

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.43  
УДК 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

## АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В ПАЦІЄНТОК НА РАК ТІЛА МАТКИ

І.Б. Дяків<sup>1,2</sup>, А.С. Крижанівська<sup>1,2</sup>, І.В. Витриховська<sup>1</sup>, О.П. Закала<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup>КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр” ІФОР

ORCID ID: 0000-0002-3173-7529, e-mail: idiakiv@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0005-3001-5419, e-mail: vyshynska\_ir@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0009-7073-4433, e-mail: oksanazk07@ukr.net

**Резюме.** Рак тіла матки (РТМ) посідає перше місце в структурі онкогінекологічних захворювань. У 2023 році лідерами РТМ були Америка та Західна Європа – 67,4 та 23,1 на 100 тис. жінок відповідно. За підрахунками, в кожній 36-ї жінки буде діагностовано РТМ упродовж життя. Приріст вказаної недуги щороку росте. РТМ – хвороба урбанізації. Окрім того, найчастішими супутніми захворюваннями постають ендокринологічні патології. До них належать цукровий діабет II типу (ЦД II типу), вузловий зоб і метаболічний синдром. На сьогодні еволюція в лікуванні РТМ полягає в сегментації хворих відповідно до гістології, молекулярного та рецепторного статусу пухлини. Так, пухлини з позитивними рецепторами до естрогену та прогестерону є менш агресивними та більш сприятливими для лікування. Ретроспективно проведено дослідження 171 пацієнтки, хворих на РТМ, I-IVB стадії, які отримали комплексне лікування в Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради протягом 2023 року. Переважали хворі з ожирінням, трьома й більше вагітностями в анамнезі. Окремо виділено репрезентативну вибірку жінок, котрим проводили імуногістохімічне дослідження на визначення рецепторів до естрогену та прогестерону, а також мікросателітну нестабільність задля оцінки факторів ризику для кожного молекулярного типу. У результаті проведеного аналізу встановлено, що основну частку пацієнток склали жінки менопаузального віку, вік яких у середньому склав 61,7 років. Основним коморбідним станом був метаболічний синдром, окрім того траплялися й інші ендокринологічні патології, такі як: вузловий зоб і ЦД II типу. Найчастіше вперше виявленою стадією постала IA-IB. Помірно диференційовані пухлини найчастіше наявні в хворих. Недостатнє вивчення зв'язку ендокринологічних захворювань і РТМ дозволяє продовжувати вивчення вищевказаної тематики. До жінок групи високого ризику слід враховувати високу онконастороженість. З цієї метою варто проводити щорічний ендокринологічний і онкогінекологічний скринінги.

**Ключові слова:** рак тіла матки, фактори ризику, метаболічний синдром, цукровий діабет, хіміотерапія, хірургічне лікування, променева терапія, рецептори естрогену, рецептори прогестерону, мікросателітно стабільні/нестабільні пухлини, p53, спадковість.

**Вступ.** Рак тіла матки (РТМ) посідає перше місце в структурі онкогінекологічних захворювань. Із кожним роком впадає у вічі приріст захворюваності РТМ на 3,1 % [1]. Дослідження вчених-клініцистів прогнозують, що до 2030 року РТМ перевищить колоректальний рак, що зробить вищевгадану недугу третьою за поширеністю та четвертою основною причиною смертності від раку серед жінок [2]. У 2023 році лідерами РТМ були Америка та Західна Європа – 67,4 та 23,1 на 100 тисяч жінок відповідно [3]. Це захворювання становить 7% від усіх нових випадків раку в жінок. За підрахунками, в кожній 36-ї особи жіночої статі впродовж життя буде діагностовано рак ендометрія. Згідно з даними національного канцер-реєстру такий показник в Україні становив 34,2 на 100 тис. жінок. Захворюваність пацієнток білої раси значно вища (26 на 100 тис. жінок), ніж у негроїдної раси (24,4 на 100 тис. жінок) [4]. Незважаючи на такі показники, 5-річна виживаність у жінок негроїдної раси нижча (66% проти 88%). Загальна 5-річна виживаність пацієнток на РТМ IA-II стадії становить 95%, III-IIIС2 – 69%, IV-IVB – 16% (ACS) [1, 3, 4].

