

В. М. Грінкевич¹, Н. П. Юрченко², Н. М. Глущенко²
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ¹, КИЇВ
 ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ
 ІМЕНІ Р. Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ², КИЇВ

ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ У СЕРОЗНИХ ПУХЛИНАХ ЯЄЧНИКА ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ХВОРИХ

Проведено дослідження рецепторів естрогенів і прогестерону в межах одного гістологічного типу пухлини серозного раку яєчника. Визначено зв'язок експресії досліджених маркерів з клініко-морфологічними особливостями пухлинного процесу, зокрема зі станом менструальної функції хворих на серозний рак яєчника. Встановлено, що рецепторний статус у хворих на рак яєчника зі збереженою менструальною функцією може визначати термін виживаності хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серозний рак яєчника, молекулярно-біологічні маркери, рецептори естрогенів і прогестерону.

ВСТУП. На сьогодні значення ендокринно-обмінних порушень у патогенезі епітеліальних новоутворень яєчника обґрунтоване великою кількістю експериментальних, епідеміологічних та клінічних досліджень [1, 2]. При цьому важливе місце у патогенезі раку яєчника (РЯ) належить гормональному дисбалансу, який визначається збільшенням гонадотропної функції гіпофіза, що призводить до гіперстимуляції овуляції та хронічної гіперестрогенії або зниження секреції прогестерону. Крім того, показано, що яєчник не тільки продукує статеві стероїдні гормони, але і є тканиною-мішенню для останніх [7]. Гормони впливають на тканини мішені, головним чином, при зв'язуванні з відповідними рецепторами.

Згідно з даними літератури і результатами наших попередніх досліджень, показано, що вміст рецепторів стероїдних гормонів у серозних пухлинах яєчника залежить від гістологічного типу пухлини, ступеня її диференціювання і пов'язаний з перебігом захворювання [3, 7].

Проте до цього часу немає однозначної думки щодо ролі рецепторів стероїдних гормонів у перебігу захворювання пацієнтів з РЯ різного віку та стану менструальної функції, хоча при порівнянні рецепторного фенотипу у хворих на рак молочної залози і тіла матки було встановлено, що у хворих на рак молочної залози рецепторнегативні пухлини частіше спостерігають серед молодих жінок, а в паці-

єнток з пухлинами ендометрія – серед жінок похилого віку [4–6].

Зважаючи на сказане, мета роботи полягала у ретроспективному дослідженні рецепторів естрогенів і прогестерону в пухлинах серозного РЯ та визначенні їх прогностичного значення залежно від віку і стану менструальної функції хворих.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на зразках видалених пухлин яєчника 79 хворих на серозний РЯ віком від 21 до 79 років. Із загальної кількості пацієток 33 (41,8 %) перебували в репродуктивному періоді, 46 (58,2 %) – у менопаузі. У 12 хворих (15,2 %) було діагностовано I–II стадії, а в 67 (84,8 %) – III–IV стадії пухлинного процесу.

До проведення хірургічного лікування хворим не призначали неoad'ювантної поліхіміотерапії. У післяопераційний період пацієнтам проводили ад'ювантну внутрішньовенну поліхіміотерапію (від 1 до 9 курсів), що залежало від розповсюдженості пухлинного процесу.

Верифікацію клінічного діагнозу здійснювали на гістологічних зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозинном.

Імуногістохімічні дослідження експресії білків проводили на паралельних зрізах з використанням моноклональних антитіл: рецептори естрогенів (PE) – клон 1D5, прогестерону (PP) – клон PgR636. Для візуалізації білків застосовували систему En Vision ("Dako Cytomation", Данія).

У кожному препараті аналізували по 1000 пухлинних клітин, кількість клітин з позитивною імуногістохімічною реакцією визначали як індекс мітки (ІМ) і характеризували у відсотках. Наявність експресії рецепторів естрогенів та прогестерону визначали за умов специфічного ядерного забарвлення. Пухлину вважали негативною за експресією рецепторів стероїдних гормонів при $ІМ < 10\%$ згідно з рекомендаціями [4, 6]. Розраховували також медіани (Ме) показників експресії: при значеннях ІМ, менших або більших за Ме, експресію маркера вважали, відповідно, низькою чи високою.

