

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Коваленко Н.В.<sup>1</sup>, Вереникина Е.В.<sup>2</sup>, Максимов А.Ю.<sup>2</sup>, Гладких О.Н.<sup>3</sup>, Демидова А.А.<sup>2</sup>, Домашенко Е.В.<sup>3</sup>

### ПРОГНОЗ РАННИХ РЕЦИДИВОВ РАКА ТЕЛА МАТКИ НА ОСНОВЕ МОНИТОРИНГА СЫВОРОТОЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ, 344019, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», 344002, г. Ростов-на-Дону, Россия

Целью работы являлась оптимизация прогноза ранних рецидивов рака тела матки путем поиска информативных лабораторных биомаркеров. В исследование включены 343 пациентки с эндометриальной аденокарциномой I-IV стадий по FIGO в возрасте от 53 до 76 лет. У пациенток до хирургического вмешательства, а также через 3 и 6 месяцев после окончания первичного лечения в сыворотке крови методом иммуноферментного и электрохемилюминесцентного иммуноанализа определяли концентрацию онкологических маркеров СА-125, HE4, DJ-1, DKK-1. Анализировали прогностическую информативность мониторинга маркеров для оценки риска развития ранних рецидивов онкологического заболевания в течение двух лет после операции. У больных раком тела матки со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли в сыворотке крови сопряжено изменение концентрации DJ-1. При инвазии миометрия более 50% повышались сывороточные уровни трех маркеров – СА-125, HE4 и DJ-1. В зависимости от риска рецидива болезни, оценка которого определена по интраоперационным и гистологическим характеристикам, выявлено различие содержания в крови маркеров HE4 и DJ-1. Установлено, что риск раннего рецидивирования рака тела матки повышался ( $p < 0,05$ ) при превышении концентрации СА-125 уровня 29,3 МЕ/мл, HE4 выше 79,3 пмоль/л, DJ-1 выше 90,0 нг/мл и DKK-1 выше 47,3 пг/мл через 6 месяцев после окончания первичного лечения. Наибольшая прогностическая информативность выявлена для мониторинга DJ-1 и HE4 в сыворотке крови, что указывает на перспективность их использования при непрерывном контроле за течением онкологического заболевания.

**Ключевые слова:** рак тела матки; сыворотка крови; онкологические маркеры; мониторинг; рецидив.

**Для цитирования:** Коваленко Н.В., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю., Гладких О.Н., Демидова А.А., Домашенко Е.В. Прогноз ранних рецидивов рака тела матки на основе мониторинга сывороточных биологических маркеров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (4): 197-203. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-197-203>

**Для корреспонденции:** Демидова Александра Александровна, канд. мед. наук, доц., докторант; e-mail: [alald@inbox.ru](mailto:alald@inbox.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.12.2021

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 17.04.2022

Kovalenko N.V.<sup>1</sup>, Verenikina E.V.<sup>2</sup>, Maksimov A.Yu.<sup>2</sup>, Gladkikh O.N.<sup>3</sup>, Demidova A.A.<sup>2</sup>, Domashenko E.V.<sup>3</sup>

### PREDICTION OF EARLY RECURRENCES OF UTERINE BODY CANCER BASED ON MONITORING OF SERUM BIOLOGICAL MARKERS

<sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, 400138, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>«National Medical Research Center of Oncology» of Ministry of Health of the Russian Federation, 344019, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup>Regional Consultative and Diagnostic Center, 344002, Rostov-on-Don, Russia

The aim of this work was to optimize the prognosis of early recurrences of uterine cancer by searching for informative laboratory biomarkers. The study included 343 patients with I-IV stages FIGO endometrial adenocarcinoma the ages of 53 and 76 years. In patients before surgery, as well as 3 and 6 months after the end of primary treatment, the concentration of oncological markers CA-125, HE4, DJ-1, DKK-1 was determined in blood serum by ELISA and electrochemiluminescence immunoassay. We analyzed the predictive informativeness of monitoring markers to assess the risk of early recurrences of cancer within two years after surgery. In patients with uterine cancer with the stage of the disease and the degree of tumor differentiation in the blood serum, the concentration of DJ-1 is changed. With myometrial invasion of more than 50%, increased serum levels of three markers — CA-125, HE4, and DJ-1. Depending on the risk of disease recurrence, the assessment of which was determined by intraoperative and histological characteristics, a difference was revealed in the content of HE4 and DJ-1 markers in the blood. It was found that the risk of early recurrence of uterine cancer increased ( $p < 0,05$ ) when the concentration of CA-125 exceeded the level of 29,3 U/ml, HE4 was above 79,3 pmol/l, DJ-1 was above 90,0 ng/ml and DKK-1 above 47,3 pg/ml 6 months after the end of primary treatment. The highest predictive information value was found for monitoring DJ-1 and HE4 in blood serum, which indicates that they are promising for use in continuous monitoring of the course of cancer.

