

УДК 616.06-618.11

ОЛЕКСАНДР АЛЬБЕРТОВИЧ МІХАНОВСЬКИЙ¹, МАРИНА ЛЕОНІДІВНА КОЧИНА²,
ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА ХАРЧЕНКО¹, НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА ЩИТ¹,
НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА ФЕДОРЕНКО¹, МАРИНА АНАТОЛІЇВНА ТЕПЛОВА¹

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв

ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ СА-125, ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ТА ПОКАЗНИКІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПАТОМОРФОЗУ РАКУ ЯЄЧНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ТА НАЯВНОСТІ РЕЦИДИВУ

Молекулярно-біологічні маркери пухлини яєчника, показники терапевтичного патоморфозу, рівень СА-125 вивчені у 88 хворих на РЯ III–IV стадії (Т3а-сNxM0-1).

Усі хворі на РЯ III–IV стадії (Т3сNxM0-1) були розділені залежно від виду комбінованого лікування, наявності або відсутності експресії VEGF та наявності або відсутності рецидиву захворювання. Першу групу склали хворі на РЯ, яким на першому етапі було виконано оперативне втручання з наступним проведенням ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ), другу групу — пацієнти, лікування яких було розпочато з неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) з подальшим хірургічним втручанням та АПХТ.

У хворих на РЯ без НПХТ і без рецидиву як за відсутності, так і за наявності експресії VEGF спостерігаються однонаправлені зміни (зниження) показників — Ki-67, MI і СА-125, а також відмічено зростання ІА на фоні зниження СА-125.

У хворих на РЯ без НПХТ з рецидивом захворювання, за відсутності експресії VEGF спостерігаються однонаправлені зміни (зростання) усіх показників (Ki-67, mt p53, MI, СА-125), окрім ІА.

У хворих з рецидивом РЯ наявність позитивної експресії VEGF поєднується зі зростанням показників апоптозу (mt p53, ІА) на тлі високого рівня пухлинного маркера СА-125.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження було встановлено взаємозв'язок між рівнем пухлинного маркера СА-125, експресією МБМ пухлини та показниками терапевтичного патоморфозу у хворих на поширені форми РЯ залежно від виду комбінованого лікування та наявності рецидиву захворювання.

Поєднання позитивної експресії VEGF з високими показниками апоптозу (mt p53, ІА) та маркера СА-125 є прогностичним фактором високого ризику розвитку рецидиву РЯ у хворих з НПХТ.

За відсутності експресії VEGF зростання усіх показників (Ki-67, mt p53, MI, СА-125), окрім ІА, є прогностичним фактором високого ризику розвитку рецидиву у хворих на РЯ без НПХТ.

Зниження показників — Ki-67, MI і СА-125 на фоні зростання ІА є сприятливою прогностичною ознакою у хворих на РЯ без проведення НПХТ і без рецидиву як за відсутності, так і за наявності експресії VEGF.

Ключові слова: рак яєчників, молекулярно-біологічні маркери, неоад'ювантна хіміотерапія, рецидив, комбіноване лікування.

Рак яєчників (РЯ) є важливим розділом у клінічній онкології, оскільки більшість хворих (приблизно 70 %) поступають на лікування з III–IV стадією процесу [1]. Впродовж 1-го року після встановлення діагнозу в Україні помирає 40 % хворих на РЯ, загальна 5-річна виживаність хворих на РЯ — 30 %. 5-річна виживаність при I стадії РЯ складає 60–70 %, при II стадії — 30–40 %, при III стадії — 10 %, IV стадії — 0–5 % [2].

На жаль, незважаючи на вдосконалення методик хірургічного лікування та використання сучасних

схем хіміотерапії, хворі з III і IV стадіями захворювання, як правило, помирають у перші три роки після встановлення діагнозу [3].

Тривалість лікувального ефекту і ремісії істотно розрізняються у хворих на РЯ [4]. Головними причинами неефективності зусиль і поліпшення віддалених результатів лікування хворих на РЯ є відсутність чітких уявлень про етіологію, патогенез та патогномічні симптоми при різних стадіях захворювання, а також низька ефективність лікування при III–IV стадіях [5, 6].

Розширення досліджень у галузі біології пухлинного зростання при РЯ та сучасні методи медичної

статистики можуть дозволити виявити чинники, що мають практичне значення для розуміння патогенетичних механізмів розвитку, метастазування та рецидивування пухлини, а також стати теоретичним обґрунтуванням для введення нових підходів до лікування цього захворювання [7, 8].

Мета дослідження — встановлення взаємозв'язку між рівнем пухлинного маркера СА-125, експресією молекулярно-біологічних маркерів (МБМ) у пухлині і показниками терапевтичного патоморфозу пухлини у хворих на РЯ III–IV стадії залежно від виду комбінованого лікування та наявності рецидиву захворювання, за допомогою факторного аналізу отриманих даних.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Молекулярно-біологічні маркери пухлини яєчника, показники терапевтичного патоморфозу пухлини, рівень пухлинного маркера СА-125 вивчені у 88 хворих на РЯ III–IV стадій (Т3а-сN0-1M0-1). Отримані дані проаналізовані за допомогою факторного аналізу, який дозволяє редукувати великий обсяг даних шляхом виявлення залежностей між ними до розмірів, що піддаються аналізу та інтерпретації [9].

При проведенні факторного аналізу наявна початкова інформація представляється у вигляді матриці, кожен рядок якої складається зі значень одного показника для кожного з об'єктів дослідження. Передбачається, що кожен елемент цієї матриці є результатом дії деякої кількості гіпотетичних загальних факторів та одного характерного фактора, тобто є лінійною комбінацією неспостережуваних, гіпотетичних, безпосередньо не вимірюваних факторів. Таким чином, головними цілями факторного аналізу є скорочення кількості змінних (редукція даних) і визначення структури взаємозв'язків між змінними, тобто класифікація змінних [9, 10]. Окрім досліджуваних показників при виконанні факторного

аналізу може бути використана кореляційна матриця. У разі нормального розподілу можна використовувати коефіцієнт кореляції Пірсона, у разі відсутності нормального розподілу та невеликого об'єму вибірки використовується непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена.

Попередня перевірка показників, використаних для проведення факторного аналізу, показала, що не всі вони розподілені за нормальним законом. Тому як вхідні дані для проведення факторного аналізу було використано кореляційну матрицю Спірмена. Для розрахунку коефіцієнтів кореляції Спірмена не потрібно стандартизувати вхідні дані.

Факторний аналіз проведено у пакеті прикладних програм Statistica 6.0.

У дослідженні усі хворі на РЯ III–IV (Т3сN0-1M0-1) стадії були розділені на дві групи залежно від виду комбінованого лікування. Першу групу склали хворі на РЯ, яким на першому етапі було виконано оперативне втручання з наступним проведенням ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ), другу групу — пацієнти, лікування яких було розпочато з неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) з подальшим хірургічним втручанням та АПХТ.

У кожній групі враховувалася наявність хворих з рецидивом захворювання та без нього. В кожній із груп хворі були розподілені залежно від рівня експресії VEGF (0 — відсутність експресії, 1 — наявність експресії).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З використанням результатів факторного аналізу для кожної з виділених груп було побудовано факторні структури (рис. 1). Для побудови структур були використані МБМ (Ki67, mt p53, VEGF), морфологічні показники (мітотичний індекс (MI), індекс апоптозу (IA) та рівень пухлинного маркера СА-125.

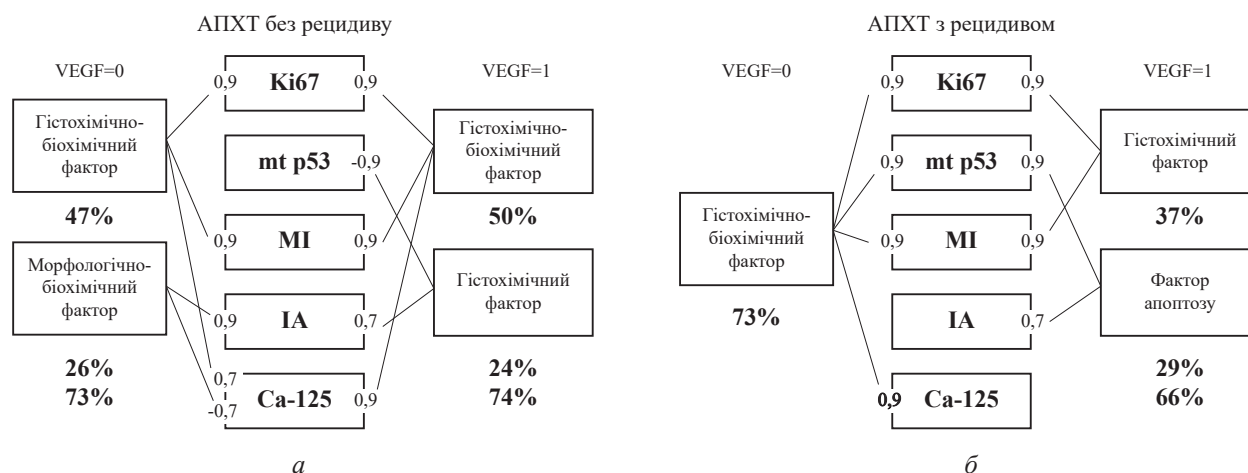


Рис. 1. Факторні структури показників хворих на РЯ, лікування яких було розпочато з оперативного втручання

Структури на рис. 1, а побудовані з використанням даних хворих на РЯ з безрецидивним перебігом захворювання, в яких на першому етапі комбінованого лікування було хірургічне втручання. Обидві структури пластичні, оскільки кожна створена двома факторами.

За відсутності експресії VEGF у структурі виділено два фактори, які вносять 73 % вкладу в загальну дисперсію, на випадкову складову залишається 27 % вкладу. Вплив першого фактора — гістохімічно-біохімічного — призводить до односпрямованої зміни

показників Ki-67, MI та CA-125. Вклад цього фактора в загальну дисперсію в системі більший та становить 47 %. Другий фактор, морфологічно-біохімічний, призводить до зростання IA на фоні зменшення CA-125.

За наявності експресії VEGF (рис. 1, а) перший фактор у структурі також приводить до збільшення показників Ki-67, MI та CA-125, вклад цього фактора у загальну дисперсію становить 50 %. Вплив другого фактора в структурі — гістохімічного — призводить до зниження експресії mt p53 при збільшенні IA.

Як за наявності експресії VEGF, так і за її відсутності перший фактор у структурах однаковий за зв'язками та вносить практично однаковий вклад в загальну дисперсію, що вказує на незалежність структури зв'язків фактора з показниками Ki-67, MI та CA-125 від рівня експресії VEGF у цій групі хворих. Відмінності у структурі зв'язків другого фактора вказують на наявність різного впливу експресії VEGF на показники апоптозу. Виявлені особливості характеризують систему показників хворих без рецидиву до початку впливу хімотерапії.

Структури на рис. 1, б побудовані за даними хворих на РЯ з рецидивом захворювання. За відсутності експресії VEGF у структурі лише один фактор — гістохімічно-біохімічний, вплив якого призводить до односпрямованих змін усіх досліджуваних показників (Ki-67, mt p53, MI, CA-125), окрім IA, який до структури не входить. Внесок фактора у загальну дисперсію досить високий — 74 %. Отримана структура зв'язків детермінована, що є негативною ознакою.

За наявності експресії VEGF структура зв'язків у досліджуваній системі інша. Перший фактор — гістохімічний — призводить до односпрямованої зміни показників, які характеризують проліферативну активність пухлини (Ki-67 та MI). Внесок фактора у загальну дисперсію становить 37 %. Другий фактор, названий фактором апоптозу, призводить до односпрямованої зміни показників — mt p53 та IA, які характеризують цей процес.

Зв'язки між показниками у структурах, побудованих для випадків наявності та відсутності експресії VEGF у хворих з рецидивом різні, що вказує на існування впливу фактора росту ендотелію судин на досліджувану систему в обох випадках.

На рис. 2, а представлені структури зв'язків між досліджуваними показниками у хворих на РЯ, які отримали НПХТ та не мали рецидиву захворювання. За відсутності експресії VEGF у структурі виділено два фактори, які за вкладом у загальну дисперсію відрізняються значно менше, ніж у структурах на рис. 1, а. Перший фактор — «біохімічно-морфологічний» — викликає односпрямовані зміни MI та пухлинного маркера CA-125. Другий фактор — гістохімічний — викликає односпрямовані зміни Ki67 та IA, що можна трактувати як активацію апоптозу при зростанні проліферативної активності пухлини. Такий стан системи можна вважати позитивним, що може бути викликано позитивним впливом НПХТ.

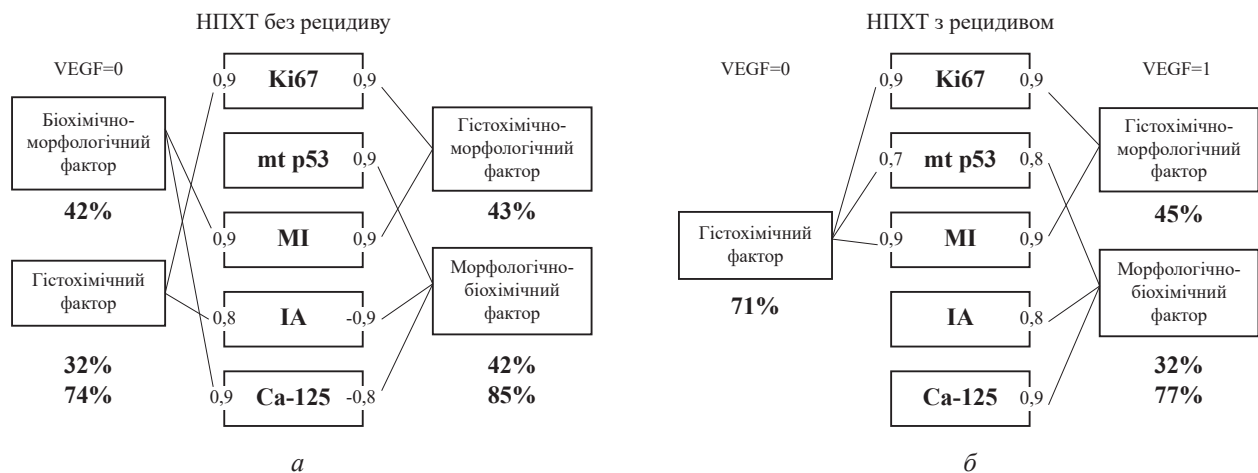


Рис. 2. Факторні структури показників хворих на РЯ, лікування яких було розпочато з НПХТ

За наявності експресії VEGF (рис. 2, а) структура зв'язків між досліджуваними показниками інша. Перший фактор викликає односпрямовані зміни показників проліферативної активності Ki-67 та MI, другий — зменшення IA та CA-125 на фоні зростання експресії mt p53. Відмінністю цієї структури зв'язків є те, що обидва фактори мають практично рівноцінне значення у структурі, оскільки їх вклад у загальну дисперсію однаковий. Окрім того, ця структура має найбільший вклад у загальну дисперсію — 85 %, що вказує на незначний вплив випадкової складової.

Відмінності в структурі зв'язків за наявності та відсутності експресії VEGF вказують на її вплив

на систему, який відсутній у групі хворих без НПХТ, без рецидиву (рис. 1, а).

На рис. 2, б наведено структуру зв'язків між показниками хворих на РЯ, яким на першому етапі проведена НПХТ, і з рецидивом захворювання. У випадку відсутності експресії VEGF у структурі виявлено також один фактор, який викликає односпрямовані зміни показників Ki-67, mt p53, MI та вносить 51 % у загальну дисперсію. При порівнянні зі структурою зв'язків у аналогічному випадку (рис. 1, б) можна відмітити, що вона подібна, за винятком зв'язку з CA-125. При проведенні НПХТ цей показник у структуру не входить.

За наявності експресії VEGF структура пластична, оскільки сформована двома факторами (рис. 2, б).

Перший фактор має таку саму конфігурацію зв'язків, як і за відсутності рецидиву (рис. 2, а) та подібний вклад у загальну дисперсію. Крім того, така ж конфігурація зв'язків спостерігається і у хворих з рецидивом, без проведення НПХТ (рис. 1, б) за наявності експресії VEGF. Можна думати, що перший фактор не пов'язаний з наявністю рецидиву та видом лікування, а визначається наявністю експресії VEGF.

Другий фактор — морфологічно-біохімічний (рис. 2, б) має подібну конфігурацію з другим фактором структури, наведеної на рис. 2, а, але має інший напрямок зв'язків. Вплив цього фактора у хворих на РЯ з рецидивом призводить до зростання показників апоптозу (mt p53, IA) на фоні зростання маркера CA-125.

ВИСНОВКИ

Таким чином, на підставі проведеного дослідження було встановлено взаємозв'язок між рівнем пухлинного маркера CA-125, експресією МБМ пухлини та терапевтичним патоморфозом у хворих на поширені форми РЯ залежно від виду комбінованого лікування та наявності рецидиву захворювання.

1. Поєднання позитивної експресії VEGF з високими показниками апоптозу (mt p53, IA) та маркера CA-125 є прогностичним фактором високого ризику розвитку рецидиву РЯ у хворих з НПХТ.

2. За відсутності експресії VEGF зростання усіх показників (Ki-67, mt p53, MI, CA-125), окрім IA, є прогностичним фактором високого ризику розвитку рецидиву у хворих на РЯ без НПХТ.

Зниження показників Ki-67, MI і CA-125 на фоні зростання IA є сприятливою прогностичною ознакою у хворих на РЯ без проведення НПХТ і без рецидиву як за відсутності, так і за наявності експресії VEGF.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чернобай А. В. Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения / А. В. Чернобай // Вісн. пробл. біології і медицини. — 2013. — Т. 2, вип. 100. — С. 33–37.
2. Макаров О. В. Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики / О. В. Макаров, М. Р. Нариманова // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. — 2014. — № 4. — С. 53–57.
3. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States / A. Melamed, E. M. Hinchcliff, J. T. Clemmer et al. // Gynecol. Oncol. — 2016. — Vol. 143, N 2. — P. 236–240.
4. Narod S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? / S. Narod, V. Sopik // Gynecol. Oncol. — 2017. — Vol. 144, N 2. — P. 238–240.
5. Міхановський О. А. Результати оцінки молекулярно-біологічних маркерів пухлини залежно від виду лікування та віку хворих на поширений рак яєчників / О. А. Міхановський, М. Л. Кочина, Ю. В. Харченко, Н. В. Федоренко // Актуал. пробл. сучас. медицини. — 2018. — Т. 18, вип. № 1. — С. 79–86.
6. Маршутина Н. В. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке / Н. В. Маршутина, М. П. Солохина, И. И. Алентов, Н. С. Сергеева // Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 46–57.
7. Прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров в опухоли больных раком яичников III–IV стадии / А. А. Михановский, И. И. Яковцова, Ю. В. Харченко и др. // Междунар. мед. журн. — 2017. — Т. 23, № 3. — С. 54–58.
8. Яценко Л. Д. Роль биомаркеров в патогенезе злокачественных образований / Л. Д. Яценко // Мир медицины и биологии. — 2014. — № 1, вып. 43. — С. 192–196.
9. Ферстер Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа / Э. Ферстер, Б. Ренц. — М.: Финансы и статистика, 1983. — 302 с.
10. Иберла К. Факторный анализ / К. Иберла. — М.: Статистика, 1980. — 398 с.

Стаття надійшла до редакції 4.11.2019.

А. А. МИХАНОВСКИЙ¹, М. Л. КОЧИНА², Ю. В. ХАРЧЕНКО¹, Н. Н. ЩИТ¹,
Н. В. ФЕДОРЕНКО¹, М. А. ТЕПЛОВА¹

¹ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

²Черноморский национальный университет им. Петра Могилы, Николаев

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ CA-125, ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПАТОМОРФОЗА РАКА ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И НАЛИЧИЯ РЕЦИДИВА

Молекулярно-биологические маркеры опухоли яичника, показатели терапевтического патоморфоза, уровень CA-125 изучены у 88 больных раком яичников (РЯ) III–IV стадии (T3a-cNxM0-1).

Все больные РЯ III–IV стадии (T3cNxM0-1) были разделены в зависимости от вида комбинированного лечения, наличия или отсутствия экспрессии VEGF и наличия либо отсутствия рецидива заболевания. Первую группу составили больные РЯ, которым на первом этапе было выполнено оперативное вмешательство с последующим проведением адьювантной полихимиотерапии (АПХТ), вторую группу — пациенты, ле-

чение которых было начато с неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) с дальнейшим хирургическим вмешательством и АПХТ.

У больных РЯ без НПХТ и без рецидива как при отсутствии, так и при наличии экспрессии VEGF наблюдаются однонаправленные изменения (снижение) показателей Ki-67, МИ и СА-125, а также отмечен рост ИА на фоне снижения СА-125.

У больных РЯ без НПХТ с рецидивом заболевания при отсутствии экспрессии VEGF наблюдаются однонаправленные изменения (увеличение) уровня всех показателей (Ki-67, mt p53, МИ, СА-125), кроме ИА.

У больных с рецидивом РЯ наличие позитивной экспрессии VEGF сочетается с увеличением показателей апоптоза (mt p53, ИА) на фоне высокого уровня опухолевого маркера СА-125.

Таким образом, на основании проведенного исследования была установлена взаимосвязь между уровнем опухолевого маркера СА-125, экспрессией МБМ опухоли и показателями терапевтического патоморфоза у больных распространенными формами РЯ в зависимости от вида комбинированного лечения и наличия рецидива заболевания.

Сочетание позитивной экспрессии VEGF с высокими показателями апоптоза (mt p53, ИА) и маркера СА-125 является прогностическим фактором высокого риска развития рецидива РЯ у больных с НПХТ.

При отсутствии экспрессии VEGF увеличение уровня всех показателей (Ki-67, mt p53, МИ, СА-125), кроме ИА, является прогностическим фактором высокого риска развития рецидива у больных РЯ без НПХТ.

Снижение показателей Ki-67, МИ и СА-125 на фоне роста ИА является благоприятным прогностическим признаком у больных РЯ без проведения НПХТ и без рецидива как при отсутствии, так и при наличии экспрессии VEGF.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-биологические маркеры, неoadъювантная химиотерапия, рецидив, комбинированное лечение.

A. MIKHANOVSKI¹, M. KOCHINA², YU. KHARCHENKO¹, N. SHCHYT¹, N. FEDORENKO¹, M. TEPLOVA¹

¹SI «Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine», Kharkiv

²Petro Mohyla Black Sea National University

FACTOR ANALYSIS OF LEVEL OF CA-125, EXPRESSIONS OF MOLECULAR-BIOLOGICAL AND INDEXES OF THERAPEUTIC PATOMORFOSIS OF OVARIAN CANCER DEPENDING ON TYPE OF THE COMBINED TREATMENT AND DISEASE RECURRENCE

We studied MBM of ovarian tumors, indexes therapeutic to the patomorfofosis tumour, level of CA-125 in 88 patients with the III–IV stages of OC (T3a-cNxM0-1).

Depending on the type of combination treatment, on the presence or absence of expression of VEGF and presence, or to absence of relapse of disease the patients were divided into groups. The first group was made by patients that on the first stage operative intervention was executed, second group patients by the cancer of ovaries of treatment of that it was begun from NPCT.

At patient with the cancer of ovaries without NPCT and without a relapse both in default of and at presence of expression of VEGF observed decline of indexes — Ki-67, MI and CA-125, and also the height of IA is marked on a background the decline of CA-125.

At patient with the cancer of ovaries without NPCT with the relapse of disease, in default of expression of VEGF observed height of all indexes (Ki-67, mt p53, MI, CA-125), except IA.

For patients with the relapse of chase of ovaries the presence of positive expression of VEGF combines with the height of indexes of apoptosis (mt p53, IA) on a background the high level of tumour marker of CA-125.

Thus, on the basis of undertaken a study intercommunication was set between the level of tumour marker of CA-125, expression of MBM of tumour and therapeutic patomorfofosis in OC patients with the III–IV stages depending on the type of the combined treatment and presence of relapse of disease.

Combination of positive expression of VEGF high-performance apoptosis (mt p53, IA) and marker of CA-125 is a prognostic high risk of development of relapse of РЯ factor for patients from NPCT.

In default of expression of VEGF there is a height of all indexes (Ki-67, mt p53, MI, CA-125), except IA is a prognostic high risk of development of relapse factor at patient with the cancer of ovaries without NPCT.

Decline of indexes — Ki-67, MI and CA-125, on a background the height of IA are a favourable prognostic sign at patient with the cancer of ovaries without realization of NPCT and without a relapse both in default of and at presence of expression of VEGF.

Keywords: cancer of ovaries, molecular-biological markers, non-adjuvant polychemotherapy, relapse, combined treatment.

Контактна інформація:

Міхановський Олександр Альбертович

д-р мед. наук, професор, провідний наук. співроб. відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології

ДУ «ІМР НАМН України», завідувач відділення онкологічної гінекології

тел.: +38 (057) 725-50-65, (067) 577-93-07