РТМ – це хвороба урбанізації. Стандартизований показник захворюваності в економічно

розвинутих країнах складає 15,5. Крім того, РТМ вважають гормонозалежною недугою [3]. Цукровий діабет II типу (ЦД II типу) є встановленим фактором ризику розвитку ендометріальної карциноми (ЕА), а також підвищує рівень смертності в пацієнток на 97%, хворих на РТМ. У жінок, хворих на ЦД II типу, ризик розвитку раку ендометрія підвищується на 62%, незалежно від ожиріння). Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія сприяють ендометріальному канцерогенезу завдяки проліферативному та антиапоптозному ефекту інсуліну й інсулоподібному факторові росту. Власне, відповідно до епідемії ожиріння захворюваність на рак ендометрія зростає щороку. Крім того, гіпотиреоз також не є рідкісним супутнім захворюванням при РТМ. Останні дослідження стосовно останнього захворювання (гіпотиреозу) як фактору ризику РТМ припускають: саме через тісний зв'язок із метаболічним синдромом, синдромом полікістозу яєчників і безпліддя відбувається ендометріальний канцерогенез. Однак прямий вплив гіпотиреозу на клітини ендометрію ще не вивчено [5, 6, 7, 8].

Для встановлення точного діагнозу й ефективного комплексного лікування РТМ стадіюється за системою Міжнародної федерації акушерства та

гінекології (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Вчені зауважили, що, незважаючи на ідентичність стадій РТМ, ефект лікування, кількість рецидивів і п'ятирічна виживаність у кожної з пацієнок були різними. На сьогодні еволюція в лікуванні РТМ полягає в сегментації хворих відповідно до гістології, молекулярного та рецепторного статусу пухлини. Тож оновлена версія FIGO 2023 стадіювання охоплює різні гістологічні типи, моделі пухлин та молекулярну класифікацію, в які входять такі компоненти: POLE-mut, гіпермутація мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцит репарації невідповідності (MMRd), низький рівень зміни соматичної кількості копій (CNL) або неспецифічний молекулярний профіль (NSMP), а також високе число соматичних копій (CNH) чи аномальне число p53 (p53abn). Крім цього, важливу прогностичну значущість має визначення рецепторного статусу пухлини до естрогену та прогестерону. Цей комплекс досліджень дозволяє скласти прогностичний потенціал пухлини. РТМ – мультифакторне й поліетіологічне захворювання, яке найчастіше виникає в жінок, що зумовлює актуальність цієї проблеми та необхідність створення найінформативніших методів діагностики й лікування [1, 9].

**Мета роботи.** Визначення молекулярного та рецепторного статусу пухлин у хворих на РТМ для оцінки факторів ризику, ефективності лікування та подальшого прогнозу.

**Матеріали і методи.** Ретроспективно проведено дослідження 171 пацієнтки на РТМ I-IV стадії, яка отримала комплексне лікування в Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради у 2023 році. Вік пацієнок становив від 34 до 82 років, у середньому –  $61,7 \pm 0,91$  роки. Проведено аналіз вікової структури пацієнок, гінекологічного й онкологічного анамнезу, наявності коморбідних захворювань. Зокрема, до уваги брали тактику лікування, типи хірургічних втручань, післяопераційні ускладнення та подальше лікування. Також проведено аналіз стадій, які вперше були діагностовані в пацієнок відповідно до гістологічного типу. Власне, створено й проаналізовано репрезентативну вибірку жінок, яким проводили іммуногістохімічне дослідження на визначення рецепторного статусу пухлини, мікросателітну нестабільність, експресію her2neu, ki67 та p53. Дані задля оцінки факторів ризику для кожної з груп вибірки опрацьовували за допомогою Т-критерію Стьюдента. Статистичний аналіз зроблено за допомогою «Microsoft Excel».

**Результати та їх обговорення.** За відомостями вікової структури переважають пацієнтки до 60 років – 72 (42%) випадки, 61-69 років – 65 (38%) хворих, 70 і більше років – 36 (21%) пацієнтів. Дані віку пацієнок представлені на рис. 1.

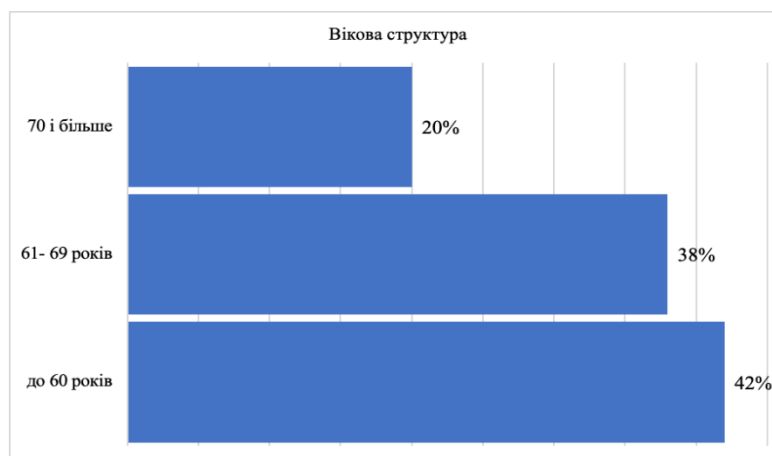


Рис. 1. Вікова структура хворих.

У 159 (92,4%) пацієнок виявлено менопаузу, а 12 (7,6%) хворих були репродуктивного віку. Пацієнтів на РТМ з I стадією діагностовано 131 (76%) випадків, II стадією – 12 (7%) хворих, IIIA-IIIС2 стадією – 19 (11%) пацієнок, а з IV-IVB стадією – 10 (6%) випадків (рис. 2). За ступенем диференціювання пухлини високодиференційовані пухлини G1 склали 16,9%, n=29, помірно диференційовані G2 – 54,3%, n=93, низькодиференційовані G3 – 8,18%, n=14, серозна аденокарцинома – 10,5%, n=18, світлоклітинна аденокарцинома – 4,7%, n=8, інші – 5,26%, n=9 (рис. 3).

Обтяжений онкоанамнез діагностовано в 44 (25,7%) пацієнок. Супутні ендокринологічні захворювання мають 117 хворих (66%), з них метаболічний синдром – 101 (86,3%), ЦД II типу – 5 (4,7%), вузловий зоб – 11 (10%) (рис. 4).

Основну частку інших супутніх захворювань склали серцево-судинні патології, n=22 (12,8%). Первинне безпліддя та I вагітність – однакову частку, 8,7% (n=15), 2 вагітності – 28,3% (n=48), 3 і більше – 54,3% (n=93%) (рис. 5). 25,7% (n=44) пацієнок мали обтяжений онкологічний анамнез.

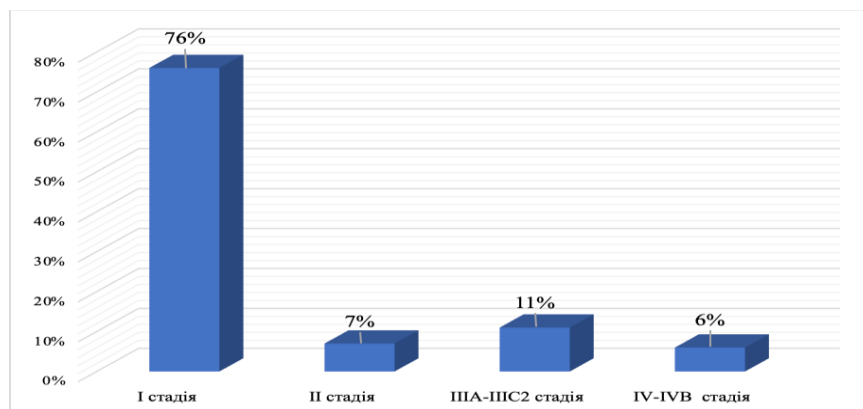


Рис. 2. Розподіл хворих за стадіями.

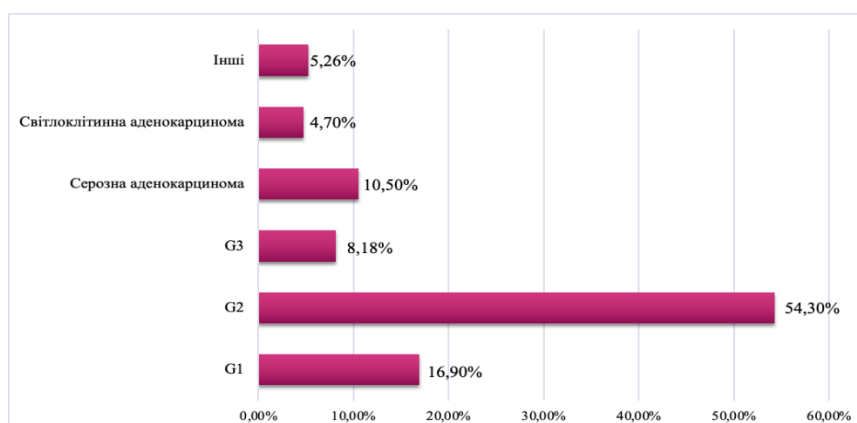


Рис. 3. Розподіл хворих за гістологічними типами пухлини.

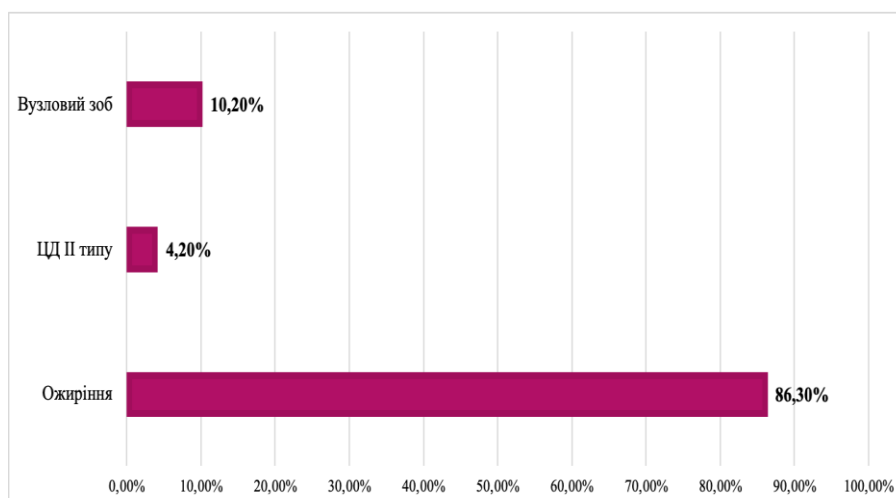


Рис. 4. Структура ендокринологічних захворювань, які складають 66% від усіх хворих.

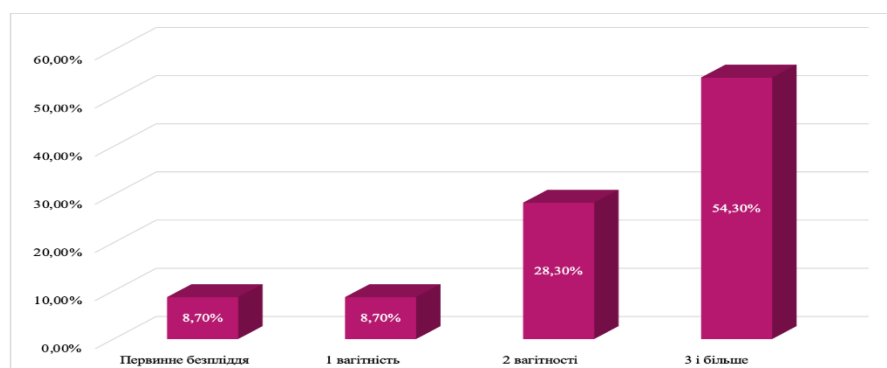
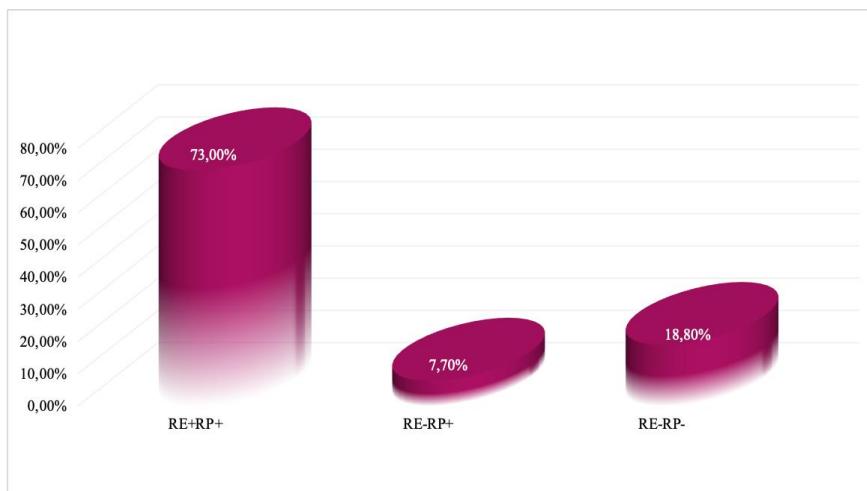


Рис. 5. Розподіл хворих за кількістю вагітностей.

У 90 (52,6 %) пацієток проведено визначення імунгістохімічного та молекулярного статусу пухлини. Таким чином, створено три групи хворих: перша група – пацієтки, в яких пухлина мала позитивні рецептори естрогену й прогестерону, n=66 (73,0%),

(RE+RP+); друга група – позитивні рецептори прогестерону та негативні естрогену, n=7 (7,7%), (RE-RP+); третя група – негативні рецептори естрогену і прогестерону, n=17 (18,8%), (RE-RP-) (рис. 6).



**Рис. 6.** Репрезентативна вибірка пацієток, яким проводили імунгістохімію післяопераційного матеріалу на визначення рецепторів естрогену та прогестерону.

У 70 (40,9 %) пацієток при молекулярному дослідженні пухлина була мікросателітно-стабільною, а в 20 (11,7 %) мікросателітно-нестабільною. Статистично значущим (p-value=0,025659) в групі RE-RP- були низькодиференційовані пухлини G3 та помірно-диференційовані G2, які переважали у вказаній групі (рис. 7).

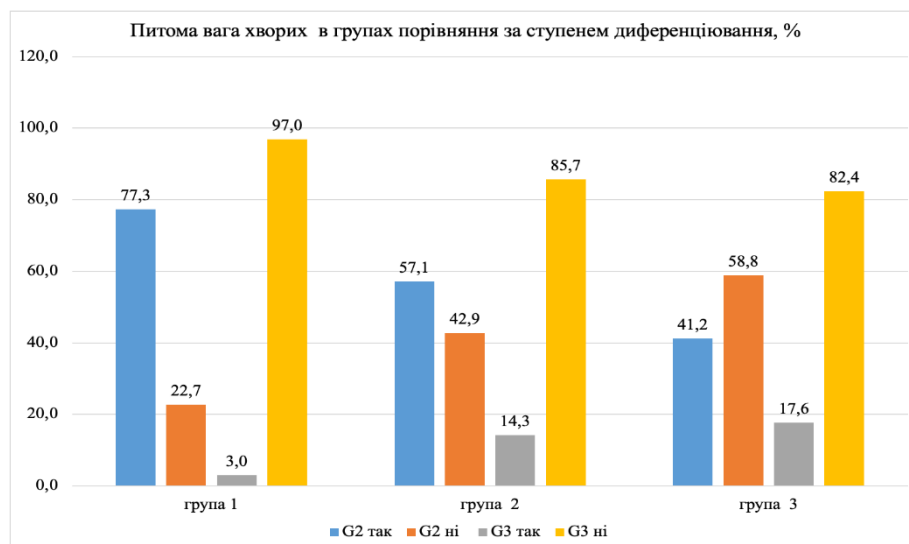
раку, IVB стадія, p-value=0,000587 і мікросателітна нестабільність, p-value=0,013536. Обтяжений онкоанамнез мав більшу питому вагу в RE+RP+ групі (p-value=0,032348) рис. 8.

Другій групі (RE-RP-) також характерна вища частота вперше діагнованих запущених випадків раку, IVB стадія, p-value=0,000587 і мікросателітна нестабільність, p-value=0,013536.

Метаболічний синдром як супутнє ендокринологічне захворювання присутній у всіх трьох групах. RE+RP+ – 90,9%, n=60, RE-RP+ – 85,7%, n=6, RE-RP- – 52,9%, n=9 (рис. 9).

Другій групі (RE-RP-) також характерна вища частота вперше діагнованих запущених випадків

Усім хворим на РТМ проведено хірургічне лікування, об'єм якого обрано згідно з поширенням пухлинного процесу. Таб. 1.



**Рис. 7.** Питома вага хворих за ступенем диференціювання пухлини.

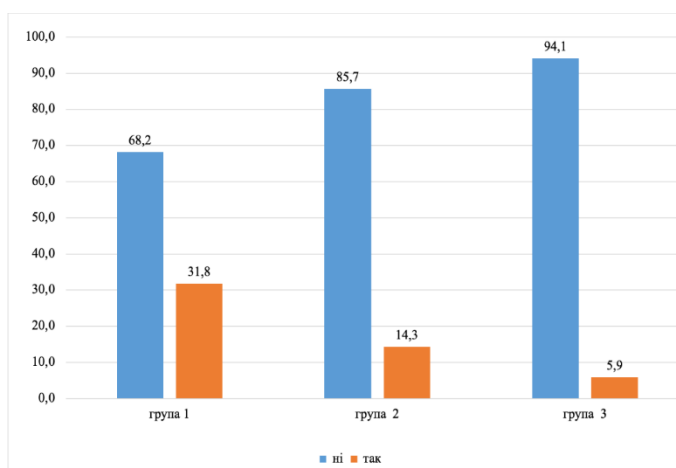


Рис. 8. Питома вага позитивного показника в онкоанамнезі.

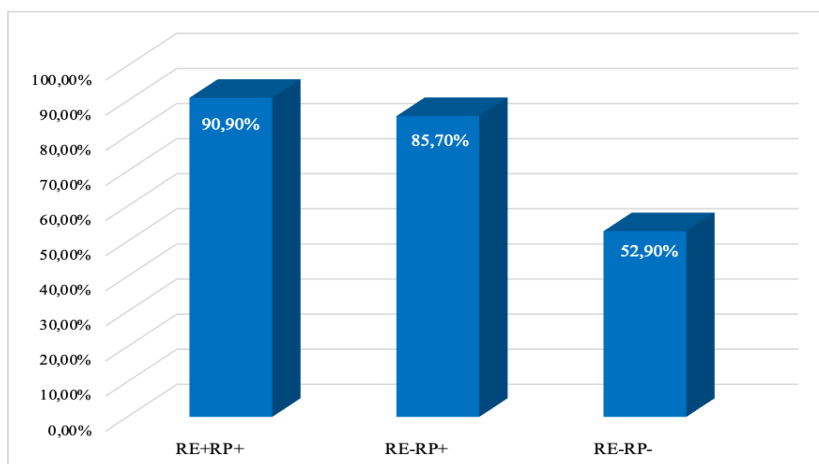


Рис. 9. Групи порівняння за наявністю метаболічного синдрому в анамнезі.