Статистичний аналіз проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики із застосуванням пакета програм STATISTICA 6.0 (StatSoft). Виживаність хворих аналізували за методом Каплана-Майєра, порівняння виживаності у групах здійснювали за F-критерієм Кокса.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Морфологічне дослідження видалених новоутворень показало, що всі пухлини мали будову серозних аденокарцином яєчника з різною часткою папілярного компонента та різним ступенем диференціювання. Серед 79 пухлин 9 виявилися високодиференційованими аденокарциномами, 34 – помірnodиференційованими, а 36 – низькодиференційованими.

Аналіз загальних даних щодо експресії стероїдних гормонів у клітинах РЯ показав, що в

більшості новоутворень вона була позитивною: експресію РЕ виявляли у 56 (70,9%), РП – у 55 (69,6%) пухлинах. При цьому було встановлено прямий кореляційний зв'язок між ІМ РЕ і РП ($r=+0,6$, $p<0,04$). Експресія РЕ в пухлинах яєчника у середньому склала ($29,4\pm 0,8\%$) (при Ме=30%), а РП – ($33,4\pm 0,8\%$) (при Ме=37%). Треба зазначити, що пухлини з низькою експресією РЕ та РП ($<Me$) становили, відповідно, лише 20,3 і 19,0%, тоді як високу експресію обох рецепторів відзначали у більшій кількості пухлин (50,6%).

При зіставленні експресії рецепторів стероїдних гормонів у пухлинних клітинах хворих на серозний РЯ залежно від стадії пухлинного процесу було встановлено, що експресія РЕ в пухлинах хворих на РЯ I–II стадій становила ($30,1\pm 0,5\%$), а РП – ($35,2\pm 0,5\%$). У пухлинах пацієнтів з РЯ III–IV стадій експресія РЕ склала ($29,3\pm 0,4\%$), а РП – ($33,1\pm 0,4\%$).

Отже, ІМ рецепторів естрогенів і прогестерону в пухлинних клітинах яєчника не залежав від стадії пухлинного процесу.

При розподілі хворих за віком і залежно від стану менструальної функції було встановлено зв'язок між цими показниками і кількістю рецепторів стероїдних гормонів у клітинах серозного РЯ. Найвища експресія РЕ визначалась у пухлинних клітинах яєчника хворих віком 21–30 років ($ІМ=(37,5\pm 1,4\%)$). Водночас у хворих на РЯ похилого віку (71–79 років) експресія РЕ в пухлинах зменшувалась ($ІМ=(19,3\pm 0,6\%)$, $p<0,05$, рис. 1).

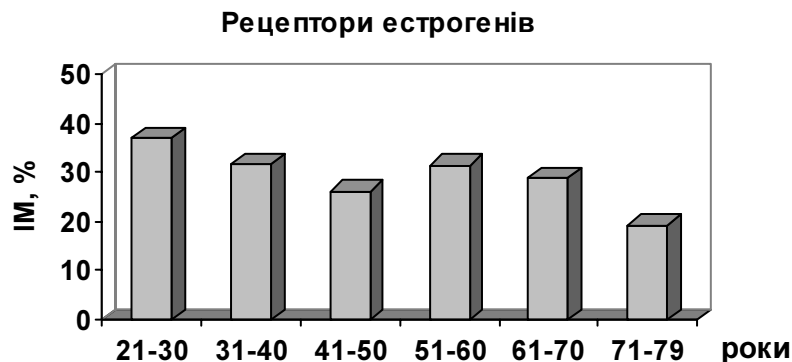


Рис. 1. Експресія РЕ в пухлинах хворих на серозний РЯ залежно від їх віку (n=79).

Розподіл експресії РП у злоякісних пухлинах яєчника хворих різного віку був таким. Найбільша експресія РП ($ІМ=(45,3\pm 1,9\%)$) відмічалась у пухлинах хворих віком від 21 до 30 років, змінюючись у наступні 10-річчя і досягаючи найменших значень у пацієнтів віком 71–79 років ($ІМ=(20,8\pm 0,6\%)$, $p<0,05$, рис. 2).

Отже, кількість рецепторів гормонів (естрогенів і прогестерону) в пухлинах яєчника жінок похилого віку (71–79 років), порівняно з моло-

дими жінками (21–30 років), зменшується більш ніж у 2 рази.

