



С.М. Карташов, Е.М. Олешко,
С.В. Данилюк, С.В. Чикишев

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

Харьковский областной
клинический онкологический
центр

© Коллектив авторів

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ РАЗНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Резюме. У 61 больной раком эндометрия (РЭ) I–IV стадии с наличием и без микросателлитной нестабильности (МСН) иммуногистохимическим (ИГХ) методом в опухолевых клетках определена экспрессия Ki 67, Bcl 2, РЭстр (рецепторов эстрогенов), РП (рецепторов прогестерона). Установлено, что различные морфологические формы РЭ имеют принципиальные отличия по ИГХ маркерам: эндометриоидные формы характеризуются высоким уровнем экспрессии РП, РЭстр и Bcl 2 в сочетании с низкой экспрессией Ki 67. Неэндометриоидные формы РЭ имеют значительно большую пролиферативную активность, при отсутствии или минимальной экспрессии рецепторов. Корреляция МСН статуса опухоли с маркерами является более достоверной для эндометриоидных форм РЭ: МСН+ опухоли характеризовались меньшей пролиферативной активностью и тенденцией к большей экспрессии РП, РЭстр и Bcl 2, в сравнении с МСН- фенотипом. При неэндометриоидных формах МСН+ РЭ имели достоверно большую экспрессию Bcl 2 в сочетании с большим уровнем Ki 67 и низким (РП) или отсутствием (РЭстр) рецепторов гормонов, что снижают прогностическую значимость МСН- фенотипа опухоли.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, морфологические формы, Ki 67, Bcl 2, рецепторы эстрогена и прогестерона.

Введение

Среди опухолей женской половой системы рак эндометрия (РЭ) отличается относительно благоприятным прогнозом и показатели смертности от РЭ невысоки, однако в Украине в течение одного года от этого заболевания умирает каждая шестая впервые выявленная больная [2].

Особенность РЭ заключается в его достаточно длительном бессимптомном течении, и большинство женщин имеют I гормонозависимый патогенетический вариант, развивающийся на фоне нейро-обменно-эндокринных нарушений. Значительно меньшую часть составляют пациентки со II патогенетическим вариантом (20-30 %) РЭ, характеризующимся более агрессивным течением [1, 8], что требует тщательного отбора больных с неблагоприятным прогнозом для правильного выбора лечения и наблюдения. Несмотря на это, биологическое поведение опухоли, как оказалось, оставалось непредсказуемым даже для больных с одинаковыми гистологическими структурами и распространением процесса. В связи с этим в последнее время предпринимаются попытки обращать больше внимания на роль молекулярно-генетических и морфологических факторов для клинического течения, прогноза и исхода РЭ [6, 8].

В частности, по данным литературы, достаточно частым геномным нарушением при РЭ является микросателлитная нестабильность (МСН) – нарушение механизма восстановления поврежденной ДНК [7]. Кроме того, МСН рассматривается не только отдельно, а и в совокупности со значимой ролью таких иммуногистохимических (ИГХ) маркеров как Ki-67, Bcl 2, рецепторы эстрогена (РЭстр) и рецепторы прогестерона (РП).

Цель исследования – изучить МСН РЭ разных морфологических форм в зависимости от иммуногистохимических особенностей.

Материалы и методы исследования

Опухолевая ткань 61 больной РЭ I–IV стадий (T1a-3vN0-1M0-1) с наличием и без МСН (определена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) [5], помимо морфологического исследования, дополнительно подвергалась ИГХ. С помощью ИГХ в эпителиальных клетках опухоли выявляли РЭстр и РП, а также экспрессию маркера пролиферативной активности Ki-67 (MIB-1) и маркера апоптоза Bcl 2 (124) с использованием первичных моноклональных антител фирмы DAKO (Дания), Rady-to-Use [3, 4].

