

Проліферативна активність та рецепторний статус доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників

А.А. Суханова¹, С.В. Неспрядько², М.М. Мельник³, М.Ю. Єгоров¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: вивчення особливостей експресії маркера проліферації Ki-67 та рецепторів естрогенів (ER) у клітинах доброякісних (ДЕПЯ) і пограничних епітеліальних пухлин яєчників (ПЕПЯ) та визначення їхньої клінічної цінності для прогнозу перебігу пухлинного процесу та обґрунтування тактики подальшого лікування.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на матеріалі 60 хворих із ДЕПЯ і ПЕПЯ, які проходили обстеження та лікування протягом 2010–2016 рр. Було вивчено особливості менструальної функції хворих, дані ультразвукового та доплерографічного дослідження, показники сироваткових онкомаркерів, проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження з визначенням Ki-67 та ER у зразках ДЕПЯ та ПЕПЯ.

Результати. Отримані результати визначення Ki-67 свідчать про неоднорідність експресії з коливанням індивідуальних показників від 0% до 15%. Індекс проліферації (ІП) в середньому склав $5,07 \pm 0,47\%$, медіана (МЕ) становила 4%. Визначено, що майже у всіх ДЕПЯ (96,7%) відзначався низький ІП – <10%, тоді як 5 із 10 серозних пограничних цистаденом (50%) і 1 із 10 пограничних муцинозних цистаденом (10%) були віднесені до високопроліферувальних (ІП \geq 10%) пухлин. Виявлено, що у клітинах більшості ДЕПЯ і ПЕПЯ наявна експресія ER. Індивідуальні значення рівня експресії ER коливались від 2,0% до 90,0%. ІМ (індекс мітки) ER в середньому склав $45,08 \pm 3,2\%$, МЕ = 49,5%. Установлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня експресії ER у ПЕПЯ хворих пізнього репродуктивного віку у порівнянні з молодшими пацієнтками, а також у клітинах ПЕПЯ у порівнянні з ДЕПЯ.

Заключення. Визначений асоціативний зв'язок експресії Ki-67 та ER з потенціалом злоякісності ЕПЯ свідчить про необхідність їхнього використання для прогнозу перебігу пухлинного процесу та призначення індивідуалізованої адекватної тактики лікування хворих.

Ключові слова: доброякісні і пограничні пухлини яєчників, імуногістохімічне дослідження, Ki-67, рецептори естрогенів.

Пухлини яєчників (ПЯ) є однією з найактуальніших проблем у сучасній гінекології. За даними літератури, новоутворення яєчників посідають друге місце серед пухлин жіночих статевих органів (6–25%) та друге-третє місце у структурі невідкладної гінекологічної патології. Близько 20% ПЯ є злоякісними, що надає питанню своєчасної діагностики та лікування цієї патології особливого значення [1, 8, 12].

Епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) є найбільш поширеним гістологічним типом новоутворень, що гістогенетично походять з поверхневого епітелію яєчників, інклюзійних кіст та, за даними деяких авторів, епітелію маткових труб [19, 24, 27, 28].

На сьогодні найбільш інформативним методом для встановлення доброякісного чи злоякісного процесу в яєчнику є

гістологічне дослідження операційного матеріалу. У той самий час, відомо, що за наявності у пограничній пухлині папілярних структур зі значною проліферацією епітелію диференціальна морфологічна діагностика між доброякісним і злоякісним процесом складна. Тому актуальним є питання пошуку комплексу ознак, які можуть свідчити про малігнізацію клітин чи злоякісний характер процесу, адже морфологічна діагностика є основним критерієм, що визначає тактику хірургічного лікування [7, 11, 21, 24, 29].

Описано багато клінічних прогностичних показників і факторів, що дозволяють діагностувати малігнізацію у пухлині яєчника. Серед них дані УЗД, кольорової доплерометрії, визначення сироваткових маркерів СА125, HE4, індексу ROMA [2, 4, 12, 15, 20, 23].

При зростанні частоти використання органозберігальних операцій на яєчниках у пацієнток репродуктивного віку доповнення діагностичного процесу визначенням тканинних молекулярних маркерів, що відображають біологічну агресивність пухлини, може надати цінну інформацію щодо подальшого прогнозу та підбору індивідуалізованої тактики лікування [5, 6, 9, 13, 17, 25].