Треба зазначити, що більш ніж половина пухлин (56,5%) хворих менопаузального періоду була низького ступеня диференціювання, тоді як у пацієнтів зі збереженою менструальною функцією низькодиференційовані пухлини спостерігали у 30,3% випадків.

Для оцінки прогностичного значення експресії рецепторів стероїдних гормонів у серозному РЯ хворих зі збереженою менструальною

функцією та менопаузального віку було проведено аналіз 5-річної виживаності хворих

залежно від експресії РР та РЕ в пухлинах за методом Каплана-Майєра.

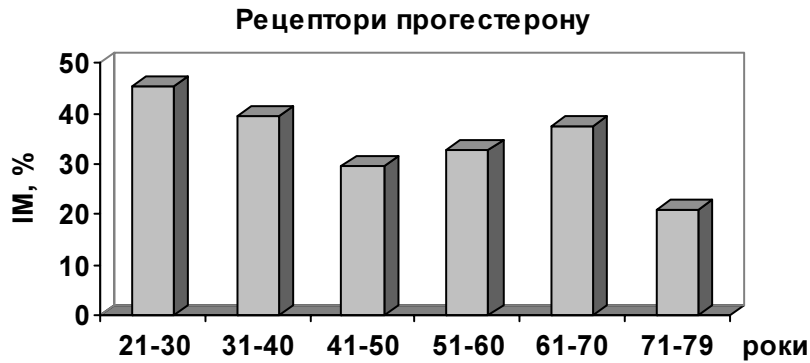


Рис. 2. Експресія РР у пухлинах хворих на серозний РЯ залежно від їх віку (n=79).

Проведене дослідження показало, що у хворих зі збереженою менструальною функцією виживаність може визначитися рівнем експресії рецепторів стероїдних гормонів. Так, у пухлинах з IM PE та РР більше

Me загальна 5-річна виживаність складала 61 і 48 % та була вірогідно вищою ($p < 0,05$) порівняно з такою (19 і 15 %) у пацієнток з IM PE та РР менше Me (рис. 3).

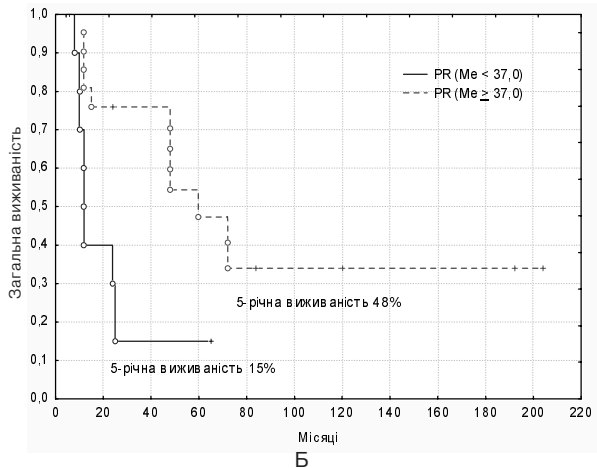
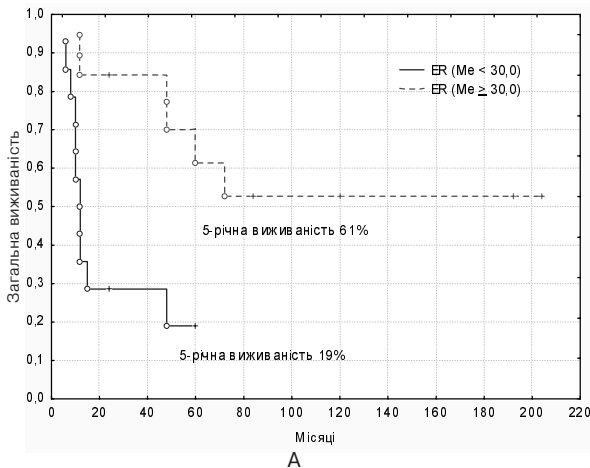


Рис. 3. Криві 5-річної виживаності хворих на РЯ зі збереженою менструальною функцією (метод Каплана-Майєра) залежно від експресії РЕ (А) та РР (Б) у пухлині. Достовірність Cox's F-Test ($p < 0,05$).