**Key words:** cancer of the body of the uterus; blood serum; oncological markers; monitoring; relapse.

**For citation:** Kovalenko N.V., Verenikina E.V., Maksimov A.Yu., Gladkikh O.N., Demidova A.A., Domashenko E.V. Prediction of early recurrences of uterine body cancer based on monitoring of serum biological markers. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (4): 197-203 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-197-203

**For correspondence:** Demidova A.A., candidate of Medical Sciences, doctoral student; e-mail: alald@inbox.ru

**Information about authors:**

Kovalenko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6375-9039>;  
Verenikina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7609-0626>;  
Maksimov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>;  
Gladkikh O.N., <https://orcid.org/0000-0002-3613-222X>;  
Demidova A.A., <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>;  
Domashenko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3847-6875>.

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 20.12.2021

Accepted 25.01.2022

Published 17.04.2022

**Введение.** Прогноз онкологического заболевания любой локализации строится с учетом стадии, степени дифференцировки опухоли, типа гистологического строения, глубины инвазии и поражения регионарных лимфатических узлов [1]. При стандартизации всех значимых факторов для контроля прогрессирования онкологического заболевания клиницисты нуждаются в экспресс-методах неинвазивного мониторинга биологических маркеров. Оценка сывороточных биомаркеров в динамике помогает определить индивидуальный риск неблагоприятного исхода заболевания и эффективность лечения. При этом, определение биомаркеров в крови можно реализовать многократно ввиду доступности и безопасности для пациента, легкости и быстроты исполнения [2].

Индикатором успешности лечения рака тела матки является отсутствие ранних рецидивов заболевания. Между тем, частота развития рецидивов после лечения при раке тела матки высокая и достигает при I стадии 15,9%, II стадии – 30,1%, III-IV стадиях – 40% [3]. На большом количестве пациенток ( $n=1322$ ) с диагнозом рака тела матки выявлено, что в первые пять лет после операции регионарные и отдаленные метастазы встречались в 59,5%, локорегионарные рецидивы в 21,5%, продолженный рост в 10,7% [4]. При наличии локорегионарных рецидивов 5-летняя выживаемость резко снижалась и составляла 34% [4].

После окончания первичного лечения рака тела матки каждые три месяца в первые два года в алгоритм наблюдения входят гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, цитология соскобов со слизистой влагалища, определение концентрации опухолевого антигена СА-125 в крови [5]. Особое внимание уделяется больным, у которых исходно уровень СА-125 повышен [6]. В последнее время для ранней диагностики рака тела матки рекомендовано определение содержания в крови маркера HE4 (Human epididymis protein 4) [7]. В качестве перспективных, но не изученных по эффективности маркеров, можно назвать протеин DKK-1 (Dickkopf-1) как растворимый ингибитор сигнального пути Wnt, белок DJ-1 семейства пептидазы C56 (белковая дегликаза) [8,9]. Прогностическая значимость динамического определения в крови биомаркеров HE4, DKK-1, DJ-1 у больных раком тела матки окончательно не изучена. Между тем, их определение может расширить информативность мониторинга СА-125 у пациенток с раком тела матки для своевременного выявления

высокого риска и развития рецидивов злокачественного заболевания, своевременного индивидуального изменения активности и спектра лечения, достижения благоприятных исходов болезни.

Целью исследования явилась оптимизация прогноза ранних рецидивов рака тела матки путем поиска информативных лабораторных биомаркеров.

**Материал и методы.** Обследованы 343 пациентки с эндометриальной аденокарциномой в возрасте от 53 до 76 лет (средний возраст  $63,7 \pm 2,1$  лет). Стадии рака тела матки определяли по итогам ревизии органов во время операции и результатам гистологического исследования операционных образцов тканей по классификации FIGO [10]. I стадия выявлена у 94 (27,4%), II – у 134 (39,1%), III – у 75 (21,8%), IV – у 40 (11,7%) пациенток. Критериями включения в исследование явились: подтвержденный гистологически диагноз эндометриальной аденокарциномы (C54 по МКБ10); отсутствие до операции специализированного противоопухолевого лечения, двухлетнее наблюдение за пациентками после окончания первичного лечения. Критерии исключения: декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний – сердечная недостаточность, почечная недостаточность, онкологические заболевания иной локализации, генетическая предрасположенность к онкологическим заболеваниям (носители гена *BRCA1-2*, *APC*), гормональное лечение перед гистерэктомией, нейродегенеративные заболевания, несоответствие степени и/или гистологического типа между биопсией эндометрия и исследованием операционных образцов. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Всем пациенткам выполняли экстирпацию матки с придатками. Тазовая и поясничная лимфодиссекция, оментэктомия выполнялись по показаниям.

Образцы крови собирали за сутки перед операцией, а затем двукратно каждые 3 мес после окончания первичного лечения. Венепункцию осуществляли из локтевой вены через 12 ч после приема пищи, кровь помещали в пробирки с сывороткой S-Monovette® Serum Gel (Sarstedt). Свертывание крови происходило при комнатной температуре, образцы центрифугировали при 3000 g в течение 10 минут. Далее из сыворотки от каждого больного на всех этапах сбора материала отбирали

три аликвоты по 300 мкл и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до лабораторного этапа. Каждый образец крови размораживали однократно.

Определение концентрации DJ-1 и DKK1 осуществляли с помощью иммуноферментного анализа с помощью специфических тест-систем CircuLex Human DJ-1 / PARK7 ELISA Kit (CycLex Co., Ltd. Япония) и Human Dkk-1 Quantikine ELISA Kit (Biotechne, R & D Systems, США) на аппарате iMARK (Bio-Rad Laboratories, США). Уровни СА-125 и HE4 в сыворотке измеряли с применением электрохемилюминесцентного иммуноанализа на аппаратах UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, США) и Roche Cobas e411 (Roche Group Ltd, Швейцария), соответственно. Для измерения СА-125 использовали диагностический набор ARCHITECT Ca125 II (CN 2K45-24, Abbott), а при определении HE4 – тест-систему ARCHITECT HE4 (CN 2P51-25, Abbott).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft, США). Уровни маркеров между группами сравнивали с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. В динамике средние величины показателей сравнивали с помощью критерия Уилкоксона. Для выявления статистических различий между группами  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Для определения дифференциально разделительного уровня концентрации маркеров использовали метод ROC-анализа. Площадь под ROC кривой (AUC) детализировали для определения диагностической специфичности (ДС) и чувствительности (ДЧ), предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР) теста.

**Результаты.** Общая характеристика больных клинической группы представлена в табл. 1.

На момент постановки диагноза рака тела матки больные преимущественно находились в постменопаузе (87,8%). У 245 (71,4%) пациенток было диагностировано ожирение I–III степени (индекс массы тела  $31,4 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>). Стадию заболевания определяли после гистологического исследования операционных образцов ткани. Чаще других встречалась II стадия рака тела матки (39,1%). По результатам гистологического исследования у всех больных верифицирован диагноз эндометриальной аденокарциномы. В большинстве наблюдений (70,3%) отмечена умеренная степень дифференцировки опухолевых клеток. Хирургическое лечение получали все пациентки в объеме, соответствующем стадии заболевания. Лучевую (79,3%) и химиотерапию (51,9%) проходили адьювантно после операции. В течение двух лет после окончания первичного лечения локорегионарные рецидивы имели место у 64 (18,7%), а отдаленные рецидивы у 11 (3,2%) больных.

До операции в клинической группе в сыворотке крови средняя величина концентрации СА-125 составила  $38,7 \pm 2,4$  МЕ/мл, HE4 –  $81,3 \pm 4,1$  пмоль/л, DJ-1 –  $51,4 \pm 3,9$  нг/мл, DKK-1 –  $40,5 \pm 2,6$  пг/мл. Исходная величина биомаркеров в крови зависела от стадии, степени дифференцировки опухоли, инвазии миометрия и риска рецидивов (табл. 2).

Из изучаемых биомаркеров статистически значимое повышение концентрации при поздних III–IV стадиях относительно ранних I–II стадий заболевания установлено только для фермента DJ-1 ( $77,6 \pm 2,8$  нг/мл против  $33,2 \pm 1,7$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень DJ-1 в сыворотке крови повышался также при низкой дифференцировке опухолевых клеток (G3) по сравнению с более благоприятными гистологическими типами (G1–G2) ( $83,4 \pm 3,7$  нг/мл против  $39,1 \pm 2,9$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Содер-

Таблица 1

Общая характеристика больных эндометриальной аденокарциномой

Показатели	Больные эндометриальной аденокарциномой (n=343)
Возраст, годы (M±m)	63,7±2,1
Менопаузальный статус абс.(%):	
пре-/перименопауза	42 (12,2%)
постменопауза	301 (87,8%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	31,4±1,8
Стадия FIGO:	
I	94 (27,4%)
II	134 (39,1%)
III	75 (21,8%)
IV	40 (11,7%)
Степень дифференцировки:	
G1	55 (16,0%)
G2	241 (70,3%)
G3	47 (13,7%)
Инвазия миометрия:	
<50%	67 (19,5%)
≥50%	276 (80,5%)
Лечение:	
Экстирпация матки с придатками	343 (100%)
Тазовая +/- поясничная ЛД	263 (76,7%)
Лучевая терапия	272 (79,3%)
Химиотерапия	178 (51,9%)
Ранние рецидивы:	
Локорегионарные	64 (18,7%)
Дистантные	11 (3,2%)

жание СА-125, HE4 и DKK-1 в крови не коррелировало со стадией рака тела матки и степенью дифференцировки опухоли. Сывороточные уровни СА-125, HE4 и DJ-1 повышались у пациенток при инвазии миометрия более 50% ( $p<0,05$ ). Риск рецидивов рака тела матки считали высоким, если интраоперационно при ревизии и гистологическом исследовании опухолевых препаратов отмечали инвазию миометрия  $\geq 50\%$ , низкую градацию дифференцировки опухоли G3, опухолевые эмболы в лимфатических щелях, сосудистую инвазию опухоли. С исходным высоким риском рецидивов ассоциировано повышение в крови дооперационного уровня концентрации HE4 ( $80,7\pm 4,9$  пмоль/л против  $61,2\pm 3,8$  пмоль/л,  $p=0,005$ ) и DJ-1 ( $86,4\pm 4,4$  нг/мл против  $38,1\pm 3,3$  нг/мл,  $p<0,001$ ). Таким образом, от стадии, степени дифференцировки опухоли, инвазии миометрия и риска рецидивов в большей мере изменялась концентрация дегликазы DJ-1.

На рисунке отражено изменение концентрации биомаркеров в крови в течение 6 мес после окончания первичного лечения.

Динамику содержания изучаемых маркеров в крови оценивали в двух группах в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов заболевания в течение двух лет от окончания первичного лечения. Изменение концентрации белков в двух подгруппах анализировали ретроспективно. Через 3 месяца наблюдения по сравнению с дооперационным уровнем концентрация всех изучаемых биомаркеров снижалась. На этом этапе содержание СА-125, HE4 и DKK-1 в крови не отличалось в подгруппах. Через 3 месяца после окончания лечения установлено только повышение концентрации DJ-1 у больных с последующим развитием раннего рецидива заболевания ( $34,5\pm 2,1$  нг/мл против  $23,2\pm 1,7$  нг/мл,  $p=0,045$ ). Через 6 месяцев наблюдения концентрация всех четырех маркеров в подгруппе больных с рецидивом заболевания была выше, по сравнению с пациентками, у которых отмечали ремиссию (табл. 3). Таким образом, отличие между содержанием изучаемых маркеров в подгруппах в зависимости от развития рецидивов опухолевого про-

цесса формировалось в ранние сроки наблюдения только для DJ-1, а через 6 мес для всех показателей.

Методом ROC-анализа была найдена критическая разделительная точка концентрации маркеров через 6 мес после окончания первичного лечения для формирования заключения о высоком риске развития рецидива рака тела матки в течение двух лет (табл. 3).

Риск развития раннего рецидива рака тела матки повышался ( $p<0,05$ ) при превышении концентрации СА-125 уровня  $29,3$  МЕ/мл (ДЧ 76,2%, ДС 77,2%, ПЦОР 93,2%), HE4 выше  $79,3$  пмоль/л (ДЧ 83,2%, ДС 69,1%, ПЦОР 89,4%), DJ-1 выше  $90,0$  нг/мл (ДЧ 91,5%, ДС 99,1%, ПЦОР 94,7%) и DKK-1 выше  $47,3$  пг/мл (ДЧ 60,3%, ДС 79,7%, ПЦОР 80,1%) через 6 мес после окончания первичного лечения.

Таким образом, для оценки риска развития ранних рецидивов эндометриальной карциномы наибольшая прогностическая информативность выявлена для мониторинга DJ-1 и HE4 в сыворотке крови, что указывает на перспективность их использования при непрерывном контроле за течением онкологического заболевания.

**Обсуждение.** Понятие рецидива при раке тела матки объединяет различные формы распространения болезни: продолженный либо возобновленный рост, инвазия в соседние органы, локорегиональные рецидивы (поражение подвздошных лимфатических узлов, влагалища, параметрия), а также отдаленные метастазы в лимфатические узлы и органы [11]. Выделяют ранние (до 2-х лет после окончания первичного лечения) и поздние (два и более лет) сроки развития рецидивов эндометриального рака. У 77% больных рецидивы рака тела матки развиваются в течение первых двух лет наблюдения, а у 88% в первые три года после окончания первичного лечения [11]. Если поздние рецидивы сложно прогнозировать и сроки их возникновения зависят от биологических особенностей опухоли, то предикторы ранних рецидивов многочисленны и представлены различными биохимическими, генетическими, молекулярно-генетическими факторами [9]. Среди предикторов наиболее значимую информацию для прогноза предоставляют показатели,

Таблица 2

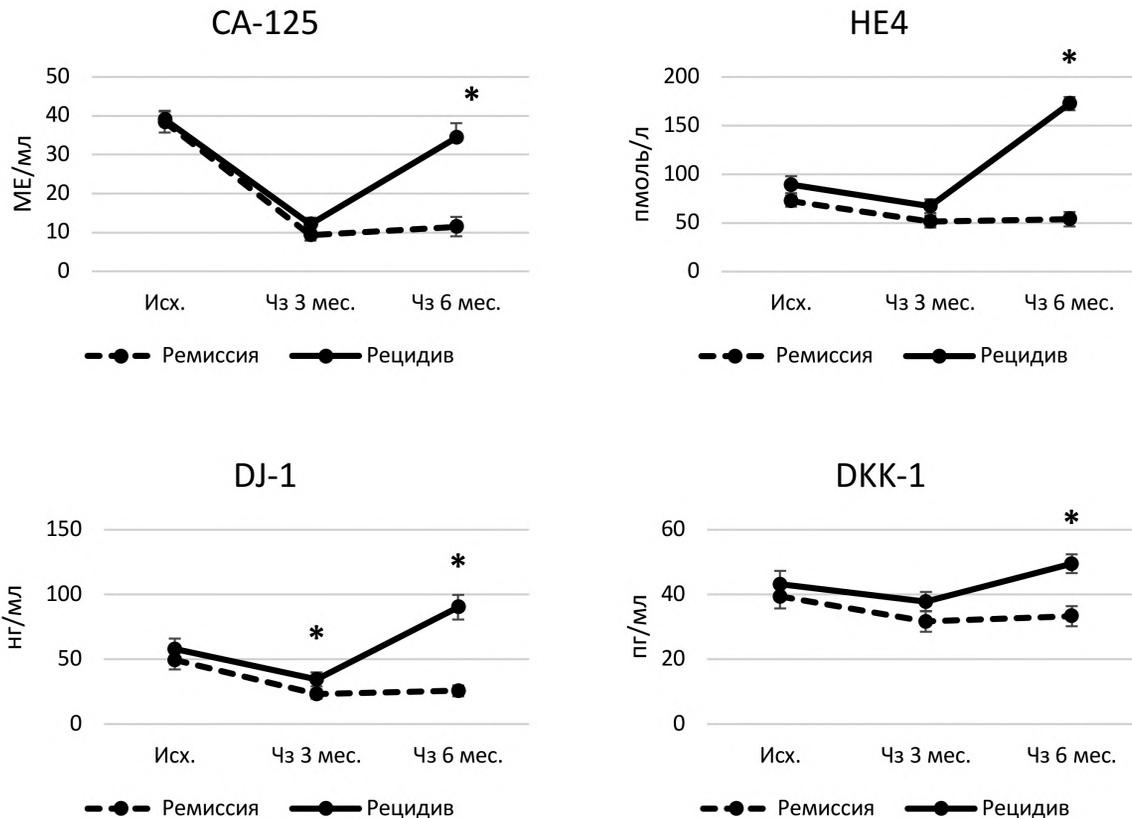
**Исходное содержание биомаркеров в крови до операции в зависимости от стадии, степени дифференцировки опухоли, инвазии миометрия и риска рецидивов**

Признак	Уровни признака	СА-125, МЕ/мл	HE4, пмоль/л	DJ-1, нг/мл	DKK-1, пг/мл
Стадия FIGO	I-II	36,8±2,9	69,3±3,5	33,2±1,7	37,4±3,1
	III-IV	39,9±2,4	77,8±3,7	77,6±2,8	41,3±3,3
	p	0,86	0,13	<0,001	0,45
Степень дифференцировки	G1-2	35,5±2,2	67,8±3,5	39,1±2,9	38,6±2,5
	G3	41,7±3,4	78,1±4,6	83,4±3,7	43,0±3,1
	p	0,24	0,09	<0,001	0,26
Инвазия миометрия	<50%	31,2±2,1	60,1±3,8	61,2±4,6	35,4±1,9
	$\geq 50\%$	41,7±2,7	136,5±5,9	91,6±6,3	40,3±2,5
	p	0,042	<0,001	<0,001	0,18
Риск рецидивов	Низкий	36,3±2,0	61,2±3,8	38,1±3,3	36,7±3,0
	Высокий	40,4±3,1	80,7±4,9	86,4±4,4	47,5±3,8
	p	0,13	0,005	<0,001	0,09

которые оценивают в динамике. В связи с этим обстоятельством, в работе была определена концентрация онкологических маркеров как до операции, так и в первые 6 мес после окончания первичного лечения.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных раком тела матки при контроле за течением болезни из лабораторных показателей определяют концентрацию СА-125 в крови. Однако, с развитием рецидива болезни связывают повышенный уровень

СА-125 в крови, установленный на предоперационном этапе [12]. С целью стратификации риска прогрессирующего течения болезни динамика содержания СА-125 в крови в первые 6 мес после операции и адъювантного лечения не оценивалась. На ранних стадиях рака тела матки диагностическая информативность маркера HE4 (Human epididymis protein 4) выше, чем у СА-125 [13]. HE4 представляет собой человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 и принадлежит



Исходные показатели концентрации биомаркеров в крови у больных эндометриальной карциномой до операции и их динамика в первые 6 мес после окончания первичного лечения в подгруппах пациенток с ремиссией и рецидивом заболевания. \* – статистически значимое отличие показателей между подгруппами при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Содержание биомаркеров в крови через 6 месяцев после окончания первичного лечения в зависимости от наличия или отсутствия ранних рецидивов заболевания

Этап	СА-125, МЕ/мл	HE4, пмоль/л	DJ-1, нг/мл	DKK-1, пг/мл
Ремиссия	11,5±0,5	53,8±3,5	25,6±1,4	33,3±2,0
Рецидив	34,4±2,0	172,6±5,7	90,2±4,5	49,5±2,4
<i>p</i>	0,0002	<0,001	<0,001	<0,001
Cut-off	29,3	79,3	90,0	47,3
ДЧ	76,2	83,2	91,5	60,3
ДС	77,2	69,1	99,1	79,7
ПЦОР	93,2	89,4	94,7	80,1
AUC, <i>p</i>	0,738, <i>p</i> =0,027	0,802 <i>p</i> =0,011	0,911 <i>p</i> =0,0001	0,710 <i>p</i> =0,047

Примечание. Cut-off – разделительная точка концентрации биомаркера в крови для оценки риска развития рецидива, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата, AUC – площадь под ROC кривой.

к семейству ингибиторов протеаз. Его прогностическое значение для определения риска рецидивов рака тела матки установлено только для низкой степени дифференцировки опухоли [7]. В последнее время в качестве маркеров при диагностике рака тела матки рассматривают DKK-1 и DJ-1 (белковая дегликаза) [9]. DJ-1 способствует пролиферации опухолевых клеток и играет важную роль в патогенезе и прогрессировании рака тела матки путем модуляции супрессора опухолей PTEN [14]. Перспективность определения DJ-1 в крови в комплексе с HE4 установлена при проведении дифференциальной диагностики эндометриальных и неэндометриальных аденокарцином, низко- и высокодифференцированного рака тела матки [15]. Белок DKK-1 отвечает за регуляцию костного метаболизма, в связи с чем научные публикации посвящены в большей мере анализу его уровней в крови при костных метастазах опухолей или остеопорозе [16]. Появились работы, где изучено влияние DKK-1 на пролиферацию и миграцию опухолевых клеток при раке толстой кишки и желудка, множественной миеломе [17,18]. При раке эндометрия на небольших по числу группах больных в крови обнаружены более высокие уровни DKK-1 по сравнению со здоровыми женщинами [19].

Оценка прогноза рецидивов у больных раком тела матки остается непростою проблемой для клиницистов. В этой связи в исследовании было изучено прогностическое значение дискретных последовательных определений концентрации СА-125, HE4, DKK-1 и DJ-1 в крови до и после окончания первичного противоопухолевого лечения. Риск развития рецидивов оценивали исходя по результатам интраоперационной ревизии и гистологическому исследованию опухолевых препаратов. С высоким риском рецидивов на начальном этапе исследования коррелировало повышение в крови концентрации HE4 и DJ-1. На следующем этапе за два года наблюдения были выявлены пациентки с рецидивами рака тела матки: 64 (18,7%) локорегионарных рецидивов и 11 (3,2%) отдаленных рецидивов. У больными с рецидивами эндометриального рака и ремиссией ретроспективно оценивали динамику изменений биомаркеров в крови. В подгруппе больных с рецидивом заболевания имело место повышение всех изучаемых маркеров к 6 месяцу наблюдения. Наибольшая прогностическая информативность выявлена для мониторинга DJ-1 и HE4. Таким образом, серийное тестирование маркеров DJ-1 и HE4 каждые 3 мес на начальном этапе наблюдения за больными раком тела матки позволит своевременно выделять группы больных с высоким риском рецидивирования для осуществления их углубленного обследования с целью проведения адекватных лечебных мероприятий.

**Заключение.** В работе показано, что у больных раком тела матки со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли в сыворотке крови сопряжено изменение концентрации DJ-1. При инвазии миометрия более 50% повышались сывороточные уровни трех маркеров – СА-125, HE4 и DJ-1. В зависимости от риска рецидива болезни, оценка которого определена по интраоперационным и гистологическим характеристикам, выявлено различие содержания в крови маркеров HE4 и DJ-1. Установлено повышение концентрации СА-125, HE4, DJ-1 и DKK-1 в сыворотке крови через 6 мес после окончания первичного лечения в подгруппе больных с ранними рецидивами заболевания, что позволя-

ет диагностировать бессимптомные ранние рецидивы, формировать прогноз относительно прогрессирования рака тела матки. Следовательно, последовательное дискретное определение концентрации СА-125, HE4, DJ-1 и DKK-1 в крови каждые три месяца эффективно для мониторинга успешности лечения рака тела матки. В работе определены критические уровни маркеров, превышение которых через 6 мес наблюдения сопровождалось повышением риска развития ранних рецидивов эндометриального рака.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4, 6-19 см. REFERENCES)

3. Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(S2): 190-203. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
5. Санджиева Л., Идрисова Л., Солопова А., Табакман Ю., Ермакова И. Рак эндометрия: актуальность вопроса и возможности реабилитации. *Врач*. 2020; 31(2): 7-12. DOI:10.29296/25877305-2020-02-02.

