

ГАВРИШ

Юлия Евгеньевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ РАКА
ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕ 70 ЛЕТ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкологии, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва).

Протасова Анна Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург).

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.nioncologii.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак эндометрия (РЭ) занимает шестое место в мире (проект Globocan) и третье в России (Каприн А.Д., и др. 2022) в структуре онкологической заболеваемости женского населения.

За последние 30 лет заболеваемость РЭ выросла на 132% (Crosbie E.J. et al., 2022) и в ближайшее время не ожидается тенденции к ее снижению (проект Globocan), что отражает рост распространенности факторов риска, таких как ожирение и продолжающееся старение населения (Crosbie E.J. et al., 2022).

Согласно прогнозам Организации Объединенных наций, доля лиц в возрасте 65 лет и старше в составе мирового населения вырастет с 10% в 2022 году до 16% в 2050 году (United Nations, 2022). Важно отметить, что в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации, большую часть пожилого населения составляют женщины (Росстат, 2022, United Nations, 2014).

Учитывая складывающуюся социально-демографическую ситуацию, в ближайшие годы можно ожидать увеличение количества больных РЭ старше 70 лет.

Согласно данным, представленным GLOBOCAN, в 2020 году число первично диагностированных случаев РЭ в возрастной группе 70 лет и старше составило 25,6% (107 001 человек), к 2040 году прогнозируется увеличение данного показателя до 33,5%, что составит около 204 000 человек (проект Globocan). В России в 2021 году было зарегистрировано 6 732 (26,4%) больных РЭ в возрастной группе 70 лет и старше (Каприн А.Д. и др., 2022).

Анализ литературных данных показал, что до настоящего времени не существует единых принципов ведения больных РЭ старше 70 лет. Данная проблема может быть связана с недостаточным представлением пациентов пожилого возраста, в том числе страдающих РЭ, в клинических исследованиях по оптимальным методам лечения (Bumanlag I.M. et al., 2022, Parks, R.M. et al., 2021). Учитывая же, что пятилетняя выживаемость пациенток при локализованных формах патологического процесса достигает 74-92% (Crosbie E.J. et al., 2022, Makker M. et al., 2021), следует ожидать, что значительное количество больных пожилого и старческого возраста, получивших лечение по поводу РЭ, будут находиться на учете в онкодиспансерах, в связи с чем будут требовать правильного наблюдения и рекомендаций по снижению риска рецидивов.

Несмотря на то, что в настоящее время проводится достаточное количество исследований, посвященных выявлению прогностических факторов, влияющих на течение и исход заболевания, для лиц пожилого возраста они должны быть изучены отдельно, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

В отечественной литературе не найдено исследований, посвященных клинико-морфологическим особенностям и отдаленным результатам лечения РЭ у больных пожилого и старческого возраста. В зарубежной литературе большая часть представленных работ по возрастным особенностям заболевания посвящена хирургическим аспектам лечения пациенток данных возрастных групп с целью выбора оптимального хирургического доступа и объема оперативного вмешательства с учетом сопутствующей патологии (Raffone R. et al., 2021, Vitale S.G. et al., 2019).

Большинство авторов публикаций сходятся во мнении, что прогноз РЭ для больных старших возрастных групп хуже по сравнению с пациентками младшего возраста, но однозначного мнения по поводу причин наблюдаемого явления нет. Некоторые авторы связывают данный факт с превалированием более агрессивных морфологических типов опухолей и распространенных форм заболевания у пожилых больных (Koual M. Et al., 2018, Alemdaroglu S. et al., 2021), в то время как другие, помимо вышеуказанных причин, находят объяснение в ограничении пациенток старшего возраста в радикальном лечении, связанным с ограничением объема хирургического вмешательства (Bourgin C. et al., 2017, Benito V. et al., 2019) и/или отказом от проведения в послеоперационном периоде адъювантной терапии (Clark L.H. et al., 2016, Martin F.A. et al., 2023, Benito V. et al., 2019) даже в случаях, когда ее назначение является обязательным условием в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Результаты исследования в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas» (Kandoth C. et al., 2013) обозначили новый этап, направленный на персонализацию лечения РЭ, прежде всего в вопросах, касающихся поиска оптимальной адъювантной терапии, либо возможного отказа от ее проведения (Anne Sophie V. M. van den Heerik et al., 2020).

Учитывая, что практически все представленные на сегодняшний день исследования, проведены в группах с учетом молекулярно-генетических изменений, не стратифицированных по возрасту, представляется интересным, существуют ли возрастные особенности карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется наличием определенных молекулярно-генетических изменений?

Цель исследования

Определить клинико-морфологические особенности и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ структуры гистологических вариантов опухолей эндометрия, распределения РЭ по клиническим стадиям, вариантов хирургического

лечения и проведенной адъювантной терапии у пациенток старше 70 лет с группой пациенток 50-69 лет.

2. Сопоставить 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости у пациенток старше 70 лет с группой пациенток младшего возраста (50-69 лет).
3. Изучить экспрессию белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале от больных РЭ в изучаемых возрастных группах.
4. Сопоставить наличие молекулярных изменений в карциномах эндометрия изучаемых возрастных групп с основными прогностическими факторами (гистотипом, степенью дифференцировки и распространенностью опухолевого процесса).
5. Оценить 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия и возрастного фактора.
6. Изучить факторы неблагоприятного прогноза РЭ.

Научная новизна

На большом клиническом материале показаны возрастные особенности и отдаленные результаты лечения рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

Впервые продемонстрированы особенности экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и белка p53 (как отражение наличия мутаций в гене TP53) в опухолях эндометрия у больных старше 70 лет, определен прогноз заболевания с учетом выявленных молекулярных изменений.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненной научной работы продемонстрирована клинико-морфологическая характеристика рака эндометрия у пациенток старше 70 лет, в том числе с учетом выявленных молекулярных изменений в опухолях эндометрия. Выделены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения молекулярной классификации карцином эндометрия в возрастном аспекте с целью создания персонализированных подходов в лечении рака эндометрия.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 24 от 17.12.2020 г.).

Методология исследования включала в себя изучение сведений отечественной и зарубежной литературы по возрастным особенностям злокачественных новообразований

эндометрия, влиянию пожилого возраста на отдаленные результаты лечения, в том числе в контексте молекулярных изменений в опухолях.

На основании изученных материалов был создан план диссертационной работы, сформулирована гипотеза, представлены цель и задачи исследования, в соответствии с которыми было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование.

Материалом для исследования послужили архивные данные 309 историй болезни пациенток отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2009-2016 года, находившихся на лечении с диагнозом «рак эндометрия», разделенные на две группы: 1-я группа (50-69 лет), $n = 150$, 2-я группа (70 лет и старше), $n = 159$.

На первом этапе были оценены клинико-anamnestические данные, морфологические характеристики карцином эндометрия и распространенность опухолевого процесса, лечение пациенток исследуемых возрастных групп, изучены отдаленные результаты с оценкой 5-летних показателей общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости.

На втором этапе проведен иммуногистохимический анализ опухолей эндометрия. В статистический анализ вошли данные 245 пациенток из 309, включенных в исследование, с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале, по результатам которого было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений: dMMR (опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК), $n = 88$; p53abn (опухоли с наличием мутаций в гене TP53), $n = 19$; pMMR/p53wt (опухоли без специфического молекулярного профиля), $n = 138$. Каждая из подгрупп была разделена на группы с учетом возраста (дизайн исследования представлен на рисунке 1).

Проведена сравнительная оценка наличия молекулярных изменений в карциномах эндометрия изучаемых возрастных групп с основными прогностическими факторами (гистотипом, степенью дифференцировки и распространенностью опухолевого процесса). Оценены 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия и возрастного фактора.

На третьем этапе проведен анализ факторов неблагоприятного прогноза РЭ.

В работе использовались данные из архивных историй болезни, амбулаторных карт больных, медицинской информационной системы «ВистаМед», а также телефонного опроса пациенток и их родственников.

В результате проведенной научной работы проведена систематизация полученных результатов, сформулированы и обоснованы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Рак эндометрия у женщин старше 70 лет является более агрессивным с позиции гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки, стадии заболевания, характеризующийся неблагоприятным прогнозом.
2. У женщин старше 70 лет преобладают опухоли с наличием молекулярных изменений – дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) и наличием мутаций в гене TP53 (p53abn).
3. Не выявлено значимого влияния возраста на клиническое течение рака эндометрия и отдаленные результаты в подгруппе опухолей с наличием дефицита системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR).
4. Злокачественные новообразования эндометрия без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) в группе пациенток старше 70 лет характеризуются худшими отдаленными результатами в сравнении с пациентками младшего возраста (50-69 лет).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается репрезентативной выборкой больных ($n = 309$) и образцов опухолей эндометрия, подвергшихся иммуногистохимическому анализу ($n = 245$). При обработке полученных данных использованы современные общепризнанные методы медицинской статистики и прикладного программного обеспечения, использованы достоверные критерии и методы. Статистический анализ проведен с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104). Результаты работы соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, аргументированы и логически вытекают из анализа полученных результатов.

Основные результаты работы представлены на: XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» (27–28 апреля 2017 г., г. Томск); Международной конференции: 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2017) (November 4-7, 2017, Vienna, Austria); IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (5-8 июля 2018 г., г. Санкт-Петербург); Международной конференции: 21th European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2019) (November 2-5, 2019, Athens, Greece); XXVII Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2023 г., г. Москва).

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования внедрены в научную деятельность научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 13.12.2023 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

Подготовлено 1 учебно-методическое пособие для студентов. Опубликовано 1 глава в монографии и 1 глава в руководстве для врачей.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна диссертационного исследования, оценке отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором самостоятельно проведена выкопировка данных пациенток, соответствующих критериям включения и исключения, из первичной медицинской документации архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, сформирована электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных данных. Совместно с к.м.н., заведующей патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Артемьевой Анной Сергеевной, производился подбор микропрепаратов (стекла и блоки) с целью их повторной морфологической оценки, проведения иммуногистохимических исследований. Сбор информации для оценки отдаленных результатов лечения больных, включенных в исследование, выполнен автором самостоятельно с использованием медицинской информационной системы «ВистаМед», телефонного опроса пациенток и их родственников.

Автором самостоятельно подготовлены научные публикации по основным результатам диссертационного исследования, представленные также на международных и российских научно-практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 153 страницах и иллюстрирована 24 рисунками и 41

таблицей. Библиографический указатель содержит 144 литературных источников, из которых 29 отечественных и 115 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

1. Общая характеристика исследования

Материалом для исследования послужили ретроспективные данные о 309 пациентках, проходивших лечение с диагнозом «рак эндометрия» в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2009 по 2016 год включительно. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 24 от 17.12.2020 г.).

Критерии включения в исследование: пациентки, получившие первичное хирургическое лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; постменопауза; гистологически верифицированный диагноз «рак эндометрия».

Критериями исключения явились следующие: пациентки, получившие первичное хирургическое лечение в другом лечебном учреждении; пациентки, которым перед выполнением оперативного лечения проводилось какое-либо специальное лечение; наличие онкологических заболеваний в анамнезе; гистологически подтвержденные саркомы матки.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом этапе были оценены клиничко-анамнестические данные, морфологические характеристики карцином эндометрия и распространенность опухолевого процесса, лечение пациенток исследуемых возрастных групп, изучены отдаленные результаты с оценкой 5-летних показателей общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости.

Второй этап был посвящен иммуногистохимической характеристике опухолей эндометрия. В статистический анализ вошло 245 образцов карцином эндометрия из 309, включенных в исследование, с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале, по результатам которого было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений:

1. *dMMR* ($n = 88$) – опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК ($n_{50-69 \text{ лет}} = 31, n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$);
2. *p53abn* ($n = 19$) – опухоли с наличием мутаций в гене TP53, ($n_{50-69 \text{ лет}} = 2, n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$);
3. *pMMR/p53wt* ($n = 138$) – опухоли без специфического молекулярного профиля ($n_{50-69 \text{ лет}} = 84, n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$).

На третьем этапе был проведен анализ факторов неблагоприятного прогноза РЭ.

Пациентки получали хирургическое лечение в следующих объемах:

1. Пангистерэктомия – 26,2% (81/309);
2. Пангистерэктомия с двусторонней тазовой лимфаденэктомией – 68% (210/309);
3. Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая и парааортальная лимфаденэктомия – 1,3% (4/309);
4. Пангистерэктомия, биопсия тазовых лимфатических узлов – 4,2% (13/309);
5. Надвлагалищная ампутация матки выполнена в 1 (0,3%) из 309 случаев в старшей возрастной группе в связи с распространенностью опухолевого процесса.

При наличии неэндометриоидного гистотипа опухоли, метастатического поражения придатков матки и/или большого сальника, вовлечении большого сальника в спаечный процесс, основной объем оперативного лечения дополнялся проведением оментэктомии на уровне поперечно-ободочной кишки, большой кривизны желудка, выполненной 49/309 пациенткам (15,9%).

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено 106/309 больным (34,3%).

В послеоперационном периоде адъювантная терапия проведена 203/309 (65,7%) пациенткам:

1. Лучевая терапия – 184/203 (90,6%)

- 1.1. Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ) – 143/184 (77,7%).
- 1.2. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) – 1/184 (0,5%).
- 1.3. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ)- 40/184 (21,8%).

2. Химиолучевая терапия - 11/203 (5,4%).

Химиотерапия проведена на фоне ВЛТ – в 2/11 случаях (18,2%), на фоне ДЛТ – в 1/11 (9,1%), на фоне СЛТ – в 8/11 (72,7%) случаях.

3. Химиотерапия (ХТ) – 8/203 (4%)

В общей сложности адъювантная химиотерапия (на фоне лучевой терапии или в самостоятельном варианте) проведена 19/203 (9,4%) пациенткам. Больным проведено от 1 до 8 циклов ХТ (при этом учитывали фактическое количество курсов ХТ, сведения о которых имелись в изучаемой медицинской документации), медиана составила 8 [1,5- 4,5].

9/19 (47,4%) пациенткам проведена ХТ по схеме «АР» (доксорубицин + цисплатин), 6/19 (31,6%) по схеме «САР» (цисплатин + доксорубицин + циклофосфан), 2/19 (10,5%) по схеме «ТС» (паклитаксел + карбоплатин), 1/19 (5,25%) по схеме «ТСр» (паклитаксел + цисплатин), 1/19 (5,25%) по схеме «ТСьР» (таксол + карбоплатин).

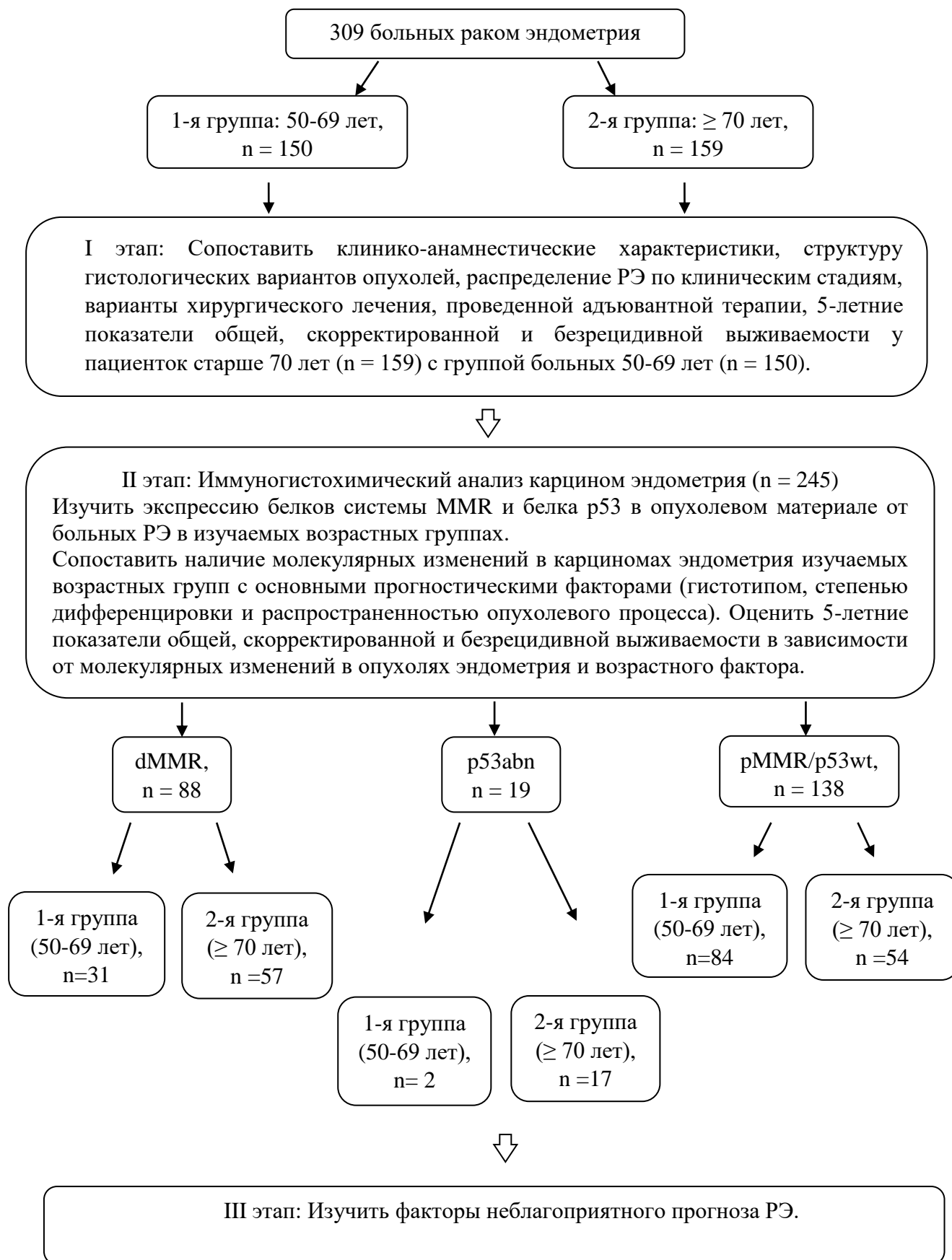


Рисунок 1. Дизайн исследования

ВЛТ проводилась на брахитерапевтическом аппарате Микроселектрон-ВМД с источником ¹⁹²Ir. Медиана РОД на слизистую влагалища составила 12 Гр [12-12], и не имела статистических различий в возрастных группах ($p = 0,07$). Медиана СОД составила 24 Гр [24; 24], и также не имела различий с учетом возрастного фактора ($p = 0,311$). Дистанционная лучевая терапия проводилась на аппарате ЛУЭ СЛ-75-5. Медианы РОД и СОД на малый таз составили 2 Гр [2; 2] и 30 Гр [30; 30] соответственно, на тт. В 40 Гр [40; 50]. Различия между возрастными группами не имели значимых различий ($p > 0,05$).

2. Морфологические исследования

С целью пересмотра гистологических препаратов, вошедших в исследование, брали стекла, хранившиеся в архиве, и парафиновые блоки, из которых готовили новые срезы.

Производили пересмотр гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, с оценкой гистологического типа и степени гистологической злокачественности, патоморфологической стадии, наличия лимфоваскулярной инвазии, а также выбором наилучшего фрагмента опухоли для дальнейшего исследования. С соответствующих парафиновых блоков резецированных карцином были выполнены гистологические срезы толщиной 3-4 мкм на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, США), которые затем были окрашены гематоксилином и эозином в автоматическом гистостейнере Leica ST5020 (Leica Biosystems, Германия). Окрашенные гистологические стекла были отсканированы при помощи сканирующего микроскопа Pannoramic 250 3D Histech (Венгрия). С помощью программного обеспечения Case Viewer (3D Histech, Венгрия) полученные цифровые изображения визуально проанализированы и размечены для определения наилучшего места для последующего получения столбика ткани опухоли из соответствующего парафинового блока с целью формирования мультиблока. Формирование мультиблоков проводилось при помощи установки TMA Grand Master 3DHistech (Венгрия). Каждый сформированный мультиблок содержал по 40 столбиков ткани.

С целью изучения морфологической характеристики опухолей эндометрия использовали морфологическую классификацию злокачественных эпителиальных опухолей тела матки ВОЗ 2014 года (WHO classification of tumours of female reproductive organs, 2014).

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ 2020 года, опухоли были разделены на карциномы низкой степени злокачественности – low-grade, включающие опухоли G1 и G2, и высокой степени злокачественности – high-grade, к которым относятся карциномы G3 (WHO classification of tumours: Female genital tumours, 2020). Для сравнительной оценки распространенности опухолевого процесса использовали классификацию TNM 7-го пересмотра и FIGO 2009 года (TNM classification of malignant tumours, 7th edition, 2009).

3. Иммуногистохимические исследования

Для иммуногистохимического исследования с парафиновых мультиблоков выполняли срезы толщиной 2-3 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Тестирование выполнялось на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Benchmark Ultra по стандартному протоколу с реактивами Ventana к белкам системы MMR (мышинные моноклональные антитела anti-MLH1 clone M1, anti-PMS2 clone A16-4, anti-MSH clone G219-1129, и кроличье моноклональное антитело anti-MSH6 clone SP93), и белку p53 (мышинное моноклональное антитело clone DO-7 (Dako)), с использованием OptiView DAB ИHC Detection Kit.

Потеря ядерного окрашивания клеток опухоли при использовании антител к белкам системы MMR, рассматривалось как потеря белка – индикатор наличия нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR).

Наличие мутации в гене TP53 определяли путем оценки экспрессии белка p53:

Wild type (дикий тип) – гетерогенное по интенсивности ядерное окрашивание от 5 до 95% опухолевых клеток, рассматривалось как отсутствие мутации (p53wt).

Mutant type (мутантный тип) – интенсивное ядерное диффузное окрашивание более чем в 95% опухолевых клеток, либо отсутствие окрашивания ядер опухолевых клеток (слабое окрашивание менее чем в 5% клеток – null phenotype) рассматривалось как индикатор наличия мутации в гене TP53 (p53abn).

4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104). Характер распределения количественных данных оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны как $M \pm SD$ (средние \pm стандартное отклонение). Переменные с распределением отличным от нормального при помощи значения медианы (Me) и Q1-Q3 (верхнего и нижнего квартилей). При сравнении средних величин в нормально распределенной выборке, рассчитывали t-критерий Стьюдента; при сравнении независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для представления качественных данных использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин, сопоставление их частотных характеристик проводили при помощи хи-квадрата, хи-квадрата с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера. Для анализа выживаемости и оценки времени до наступления события был использован метод Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости осуществлялось с помощью лог-рангового критерия Мантела-Кокса.

Общая выживаемость определялась как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты смерти больной от любой причины или до даты последнего контакта с пациенткой, если смерть не наступила.

Скорректированная выживаемость определялась как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты смерти больной от основного заболевания (РЭ) или до даты последнего контакта с пациенткой, если смерть не наступила.

Безрецидивная выживаемость определялась как как период времени от даты начала лечения (т.е. оперативного вмешательства) до даты рецидива РЭ или до даты последнего контакта с пациенткой, если рецидив не наступил.

Оценка влияния изученных факторов на исход выполнялась с помощью модели пропорционального риска Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). В регрессионном анализе пошагово включались показатели, которые показали значимые различия на уровне 0,1. Оценка прогностических качеств полученных моделей выполнялась с помощью ROC-анализа, включая расчет площади под кривой (AUC). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Общая характеристика больных РЭ в двух возрастных группах, включенных в исследование

При изучении сопутствующей соматической патологии, у пациенток старшей возрастной группы, по сравнению с больными младшего возраста, статистически чаще встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, $p < 0,001$; ГБ, $p = 0,014$; нарушение сердечного ритма, $p = 0,002$), заболевания мочевыделительной системы ($p = 0,005$), варикозное расширение вен нижних конечностей ($p = 0,009$), заболевания желудочно-кишечного тракта ($p = 0,017$). Патология системы органов дыхания, нарушения углеводного обмена, заболевания щитовидной железы, неврологическая патология, заболевания опорно-двигательного аппарата были практически одинаково распространены в обеих группах, $p > 0,05$. Сахарный диабет 1-го типа не встречался ни в одной группе. Оценка наследственного анамнеза по заболеваниям злокачественными новообразованиями не выявила значимых различий между группами.

Большинство пациенток обеих групп предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы, второе место занимало бессимптомное течение заболевания, патология эндометрия выявлена по данным УЗИ органов малого таза в рамках профилактического осмотра, на третьем месте по частоте встречаемости были боли внизу живота ($p = 0,778$). Среднее время течения заболевания от момента появления жалоб до начала специализированного лечения в обеих группах составило 3 [2; 5] месяца, $p=0,701$.

2. Оценка морфологических характеристик и распространенности опухолевого процесса

В обеих группах преобладала наиболее благоприятная гистологическая структура опухоли - эндометриоидная аденокарцинома, на долю которой пришлась основная масса всех случаев (95,3%) в группе 50-69 лет. Напротив, неэндометриоидные карциномы эндометрия, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом, при гистологическом исследовании чаще выявлялись среди пациенток старшего возраста – 16,98%, с превалированием в их структуре серозного гистотипа – 7,55% ($p = 0,005$), таблица 1.

В младшей возрастной группе в подавляющем большинстве случаев злокачественные новообразования эндометрия были представлены опухолями low-grade - 88%, тогда как в группе ≥ 70 лет у каждой третьей пациентки регистрировались high-grade карциномы, $p < 0,001$.

Сведения о наличии / отсутствии ЛВИ имелись у 149/150 человек (99,33%) в 1-й группе и у 154/159 больных (96,86%) во 2-й группе. В старшей возрастной группе ЛВИ зарегистрирована у 11% пациенток (17/154), что почти в 3 раза превышает аналогичный показатель среди лиц 50-69 лет – 4% (6/149), $p = 0,021$. Данный показатель, согласно консенсусу ESGO-ESTRO-ESP, учитывается при стратификации больных РЭ по группам риска рецидива заболевания, что в последующем определяет необходимость проведения адъювантной терапии (N. Concin et al., 2021).

В обеих возрастных группах преобладали опухоли, соответствующие I-II стадии по FIGO, тем не менее, распространенные формы заболевания (III-IV по FIGO) статистически чаще регистрировались в старшей возрастной группе, $p = 0,003$.

Таблица 1- Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от морфологических характеристик и распространенности опухолевого процесса

Показатель	1-я группа (50-69 лет), n=150	2-я группа (≥ 70 лет), n=159	p
Гистологический тип опухоли			$p = 0,005$
Эндометриоидные опухоли	143 (95,3%)	132 (83,02%)	
Неэндометриоидные опухоли	7 (4,7%)	27 (16,98%)	
Степень дифференцировки (G)			$p < 0,001$
Low-grade	132 (88%)	116 (72,8%)	
High-grade	18 (12%)	43 (27,2%)	
Стадия заболевания по FIGO			$p = 0,003$
I-II	140 (93,3%)	131 (82,4%)	
III-IV	10 (6,7%)	28 (17,6%)	
ЛВИ	n = 149	n = 154	$p = 0,021$
Нет	143 (96%)	137 (89%)	
Есть	6 (4%)	17 (11%)	

3. Оценка лечения больных, включенных в исследование

При сравнении объемов хирургического лечения и проведенной в послеоперационном периоде аъювантной терапии в зависимости от возрастной группы, статистически значимых различий получено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных РЭ в двух возрастных группах в зависимости от объема хирургического лечения и проведенной в послеоперационном периоде аъювантной терапии

Показатель	1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)	p
Объем хирургического лечения	n=150	n=159	p = 0,637
Пангистерэктомия	39 (26%)	42 (26,41%)	
Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия	105 (70%)	105 (66,04%)	
Пангистерэктомия, двусторонняя тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	1 (0,67%)	3 (1,89%)	
Пангистерэктомия, биопсия тазовых лимфатических узлов	5 (3,33%)	8 (5,03%)	
Надвлагалищная ампутация матки	0	1 (0,63%)	
Объем аъювантного лечения	n = 92	n = 111	p = 0,749
Лучевая терапия	83 (90,2%)	101 (91%)	
Химиолучевая терапия	6 (6,5%)	5 (4,5%)	
Самостоятельный вариант ХТ	3 (3,3%)	5 (4,5%)	

4. Отдаленные результаты

В группе больных ≥ 70 лет зарегистрированы статистически более низкие 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости – 69,4%, 78,1% и 51,9% соответственно против 96,2%, 97,4% и 80,2% в группе сравнения, $p < 0,001$ (рисунки 2,3,4).

Учитывая, что III-IV стадии РЭ статистически чаще вывалились в группе старше 70 лет ($p = 0,003$), что могло оказать влияние на выживаемость больных, нами были рассчитаны 5-летние показатели выживаемости при локализованных и распространенных формах патологического процесса. Несмотря на благоприятный прогноз заболевания при I-II стадиях РЭ, 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались статистически ниже в группе старше 70 лет, составив 77,8%, 83,1% и 61,5% соответственно против 98,7%, 98,7% и 86,7% в группе сравнения ($p = 0,0001$, $p = 0,0012$ и $p = 0,0006$).

При III-IV стадиях РЭ значимых различий в показателях выживаемости между возрастными группами обнаружено не было. В группе ≥ 70 лет 5-летние показатели общей и скорректированной выживаемости и составили 11,1% и 20% соответственно против 33,3% и 50% в группе сравнения ($p = 0,45$ и $p = 1,0$). 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных старшего возраста составила 7,1%, в группе 50-69 лет во всех случаях ($n = 6$) был зарегистрирован рецидив заболевания ($p = 1,0$).

Среди пациенток старшей возрастной группы основным вариантом рецидива явился местный, который зарегистрирован у 15/38 больных (39,5%), тогда как в группе 50-69 лет ведущим вариантом рецидива РЭ явились отдаленные метастазы – 43,8% (7/16), $p = 0,483$.

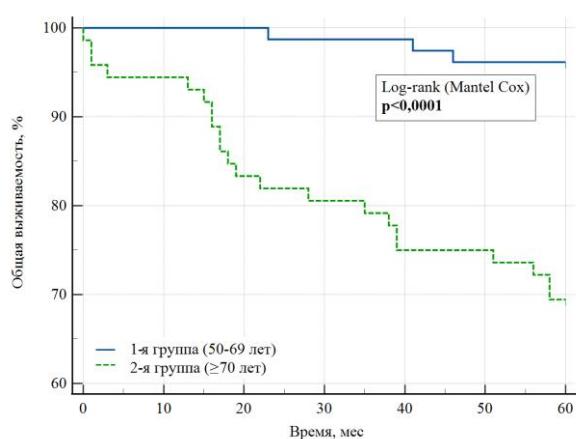


Рисунок 2. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

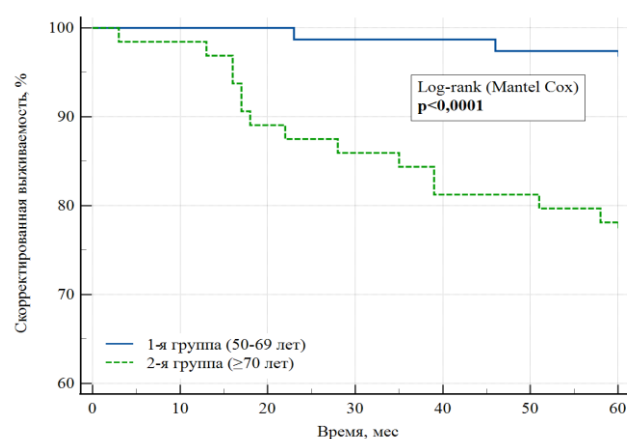


Рисунок 3. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

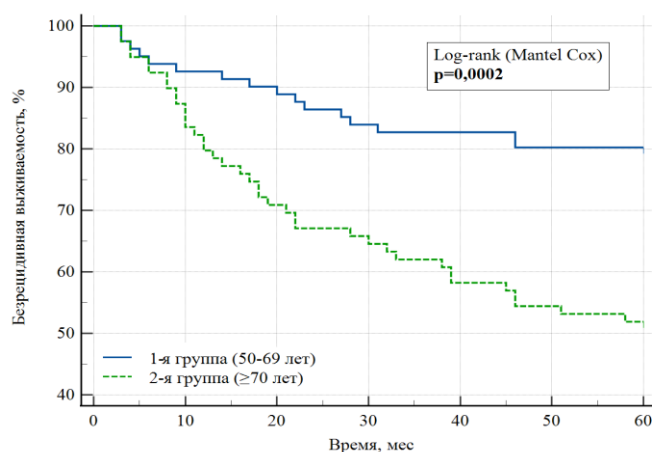


Рисунок 4. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ двух возрастных групп

5. Иммуногистохимическая характеристика опухолей эндометрия

Основные клиничко-морфологические характеристики опухолей эндометрия с учетом выявленных молекулярных изменений (без учета возрастного фактора) представлены в таблице 3. Информация о поражении тазовых лимфатических узлов была доступна в 181 случае из 245, включенных в исследование (dMMR, $n=70$; p53abn, $n= 15$; pMMR/p53wt, $n = 96$).

Изучение распределения гистологических вариантов РЭ в зависимости от молекулярной подгруппы показало, что в большинстве случаев в подгруппах dMMR и pMMR /p53wt опухоли были представлены эндометриоидным гистотипом – 94,32% и 95,66% соответственно ($p = 0,645$) с превалированием карцином low-grade – 81,8% и 88,4% соответственно ($p = 0,166$), в то время как в подгруппе p53abn более половины всех случаев - 68,5% пришлось на

неэндометриоидные формы заболевания, при этом основным гистологическим подтипом явилась серозная аденокарцинома - 57,9%, что привело к преобладанию злокачественных новообразований high-grade – 84,2%, $p < 0,001$.

Таблица 3 - Клинико-морфологическая характеристика РЭ с учетом молекулярных изменений

Показатель	dMMR, n = 88 (1) ^{1,2}	p53abn, n = 19 (2) ³	pMMR/p53wt, n = 138 (3)	p
Средний возраст* Me [LQ;UQ]	72 [64; 76]	74 [72; 76]	65 [58; 72]	$p < 0,001$
Гистологический тип РЭ**				$p < 0,001$
Эндометриоидные опухоли	83 (94,32%)	6 (31,5%)	132 (95,66%)	
Неэндометриоидные опухоли	5 (5,68%)	13 (68,5%)	6 (4,34%)	
Степень дифференцировки опухоли***				$p < 0,001$
Low-grade (G1, G2)	72 (81,8%)	3 (15,8%)	122 (88,4%)	
High-grade (G3)	16 (18,2%)	16 (84,2%)	16 (11,6%)	
ЛВИ#				$p = 0,017$
Нет	77 (87,5%)	18 (94,7%)	134 (97,1%)	
Есть	11 (12,5%)	1 (5,3%)	4 (2,9%)	
Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов###				$p = 0,011$
Нет	63 (90%)	11 (73,3%)	92 (95,8%)	
Есть	7 (10%)	4 (26,7%)	4 (4,2%)	
Стадия заболевания (по FIGO)###				$p = 0,009$
I-II	76 (86,4%)	13 (68,4%)	127 (92%)	
III-IV	12 (13,6%)	6 (31,6%)	11 (8%)	
Объем хирургического лечения				$p = 0,565$
Пангистерэктомия	16 (18,2%)	4 (21%)	36 (26,1%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	69 (78,4%)	13 (68,4%)	92 (66,7%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	3 (3,4%)	1 (5,3%)	6 (4,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	0	1 (5,3%)	3 (2,2%)	
Надвлагалищная ампутация матки	0	0	1 (0,7%)	
Объем адъювантного лечения	n = 58	n = 13	n = 88	$p = 0,77$
Лучевая терапия	55 (94,9%)	11 (84,6%)	81 (92,1%)	
Химиолучевая терапия	2 (3,4%)	1 (7,7%)	4 (4,5%)	
Самостоятельный вариант ХТ	1 (1,7%)	1 (7,7%)	3 (3,4%)	

Примечание: Уровни статистической значимости различий (в скобках указаны группы сравнения)

Средний возраст

* $p^1 = 0,235$ (между группами 1 и 2)

* $p^2 < 0,001$ (между группами 1 и 3)

* $p^3 < 0,001$ (между группами 2 и 3)

Гистологический тип РЭ

** $p^1 < 0,001$ (между группами 1 и 2)

** $p^2 = 0,645$ (между группами 1 и 3)

** $p^3 < 0,001$ (между группами 2 и 3)

Степень дифференцировки опухоли

*** $p^1 < 0,001$ (между группами 1 и 2)

*** $p^2 = 0,166$ (между группами 1 и 3)

*** $p^3 < 0,001$ (между группами 2 и 3)

ЛВИ

$p^1 = 0,365$ (между группами 1 и 2)

$p^2 = 0,005$ (между группами 1 и 3)

$p^3 = 0,582$ (между группами 2 и 3)

Поражение тазовых лимфоузлов
$p^1 = 0,081$ (между группами 1 и 2)
$p^2 = 0,136$ (между группами 1 и 3)
$p^3 = 0,002$ (между группами 2 и 3)

Стадия заболевания по FIGO
$p^1 = 0,058$ (между группами 1 и 2)
$p^2 = 0,170$ (между группами 1 и 3)
$p^3 = 0,002$ (между группами 2 и 3)

Изучение структуры ЛВИ в зависимости от спектра молекулярных изменений, продемонстрировало, что в подгруппе dMMR ЛВИ встречается в 4,3 раза чаще по сравнению с опухолями pMMR/p53wt ($p = 0,005$), при этом частота вторичных изменений в тазовых лимфатических узлах составляет 10% и 4,2% соответственно ($p = 0,136$). В подгруппе p53abn, ЛВИ обнаружена всего лишь в 1 случае (5,3%) из 19, что, на наш взгляд, связано с небольшим количеством случаев в ней ($n=19$). При этом частота метастатического поражения лимфатических узлов составила 26,7%, что превышает аналогичные показатели в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, $p = 0,081$ и $p = 0,002$ соответственно.

Схожие морфологические характеристики карцином из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt приводят к отсутствию значимых различий между ними относительно распределения по стадиям заболевания с преобладанием локализованных форм (I-II по FIGO) – 86,4% и 92% соответственно ($p = 0,170$). Напротив, в подгруппе p53abn треть случаев – 31,6% была представлена III-IV стадиями РЭ, что оказалось выше, чем в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, в которых аналогичный показатель составил 13,6% и 8% соответственно ($p = 0,058$ и $p = 0,002$ соответственно).

Изучаемые молекулярные подгруппы оказались сопоставимы как по объему оперативного лечения, так и по проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии, что, очевидно, исключает возможность влияния на отдаленные результаты.

При оценке 5-летних показателей выживаемости больных в подгруппах dMMR и pMMR/p53wt, медиана не была достигнута ни в одной группе, и как видно из рисунков 5,6,7 указанные подгруппы характеризовались схожими отдаленными результатами, демонстрируя отсутствие значимых различий в показателях общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости, которые составили 86,1%, 93,9% и 61% соответственно в подгруппе dMMR против 84%, 88,7% и 72,2% в подгруппе pMMR/p53wt ($p = 0,773$, $p = 0,402$ и $p = 0,218$).

Подгруппа p53abn характеризовалась статистически более низкими показателями выживаемости по сравнению с подгруппами dMMR и pMMR/p53wt. Медиана общей выживаемости составила 38,0 [3,0; 51,0] месяцев, скорректированной - 17,0 [3,0; 51,0] месяцев, а медиана безрецидивного периода равнялась 17 [3,0; 46] месяцам. 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 20%, 25% и 9,1% соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$; $p < 0,001$ и $p < 0,001$; $p = 0,003$ и $p < 0,001$ в сравнении с dMMR и pMMR/p53wt соответственно).

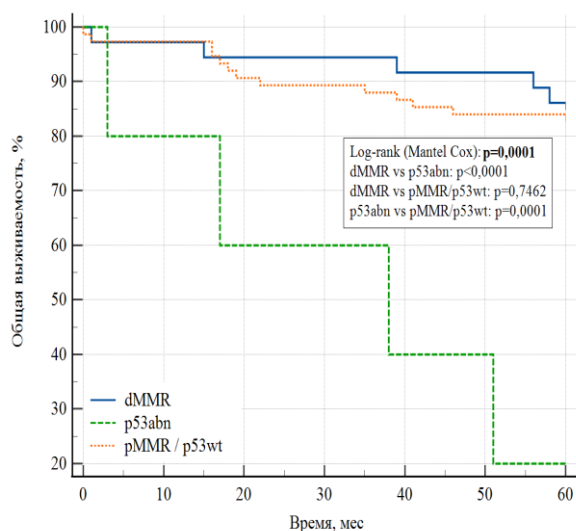


Рисунок 5. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

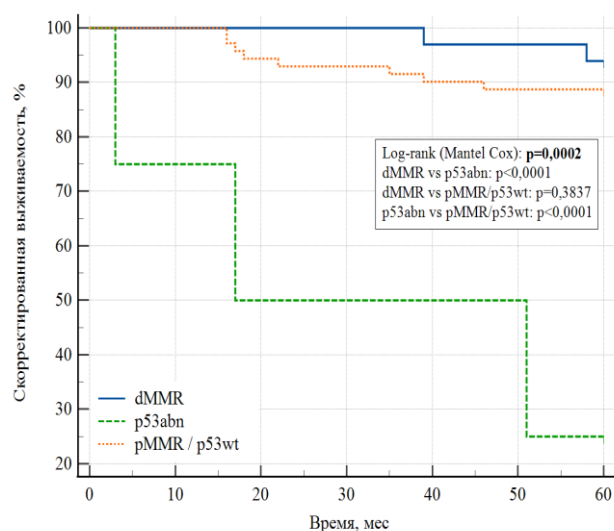


Рисунок 6. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

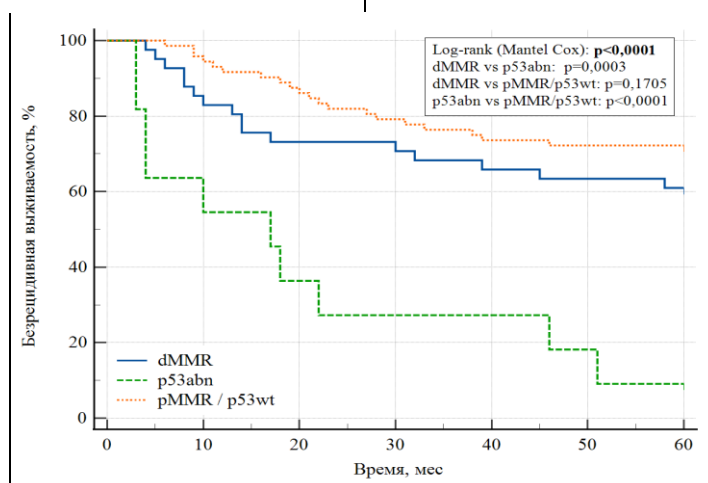


Рисунок 7. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия (без учета возрастного фактора)

Статистический анализ с учетом возрастного фактора продемонстрировал, что в группе старше 70 лет основную массу составляют опухоли с наличием молекулярных изменений – dMMR и p53abn, составляя 57,8% от всех исследуемых случаев, в то время как среди пациенток 50-69 лет преобладают карциномы без специфического молекулярного профиля – pMMR/p53wt (71,8%), $p < 0,001$ (таблица 4).

Таблица 4 – Частота встречаемости молекулярных подгрупп РЭ в двух возрастных группах

Молекулярная подгруппа	1-я группа (50-69 лет), n = 117	2-я группа (≥ 70 лет), n = 128	p
dMMR, n = 88	31 (26,5%)	57 (44,5%)	p < 0,001
p53abn, n = 19	2 (1,7%)	17 (13,3%)	
pMMR / p53wt, n=138	84 (71,8%)	54 (42,2%)	

Основная масса всех случаев эндометриоидных карцином в группе 50-69 лет пришлась на подгруппу pMMR/p53wt - 72,8%, тогда как неэндометриоидные новообразования пришлись, в основном, на подгруппу с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК – 66,7%. В группе старше 70 лет эндометриодные новообразования преобладали в подгруппе dMMR - 50,5%, а большая часть неэндометриодных карцином наблюдалась в подгруппе с мутациями в гене TP53 – 61,9% (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение основных морфологических вариантов РЭ в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений

<i>Гистологический тип РЭ / молекулярная подгруппа РЭ</i>	1-я группа (50-69 лет), n = 117	2-я группа (≥ 70 лет), n = 128	p
<i>Эндометриоидные опухоли</i>	<i>n = 114</i>	<i>n = 107</i>	
dMMR	29 (25,4%)	54 (50,5%)	p < 0,001
p53abn	2 (1,8%)	4 (3,7%)	
pMMR / p53wt	83 (72,8%)	49 (45,8%)	
<i>Неэндометриоидные опухоли</i>	<i>n = 3</i>	<i>n = 21</i>	
dMMR	2 (66,7%)	3 (14,3%)	p = 0,067
p53abn	0	13 (61,9%)	
pMMR / p53wt	1 (33,3%)	5 (23,8%)	

Выше указанное распределение основных подтипов РЭ в возрастных группах, привело к преобладанию опухолей low-grade в подгруппе pMMR/p53wt среди пациенток 50-69 лет – 76,9%, тогда как новообразования high-grade в большинстве случаев регистрировались в подгруппе dMMR – 61,5%. В группе больных старшего возраста low-grade карциномы преобладали в подгруппах с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК – 52,7%, а большая часть низкодифференцированных опухолей пришлась на подгруппу p53abn – 42,9% (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка степени дифференцировки опухолей в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений

<i>Степень дифференцировки опухоли / молекулярная подгруппа РЭ</i>	1-я группа (50-69 лет), n = 117	2-я группа (≥ 70 лет), n = 128	p
<i>Low-grade</i>	<i>n = 104</i>	<i>n = 93</i>	
dMMR	23 (22,1%)	49 (52,7%)	p < 0,001
p53abn	1 (1%)	2 (2,1%)	
pMMR / p53wt	80 (76,9%)	42 (45,2%)	
<i>High-grade</i>	<i>n = 13</i>	<i>n = 35</i>	
dMMR	8 (61,5%)	8 (22,9%)	p = 0,021
p53abn	1 (7,7%)	15 (42,9%)	
pMMR / p53wt	4 (30,8%)	12 (34,2%)	

Опухоли с глубокой инвазией в миометрий и распространением патологического процесса на строму шейки матки преобладали в группе старше 70 лет ($p = 0,003$ и $p = 0,003$ соответственно), при этом большая их часть пришлась на подгруппу dMMR – 46,7% и 46,2% соответственно. В группе сравнения карциномы с инвазией $> 1/2$ миометрия и инвазией в строму шейки матки преобладали в подгруппе pMMR/p53wt ($p = 0,025$ и $p = 0,002$ соответственно), таблица 7.

12 из 16 всех случаев ЛВИ отмечались в группе ≥ 70 лет ($p = 0,06$), где большая часть зарегистрирована в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, $p = 0,028$. Тем не менее, статистических различий относительно вторичных изменений в тазовых лимфатических узлах в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе и возрастного фактора, выявлено не было, $p = 0,094$.

Метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов было зарегистрировано в двух случаях в старшей возрастной группе (1 случай в подгруппе p53abn, 1 случай в подгруппе pMMR/p53wt, $p = 0,659$). Среди пациенток группы сравнения вторичных изменений в парааортальных лимфоузлах обнаружено не было.

Локализованные формы заболевания в группе больных 50-69 лет преимущественно наблюдались в подгруппе pMMR/p53wt – 72,5%, в группе старше 70 лет в равной степени распределены между подгруппами dMMR – 44,9% и без специфического молекулярного профиля – 44,9%, $p < 0,001$. Несмотря на то, что распространенные формы РЭ статистически чаще выявлялись среди лиц старше 70 лет ($p = 0,021$), значимых различий в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе между возрастными группами получено не было, $p = 0,13$.

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено в 35,1% случаев (86/245), в 64,9% случаев (159/245) в послеоперационном периоде была проведена адъювантная терапия.

Основным объемом хирургического лечения больных, включенных в статистический анализ, явилась расширенная пангистерэктомия, выполненная в 174/245 (71%) случаях, а ведущим вариантом адъювантной терапии в послеоперационном периоде, была лучевая терапия, выполненная в 92,5% случаев (147/159). Указанные объемы специализированного лечения в группе 50-69 лет преобладали в подгруппе pMMR/p53wt – 70% и 72,5% соответственно, в группе старше 70 лет в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК – 52,4% и 48,7% соответственно, $p < 0,001$.

По остальным вариантам оперативного лечения и адъювантной терапии значимых различий с учетом возраста и принадлежности к молекулярной подгруппе обнаружено не было.

Таблица 7 – Оценка распространенности опухолевого процесса в двух возрастных группах в зависимости от молекулярных изменений

Показатель / молекулярная подгруппа РЭ	1-я группа (50-69 лет)	2-я группа (≥ 70 лет)	p
Инвазия отсутствует	n = 12	n = 5	
dMMR	2 (16,7%)	2 (40%)	p = 0,216
p53abn	-	1 (20%)	
pMMR / p53wt	10 (83,3%)	2 (40%)	
Инвазия $\leq 1/2$ миометрия	n = 73	n = 63	
dMMR	20 (27,4%)	27 (42,9%)	p = 0,002
p53abn	1 (1,4%)	8 (12,7%)	
pMMR / p53wt	52 (71,2%)	28 (44,4%)	
Инвазия $> 1/2$ миометрия	n = 32	n = 60	
dMMR	9 (28,1%)	28 (46,7%)	p = 0,025
p53abn	1 (3,1%)	8 (13,3%)	
pMMR / p53wt	22 (68,8%)	24 (40%)	
Инвазия опухоли в цервикальный канал	n = 8	n = 26	
dMMR	-	12 (46,2%)	p = 0,002
p53abn	-	7 (26,9%)	
pMMR / p53wt	8 (100%)	7 (26,9%)	
ЛВИ	n = 4	n = 12	
dMMR	1 (25%)	10 (83,4%)	p = 0,028
p53abn	-	1 (8,3%)	
pMMR / p53wt	3 (75%)	1 (8,3%)	
Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов	n = 6	n = 9	
dMMR	3 (50%)	4 (44,4%)	p = 0,094
p53abn	0	4 (44,4%)	
pMMR / p53wt	3 (50%)	1 (11,2%)	
Стадия заболевания по FIGO			
I-II стадии	n = 109	n = 107	
dMMR	28 (25,7%)	48 (44,9%)	p < 0,001
p53abn	2 (1,8%)	11 (10,2%)	
pMMR / p53wt	79 (72,5%)	48 (44,9%)	
III-IV стадии	n = 8	n = 21	
dMMR	3 (37,5%)	9 (42,8%)	p = 0,13
p53abn	0	6 (28,6%)	
pMMR / p53wt	5 (62,5%)	6 (28,6%)	

В обеих возрастных группах карциномы из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt характеризовались схожим прогнозом с отсутствием значимых различий между ними (рисунки 8-13). В группе 50-69 лет 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в подгруппе dMMR составили 100%, 100% и 71,4% соответственно против 95,6%, 97,8% и 84,4% в подгруппе pMMR/p53wt (p = 0,463, p = 0,603 и p = 0,275).

В группе ≥ 70 лет 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в подгруппе dMMR составили 79,2%, 90,5% и 55,6% соответственно против 65,5%, 73,1% и 51,8% в подгруппе pMMR/p53wt ($p = 0,273$, $p = 0,132$ и $p = 0,785$).

Подгруппа p53abn характеризовалась неблагоприятным прогнозом - в группе старше 70 лет, все пациентки, включенные в анализ общей ($n=4$) и скорректированной выживаемости ($n=3$), погибли. У 10 человек, включенных в анализ безрецидивной выживаемости, зафиксирован рецидив заболевания.

В группе 50-69 лет в подгруппе p53abn в анализ выживаемости вошла одна пациентка, которая была жива на момент последнего контакта, рецидива заболевания также зарегистрировано не было (срок наблюдения составил 85 месяцев).

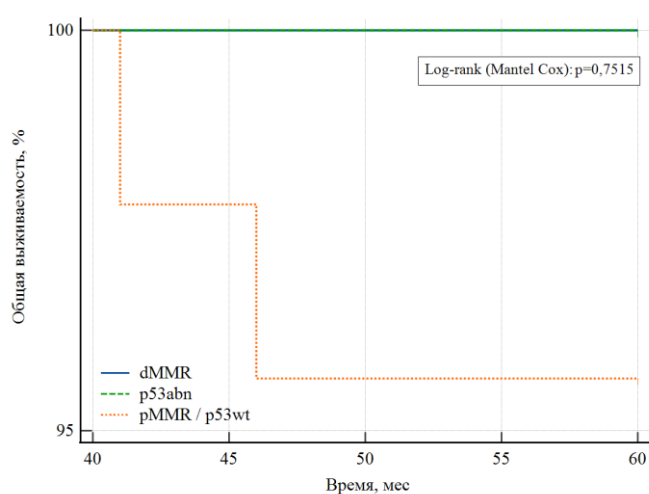


Рисунок 8. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

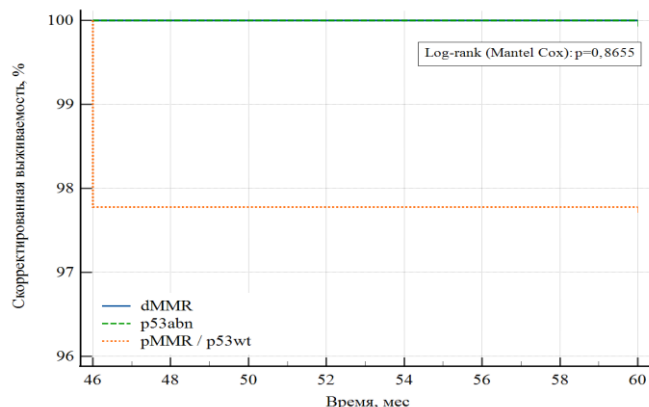


Рисунок 10. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

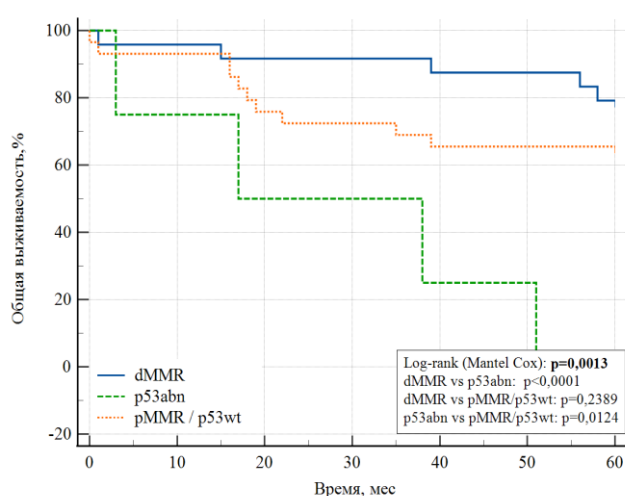


Рисунок 9. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе ≥ 70 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

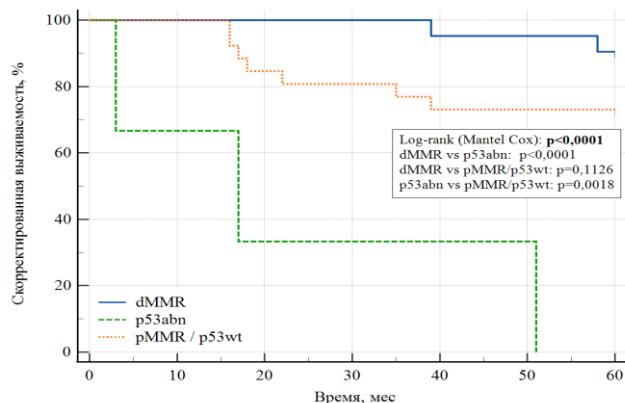


Рисунок 11. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе ≥ 70 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

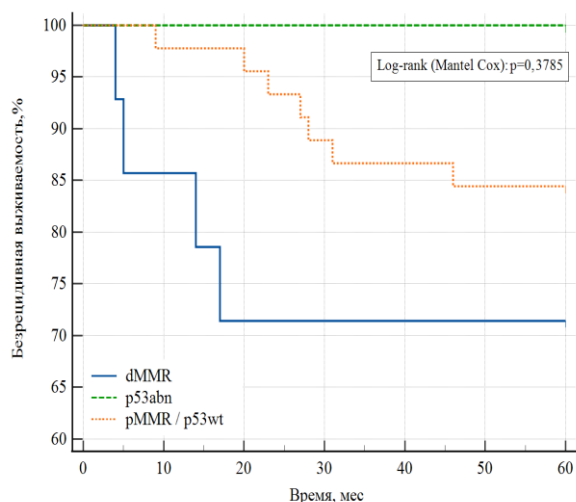


Рисунок 12. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе 50-69 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

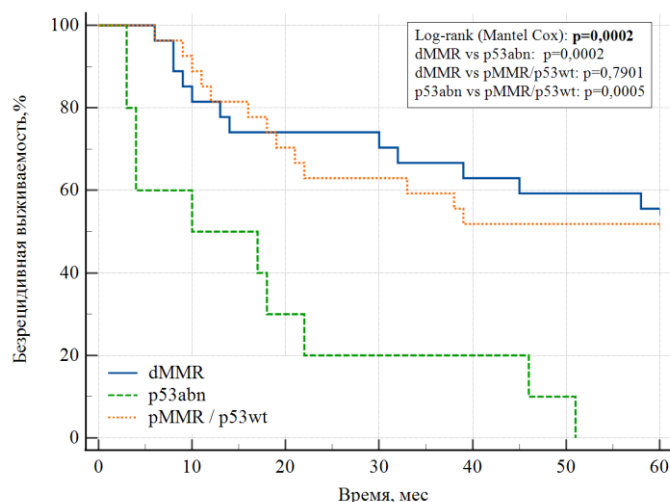


Рисунок 13. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в группе ≥ 70 лет в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия

Далее была проведена оценка возрастных особенностей карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп.

В подгруппе dMMR не выявлено значимого влияния возраста на клиническое течение РЭ и отдаленные результаты (таблица 8). Среди пациенток 50-69 лет 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 100%, 100% и 71,4% соответственно против 79,2%, 90,5% и 55,6% в группе ≥ 70 лет ($p = 0,146$, $p = 0,523$ и $p = 0,501$).

В подгруппе pMMR/p53wt карциномы high-grade встречались в 4,6 раз чаще в группе пациенток ≥ 70 лет, чем среди больных 50-69 лет ($p = 0,002$). Также обнаружено, что опухоли с глубокой инвазией в миометрий ($>1/2$) среди лиц старшего возраста встречались у каждой второй пациентки, тогда как в группе 50-69 лет только лишь у каждой четвертой ($p = 0,041$). По остальным параметрам статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 9).

Несмотря на то, что в подгруппе без специфического молекулярного профиля сравниваемые возрастные группы оказались сопоставимы по объему оказанной специализированной помощи, 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались статистически ниже в группе пациенток старше 70 лет составив 65,5%, 73,1% и 51,8% соответственно против 95,6%, 97,8% и 84,4% в группе 50-69 лет ($p = 0,001$, $p = 0,003$ и $p = 0,006$) (рисунки 14, 15, 16).

Оценка возрастных особенностей карцином эндометрия внутри молекулярной подгруппы p53abn была невозможна, поскольку 17 (89,5%) из 19 случаев в этой подгруппе пришлось на пациенток ≥ 70 лет.

Таблица 8 - Клинико-морфологическая характеристика опухолей эндометрия изучаемых возрастных групп в подгруппе dMMR

Показатель / молекулярная подгруппа РЭ	1-я группа (50-69лет), n = 31	2-я группа (≥ 70 лет), n = 57	p
Гистологический тип РЭ			p = 0,628
Эндометриоидные опухоли	29 (93,5%)	54 (94,7)	
Неэндометриоидные опухоли	2 (6,5%)	3 (5,3%)	
Степень дифференцировки опухоли			p = 0,171
Low-grade (G1, G2)	23 (74,2%)	49 (85,9%)	
High-grade (G3)	8 (25,8%)	8 (14,1%)	
Уровень инвазии опухоли в миометрий			p = 0,181
Инвазия отсутствует	2 (6,45%)	2 (3,51%)	
$\leq 1/2$ миометрия	20 (64,52%)	27 (47,37%)	
$> 1/2$ миометрия	9 (29,03%)	28 (49,12%)	
Инвазия опухоли в цервикальный канал			p = 0,006
Нет	31 (100%)	45 (78,9%)	
Есть	-	12 (21,1%)	
ЛВИ			p = 0,052
Нет	30 (96,8%)	47 (82,5%)	
Есть	1 (3,2%)	10 (17,5%)	
Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов	n = 25	n = 45	p = 0,678
Нет	22 (88%)	41 (91,1%)	
Есть	3 (12%)	4 (8,9%)	
Стадия заболевания (по FIGO)			p = 0,425
I-II	28 (90,3%)	48 (84,2%)	
III-IV	3 (9,7%)	9 (15,8%)	
Объем хирургического лечения			p = 0,930
Пангистерэктомия	5 (16,1%)	11 (19,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	25 (80,7%)	44 (77,2%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	1 (3,2%)	2 (3,5%)	
Объем адъювантного лечения	n = 20	n = 38	p = 0,05
Лучевая терапия	17 (85%)	38 (100%)	
Химиолучевая терапия	2 (10%)	-	
Самостоятельный вариант ХТ	1 (5%)	-	

Таблица 9 - Клинико-морфологическая характеристика опухолей эндометрия изучаемых возрастных групп в подгруппе рMMR/p53wt

Показатель / молекулярная подгруппа РЭ	1-я группа (50-69лет), n = 84	2-я группа (≥ 70 лет), n = 54	p
Гистологический тип РЭ			p = 0,119
Эндометриоидные опухоли	83 (98,8%)	49 (90,7%)	
Неэндометриоидные опухоли	1 (1,2%)	5 (9,3%)	
Степень дифференцировки опухоли			p = 0,002
Low-grade (G1, G2)	80 (95,2%)	42 (77,7%)	
High-grade (G3)	4 (4,8%)	12 (22,3%)	
Уровень инвазии опухоли в миометрий			p = 0,041
Инвазия отсутствует	10 (11,9%)	2 (3,7%)	
$\leq 1/2$ миометрия	52 (61,9%)	28 (51,9%)	
$> 1/2$ миометрия	22 (26,2%)	24 (44,4%)	
Инвазия опухоли в цервикальный канал			p = 0,526
Нет	76 (90,5%)	47 (87,1%)	
Есть	8 (9,5%)	7 (12,9%)	
ЛВИ			p = 0,557
Нет	81 (96,4%)	53 (98,1%)	
Есть	3 (3,6%)	1 (1,9%)	
Метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов	n = 64	n = 32	p = 0,718
Нет	61 (95,3%)	31 (96,9%)	
Есть	3 (4,7%)	1 (3,1%)	
Стадия заболевания (по FIGO)			p = 0,257
I-II	79 (94,1%)	48 (88,8%)	
III-IV	5 (5,9%)	6 (11,2%)	
Объем хирургического лечения			p = 0,077
Пангистерэктомия	18 (21,4%)	18 (33,3%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия	63 (75%)	29 (53,7%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов	2 (2,4%)	4 (7,4%)	
Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия	1 (1,2%)	2 (3,7%)	
Надвлагалищная ампутация матки	-	1 (1,9%)	
Объем адъювантного лечения	n = 52	n = 36	p = 0,096
Лучевая терапия	50 (96,2%)	31 (86,1%)	
Химиолучевая терапия	2 (3,8%)	2 (5,6%)	
Самостоятельный вариант ХТ	-	3 (8,3%)	

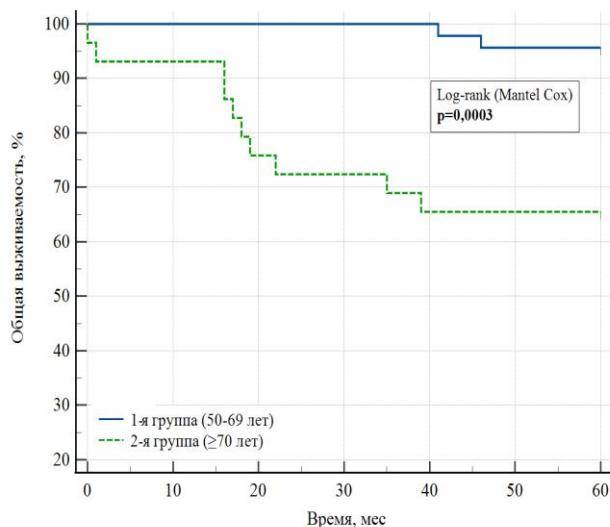


Рисунок 14. Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

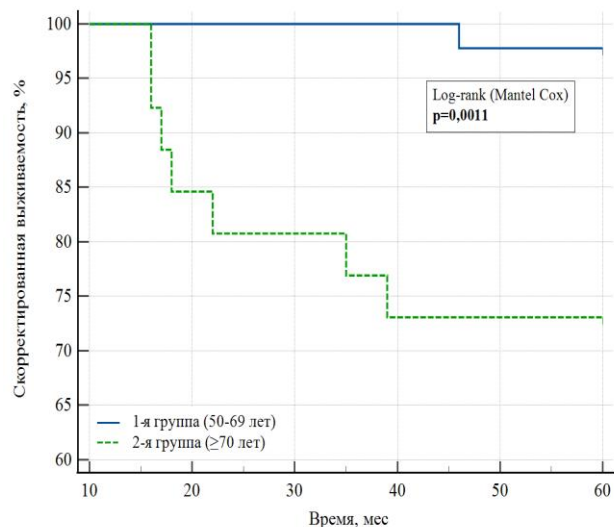


Рисунок 15. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

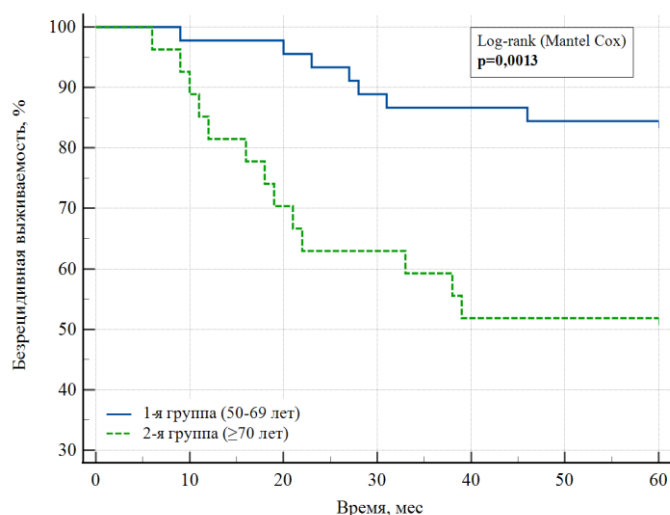


Рисунок 16. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РЭ в подгруппе рMMR/p53wt с учетом возрастного фактора

6. Анализ факторов неблагоприятного прогноза рака эндометрия

6.1. Анализ прогностических факторов, влияющих на пятилетнюю общую выживаемость

Результаты однофакторного анализа качественных показателей, влияющих на 5-летнюю общую выживаемость, представлены в таблице 10. Далее показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, были включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением предикторов.

Таблица 10 - Факторы, влияющие на 5-летнюю общую выживаемость

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-й ДИ)	p	ОР (95%-й ДИ)	p
ИБС	2,82 (1,25 – 6,38)	0,0128	-	-
СД 2 типа	3,03 (1,38 – 6,64)	0,0056	-	-
Нарушение сердечного ритма	2,94 (1,10 – 7,85)	0,0309	-	-
Индекс коморбидности Charlson $\geq 5,00$	8,98 (2,12 – 38,10)	0,0029	-	-
Инвазия опухоли в цервикальный канал	9,48 (4,27 – 21,08)	<0,0001	-	-
Мтс в тазовые лимфатические узлы	10,43 (4,10 – 26,51)	<0,0001	-	-
Отдаленные мтс	13,64 (4,92 – 37,83)	<0,0001	-	-
ЛВИ	9,88 (3,91 – 24,98)	<0,0001	-	-
Мтс в яичники	11,70 (3,86 – 35,46)	<0,0001	-	-
2-я возрастная группа (≥ 70 лет)	9,36 (2,80 – 31,29)	0,0003	6,98 (2,05 – 23,79)	p = 0,0019
Диссеминация по брюшине	20,74 (5,71 – 75,39)	<0,0001	-	-
Молекулярная подгруппа p53abn	8,56 (2,91 – 25,21)	0,0001	4,00 (1,29 – 12,38)	p = 0,0161
Мтс в маточные трубы	10,51 (2,42 – 45,58)	0,0017	-	-
Серьезный гистотип опухоли	8,64 (2,55 – 29,23)	0,0005	-	-
Степень дифференцировки опухоли $\geq 2,00$	0,69 (0,30 – 1,61)	0,3953	-	-
Распространение опухоли на параметрии	16,08 (2,04 – 126,98)	0,0084	-	-
Инвазия $> 1/2$ миометрия	4,65 (2,00 – 10,78)	0,0003	3,03 (1,26 – 7,28)	p = 0,0132
III-IV стадия по FIGO	12,60 (5,56 – 28,57)	<0,0001	-	-

Факторами, влияющими на 5-летнюю общую выживаемость, явились следующие: возрастная группа ≥ 70 лет ассоциировалась с увеличением риска смерти в течение 5 лет в 6,98 раз, молекулярная подгруппа p53abn - в 4 раза, а инвазия $> 1/2$ миометрия - в 3,03 раза.

Полученные значения включены в прогностическую модель, регрессионная модель была статистически значимой ($df=3$; $\chi^2=35,08$; $p<0,0001$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $H(t) = H_0(t) \times e^z$, где $H(t)$ – прогнозируемый риск наступления смерти в течение 5 лет; $H_0(t) = 0,098$ – базовый риск смерти, соответствующий периоду наблюдения 5 лет; e – основание натурального логарифма; $z = 1,9427 \cdot A + 1,3870 \cdot B + 1,1089 \cdot C$; A – 2-я возрастная группа (≥ 70 лет) (0 – нет, 1 – да); B – Молекулярная подгруппа p53abn (0 – нет, 1 – да); C – Инвазия $> 1/2$ миометрия (0 – нет, 1 – да). Регрессионная модель является статистически значимой, площадь под ROC-кривой составила $0,841 \pm 0,038$ с 95%-м ДИ 0,772 – 0,895

($p < 0,001$), что указывает на хорошую различимость между наличием и отсутствием риска для данных факторов в изученной когорте. Значение индекса согласованности (Harrell's C-index) составило 0,810 с 95%-м ДИ 0,751 – 0,870, что указывает на высокие прогностические качества полученной модели риска смерти в течение 5 лет.

6.2. Прогностические критерии рецидива РЭ в течение 5 лет

Результаты однофакторного анализа качественных показателей, ассоциированных с рецидивом в течение 5 лет, представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Факторы, ассоциированные с развитием рецидива РЭ в течение 5 лет

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-й ДИ)	p	ОР (95%-й ДИ)	p
Инвазия опухоли в цервикальный канал	5,21 (2,96 – 9,19)	<0,0001	2,90 (1,54 – 5,44)	p = 0,009
III-IV стадия FIGO	9,36 (5,17 – 16,94)	<0,0001	-	-
Мтс в тазовые лимфатические узлы	8,43 (4,18 – 16,99)	<0,0001	-	-
ЛВИ	6,39 (3,17 – 12,91)	<0,0001	4,57 (2,24 – 9,35)	p <0,0001
Молекулярная подгруппа p53abn	5,70 (2,85 – 11,41)	<0,0001	2,49 (1,14 – 5,45)	p = 0,0227
2-я возрастная группа (≥ 70 лет)	2,89 (1,61 – 5,19)	0,0004	1,83 (0,98 – 3,40)	p = 0,0571
Отдаленные мтс	8,69 (3,82 – 19,78)	<0,0001	-	-
Мтс в яичники	12,26 (4,92 – 30,59)	<0,0001	-	-
Диссеминация по брюшине	15,53 (6,20 – 38,92)	<0,0001	3,96 (1,43 – 10,95)	p = 0,0081
Серозный гистотип опухоли	7,73 (3,43 – 17,42)	<0,0001	-	-
Инвазия > 1/2 миометрия	2,80 (1,63 – 4,82)	0,0002	-	-
Мтс в маточные трубы	7,20 (2,51 – 20,65)	0,0002	-	-

Подгруппа p53abn характеризовалась значимым увеличением риска рецидива РЭ в течение 5 лет - в 2,49 раза, инвазия в цервикальный канал – в 2,9 раз, наличие ЛВИ в 4,57 раз, диссеминация патологического процесса по брюшине – в 3,96 раз. Включение в многофакторный анализ возрастной группы продемонстрировало тенденцию к статистической значимости ($p = 0,0571$) относительно увеличения риска рецидива заболевания в течение 5 лет. Полученные значения включены в прогностическую модель, регрессионная модель была статистически значимой ($df=5$; $\chi^2=58,73$; $p<0,0001$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $\mathbf{H}(t) = \mathbf{H}_0(t) \times e^z$, где $\mathbf{H}(t)$ – прогнозируемый риск развития рецидива в течение 5 лет; $\mathbf{H}_0(t) = 0,360$ – базовый риск рецидива, соответствующий периоду наблюдения 5 лет; e – основание натурального логарифма; $z = 0,6028*A + 0,9119*B + 1,0640*C + 1,5204*D +$

1,3750*E; A – 2-я возрастная группа (≥ 70 лет) (0 – нет, 1 – да); B – Молекулярная подгруппа p53abn (0 – нет, 1 – да); C – Инвазия в цервикальный канал (0 – нет, 1 – да); D – ЛВИ (0 – нет, 1 – да); E – Диссеминация по брюшине (0 – нет, 1 – да). Регрессионная модель является статистически значимой, площадь под ROC-кривой составила $0,825 \pm 0,036$ с 95%-м ДИ 0,757 – 0,880 ($p < 0,001$), что указывает на хорошую различимость между наличием и отсутствием риска для данных факторов в изученной когорте. Значение индекса согласованности (Harrell's C-index) составило 0,773 с 95%-м ДИ 0,714 – 0,832, что указывает на хорошие прогностические качества полученной модели риска рецидива в течение 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что РЭ у пациенток старше 70 лет является более агрессивным с позиции гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки и стадии заболевания на момент постановки диагноза, характеризующийся статистически более низкими показателями выживаемости, несмотря на сопоставимый объем специализированной онкологической помощи в сравнении с больными 50-69 лет.

Выделение четырех подтипов карцином эндометрия (С. Kandath et al., 2013) продемонстрировало, что РЭ представляет гетерогенный опухолевый процесс не только с позиции гистологических характеристик, но и биологии опухоли, определяющих течение заболевания и отдаленные результаты. В этой связи становится очевидным, что неблагоприятный прогноз РЭ среди лиц старшего возраста вряд ли можно объяснить только лишь неблагоприятными морфологическими характеристиками карцином эндометрия в этой возрастной группе. Поэтому, на наш взгляд, представляется актуальным вопрос: существуют ли возрастные особенности опухолей эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется исключительно принадлежностью к молекулярной подгруппе?

Результаты, представленные в диссертационном исследовании, соотносятся с данными мировой литературы, согласно которым, карциномы эндометрия с dMMR и опухоли без специфического молекулярного профиля демонстрируют схожие морфологические характеристики и показатели выживаемости (L.S.E. Eriksson et al., 2021; A. Leyn-Castillo et al., 2020), занимая, очевидно, промежуточное положение относительно прогноза РЭ, поскольку опухолей из подгруппы POLE-mut (связанных с наилучшим прогнозом) в нашем исследовании выделено не было. Но, несмотря на всю схожесть исходных данных, характеризующиеся разным "поведением" при включении в статистический анализ фактора возраста.

Согласно полученным нами данным, не обнаружено значимого влияния возраста на клиническое течение и отдаленные результаты в подгруппе опухолей с dMMR, в отличие от подгруппы pMMR/p53wt.

Карциномы эндометрия без специфического молекулярного профиля составляют большую часть злокачественных новообразований эндометрия (M. Alexa et al., 2021), что также нашло отражение в нашем исследовании, где 56,3% (138/245) всех случаев, включенных в иммуногистохимический анализ, пришлось на подгруппу pMMR/p53wt. В соответствие с литературными данными, указанная подгруппа характеризуется промежуточным прогностическим значением (L.S.E. Eriksson et al., 2021). Хотя, некоторые авторы демонстрируют прогноз сопоставимый с подгруппой p53abn, подчеркивая, что на сегодняшний день мы не обладаем полной информацией относительно того, что представляет из себя подгруппа NSMP, предполагая наличие внутри нее дополнительных подгрупп с различным клиническим исходом (A. Leon-Castillo et al., 2022). Данная информация становится актуальной в свете проводимых проспективных исследований, направленных на поиск оптимальной адъювантной терапии, либо возможного отказа от ее проведения.

В соответствие с полученными нами данными, опухоли без специфического молекулярного профиля характеризовались худшим прогнозом в группе старше 70 лет, несмотря на отсутствие значимых различий в объеме специализированного лечения.

Важно подчеркнуть, что сопоставление полученных нами данных в возрастном аспекте с результатами исследований других авторов представляется затруднительным в силу того, что в найденных литературных источниках, отсутствует сравнительная оценка каких-либо возрастных групп.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения фактора возраста внутри молекулярных подгрупп.

ВЫВОДЫ

1. РЭ у пациенток старше 70 лет, в сравнении с группой 50-69 лет, характеризуется преобладанием карцином high-grade (27,2% против 12%, $p < 0,001$) за счет превалирования неэндометриоидного гистотипа опухолей (16,98% против 4,7%, $p = 0,005$). Распространенные формы заболевания (III-IV стадии по FIGO) среди женщин в возрасте ≥ 70 лет наблюдались в 17,6% случаев против 6,7% в группе сравнения ($p = 0,003$). Изучаемые возрастные группы были сопоставимы по объему хирургического лечения ($p = 0,637$) и проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии ($p = 0,749$).
2. РЭ у больных старше 70 лет характеризуется худшими отдаленными результатами: 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 69,4%, 78,1% и 51,9% против 96,2%, 97,4% и 80,2% в группе 50-69 лет ($p < 0,001$).

3. В группе пациенток старше 70 лет преобладают опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) – 44,5% и наличием мутаций в гене TP53 (p53abn) – 13,3%, в отличие от группы сравнения, где основную массу составили опухоли без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) – 71,8%, $p < 0,001$.
4. В группе старше 70 лет карциномы из подгруппы dMMR характеризуются преобладанием новообразований low-grade – 85,9%, представлены в 94,7% эндометриоидным гистотипом, выявляемые на I-II стадии по FIGO в 84,2% случаев. Аналогичные показатели в группе 50-69 лет составили 74,2%, 93,5%, 90,3% ($p = 0,171$, $p = 0,628$, $p = 0,425$).

Опухоли из подгруппы pMMR/p53wt в группе ≥ 70 лет в 90,7% случаев представлены эндометриоидными новообразованиями, выявляемые на стадии локализованного процесса в 88,8% случаев, доля карцином high-grade составляет 22,3%. Аналогичные показатели в группе сравнения составили 98,8%, 94,1%, 4,8% ($p = 0,119$, $p = 0,257$, $p = 0,002$).

В подгруппе p53abn 89,5% (17/19) всех случаев пришлось на пациенток ≥ 70 лет. Опухоли эндометрия с наличием мутаций в гене TP53 в 84,2% случаев представлены новообразованиями high-grade за счет доминирования неэндометриоидных карцином в их структуре – 68,5%, выявляемые в 31,6% случаев на III-IV стадии по FIGO.

5. В подгруппе dMMR 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в группе ≥ 70 лет составили 79,2%, 90,5% и 55,6% против 100%, 100% и 71,4% в группе 50-69 лет ($p = 0,146$, $p = 0,523$ и $p = 0,501$).

В подгруппе pMMR/p53wt 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в группе ≥ 70 лет составили 65,5%, 73,1% и 51,8% против 95,6%, 97,8% и 84,4% в группе 50-69 лет ($p = 0,001$, $p = 0,003$ и $p = 0,006$).

В подгруппе p53abn 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости составили 20%, 25% и 9,1%.

6. Факторами, влияющими на 5-летние показатели общей выживаемости, явились следующие: возрастная группа ≥ 70 лет (ОР - 6,98; $p = 0,0019$), молекулярный подтип РЭ p53abn (ОР - 4,0; $p = 0,0161$) и инвазия опухоли $> 1/2$ толщины миометрия (ОР - 3,03; $p = 0,0132$).

Независимыми предикторами рецидива РЭ в течение 5 лет являлись: инвазия опухоли в цервикальный канал (ОР - 2,9; $p = 0,009$), лимфоваскулярная инвазия (ОР - 4,57; $p < 0,0001$), молекулярный подтип РЭ p53abn (ОР - 2,49; $p = 0,0227$), диссеминация патологического процесса по брюшине (ОР - 3,96; $p = 0,0081$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. РЭ в группе пациенток старше 70 лет характеризуется более агрессивным клиническим течением, в этой связи пациентки должны получать оптимальный объем специализированной онкологической помощи, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Только возраст не может служить причиной для сужения показаний к выполнению радикального хирургического лечения и проведению адъювантной лучевой и химиолучевой терапии.
2. Злокачественные новообразования из подгруппы p53abn характеризуются неблагоприятным прогнозом. Для выявления молекулярной подгруппы p53abn рекомендуется рутинное исследование всех карцином тела матки иммуногистохимическим методом с использованием антител к p53 на этапе диагностики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным дальнейшее изучение прогностического значения молекулярной классификации на больших выборках пациенток, стратифицированных по возрасту, с целью максимальной персонализации подходов комбинированного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

СД – сахарный диабет

ХТ- химиотерапия

dMMR (mismatch repair-deficient) - дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК

ESGO-ESTRO-ESP (European Society of Gynecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology) - Европейское общество гинекологов-онкологов - Европейское общество по лучевой терапии и онкологии – Европейское общество патологов)

MMR (mismatch repair system) - система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК

p53abn (abnormal) – мутантный тип белка p53

p53wt (wild type) – дикий тип белка p53

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Печеникова, В.А. Рак эндометрия: учебно-методическое пособие // В.А. Печеникова, Ю.Е. Гавриш, А.Н. Балтрукова / СПб, Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 36 с.
2. **Гавриш, Ю.Е. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенности? / Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.С. Артемьева // Опухоли женской репродуктивной системы – 2017. – Т.13, №2. – С. 56-60. Doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60.**
3. Гавриш, Ю.Е. Морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.Н. Балтрукова //Материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии», Томск, 27-28 апреля 2017, – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2017. – С. 29-31.
4. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия у пациенток пожилого возраста / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Рак эндометрия / под ред. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. // СПб.: Эко-Вектор, 2017. – С. 238-261.
5. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, В.М. Мерабишвили, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Онкогеронтология: руководство для врачей / под ред. Анисимов В.Н., Беляев А.М. // СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». – 2017. – с. 306-327.
6. Gavrish, Y.E. Clinical Features of endometrial cancer in patients over the age of 70 / Y.E. Gavrish, A. Baltrucova, T. Rogovskaya, A. Sidoruk, E. Ulrikh, I. Berlev // 20th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (November 4-7, 2017, Vienna, Austria) / International Journal of Gynecologic Cancer. – 2017. – Vol. 27 (Suppl. 4; abstr ESGO7-0946). – P. 1215.
7. **Гавриш, Ю.Е. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клинко-морфологическая характеристика и отдаленные результаты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, Ю.Н. Трифанов, А.О. Нюганен, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 3 – С. 414-421. Doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-3-414-421.**
8. Gavrish, Y. Treatment of elderly patients (≥ 70 years old) with endometrial cancer. Long-term outcome / Y. Gavrish, I. Berlev, A. Urmanceeva, E. Ulrikh, A. Artemieva, A. Baltrukova, Y. Trifanov, A. Sidoruk // 21st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (November 2-5, 2019, Athens, Greece) / International Journal of Gynecologic Cancer. – 2019. – Vol. 29 (Suppl 4; abstr EP639). – P. A371-A372.
9. **Гавриш, Ю.Е. Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2023. – №2 (87) – С. 41-53. Doi: 10.47843/2074-9120_2023_2_41.**
10. Гавриш, Ю.Е. Иммуногистохимическая оценка экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолях эндометрия: прогностическое значение и возрастные особенности / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Материалы XXVII Российского онкологического конгресса, Москва, 14-16 ноября 2023 / Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s1 – С. 174.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю благодарность руководителю диссертационной работы - заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Игорю Викторовичу Берлеву за содействие при выполнении исследования.

Автор выражает огромную признательность за поддержку и помощь в работе ведущему научному сотруднику отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Урманчевой Адель Федоровне, ученому секретарю диссертационного совета, доктору медицинских наук, Филатовой Ларисе Валентиновне.

Отдельная благодарность кандидату медицинских наук, доценту отдела учебно-методической работы, заведующей патологоанатомическим отделением, руководителю научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Артемьевой Анне Сергеевне за помощь в проведении морфологических, иммуногистохимических исследований, содействие и постоянное внимание при выполнении диссертационного исследования.

Искренне признательна заведующей отделением аспирантуры и ординатуры, Одиноквой Светлане Николаевне за поддержку и помощь в организационных вопросах.