У хворих менопаузального періоду вплив експресії стероїдних гормонів на виживаність незначний. Загальна 5-річна виживаність хворих з IM PE та РР нижче медіани складала 40 і 46 %, а з IM PE та РР вище медіани – 59 і 60 % відповідно ($p > 0,05$).

експресії рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах яєчника від віку, зокрема стану менструальної функції хворих на серозний РЯ, що значною мірою впливає на характер перебігу патологічного процесу. Встановлено, що рецепторний статус у хворих на РЯ зі збереженою менструальною функцією може визначати термін виживаності пацієнтів.

ВИСНОВОК. Проведене дослідження дозволило визначити залежність рівня

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берштейн Л. М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей / Л. М. Берштейн // *Вопр. онкологии.* – 2002. – **48**, № 4. – С. 496–504.
 2. Воробьева Л. И. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормональной терапии при лечении больных раком яичника (обзор литературы) / Л. И. Воробьева, В. С. Свинцицкий,

Ю. Г. Ткаля // *Клин. онкология.* – 2013. – № 1. – С. 56–64.
 3. Новичков Е. В. Зависимость прогноза рака яичников от экспрессии рецепторов к половым гормонам и пролиферативной активности опухолевых клеток / Е. В. Новичков, А. А. Вотинцев // *Арх. патологии.* – 2006. – № 2. – С. 10–13.

4. Пушкарев В. А. Гормональные факторы в генезе атипической гиперплазии и рака эндометрия в постменопаузе / В. А. Пушкарев, Ш. Х. Ганцев, В. Н. Ручкин // Росс. онколог. журн. – 2005. – № 6. – С. 39–43.

5. Сравнительные особенности гормонально-метаболического статуса у больных с рецепторнегативными новообразованиями молочной железы и эндометрия / Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, И. Г. Коваленко [и др.] // Вопр. онкологии. – 2003. – 49, № 6. – С. 716–724.

6. Чернышова А. Л. Особенности гормонального фона и рецепции половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, С. Л. Стуканов // Бюлл. сибир. медицины. – 2012. – № 6. – С. 172–177.

7. Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancer / L. G. Buchynska, N. P. Iurchenko, V. M. Grinkevych [et al.] // Experimental Oncology. – 2009. – 31, N1. – P. 48–52.

В. Н. Гринкевич¹, Н. П. Юрченко², Н. Н. Глущенко²
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. А. БОГОМОЛЬЦА¹, КИЕВ
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ
ИМЕНИ Р. Е. КАВЕЦКОГО НАН УКРАИНЫ², КИЕВ

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ

Резюме

Проведено исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в пределах одного гистологического типа опухоли серозного рака яичника. Определена связь экспрессии исследованных маркеров с клинико-морфологическими особенностями опухолевого процесса, в частности состоянием менструальной функции больных серозным раком яичника. Установлено, что рецепторный статус у больных раком яичника с сохраненной менструальной функцией может определять термин выживаемости больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серозный рак яичника, молекулярно-биологические маркеры, рецепторы эстрогенов и прогестерона.

V. M. Hrinkevych¹, N. P. Yurchenko², N. M. Hlushchenko²
O. O. BOHOMOLET'S NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹, KYIV
R. YE. KAVETSKY INSTITUTE OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, ONCOLOGY AND RADIOBIOLOGY
OF NAS OF UKRAINE², KYIV

EXPRESSION OF STEROID HORMONE RECEPTORS IN SEROUS OVARIAN CANCER WHICH DEPENDS ON MENSTRUAL FUNCTION OF PATIENTS

Summary

It was conducted the study of estrogen and progesterone receptors in the scope of one histological type of serous ovarian cancer tumor. It was determined the interconnection between expression of markers studied and clinical-morphological particularities of cancer process, in particular with the state of menstrual function of patients with serous ovarian cancer. It was found that receptor status of patients with serous ovarian cancer with preserved menstrual function can determine survival terms of such patients.

KEY WORDS: serous ovarian cancer, molecular-biological markers, estrogens and progesterone receptors.

Отримано 02.07.14

Адреса для листування: В. М. Грінкевич, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна.