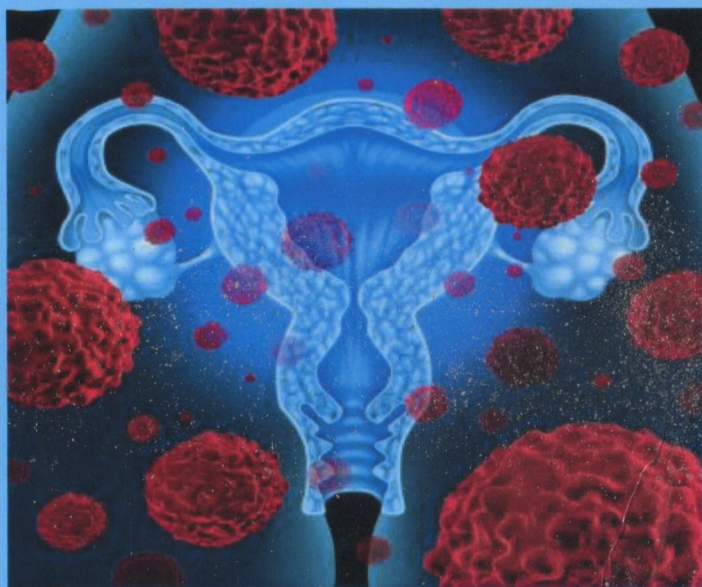


**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ МЕТОД
ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ НА
ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ P53 И BCL-2**



ТАШКЕНТ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

«УТВЕРЖДАЮ»

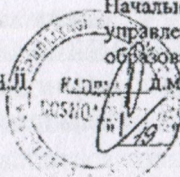
Начальник управления
развития науки

[Signature] д.м.н., проф. Хабиллов Н.Д.

«19» 04 2019г.

Начальник главного
управления науки и
образования

[Signature] д.м.н., проф. Исмаилов У.С.



«19» 04 2019г.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
РАКА ТЕЛА МАТКИ НА ОСНОВАНИИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
P53 И BCL-2**

«ТАШКЕНТ»
УФ Социально-гигиенической
научно-исследовательской
института гигиены
и санитарии Республики Узбекистан
«19» 04 2019г.
№ 8.к-р/159

ТАШКЕНТ – 2019

Основное учреждение разработки:

Ташкентская Медицинская Академия

Составители:

Атаханова Н.Э. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
Онкологии ТМА

Турсунова Н.И. ассистент кафедры Онкологии ТМА

Рецензенты:

Нишанов Д.А. д.м.н., заведующий отделения патоморфологии
РСНПМЦОиР МЗ РУз

Файзиев Ф.Ш. к.м.н., доцент кафедры «Онкологии» Ташкентской
медицинской академии

Методические рекомендации утверждены:

На Проблемной Комиссии по хирургии ТМА _12.03.2019г.

(Протокол №6)

На Ученом Совете ТМА _27.03.2019г. (Протокол №8)

Секретарь Ученого Совета ТМА Исмаилова Г.А.

Методические рекомендации размещены на портале Министерства
здравоохранения Республики Узбекистан «___» _____ 2019г.

В данном пособии представлены влияние иммуногистохимического исследование генов p53 и bcl-2 при раке тела матки на прогнозирование заболевания, её значимость при выборе тактики лечения больных раком эндометрия, вследствие этого на улучшение качества жизни и увеличение выживаемости. Методические указания предназначены для практических онкологов.

ВВЕДЕНИЕ

1. Обоснование актуальности иммуногистохимического исследования при раке эндометрия

К настоящему времени пересмотрена точка зрения на рак тела матки (РТМ) как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом [1,3]. Только у 65-67% женщин продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя запущенный РТМ выявляется всего лишь у 7-25% среди впервые выявленных больных [2]. По сводным данным Международной федерации акушеров и гинекологов 5-летнего излечения при РТМ удастся добиться только у 67,7% больных, в то время как 22,4% пациенток погибает в 5-летний срок наблюдения от рецидивов и метастазов опухоли. Лечение неэффективно у каждой пятой женщины [11].

Таким образом, особенно актуальной является выработка оптимальной тактики лечения больных РТМ и определение в ней роли хирургического лечения, лучевых методов воздействия, химио-гормонотерапии с учетом клинико-морфологических, иммуногистохимических признаков заболевания. Из вышеизложенного следует, что проблема лечения больных раком эндометрия окончательно не решена, в частности до конца не изучены значение и оптимальная последовательность использования различных методов терапии [3].

В настоящее время активно изучаются мутации в генах, в том числе мутантный ген p53 и регулятор апоптоза bcl-2, являющийся основной причиной более злокачественного течения заболевания. Данные литературы о влиянии числа апоптозов или апоптотического индекса на прогноз злокачественных новообразований противоречивы. Теоретически активный апоптоз в опухоли может означать ее более медленный рост и менее агрессивное поведение [5]. Кроме того, многие эффекты противоопухолевых средств реализуются преимущественно за счет индукции апоптоза. p53 — это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл и выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей. Одной из функций p53 является контроль за состоянием клеточной ДНК.

В ответ на сигналы об отклонениях от нормы процессов и о наличии повреждений генетического аппарата p53 активируется, что приводит либо к ускорению процессов репарации, либо к остановке клеточного цикла и при сильном стрессовом стимуле — к апоптозу. Таким образом этот белок предотвращает деление потенциально онкогенных клеток. Функции p53 сводятся к поддержанию генетической идентичности клеток многоклеточного организма, поэтому его часто называют также «хранителем генома» [6,7,8].

По мнению исследователей, избыточная экспрессия p53 коррелирует с выживаемостью пациенток. В их исследовании чрезмерная экспрессия p53 преимущественно наблюдалась у пациенток с более распространенными формами и практически отсутствовала у пациенток с локализованными формами заболевания. Н.Г. Мага и соавт. отмечают, что значительный подъем p53 характерен для любых, даже начальных стадий серозно-папиллярного рака эндометрия, тогда как при эндометриоидном раке увеличение данных показателей свойственно для умеренно и низкодифференцированных форм и не характерно для высокодифференцированных форм, что и влияет на прогноз заболевания [9,10].

Bcl-2 и похожие цитоплазматические белки являются главными регуляторами апоптоза, программы клеточного самоуничтожения, крайне важной для развития, гомеостаза тканей и предохранения от патогенеза. Наиболее близкие к Bcl-2 белки обеспечивают выживание клеток путем ингибирования адаптеров, нужных для активации протеаз (каспаз), которые разбирают клетку. Члены семейства белков Bcl-2 необходимы для поддержания в порядке большинства систем органов и мутации, повреждающие их, играют важную роль в канцерогенезе. Отсутствие у мышей функционально активных генов Bcl-2 вызывает гибель животных на стадии эмбриона или в постнатальном периоде, соответственно, вследствие расширенной программированной гибели клеток различных органов. По данным Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышева и соавт. в Bcl-2- позитивных опухолях преимущественно выявлялась высокоразвитая сеть кровеносных сосудов (более чем в 73%

случаев), в то время как в Vcl-2- негативных опухолях эндометрия в основном выявлялась низкая плотность сосудов. Полученные данные свидетельствуют об определенной дифференциации злокачественных новообразований эндометрия в зависимости от уровня экспрессии Vcl-2. Анализируя выраженность неоангиогенеза и активность ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов в опухолях, можно отметить, что, по-видимому, Vcl-2-позитивные опухоли являются более агрессивными по своему биологическому потенциалу, поскольку в этих опухолях наряду с высоким уровнем синтеза эстрогенов выявлялся также высокий уровень неоангиогенеза [4].

Объект исследования. 105 больных с I стадии были включены в исследования в зависимости от проведенных методов лечения. Больные были разделены на 2 группы: **I – основная группа** состоит из 60 больных получившие предоперационную брахитерапию в аппарате «Moulti Source BEBIG» (СОД=16-20Гр) и оперированные в течение 48-72 часов в объеме экстирпация матки с придатками. В дальнейшем больные получали сочетанную лучевую терапию: брахитерпия СОД = 30-32Гр (от 2^x этапов) и ДГТ СОД= 44-46Гр, итого эквивалентно суммарная очаговая доза = 85 Гр на точку А. **Во II - контрольную группу** входили 45 пациентов которые после кюретажа полости матки сразу же оперировались в объеме экстирпация матки с придатками и в плановым порядке получали сочетанную лучевую терапию: от ДГТ СОД =44-46Гр, от брахитерапии СОД = 20Гр.

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от проведенного лечения

Виды лечения	Основная группа (60 больных)	Контрольная группа (45 больных)
Предоперационная лучевая терапия	СОД 20Гр	Не проводилась
Операция	Экстирпация матки с придатками	Экстирпация матки с придатками
ДГТ	СОД 46Гр	СОД 46Гр
Брахитерапия	СОД 30Гр (от 2 ^x этапов)	СОД 20Гр

Все биологические материалы, полученные при выскабливании полости матки и в результате операции в обеих группах подвергались иммуногистохимическому исследованию. Иммуногистохимическим методом изучались мутантный ген p53 и регулятор апоптоза bcl-2.

2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Самой молодой больной, включенной в исследование, было 30 лет, самой пожилой — 87 лет, медиана возраста больных составила 58,5 года (53,1—65,3 года). Наиболее многочисленной была возрастная группа 51—60 лет (31 больных; 51,6% в основной группе и 18 больных; 40% в контрольной группе) (Таблица 2.)

Таблица 2.

Распределение больных в обеих группах по возрасту

Возраст больных	Основная группа (число больных и %)	Контрольная группа (число больных и %)
30 и менее	1 (1,7%)	1 (2,2%)
31-40	4 (6,7%)	3 (6,7%)
41-50	12 (20%)	10 (22,2%)
51-60	31 (51,6%)	18 (40%)
61-70	9 (15%)	10 (22,2%)
71-80	2 (3,3%)	2 (4,5%)
81-90	1 (1,7%)	1 (2,2%)

В основной группе менструальная функция была сохранена у 10 (16,7%) больных РТМ, в пременопаузе были 24 (40%), в постменопаузе — 26 (43,3%) больных. Медиана длительности репродуктивного периода составила 36,8 года (33,7—39,5 года). В контрольной группе менструальная функция была сохранена у 5 (11,1%) больных РТМ, в пременопаузе были 18 (40%), в постменопаузе — 22 (48,9%) больных.

Таблица 2.

Показатели менструальной функции больных РТМ.

Менструальная функция	Основная группа (число больных и %)	Контрольная группа (число больных и %)
Сохранена	10 (16,7%)	5 (11,1%)
Пременопауза	24 (40,0%)	18 (40,0%)
Постменопауза	26 (43,3%)	22 (48,9%)

I патогенетический тип диагностирован у 42 из 60 (70%) больных, включенных в исследование, II — у 18 (30%); В контрольной группе I патогенетическая группа выявлено у 32 (71,1%), II – 13 (28,9%) больных соответственно.

Таблица 3.

Распределение больных РТМ по патогенетическому типу.

Патогенетический тип	Основная группа (число больных и %)	Контрольная группа (число больных и %)
I тип	42 (70,0%)	32 (71,1%)
II тип	18 (30,0%)	13 (28,9%)

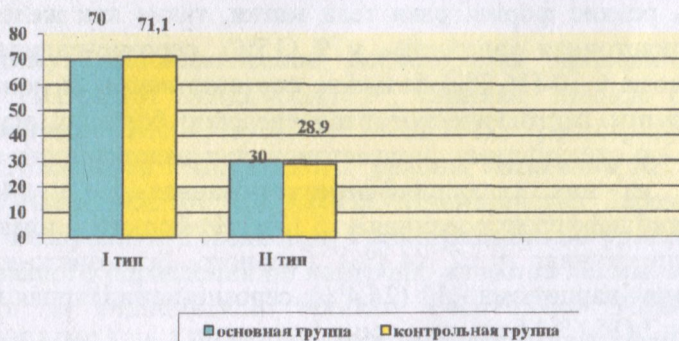


Рисунок 1. Распределение больных по патогенетическому типу.

3. Характеристика методов исследования

Все больные проходили обследования как УЗИ брюшной полости и малого таза. По данным этого исследования, эндометрий был утолщен у 42 (70,0%) больных в I группе, у 32 (71,1%) больных во II группе. Медиана величины М-эхо составила 11,8 мм (8,5—15,1 мм). Рентгеноскопия органов грудной клетки выполнена всем больным, ректароманоскопия имело место у 58 (96,7%) больных в основной группе и у 42 (93,3%) больных в контрольной группе, остальным больным в обеих группах было проведено ирригоскопия - 2 (3,3%) и 3 (6,7%) больным соответственно. 93 (88,5%) больным было проведено МРТ исследования малого таза, из них 59 (98,3%) больных были из основной группы.

Всем 105 больным было произведено диагностическое раздельное выскабливания полости матки с последующей гистологической верификацией. Гистологический диагноз уточняли в соответствии с Морфологической классификацией ВОЗ (2003 г.).

У 41 (68,4%) больного в основной группе была диагностирована эндометриоидная аденокарцинома, из них высокодифференцированная аденокарцинома наблюдалась у 19 (31,7%), умереннодифференцированная у 16 (26,7%), низкодифференцированная у 6 (10,0%) больных, соответственно. Также наблюдались редкие формы рака тела матки, такие как железисто-плоскоклеточная карцинома у 9 (15%), серозно-папиллярная карцинома у 10 (16,7%) больных, соответственно. В контрольной группе гистологическое распределение больных осуществлялась по следующему: эндометриоидная аденокарцинома - 27 (60%), из них высокодифференцированная у 20 (44,5%), умереннодифференцированная у 5 (11,1%) больных, низкодифференцированная у 2 (4,4%) больного, железисто-плоскоклеточная карцинома - 11 (24,4%), серозно-папиллярная карцинома у 7 (15,6%) больных, соответственно.

Таблица 4.

**Результаты предоперационного гистологического исследования
больных РТМ**

Результат патогистологического исследование	Основная группа		Контрольная группа	
	Число боль- ных	Доля боль- ных (%)	Число боль- ных	Доля боль- ных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарци- нома	19	31,7%	20	44,5%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарци- нома	16	26,7%	5	11,1%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарци- нома	6	10,0%	2	4,4%
Железисто - плоскоклеточная карцинома	9	15,0%	11	24,4%
Серзно-папиллярная аденокар- цинома	10	16,7%	7	15,6%

4. Иммуногистохимические методы исследования

Иммуногистохимические исследования проводились в ООО “PREMIUM DIAGNOSTICS”, клиника “Medical Centre” (Сертификат №004973-01 от 08.02.2012г регистрирующий орган Хокимията Учтепинского района; Лицензия №1260-00 Серия А№005951 от 26.03.2012г Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан; Регистрационное удостоверение главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Республики Узбекистан №0058/03/2015 от 13.03.2015г) Все материалы полученные при выскабливании полости матки подвергались иммуногистохимическому анализу. Для иммуногистохимического исследования использовались

реагенты – Dako Denmark A/S. Daniya Produktionvej 42. Dako, DK – 2600

Подготовка клеток и тканей: Выявление антигенов в клетках и тканях с помощью иммуногистохимии осуществлялся в несколько этапов. Исследуемые образцы замораживались в парафин, резались на микротоме и помещались на предметные стекла. Затем срезы освобождались от парафина, на них проводилась демаскирование антигенов, блокировались неспецифическое связывание белков и эндогенную пероксидазную активность и затем проводили инкубацию с первичными антителами. Связавшиеся первичные антитела выявлялись, добавляя вторичные антитела, конъюгированные при помощи полимера с пероксидазой хрена, и осуществляли визуализацию вторичных антител при помощи субстрата – диаминобензидина. После достижения максимальной интенсивности окрашивания, срезы промывались водой для прекращения реакции, докрашивались гематоксилином и заключались в заливочную среду.

Характеристика результатов ИГХ исследования у больных основной и контрольной группы

В основной группе из 60 больных bcl-2 позитивными были 43 (71,6%) больных, из них 19 (31,6%) высокодифференцированные, 10 (16,7%) умереннодифференцированные, 4 (6,7%) низкодифференцированные аденокарциномы, 6 (10%) железисто-плоскоклеточные карциномы, 4 (6,7%) серозно-папиллярные карциномы. В тоже время мутантный p53 выявлено у 48 (80%) больных. Распределение этих 48 p53 экспрессируемых больных было следующим образом: 10 (16,7%) – высокодифференцированная, 14 (23,3%) - умереннодифференцированные, 6 (10%) - низкодифференцированная аденокарцинома, 9 (15%) - железисто-плоскоклеточная карцинома, 9 (15%) - серозно-папиллярная карцинома.

В контрольной группе из 45 больных bcl-2 позитивными были 21 (46,7%) больных эндометриоидной аденокарциномой, из них 17 (37,8%) – высокодифференцированная, 2 (4,4%) – умереннодифференцированная, 2 (4,4%) – низкодифференцированная аденокарцинома. 4 (8,9%) больные были с железисто-плоскоклеточной карциномой и 6 (13,3%) больных с серозно-

папиллярной карциномой. Экспрессия p53 выявлено у 39 (86,7%) больных: из них 14 (31,1%) – высокодифференцированная, 5 (11,1%) – умереннодифференцированная, 2 (4,4%) – низкодифференцированная аденокарцинома. 11(24,5%) больных были с железисто-плоскоклеточной карциномой и 7 (15,6%) больных с серозно-папиллярной карциномой.

Таблица 5.

Распределение bcl-2 положительных больных в зависимости от гистологического типа.

Результат патогистологического Исследование	Основная группа		Контрольная группа	
	Число больных	Доля больных (%)	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	19	31,7%	17	37,8%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10	16,7%	2	4,4%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4	6,7%	2	4,4%
Железисто-плоскоклеточная карцинома	6	10,0%	4	8,9%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	4	6,7%	6	13,3%
Итого	43	71,6%	21	46,7%

При изучении анализа послеоперационных материалов выявлено, что после предоперационной брахитерапии у 15 больных (78,9%) с высокодифференцированной, у 8 больных (80,0%) с умереннодифференцированной, у 3 (75,0%) с

низкодифференцированной аденокарциномой, и у всех больных с редкими формами рака тела матки опухоль стало bcl-2 негативным. Также расщепление мутантного гена p53 выявлено у 87,5% больных. Расщепление мутантного p53 гена наблюдалась у 10 больных (100,0%) с высокодифференцированной, у 14 больных (100,0%) с умереннодифференцированной, у 4 (66,7%) с низкодифференцированной аденокарциномой, у 8 (88,9%) с железисто-плоскоклеточной карциномой и 6 (66,7%) больных с серозно-папиллярной карциномой. ($p \leq 0,05$).

Таблица 6.

Распределение больных экспрессируемых p53 в зависимости от гистологического типа.

Результат патогистологического Исследования	Основная группа		Контрольная группа	
	Число больных	Доля больных (%)	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10	16,7%	14	31,1%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	14	23,3%	5	11,1%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	6	10%	2	4,4%
Железисто - плоскоклеточная карцинома	9	15,0%	11	24,5%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	9	15,0%	7	15,6%
Итого	48	80,0%	39	86,7%

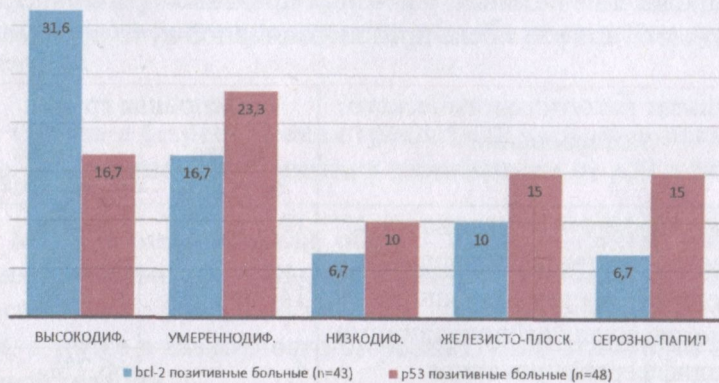


Рисунок 2. Распределение bcl-2 и p53 положительных больных в зависимости от гистологического типа.

Таблица 7.

Распределение больных, у которых bcl-2 положительные гены стали негативными после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического Исследования	Основная группа	
	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	15	78,9%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	8	80,0%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	3	75,0%
Железисто - плоскоклеточная карцинома	6	100,0%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	4	100,0%
Итого	36	83,7%

Таблица 8.

Распределение больных, у которых произошло расщепление мутантного гена p53 после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического исследования	Основная группа	
	Число больных	Доля больных (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10	100,0%
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	14	100,0%
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4	66,7%
Железисто - плоскоклеточная карцинома	8	88,9%
Серозно-папиллярная аденокарцинома	6	66,7%
Итого	42	87,5%

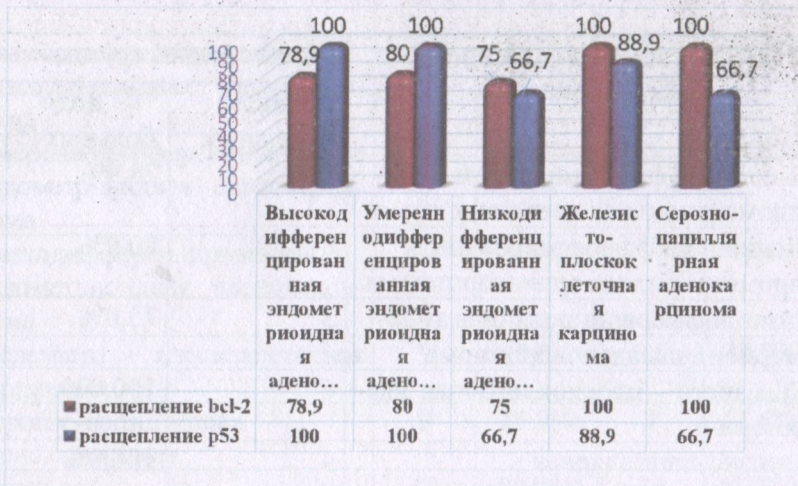


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от расщепления bcl-2 и p53 при разных гистологических формах.

При изучении послеоперационных материалов в контрольной группе выявлено что значение bcl-2 и мутантного p53 оставались такими же как при соскобе эндометрия, т.е. без изменений.

5. Общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость больных раком тела матки в зависимости от p53 и bcl-2

Мы проанализировали общую и безрецидивную выживаемость больных РТМ, включенных в исследование, в зависимости от уровня мутантного p53 и регулятора апоптоза bcl-2, а также в зависимости от расщепление этих генов после лучевой терапии.

При анализе экспрессии генов ответственных за апоптоз выявлено закономерное снижение общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ по мере его увеличения. Неблагоприятное сочетание гиперэкспрессии этих генов и низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы и редких форм РТМ на вероятность смерти от РТМ подтвердил анализ выживаемости, определяемой РТМ. Так при низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме при отсутствии расщепления bcl-2 и p53 общая трехлетняя выживаемость была $72,0 \pm 2,3$ и $66,5 \pm 9,5\%$, безрецидивная трехлетняя выживаемость $68,0 \pm 3,5$ и $64,9 \pm 7,3\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ, у которых произошло расщепление мутантного гена p53 после лучевой терапии представлены в табл.11. По итогам исследования выявлено что из 48 больных которые имеют высокую экспрессию мутантного гена p53, после предоперационной брахитерапии у 42 (87,5%) больных этот ген стал негативным. Общая и безрецидивная выживаемость больных низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой ($69,7 \pm 7,2$ и $68,8 \pm 7,4\%$) была статистически значимо таковой больных железисто - плоскоклеточным РТМ ($68,8 \pm 10,2$ и $66,9 \pm 8,7\%$). Общая и безрецидивная выживаемость больных у больных с не расщепленным p53 геном серьезно –

папиллярной аденокарциномой ($64,9 \pm 5,7$ и $63,1 \pm 4,4\%$) оказалась статистически значимо ниже аналогичных показателей для низкодифференцированной аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой ($66,5 \pm 9,5$ и $64,9 \pm 7,3\%$; $66,3 \pm 7,3$ и $65,3 \pm 2,8\%$) ($p < 0,05$).

Таблица 9.

Общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых bcl-2 положительные гены стали негативными после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического Исследования	Число больных (процент больных у которых произошло расщепление гена bcl-2)	Общая трехлетняя выживаемость (%)	Безрецидивная трехлетняя выживаемость (%)
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	15 (78,9%)	$84,5 \pm 7,5$	$81,9 \pm 4,9$
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	8 (80,0%)	$78,5 \pm 7,6$	$76,6 \pm 7,6$
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	3 (75,0%)	$73,7 \pm 8,2$	$70,9 \pm 9,4$
Железисто - плоскоклеточная карцинома	6 (100,0%)	$72,5 \pm 8,1$	$68,5 \pm 4,1$
Серозно - папиллярная аденокарцинома	4 (100,0%)	$70,9 \pm 6,8$	$66,4 \pm 7,5$
Итого	36 (83,7%)		

Таблица 10.

Общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых bcl-2 положительные гены остались без изменения после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического Исследования	Число больных (процент больных у которых не произошло расщепление гена bcl-2.)	Общая трехлетняя выживаемость	Безрецидивная трехлетняя выживаемость
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4 (21,1%)	81,3 ± 4,9	79,4 ± 5,5
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	2 (20,0%)	77,3 ± 6,7	75,2 ± 8,2
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	1 (25,0%)	72,0 ± 2,3	68,0 ± 3,5
Железисто - плоскоклеточная карцинома	-----	-----	-----
Серозно-папиллярная аденокарцинома	-----	-----	-----
Итого	7 (11,7%)		

Проведен многофакторный анализ прогноза жизни больных РТМ в зависимости от иммуногистохимических факторов прогноза.

Таблица 11.

Общая и безрецидивная выживаемость больных, у которых мутантные p53 гены стали негативными после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического исследования	Число больных (процент больных у которых произошло расщепление гена p53)	Общая трех-летняя выживаемость	Безрецидивная трех-летняя выживаемость
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	10 (100,0%)	85,5 ± 4,9	82,4 ± 5,5
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	14 (100,0%)	76,9 ± 4,8	75,6 ± 4,6
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	4 (66,7%)	69,7 ± 7,2	68,8 ± 7,4
Железисто - плоскоклеточная карцинома	8 (88,9%)	68,8 ± 10,2	66,9 ± 8,7
Серозно-папиллярная аденокарцинома	6 (66,7%)	67,6 ± 9,8	65,4 ± 8,5
Итого	42		

Таблица 12.

Общая и безрецидивная выживаемость больных у которых p53 положительные гены остались без изменения после предоперационной лучевой терапии.

Результат патогистологического исследования	Число больных (процент больных у которых не произошло расщепление гена p53)	Общая трех-летняя выживаемость	Безрецидивная трехлетняя выживаемость
Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	----	----	----
Умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	----	----	----
Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома	2 (33,3%)	66,5 ± 9,5	64,9 ± 7,3
Железисто - плоскоклеточная карцинома	1 (11,1%)	66,3 ± 7,3	65,3 ± 2,8
Серозно-папиллярная аденокарцинома	3 (33,3%)	64,9 ± 5,7	63,1 ± 4,4
Итого	6		

Таблица 13.

Общая выживаемость больных РТМ в зависимости от факторов, включенных в многофакторный анализ

Признак	N	Медиана, месяцы	p ^a	ОР (95% ДИ)
Расщепления мутантного p53 после ЛТ				
Есть	42 (70%)	31,5 ± 5,3	<0,001	С
Нет	18 (30%)	19,2 ± 4,8		3,67 (2,31—5,82)
Расщепления регулятора апоптоза bcl-2 после ЛТ				
Есть	36 (60%)	32,7 ± 4,9	<0,001	С
Нет	24 (40%)	20,4 ± 3,7		2,67 (1,98—4,95)
Объем проведенного комбинированного лечения				
ОП+СЛТ	45(42,9%)	28,8 ± 6,3	<0,001	С
ЛТ+ОП+СЛТ	60(57,1%)	35,1 ± 7,7		4,31 (2,56—6,43)

^a - При сравнении всех групп между собой.

С – сравнения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностические факторы при РТМ многочисленны. Все они в той или иной степени влияют как на выживаемость больных, так и на риск лимфогенных метастазов и дальнейшего прогрессирования заболевания.

При анализе иммуногистохимических факторов, а именно экспрессии мутантного гена p53 и регулятора апоптоза bcl-2 выявлено закономерное снижение общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ по мере их увеличения. Неблагоприятное влияние сочетание гиперэкспрессии этих генов и редких гистологических форм рака тела матки (серозно - папиллярная аденокарцинома, железисто – плоскоклеточная карцинома), и низкокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы на вероятность смерти от РТМ подтвердил анализ выживаемости, определяемой РТМ.

При анализе зависимости общей и безрецидивной выживаемости больных РТМ от расщепления генов ответственных за апоптоз опухоли (p53, bcl-2) отмечено статистически значимые различия между группами где произошло полное разрушения генов после лучевой терапии и где экспрессия генов оставались без изменения после предоперационной брахитерапии. Например, при расщеплении мутантного гена p53 у больных с низкокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость была $69,7 \pm 7,2$ и $68,8 \pm 7,4\%$, когда как при сохранении положительного статуса p53 эти показатели снизились до $66,5 \pm 9,5$ и $64,9 \pm 7,3\%$ ($p < 0,01$).

При многофакторном анализе выявлены отношение рисков (ОР) и доверительный интервал (ДИ). ОР и 95% ДИ при расчете общей выживаемости для расщепления мутантного p53 после ЛТ составила 3,67 (2,31—5,82), для расщепления регулятора апоптоза bcl-2 после ЛТ 2,67 (1,98—4,95).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения эффективности комбинированного лечения больных РТМ I стадии, в онкологических учреждениях рекомендуется определять экспрессию мутантного гена p53 и регулятора апоптоза bcl-2 в соскобах из полости матки в диагностическом этапе.

2. В зависимости от уровня экспрессии этих генов рекомендуется выбрать объем комбинированного лечения; при высокой экспрессии генов и в сочетании их с редкими формами РТМ, как серозно – папиллярная аденокарцинома, железисто – плоскоклеточная карцинома и при низкой дифференцировке эндометриоидной аденокарциномы лечение следует начать с предоперационной лучевой терапии.

Расчёт экономического эффекта в денежном эквиваленте показал следующее:

Стоимость одних суток пребывания больного в специализированном стационаре при злокачественных новообразованиях (1 койко/день) – в среднем составляет – 127 885 сум, включая расходы на питание, лекарственные средства, проведение анализов; количество койко – дней проводимых больных в стационаре при проведении комбинированного лечения с среднем составляет – 16 дней. В среднем: на лечение одного больного необходимо затратить 2.046.160 сум при первичном обращении больного. В случае прогрессирования заболевания больная находится в стационарном лечении в среднем от 10 до 18 дней. Это составляет от 1.278.850 сум до 2.301.930 сум для одного больного. В течение года получает стационарное лечение в среднем 235 больных с РТМ. Из них в среднем приблизительно 55 – 60 больных с прогрессированием заболевания. Это означает, что стоимость лечения больных РТМ с рецидивами или метастазами обходится государству в среднем 138.115.800 сум в год. Все это преопределяет высокую значимость и эффективность определение генов p53 и bcl-2 иммуногистохимическим методом в диагностическом этапе для правильного дальнейшего лечения больных РТМ.

Литература:

1. Дунаева, Е. А. Оптимизация лечения больных раком тела матки I стадии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Дунаева Елена Анатольевна. — М., 2007. — 144 с.
2. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. — М. : [б. и.], 2012. — 314с.
3. Галаева, З. М. Комбинированное и комплексное лечение рака тела матки IA, IB и IC стадий : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Галаева Замира Магометовна. — М., 2010. — 134 с.
4. Коломиец Л.А., Чернышева А.Л., Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия./ Сибирский научный медицинский журнал. 2005. Т. 25 №3 С. 37-40.
5. Langlois, N. E. Apoptosis and prognosis in cancer: rationale and relevance / N. E. Langlois, O. Eremin, S. D. Heys // J. R. Coll. Surg. Edinb. — 2000. — Vol. 45, N 4. — P. 211—219.
6. Lipponen, P. K. Apoptosis in bladder cancer as related to standard prognostic factors and prognosis / P. K. Lipponen, S. Aaltomaa // J. Pathol. — 1994. — Vol. 173, N 4. — P. 333—339.
7. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer / A. S. Lukes, M. F. Kohler, C. F. Pieper et al. // Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 9. — P. 2380—2385.
8. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer / S. Kodama, H. Kase, K. Tanaka, K. Matsui // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1996. — Vol. 53, N 1. — P. 23—30.
9. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasias / M. F. Kohler, H. Nishii, P. A. Humphrey et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 169, N 3. — P. 690—694.
10. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease / A. Berchuck, G. Rodriguez, R. Kinney et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 164, N 1. — P. 15—21.
11. Partridge, E. E. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer/ E. E. Partridge, H. Shingleton, H. Menck // J. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 61, N 2. — P. 111—123

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
РАКА ТЕЛА МАТКИ НА ОСНОВАНИИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
P53 И BCL-2**

**Формат 60x84 ¹/₁₆. Гарнитура «Times New Roman».
Офсетная печать. Усл. печ.л. 1,0. Изд. печ.л. 1,5.
Тираж 100. Заказ № 50.**

**Отпечатано в типографии
«Fan va texnologiyalar Markazining bosmaxonasi».
100066, г. Ташкент, ул. Алмазар, 171.**

ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN
DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI

ГУВОННОМА

СВИДЕТЕЛЬСТВО ОБ ОФИЦИАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММЫ
ДЛЯ ЭЛЕКТРОННЫХ –ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ МАШИН

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI HUZURIDAGI
INTELLEKTUAL MULK AGENTLIGI
АГЕНТСТВО ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

№ DGU 06189

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi EHM uchun dasturga berildi:

Настоящее свидетельство выдано на основании Закона Республики Узбекистан «О правовой охране программ для электронно-вычислительных машин и баз данных» на следующую программу для ЭВМ:

Бачадон танаси саратони I босқичида клиник-морфологик, иммуногистохимик белгиларга асосланиб беморларда яшовчанлик кўрсаткичини прогноз қилиш учун дастур
Программа для прогнозирования выживаемости больных раком тела матки I стадии в зависимости от клинико-морфологических, иммуногистохимических характеристик

Talabnoma kelib tushgan sana:
Дата поступления заявки:

21.02.2019

Talabnoma raqami:
Номер заявки:

DGU 2019 0192

Huquq egasi(egalari):
Правообладатель(и):

Турсунова Нодира Исроиловна, UZ

Dastur muallifi(lar):
Автор(ы):
программы

Турсунова Нодира Исроиловна, Атаханова Нигора Эргашевна, Махаров
Кодирбек Толкунович, UZ

O'zbekiston Respublikasi elektron hisoblash mashinalari uchun dasturlar davlat reystrida 26.03.2019 yilda Toshkent shahrida ro'yxatdan o'tkazilgan.

Зарегистрирован в государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин Республики Узбекистан. в г. Ташкенте, 26.03.2019 г.

Direktor v.v.b.
Вр.и.о. директора

Б. Сардуллаев



INTELLEKTUAL
MULK AGENTLIGI