Згідно з даними літератури, до таких маркерів належать проліферативна активність та рецепторний статус клітин яєчника. Найбільш поширеним маркером проліферативної активності клітин є Ki-67. Моноклональні антитіла до Ki-67 дозволяють оцінити проліферацію на підставі аналізу білків ядра, пов'язаних з реплікацією ДНК [3]. Білок Ki-67 присутній у всіх фазах клітинного циклу, окрім G0-періоду та початку G1-періоду, і відповідає за весь пул клітин, що діляться [10, 17]. Його присутність на всіх етапах мітотичного циклу (G1-, S-, G2-періодів та мітозу) дозволяє використовувати даний білок як універсальний маркер проліферації під час оцінювання особливостей росту як доброякісних, так і злоякісних новоутворень [5, 13]. Вважають, що підвищення експресії Ki-67 є характерною ознакою злоякісних пухлин яєчників у порівнянні з пограничними (ПЕПЯ) та доброякісними (ДЕПЯ) новоутвореннями [17].

Про гормоночутливість патологічних процесів у яєчнику, а також стан експресії гормонів на клітинному рівні можна судити на підставі визначення у клітинах рецепторів до естрогену (ER), роль яких у патогенезі ЕПЯ остаточно не виявлена, а існуючі літературні дані є досить суперечливими [14, 16, 18, 30].

Мета дослідження: вивчення особливостей експресії Ki-67 та ER у клітинах ДЕПЯ і ПЕПЯ та визначення їхньої клінічної цінності для прогнозу перебігу пухлинного процесу для призначення індивідуалізованої тактики лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на матеріалі 60 хворих із ДЕПЯ і ПЕПЯ, які проходили обстеження та лікування протягом 2010–2016 рр. на базі Київського міського центру репродук-

Клініко-патологічна характеристика хворих з ЕПЯ

Показник	Кількість хворих	
	n	%
Загальна кількість хворих	60	100
<i>Вік хворих, роки</i>		
Середній	33±1,15	
Колівання віку	18-45	
<i>Менструальна функція</i>		
Нормальна	33	55
Порушена	27	45
<i>Дані УЗД та доплерографії щодо ЕПЯ</i>		
Розмір до 5 см	22	36,7
Розмір більше 5 см	38	63,3
Багатокамерність	29	48,3
Наявність пристінкового компонента	23	38,3
Наявність кровотоку	36	60
Двобічність ураження	20	33,3
<i>Дані сироваткових онкомаркерів</i>		
СА125 ≥35 ОД/мл	27	45
HE4 ≥65 пмоль/л	7	11,7
ROMA ≥11,3%	17	28,3
<i>Морфологія ЕПЯ</i>		
ДЕПЯ	30	50
Серозні	10	16,7
Муцинозні	10	16,7
Ендометріодні	10	16,7
ПЕПЯ	30	50
Серозні	10	16,7
Муцинозні	10	16,7
Ендометріодні	10	16,7

тивної та перинатальної медицини, Київського міського клінічного онкологічного центру та Київського міського пологового будинку № 6. Загальна клініко-патологічна характеристика хворих представлена у табл. 1. Як видно з наведених даних, хворі були репродуктивного віку, середній вік яких склав 33±1,15 року. Нормальна менструальна функція була у 33 (55%) пацієнок, різноманітні порушення менструального циклу відзначали у 27 (45%) пацієнок. За даними ультрасонографії невеликі розміри пухлин (до 5 см) виявляли у 22 (36,7%) хворих, тоді як середній розмір пухлини більше 5 см був у 38 (63,3%) випадках. Багатокамерні пухлини зафіксували у 29 (48,3%) хворих, а сонографічні дані, що свідчили про пристінковий (солідний) компонент, отримані у 23 (38,3%) жінок. За показниками доплерометрії наявність локусів кровотоку визначали у 36 (60%) випадках. Двобічні пухлини візуалізувалися у 20 (33,3%) хворих. Підвищений СА125 виявляли у 27 (45%) хворих, ранній онкомаркер раку яєчників HE4 – у 7 (11,7%), а підвищення індексу ROMA, що визначається на основі попередніх двох сироваткових маркерів, – у 17 (28,3%) жінок. За морфологічними характеристиками ДЕПЯ і ПЕПЯ було порівну – по 30 випадків, з яких у кожній підгрупі було по 10 хворих з пухлинами серозного, муцинозного та ендометріодного гістологічного типу. Усі ПЕПЯ були І стадії за FIGO.

Усі пацієнтки були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних і лабораторних методів згідно зі стандар-

тами діагностики і лікування гінекологічних хворих, затверджених наказами МОЗ України. Хворі дали згоду на використання індивідуальних клінічних даних для наукових цілей.