Таблиця 1

Об'єм хірургічних втручання, проведених за 2023 рік у хворих на РТМ

| Об'єм втручання                    | n  | %      |
|------------------------------------|----|--------|
| Роздільне діагностичне вишкрібання | 6  | 3,50%  |
| Пангістеректомія I типу            | 93 | 54,30% |
| Пангістеректомія II типу           | 69 | 40,30% |
| Пангістеректомія III типу          | 3  | 1,75%  |

Ад'ювантне лікування проводили пацієнткам згідно зі стадіями післяопераційної гістології та результатів імуногістохімічного дослідження.

**Висновки.** У результаті проведеного дослідження встановлено: основну частку пацієнок склали жінки менопаузального віку, вік яких у середньому становив 61,7 років. Основним коморбідним станом був метаболічний синдром, окрім того наявні й інші ендокринологічні патології, такі як: вузловий зоб і ЦД II типу. Найчастіше вперше виявленою стадією була IA-IV. Вищевказані дані є однією з причини того, що РТМ є сприятливим у лікуванні захворювання через ранні симптоми. Помірно диференційовані пухлини G2 найчастіше трапляються серед хворих. Більшість пацієнок у гінекологічному анамнезі мали 3 і більше вагітностей, тож це дозволяє припустити, що велика кількість пологів постає одним із факторів ризику виникнення РТМ. Перша група репрезентативної вибірки RE+RP+ має найбільш численну питому вагу. Для

першої RE+RP+ та другої груп RE-RP+ основними супутніми захворюваннями є метаболічний синдром. Цим групам притаманна поширеність ендометріальної аденокарциноми, а також вискодиференційовані та помірнодиференційовані пухлини. Це дозволяє зробити висновки, що основним фактором ризику названого гістологічного типу залишається ожиріння, дисгормональні зміни та малорухомий спосіб життя. Проте позитивний рецепторний статус пухлини найсприятливіший у лікуванні (гормоно-, променева ад'ювантна терапія). Третя група RE-RP- характеризується виникненням більш агресивних гістологічних типів пухлин, які мають швидкий ріст, тому в цій групі III-IV стадії мали найвищу питому вагу на порівняння іншим рецептор-позитивним групам. Ад'ювантна хімотерапія або променева терапія з потенціуванням цисплатину – терапія вибору при рецептор-негативних пухлинах. Недостатнє вивчення зв'язку ендокринологічних захворювань і РТМ дозволяє продовжувати

вивчення вищевказаної тематики. Щодо жінок групи високого ризику слід застосовувати високу онконастороженість. Із цією метою варто проводити щорічний ендокринологічний і онкогінекологічний скринінги.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою досліджень надалі – розвиток скринінгових програм передракових захворювань тіла матки та виявлення РТМ на преінвазивній стадії.

### References.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.* 2022 Sep. 68(6):394-424. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Zheng, W. Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. *Cancers* 2023, 15, 4101. https://doi.org/10.3390/cancers15164101.
3. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2023. Vol. VII.
4. American Cancer Society's. Cancer Facts & Figures 2022 and Cancer Facts & Figures. 2022. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html.
4. Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Ye, Ryzhov A, Soumkina O, Koutsenko L. Cancer in Ukraine: incidence, mortality, activities of the oncological service. 2023 May. #24. www.ncru. inf.ua/publications/.
5. Wang Y, Zhou R, Wang J. Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. *Aging Dis.* 2019 Feb 1;10(1):190-196. doi: 10.14336/AD. 2018.0224. PMID: 30705778; PMCID: PMC6345335.
6. Njoku K, Agnew HJ, Crosbie EJ. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Endometrial Cancer Survival: A Prospective Database Analysis. *Front Oncol.* 2022 May 5;12:899262. doi: 10.3389/fonc.2022.899262. PMID: 35600348; PMCID: PMC9117616.
7. Garcí a-Jimeñez C, Gutie rrez-Salmero n M, Chocarro-Calvo A et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer.* 2016 Mar 29;114(7):716-22.
8. IB Dyakiv, AY Kryzhanivska, SS Davydyuk, OV Tymoshchuk Endokrynolohichni zachvoryuvannja u chvorych na rak endometriyu. *Art of Medicine.* 2023, 4 (28), c. 34-40.
9. Dyakiv I, Kryzhanivska A, Ryzhuk V, Sokolovska M, Vivcharenko Yu. Vybír adjuvantnoho likuvannja raku endometrija IIIA-C stadij. *Klinichna onkologija.* 2023 May. T.13, No1 (49), c.1-4.

