

¹Національний інститут раку, Київ²Одеський національний медичний університет

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДО КЛІНІЧНОГО АЛГОРИТМУ

О.О. Колеснік¹, А.І. Рибін²

Адреса:

Рибін Андрій Ігорович
65023, Одеса, пров. Валіховський, 2
Одеський національний медичний університет
Тел.: (048) 720-26-17
E-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

Ключові слова: рак яєчника,
платинорезистентність,
прогнозування.

Метою дослідження була розробка алгоритму прогнозування платинорезистентності у пацієток з раком яєчника. Показано, що як маркери прогнозу платинорезистентності використані такі параметри, як генетична обтяженість (наявність мутантних алелів поліморфізмів *BRCA1* 5832insC і *BRCA2* 6174delAG в гетеро- і гомозиготному варіанті, мікросателітної нестабільності), висока активність циклінів D і E, підвищення рівня катехоламінів, висока експресія NO у тканині пухлини, ступінь гіперурикемії, активність експресії рецепторів до епідермального фактора росту і активність *CAS 20q13*. Розроблено алгоритм розрахунку ймовірності платинорезистентності, обґрунтовано доцільність застосування медикаментозної корекції наявних дизрегуляторних порушень.

Рак яєчника (РЯ) — відносно нечасте захворювання, яке становить близько 3% загальної кількості новоутворень у жінок у світі. За даними Національного канцер-реєстру, частота виявлення РЯ сягає 11,6 випадку на 100 000 населення, а стандартизована смертність — 5,6 випадку [6]. Однак РЯ є найбільш фатальною формою генітального раку — лише третина пацієток доживає до 5 років після встановлення діагнозу. Найгірший прогноз мають тяжкі поширені форми РЯ, однак й досі рання діагностика цього захворювання являє собою актуальну проблему. Це пов'язано як із мізерною клінічною презентацією, так і з неспецифічністю ранніх проявів РЯ. При цьому прогнозування перебігу та ймовірної чутливості до стандартної терапії залишається складним завданням.

Запропоновані моделі прогнозування росту та пухлинної прогресії РЯ здебільшого стосуються оцінки перспектив виживання при раку III–IV ступеня (так звані *high-grade serous ovarian cancers* — *HGSOCs*), який, за даними національних реєстрів, становить до 70% усіх випадків РЯ. Наявні моделі враховують масу тіла, генетичні мутації, сонографічні характеристики пухлини, рівень протеомних маркерів сироватки крові тощо. Так, I. Jacobs та співавтори запропонували для потреби диференційної діагностики доброякісних пухлин яєчника та РЯ, а також прогнозування малігнізації враховувати розміри пухлини, менструальну функцію та вміст у сироватці *CA-125* [9]. Подібні підходи використовувала й група розробників програми *ADNEX* [14].

На сьогодні відома значна кількість математичних моделей, які описують динаміку пухлинного росту, в тому числі після проведеного хірургічного або хіміотерапевтичного втручання. Усі вони мають недоліки. Часто дані, отримані *in vitro*, не повною мірою підтверджуються *in vivo*. А питанню прогнозування резистентності до хіміотерапії препаратами платини взагалі приділяють дуже мало уваги.

Метою дослідження була розробка алгоритму прогнозування платинорезистентності у пацієток з РЯ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру у 2010–2017 рр. Усього у роботі взяли участь 3189 пацієток з аденокарциномою яєчника III–IV стадії, яким після оптимальної, субоптимальної або неоптимальної циторедуктивної операції у післяопераційний період проведено 6 курсів ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини (цисплатин 75–100 мг/м² внутрішньовенно крапельно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тиж) [3]. Критерієм розподілу на групи на першому етапі роботи була чутливість пухлини до препаратів платини. Для аналізу відібрано хворих з поширеними пухлинами (III, IV стадії), оскільки пацієтки з I–II стадіями мають у цілому сприятливий прогноз, а головним прогностичним фактором є адекватність хірургічного стадіювання.