Исследования проводили на кафедре патологической анатомии ХМАПО и в лаборато-

рии «Вирола» (ХМАПО). В работе использована морфологическая классификация эндометриальных карцином (ВОЗ, 1994). Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия χ^2 . У больных прослежена взаимосвязь между частотой эндометриодных и неэндометриодных форм РЭ (МСН+ и МСН-) и наличием вышеуказанных ИГХ маркеров.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении групп больных с различным МСН статусом опухоли в зависимости от гистоструктуры (эндометриодные и неэндометриодные формы РЭ) и наличия положительных ИГХ маркеров (табл.) выявлено, что среди эндометриодных форм РЭ с положительной реакцией на Ki 67 (61,5 % случаев) значительно чаще встречаются при фенотипе МСН- в сравнении с МСН+ (40,7 % случаев, $p < 0,05$). Среди МСН+ опухолей с положительными РП была лишь тенденция к росту по сравнению с МСН- и количество их составило 77,8 и 64,5 % соответственно. При анализе остальных маркеров достоверных различий и четких тенденций между группами выявлено не было.

Таблица

Распределение больных РЭ в зависимости от гистоструктуры опухоли, наличия МСН и маркеров

Эндометриодные формы				
МСН	Ki 67	Vcl 2	РЭстр	РП
МСН+; n=27	11 40,7±9,5 %*	20 74,1±8,4 %	19 70,4±8,8 %	21 77,8±8,0 % [#]
МСН-; n=26	16 61,5±9,5 %*	18 69,2±9,1 % [#]	18 69,2±9,1 %	17 65,4±9,3 %
Всего n=53	27 50,9±6,9 %	38 71,7±6,2 %	37 69,8±6,3 %	38 71,7±6,2 %
Неэндометриодные формы				
МСН	Ki 67	Vcl 2	РЭстр	РП
МСН+; n=4	4 100,0 %	3 75,0±21,7 %*	–	1 25,0±21,7 % [#]
МСН-; n=4	3 75,0±21,7 %	1 25,0±21,7 % ^{#*}	–	–
Всего n=8	7 87,5±11,7 %	4 50,0±17,7 %	–	1 12,5±11,7 %

Примечание. Различие между группами статистически достоверно: * – $p < 0,05$; [#] – $p < 0,01$

Сопоставляя аналогичные показатели среди больных неэндометриодными формами РЭ, найдена достоверная разница в количестве положительных случаев маркера Vcl 2: в МСН+ опухолях (75,0 %) этот показатель в 3 раза выше, чем в МСН- (25,0 %, $p < 0,05$). Экспрессия антигена Ki 67 и содержание РП в неэндометриодных опухолях также имела тенденцию к отличию в зависимости от наличия микросателитной нестабильности, однако небольшие группы не позволяют говорить о выявленных закономерностях.

Между частотой встречаемости изучаемых ИГХ маркеров при эндометриодных и неэндометриодных формах рака также найдены определенные различия: Vcl 2 чаще встречается у больных с МСН- эндометриодными формами РЭ (69,2 %), нежели у аналогичных больных по МСН статусу неэндометриодными формами (25,0 %, $p \leq 0,01$). При МСН+ эндометриодных формах опухолей количество женщин с положительными РП значительно превалирует над таковыми у больных с неэндометриодными формами и составляет 77,8 и 25,0 % соответственно, $p \leq 0,01$. Имеется тенденция к возрастанию количества положительных реакций на Ki 67 при отсутствии изучаемого геномного нарушения у больных неэндометриодными формами (75,0 %) по сравнению с эндометриодными опухолями эндометрия (61,5 %).

Анализируя общее количество положительных маркеров при изучаемых формах РЭ в зависимости от МСН- фенотипа опухоли, обнаружено, что Ki 67 чаще встречается при неэндометриодных формах и составляет 87,5%, случаев, тогда как при эндометриодных – 50,9 % случаев. Vcl 2 имеет обратную зависимость: выше у больных с I патогенетическим вариантом (эндометриодных формах), чем со II (71,7 и 50,0 % соответственно). Положительных РП также больше в опухолях эндометриодного типа (71,7 %) в сравнении с неэндометриодными (12,5 %). Все данные находятся в рамках доверительного интервала. Положительных РЭстр в неэндометриодных аденокарциномах не было.

Таким образом, различные формы РЭ имеют принципиальные отличия по изучаемым ИГХ маркерам. Эндометриодные формы характеризуются более низкой пролиферативной активностью, высокой экспрессией Vcl 2 и значительным количеством РЭстр и РП. Неэндометриодные формы имеют значительно большую пролиферативную активность при практическом отсутствии или минимальном количестве рецепторов в клетках и значительно низком апоптозе. Полученные нами данные совпадают с литературными. Однако нашей задачей было изучение маркеров в зависимости от наличия МСН. Выявленные нами отличия изучаемых ИГХ маркеров, в зависимости от МСН статуса, были более типичными и достоверными для эндометриодных форм РЭ. В частности опухоли с фенотипом МСН+ характеризовались достоверно меньшей пролиферативной активностью и тенденцией к большей экспрессии рецепторов стероидных гормонов и антиапоптотического белка Vcl 2. Учитывая, что все анализируемые нами маркеры при РЭ имеют прогностическое значение, можно предположить, что развитие микроса-



теллитной нестабильности генома имеет большее значение в канцерогенезе РЭ и меньшее в прогнозе течения заболевания.

Однако согласно полученным нами данным и при неэндометриоидных формах РЭ имеется корреляция между фенотипом опухоли по МСН и экспрессией опухолевых маркеров. Так, опухоли с фенотипом МСН+ имели достоверно большую экспрессию белка Vcl 2 при большей пролиферативной активности клеток. При этом уровень рецепторов стероидных гормонов был низким (РП) или отсутствовал (РЭстр). Отсутствие или низкая экспрессия РЭстр и РП указывает на гормонезависимость данного типа РЭ и совпадает с данными литературы. Несколько большая экспрессия антигена Ki 67 в опухолях с фенотипом МСН+ может быть обусловлена, с нашей точки зрения, как небольшим количеством обследованных больных с данным типом нарушений, так и с развитием микросателлитной нестабильности генома не в процессе канцерогенеза, а на этапе прогрессии карциномы. Полученные данные снижают прогностическую значимость МСН фенотипа опухоли у больных с неэндометриоидными формами РЭ.

Выводы

Различные морфологические формы РЭ имеют принципиальные отличия по ИГХ маркерам: эндометриоидные формы характеризуются высоким уровнем экспрессии РП, РЭстр и Vcl 2 в сочетании с низкой экспрессией антигена Ki 67. Неэндометриоидные формы РЭ имеют значительно большую пролиферативную активность, при отсутствии или минимальной экспрессии рецепторов в опухолевых клетках.

Корреляция МСН статуса опухоли с ИГХ маркерами является более типичной и достоверной для эндометриоидных форм РЭ: опухоли с фенотипом МСН+ характеризовались достоверно меньшей пролиферативной активностью и тенденцией к большей экспрессии рецепторов стероидных гормонов и антиапоптотического белка Vcl 2, в сравнении с МСН-карциномой.

При неэндометриоидных формах РЭ опухоли с фенотипом МСН+ имели достоверно большую экспрессию белка Vcl 2 в сочетании с большей пролиферативной активностью клеток. При этом уровень рецепторов стероидных гормонов был низким (РП) или отсутствовал (РЭстр).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? / Л. М. Берштейн // Практическая онкология. – 2004. – № 1. – С. 1–8.
2. *Бюлетень* Національного канцер-реєстру України / [Федоренко З. П., Гайсенко А. В., Гулак Л. О. та ін.] ; під ред. І. Б. Щепотіна. – № 12. – К. : Національний інститут раку, 2011. – 116 с.
2. Петров Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Н. Т. Петров, С. В. Райхлин. – Казань, 2004. – 456 с.
3. Пожариский К. М. Иммуногистохимический профиль эндометриоидной аденокарциномы тела матки: ER, EP, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение / К. М. Пожариский, Е. А. Самсонова, В. П. Тен // Архив патологии. – 2005. – № 2. – С. 13–17.
4. Grady W. M. Genomic instability and colon cancer / W. M. Grady // Cancer and Metastasis Reviews. – 2004. – Vol. 23, № 1–2. – P. 11–27.
5. P53, C-ERB, Ki-67, estrogen and progesterone receptor expression and histological parameters in types I and II endometrial carcinomas / A. Veral, O. Zekioglu, D. Nart [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2002. – Vol. 22 (3-4). – P. 242–244.
6. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer / J. Shia, D. Black, A. J. Hummer [et al.] // Human Pathology. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 116–125.
7. Sherman M. E. Theories of endometrial cancerogenesis: a multidisciplinary approach / M. E. Sherman // Mod. Pathol. – 2000. – Vol. 13. – P. 295–308.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ І
МІКРОСАТЕЛІТНА
НЕСТАБІЛЬНІСТЬ РАКУ
ЕНДОМЕТРІЯ РІЗНИХ
МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМ

*С.М. Карташов,
К.М. Олешко, С.В. Данилюк,
С.В. Чікішев*

Резюме. У 61 хворій на рак ендометрія (РЕ) I–IV стадії з наявністю або без мікросателітної нестабільності (МСН) імуногістохімічним (ІГХ) методом у пухлинних клітинах визначена експресія Ki 67, Bcl 2, РЕстр (рецепторів естрогенів), РП (рецепторів прогестерону). Встановлено, що різні морфологічні форми РЕ мають принципову різницю за ІГХ маркерами: ендометріодні форми характеризуються високим рівнем РП, РЕстр і Bcl 2 у поєднанні з низькою експресією Ki 67. Неендометріодні форми РЕ мають значно більшу проліферативну активність, за відсутності або мінімальної експресії рецепторів. Кореляція МСН статусу пухлини з маркерами є більш вірогідною для ендометріодних форм РЕ: МСН+ пухлини характеризувались меншою проліферативною активністю та тенденцією до більшої експресії РП, РЕстр і Bcl 2, у порівнянні з МСН- фенотипом. При неендометріодних формах МСН+ РЕ мали вірогідно більшу експресію Bcl 2 у поєднанні з великим рівнем Ki 67 і низьким (РП) або відсутністю (РЕстр) рецепторів гормонів, що знижує прогностичну значущість МСН- фенотипу пухлини.

Ключові слова: *рак ендометрія, мікросателітна нестабільність, морфологічні форми, Ki 67, Bcl 2, рецептори естрогену і прогестерону.*

IMMUNOHISTOCHEMICAL
PECULIARITIES AND
MICROSATELLITE
INSTABILITY OF
ENDOMETRIAL
CANCER OF DIFFERENT
MORPHOLOGICAL FORMS

*S.M. Kartashov, E.M. Oleshko,
S.V. Danylyuk, S.V. Chikishev*

Summary. In 61 patients with I - IV stage endometrial cancer (EC) both with and without microsatellite instability (MSI) expression of Ki 67, Bcl 2, estrogen receptors (ERs), progesterone receptors (PRs) in tumor cells was determined by immunohistochemical (IHC) method. It has been established that different morphological forms of EC are characterized by fundamental differences in terms of IHC markers as follows: endometrioid forms are characterized by a high expression level of PRs, ERs and Bcl 2 along with low expression of Ki 67. Non-endometrioid forms of EC show much higher proliferative activity along with absence or minimum expression of the receptors. MSI tumor status correlation with markers proves more reliable for endometrial forms of EC: MSI+ tumors were characterized by lower proliferative activity and tended to show greater expression of PRs, ERs and Bcl 2, as compared with MSI- tumors. Non-endometrioid forms of MSI+ EC tumors had significantly greater expression of Bcl-2 in combination with a high level of Ki 67 and low (PR) or absence (ERs) of hormone receptors reducing predictive value of MSI- tumor phenotype.

Key words: *endometrial cancer, microsatellite instability, morphological forms, Ki 67, Bcl 2, estrogen and progesterone receptors.*