#### REFERENCES

1. Toboni M., Powell M. New Treatments for Recurrent Uterine Cancer. *Current Oncology Reports*. 2021; 23(12): 139. DOI:10.1007/s11912-021-01129-4.
2. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G., Nazarov P.V., Bebia V., Cabrera S. et al. In silico Approach for Validating and Unveiling New Applications for Prognostic Biomarkers of Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 9; 13(20): 5052. DOI:10.3390/cancers13205052.
3. Nechushkina V.M., Den'gina N.V., Kolomic L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G. et al. Practical recommendations for the treatment of cancer of the body of the uterus and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi*. 2018; 8(S2): 190-203. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203. (in Russian)
4. Kim T.H., Kim H.S., Kim T.J., Chang S.J., Kim D.Y., Ryu S.Y. et al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high-risk groups of endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis. *Gynecol. Oncol*. 2016 Jun; 141(3): 440-6. DOI:10.1016/j.ygyo.2016.03.031.
5. Sandzhieva L., Idrisova L., Solopova A., Tabakman Yu., Ermakova I. Endometrial cancer: the relevance of the issue and the possibility of rehabilitation. *Vrach*. 2020; 31(2): 7-12. DOI:10.29296/25877305-2020-02-02. (in Russian)
6. Quan Q., Liao Q., Yin W., Zhou S., Gong S., Mu X. Serum HE4 and CA125 combined to predict and monitor recurrence of type II endometrial carcinoma. *Sci. Rep*. 2021 Nov 4; 11(1): 21694. DOI:10.1038/s41598-021-01263-w.
7. Espiau Romera A., Cuesta Guardiola T., Benito Vielba M., De Bonrosto Torralba C., Coronado Martin P.J., Baquedano Mainar L. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2020 Jun; 149(3): 265-268. doi:10.1002/ijgo.13140.
8. Bednarikova M., Vinklerova P., Gottwaldova J., Ovesna P., Hausnerova J., Minar L. et al. The Clinical Significance of DJ1 and L1CAM Serum Level Monitoring in Patients with Endometrial Cancer. *J. Clin. Med*. 2021; 10: 2640. DOI:10.3390/jcm10122640.
9. Hutt S., Tailor A., Ellis P., Michael A., Butler-Manuel S., Chatterjee J. (2019) The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncologica*. 2019; 58(3): 342-52. DOI:10.1080/0284186X.2018.1540886.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2009; 105(2): 103-4. DOI:10.1016/j.ijgo.2009.02.012.

11. Makker V., MacKay H., Ray-Coquard I., Levine D.A., Westin S.N., Aoki D. et al. Endometrial cancer. *Nat. Rev. Primers*. 2021; 7: 88. DOI:10.1038/s41572-021-00324-8.
12. Reijnen C., Visser N.C., Kasius J.C., Boll D., Geomini P.M., Ngo H. et al. Improved preoperative risk stratification with CA-125 in low-grade endometrial cancer: A multicenter prospective cohort study. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30: e70. DOI:10.3802/jgo.2019.30.e70.
13. Behrouzi R., Barr C.E., Crosbie E.J. HE4 as a Biomarker for Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 23; 13(19): 4764. DOI:10.3390/cancers13194764.
14. Benati M., Montagnana M., Danese E., Paviati E., Giudici S., Ruzzenente O. et al. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018; 32: e22223. DOI:10.1002/jcla.22223.
15. Di Cello A., Di Sanzo M., Perrone F.M., Santamaria G., Rania E., Angotti E. et al. DJ-1 is a reliable serum biomarker for discriminating high-risk endometrial cancer. *Tumor Biol.* 2017; 39: 6. DOI:10.1177/1010428317705746.
16. Kasoha M., Bohle R.M., Seibold A., Gerlinger C., Juhasz-Böss I., Solomayer E.-F. Dickkopf-1 (Dkk1) Protein Expression in Breast Cancer with Special Reference to Bone Metastases. *Clin. Exp. Metastasis*. 2018; 35(8): 763–75. DOI:10.1007/s10585-018-9937-3.
17. Gao S., Jin Y., Zhang H. Pan-Cancer Analyses Reveal Oncogenic and Immunological Role of Dickkopf-1 (DKK1). *Front. Genet.* 2021. 12:757897. DOI:10.3389/fgene.2021.757897.
18. Bian J., Dannappel M., Wan C., Firestein R. Transcriptional Regulation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Colorectal Cancer. *Cells*. 2020; 9(9): 2125. doi:10.3390/cells9092125.
19. Eskander R.N., Ali S., Dellinger T., Lankes H.A., Randall L.M., Ramirez N.C. et al. Expression Patterns of the Wnt Pathway Inhibitors Dickkopf3 and Secreted Frizzled-Related Proteins 1 and 4 in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2016 Jan; 26(1): 125-32. DOI:10.1097/IGC.0000000000000563.