Першу групу (n=59) становили пацієтки з рецидивом захворювання

протягом 6 міс спостереження після закінчення лікування (платинорезистентні пухлини).

До другої групи (n=44) були віднесені хворі з прогресуванням захворювання на фоні проведення платинової хімотерапії (платинорефрактерні пухлини).

Третю групу (n=86) становили пацієнтки без рецидиву захворювання протягом 6 міс спостереження після закінчення лікування (платиночутливі пухлини).

Критеріями реєстрації рецидиву, відповідно до рекомендацій FIGO, були рівні маркерів СА-125, HE4 і дані комп'ютерної томографії органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинного простору, а також дані об'єктивного огляду пацієнтки (критерії рецидиву РЯ за FIGO та У.Т. Крісманом, 2011).

У всіх трьох групах було проведено:

- аналіз клініко-анамнестичних характеристик, факторів ризику розвитку РЯ (відповідно до факторів ризику за FIGO та У.Т. Крісманом, 2011);
- аналіз потенційних факторів прогнозу платинорезистентності [4]: 1) гістологічний тип пухлини; 2) ступінь диференціювання пухлини; 3) розмір первинної пухлини яєчника; 4) максимальний розмір внутрішньочеревних метастазів (по очеревині та у великому сальнику); 5) наявність асцитів; 6) наявність метастазів у заочеревинних лімфовузлах або у вісцеральних органах; 7) обсяг операції (оптимальна з максимальним розміром резидуальних пухлинних мас до 1 см, неоптимальна з розміром резидуальних пухлинних мас >1 см або експлоративна); 8) ECOG-статус на момент початку хімотерапії; 9) рівень СА-125 до початку хімотерапії;
- встановлено особливості рецепторного профілю та стану тканинних регуляторів (ендотеліальний фактор росту, експресія рецепторів фактора росту ендотелію судин, циклін D, циклін E, епідермальний фактор росту, експресія рецепторів епідермального фактора росту, HER2, Vcl-2, p53, сурвінін);
- порівняльний аналіз особливостей хромосомного апарату лімфоцитів периферичної крові хворих (хромосоми лімфоцитів периферичної крові, фрагментні сайти хромосом периферичної крові);
- порівняльний аналіз генетичних мутацій і поліморфізму в генах, що можуть бути задіяні у виникненні та розвитку пухлинної патології в яєчниках і формуванні платинорезистентності (*BRCA1* поліморфізм 185delAG, *BRCA1* поліморфізм 5382insC, *BRCA2* поліморфізм 6174delT, мікросателітна нестабільність, *MLH1*, *MSH2*);
- порівняльний аналіз маркерів дисрегуляційної патології (загальна

й місцева активність оксиду азоту, рівні катехоламінів, рівні сечової кислоти);

- порівняльний аналіз внутрішньоклітинної активності сірки (S) — як антагоніста платини у клітині — у тканині пухлин яєчників.

Порівняльний аналіз отриманих даних був проведений з використанням критерію χ^2 , точного критерію Фішера у випадку малих вибірок, критерію Крускала — Уолліса та/або логарифмічного рангового критерію [2]. Нульова гіпотеза приймається при значенні $p < 0,05$. Криві тривалості життя і значень сурогатної перемінної створювалися за методом Каплана — Мейера. Вплив чинників ризику на виживаність оцінювали за допомогою регресійного аналізу за Коксом. Статистичний аналіз даних проведено з використанням програм Microsoft Excel; Statistica software release 10.0 (Dell StatSoft Inc); SPSS software release 17.0 (SPSS Inc), MedCalc 4.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Середній вік обстежених хворих на РЯ у групах становив $55,3 \pm 3,9$ року, тобто більшість із них перебували у постменопаузі. У вибірці переважали (64,9%) хворі з ІІІС стадією пухлинного процесу.

Клінічна картина захворювання була стереотипною. Більшість пацієнток скаржилися на здуття та дискомфорт внизу живота, відчуття тиснення у ділянці сечового міхура та прямої кишки, запори. У кожній десятій обстеженій жінки відзначалися вагінальні кровотечі. Частим явищем були диспептичні прояви, задишка, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, втрата маси тіла та відчуття швидкого насичення при споживанні невеликої кількості їжі. У 12,6% пацієнток відзначалися набряки нижніх кінцівок, у 5,4% — ознаки асцитів. Водночас у 17,4% жінок захворювання не супроводжувалося суб'єктивними проявами й було діагностовано під час ультрасонографічного скринінгу.

Під час ультразвукового дослідження визначалися мультилокулярні щільні гіперехогенні утворення розміром >10 см та посилення внутрішньоєчникового кровотоку. При біохімічному скринінгу зафіксовано високий вміст СА-125 у 44,6% обстежених.

Упродовж терміну лікування у різних клінічних групах хворі скаржилися на нудоту, порушення смакових відчуттів, відразу до їжі, запаморочення, загальну слабкість, рідше — порушення зору та поверхневої чутливості. Для загального аналізу крові на тлі терапії препаратами платини були характерні ознаки помірної лейкопенії, рідше — анемії. Частим явищем була артеріальна гіпотензія. Протягом лікування хворі I та IV груп також скаржилися на кашель, еритематозну висипку

та екстравазати у місці введення препарату.

Щодо пацієнток II групи, то на фоні терапії доксорубіцином у них визначалися ознаки субфебрилітету, серцебиття, тромбоцитопенія та лейкопенія, нудота, блювання, ознаки стоматиту, діарея. На початку лікування хворі II групи відзначали зміну кольору сечі з появою червонуватого відтінку. Загальним явищем була алопеція, потемніння підошов та долонь, іноді — пальмарна еритема, зміна форми нігтів, шкірне свербіння та висипка. Окремі пацієнтки відмічали в себе явища фотофобії та збільшеної лакримачії за типом епіфори. Найменша кількість суб'єктивних скарг протягом лікування одержана у пацієнток III та IV груп, які отримували патогенетично зумовлений комплекс метаболічної підтримки.

Подальший аналіз взаємозв'язку платинорезистентності з різними клінічними критеріями виявив, що найбільше значення для прогнозу мають показники активності циклінів D та E, а також наявність функціональних поліморфізмів *BRCA1* 5832insC та *BRCA2* 6174delAG, мікросателітної нестабільності, так само, як і активність катехоламінів та ступінь експресії NO. Крім того, у складі цього фактора міститься ступінь гіперурикемії. Натомість другий фактор утворений переважно експресією рецепторів до епідермального фактора росту та активністю CAS 20q13.

Після проведення обчислень ми одержали рівняння, яке дозволяє більш точно прогнозувати платинорезистентність у пацієнток із РЯ:

$$R = 0,3 \cdot T + 0,1 \cdot G + 0,1 \cdot Cycl + 0,1 \cdot KA + 0,3 \cdot NO + 0,1 \cdot UA + 0,1 \cdot EFR + 0,1 \cdot CAS\ 20q13,$$

де R — ризик платинорезистентності (при $R > 1,0$ платинорезистентність ймовірна, при $R > 1,0$ ймовірна платинорефрактерність);

T — відповідність критеріям, сформульованим С.А. Тюляндіним ($T \in (0-5)$);
G — наявність мутантних алелів поліморфізмів *BRCA1* 5832insC та *BRCA2* 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіанті та/або мікросателітної нестабільності ($G \in (0-5)$);

Cycl — висока активність циклінів D та E ($Cycl \in (0-2)$);

KA — активність катехоламінів ($KA \in (0-1)$);

NO — вираженість експресії (NO $\in (0-5)$);

UA — ступінь гіперурикемії (UA $\in (0-1)$);

EFR — експресія рецепторів до епідермального фактора росту (EFR $\in (0-5)$);
CAS 20q13 — активність (CAS 20q13 $\in (0-1)$).

Вищенаведене дозволяє додатково, крім критеріїв, сформульованих С.А. Тюляндіним [4], включити

до маркерів прогнозу платинорезистентності такі параметри, як генетична обтяженість (наявність мутантних алелів поліморфізмів *BRCA1* 5832insC та *BRCA2* 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіанті, мікросателітної нестабільності), висока активність циклінів D та E, підвищення рівнів катехоламінів, високий ступінь експресії NO у тканині пухлини, ступінь гіперурикемії, активність експресії рецепторів до епідермального фактора росту та активність CAS 20q13. У жінок з наявністю зазначених факторів доцільно застосовувати медикаментозну корекцію дизрегуляційних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. и др. (2015) Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена, 4(3): 73–81.
2. Гланц С. (1998) Медико-биологическая статистика. Пер. с англ., М., Практика: 459 с.
3. МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070917_554.html).
4. Тюляндин С.А., Моисеевко В.М. (2004) Практическая онкология: Избранные лекции, 758 с.
5. Тюляндина А.С. (2013) Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников. Фарматека, 8(261): 39–42.
6. Федоренко З.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2016) Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 17: 104 с.
7. Халафян А.А. (2008) Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: ООО «Бином-Пресс», 512 с.

8. Чернобай А.В. (2013) Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения. Вестник проблем биологии и медицины, 1(2): 33–38.
9. Jacobs I., Davies A.P., Bridges J. et al. (1993) Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ*, 306(6884): 1030–1034.
10. Koshiyama M., Matsumura N., Konishi I. (2016) Clinical efficacy of ovarian cancer screening. *J. Cancer*, 7(10): 1311–1316.
11. Marks D.B., Blochemistry D.B. (1990) *Biochemistry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 343 p.
12. Poisson L.M., Munkarah A., Madi H. et al. (2015) A metabolomic approach to identifying platinum resistance in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.*, 8: 13.
13. Rutten M.J., Bolding J.H., Schuit E. et al. (2014) Development and internal validation of a prognostic model for survival after debulking surgery for epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 135: 13–18.
14. Sayasneh A., Femara L., De Cock B. et al. (2016) Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br. J. Cancer*, 115(5): 542–548.

Прогнозирование платинорезистентности: от теоретических моделей к клиническому алгоритму

Е.А. Колесник¹, А.И. Рыбин²

¹Национальный институт рака, Киев
²Одесский национальный медицинский университет

Резюме. Целью исследования была разработка алгоритма прогнозирования платинорезистентности у пациенток с раком яичника. Показано, что в качестве маркеров прогноза платинорезистентности использованы такие параметры, как генетическая отягощенность (наличие мутантных аллелей полиморфизмов *BRCA1* 5832insC и *BRCA2* 6174delAG в гетеро- и гомозиготном варианте, микросателитной нестабильности), высокая активность циклинов D и E, повышение уровня катехоламинов, высокая степень экспрессии NO в ткани опухоли, степень гиперурикемии, активность экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста и активность CAS 20q13. Разработан алгоритм расчета вероятности платинорезистентности, обоснована целесообразность применения медикаментозной коррекции имеющихся дизрегуляционных нарушений.

Ключевые слова: рак яичника, платинорезистентность, прогнозирование.

Prognosis of platinum-resistance: from theoretical models forward to clinical algorithm

O.O. Kolesnik¹, A.I. Rybin²

¹National Cancer Institute, Kyiv
²Odessa National Medical University

Summary. The study was aimed to develop the algorithm for predicting platinum resistance in patients with ovarian cancer. It has been shown that as parameters for the prediction of platinum resistance could be used the genetic burden (the presence of the mutant alleles of the *BRCA1* 5832insC and *BRCA2* 6174delAG polymorphisms in the hetero- and homozygous variants, microsatellite instability), the high activity of cyclins D and E, the increase in the level of catecholamines, the high level of NO expression, the level of hyperuricemia, the activity of expression of receptors for epidermal growth factor, and the activity of CAS 20q13. The developed algorithm for calculating the probability of platinum resistance, substantiates the expediency of using a medicamentous correction of existing dysregulation disorders.

Key words: ovarian cancer, platinum resistance, prognosis.