UDC 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

### ANALYSIS OF RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

I. B. Dyakiv, A. E. Kryzhanivska, I. V. Vytrychovska, O. P. Zakala

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

*KNP "Precarpathian Clinical Oncology Center" IFOR  
ORCID ID: 0000-0002-3173-7529,  
e-mail: idiakiv@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,  
e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0009-0005-3001-5419,  
e-mail: vyshynska\_ir@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0009-0009-7073-4433,  
e-mail: oksanazk07@ukr.net*

**Abstract.** Endometrial cancer (EC) occupies the first place in the structure of oncogynecological diseases. In 2023, the leaders of EC were America and Western Europe — 67.4 and 23.1 per 100,000 women, respectively. It is estimated that one in 36 women will be diagnosed with EC during her lifetime. The growth of this disease is growing every year. EC is a disease of urbanization. The scientists drew attention to the fact that despite the identity of the EC stages, the effect of treatment, the number of relapses and five-year survival in each of the patients were different. To date, the evolution in the treatment of EC consists in the segmentation of patients according to the histology, molecular and receptor status of the tumor. Therefore, the updated version of FIGO 2023 staging includes different histological types, tumor patterns and molecular classification, which includes the following components: POLE-mut, microsatellite instability hypermutation (MSI-H) or mismatch repair deficiency (MMRd), low somatic number change copy number (CNL) or nonspecific molecular profile (NSMP), as well as high somatic copy number (CNH) or abnormal p53 number (p53abn). In addition, determination of the receptor status of the tumor to estrogen and progesterone has an important prognostic value. This set of studies allows us to draw up the prognostic potential of the tumor. EC is a multifactorial and polyetiologic disease that occurs most often in women, which determines the relevance of this problem and the need to create the most informative methods of diagnosis and treatment. In addition, the most frequent accompanying diseases are endocrinological pathologies. These include type II diabetes (type II diabetes), nodular goiter, and metabolic syndrome. To date, the evolution in the treatment of EC consists in the segmentation of patients according to the histology, molecular and receptor status of the tumor. Tumors with positive receptors for estrogen and progesterone are less aggressive and more favorable for treatment. A retrospective study was conducted of 171 patients with EC, stages I-IVB, who received comprehensive treatment at the Carpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council during 2023. Patients with obesity, three or more pregnancies in the anamnesis prevailed. A representative sample of women who underwent an immunohistochemical study to determine estrogen and progesterone receptors, as well as microsatellite instability to assess risk factors for each molecular type, was selected separately. As a result of the conducted research, it was established that the majority of patients were women of menopausal age, the average age of women was 61.7 years. The main comorbid condition was metabolic syndrome, in addition, other endocrinological pathologies such as nodular goiter and type II diabetes were also found. Most often, the first detected stage was IA-IV. Moderately differentiated tumors are most common among patients. Insufficient

study of the connection between endocrinological diseases and EC allows to continue studying this topic. These groups are characterized by the prevalence of endometrial adenocarcinoma, as well as highly differentiated and moderately differentiated tumors. Women of the high-risk group should be highly oncologically aware. For this

purpose, annual endocrinological and oncogynecological screening should be carried out.

**Keywords:** endometrial cancer, risk factors, metabolic syndrome, diabetes, chemotherapy, surgery, radiation therapy, estrogen receptors, progesterone receptors, microsatellite stable/unstable tumors, p53, heredity.

Стаття надійшла в редакцію 10.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.