152 с.
13. Носенко Е.Н. Некоторые вопросы современной классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований яичников у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е.Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. – 2008. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5992>
14. Радецкая Е.П. Эндометриоз: патогенез и принципы лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2001. – 36 с.
15. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология / Н.Б. Репина. – Рязань, 2005. – 20 с.
16. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 552–558.
17. Урманчеева А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 68 с.
18. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 3. – С. 30–34.
19. Borderline tumors of the ovary / Damaк T., Ben Hassouna J., Chargui R. [et al.] // Tunis Med. – 2014, Jun. – N92(6). – P. 411–416.
20. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group / du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2013, May. – N 49(8). – P. 1905–1914.
21. Epithelial ovarian tumors. Clinicopathological correlation and immunohistochemical study / Naik P.S., Deshmukh S., Khandeparkar S.G. [et al.] // J. Midlife. Health. – 2015. – Vol. 6, N 4. – P. 178–183.
22. Giurgea L.N. The immuno-histochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors / L.N. Giurgea, C. Ungureanu, M.S. Mihailovici // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2012. – Vol. 53, N 4. – P. 967–973.
23. Kozhemyakin L., Ketlinskaya O., Romanova S. et al. New Generation Drugs at Treatment of Viral Hepatitis: Differentiated Effect on Normal and Virus-Infected Cells. // ExConsilio. – 1999. – № 1, 59–65.
24. Longacre T.A. Surface epithelial stromal tumours of ovary / T.A. Longacre, C.B. Gilks // In: Nucci MR, Olivia E (eds), Gynecologic pathology, Elsevier Churchill Livingstone. – 2009. – P. 390–450.
25. Recurrence of borderline ovarian tumors / Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. [et al.] // Experimental Oncology. – 2013. – № 2 (35). – P. 118–121.
26. Yousef Y. The Relationship between Intraoperative Rupture and Recurrence of Pediatric Ovarian Neoplasms: Preliminary Observations / Y. Yousef, V. Pucci, S. Emil // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29, N 2. – P. 111–116.

Статья поступила в редакцию 23.10.2018