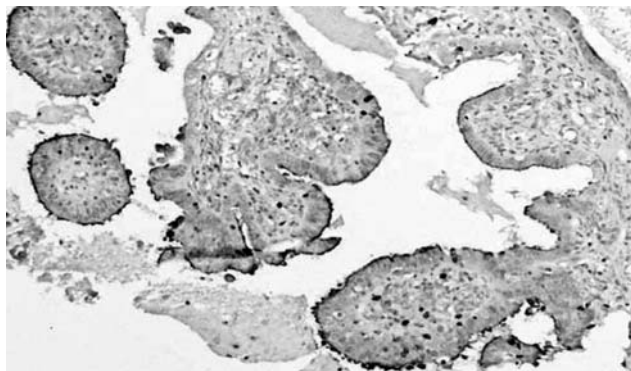
Для вивчення гістологічної структури пухлин та проведення імуногістохімічних досліджень використовували парафінові блоки операційного матеріалу, з яких готували гістологічні зрізи товщиною 4–5 мікронів. За зрізами, забарвленими гематоксилином та еозином, верифікували клінічний діагноз.

Для імуногістохімічного дослідження використовували антитіла проти ERα (клон 1D5) та маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1) – DakoCytomation, Німеччина, відповідно до інструкцій виробників. Для детекції реакції використовували систему візуалізації EnVision system (DakoLSAB2 system, Німеччина). Оцінювання експресії досліджених білків у пухлинах проводили шляхом підрахунку кількості імунопозитивних клітин з позитивною експресією досліджених маркерів, враховуючи ступінь прояву імуногістохімічної реакції: «+++» – високий, «++» – помірний, «+» – низький або відсутність експресії (0). За позитивну експресію досліджених маркерів вважали кількість клітин більше 10% з сильним і помірним ступенем імуногістохімічної реакції. У дослідженні використано світлооптичний мікроскоп AxioScore A1 виробництва Carl Zeiss, Німеччина, з камерою Digital Microscopy Camera AxioCam ICc 5 (D) зі збільшенням ×100–200.

Розподіл хворих із ЕПЯ залежно від рівня експресії Ki-67 (n=60)

Пухлини яєчника	Низькопроліферувальні, ІП<10%, n (%)	Високопроліферувальні, ІП≥10%, n (%)	Кількість хворих	
			n	%
Серозні доброякісні	10 (100)	0	10	100
Серозні пограничні	5 (50)*	5 (50)*	10	100
Муцинозні доброякісні	10 (100)	0	10	100
Муцинозні пограничні	9 (90)	1 (10)	10	100
Ендометриоми доброякісні	9 (90)	1 (10)	10	100
Ендометриоми пограничні	10 (100)	0	10	100

Примітка. * – p<0,05 порівняно із серозними ДЕПЯ.



Мал. 1. Експресія Ki-67 у клітинах пограничної серозної цистаденоми яєчника. Дофарбовано гематоксиліном Майєра. Зб. 200

Одержаний цифровий матеріал піддавали статистичному обробленню з використанням пакета програм STATISTICA 6.0. Порівняння відмінностей проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження дозволив встановити, що експресію білка Ki-67 різної інтенсивності відзначали у клітинах всіх досліджених доброякісних та пограничних новоутворень, і вона мала вигляд слабо-коричневого і темно-коричневого забарвлення ядер (мал. 1). У незмінній тканині яєчника, що слугувала в якості контролю, експресія Ki-67 визначалась у поодиноких клітинах покривного епітелію.

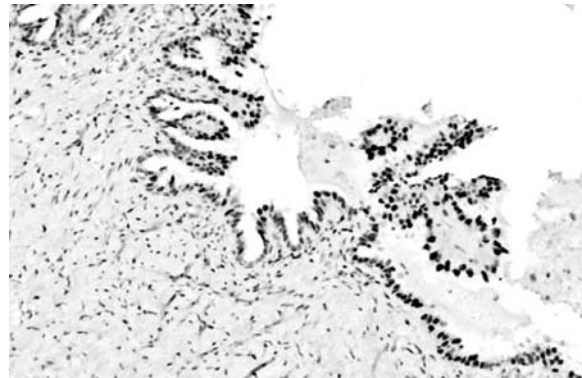
Позитивну імуногістохімічну реакцію з ER у клітинах ЕПЯ виявили у вигляді коричневого забарвлення ядер різного ступеня інтенсивності (мал. 2).

У досліджених зразків ДЕПЯ та ПЕПЯ експресія Ki-67 була неоднорідною, зі значними індивідуальними коливаннями від 0% до 15%. Індекс проліферації (ІП) у середньому складав $5,07 \pm 0,47\%$, медіана (МЕ) становила 4%.

Підрахунки кількості позитивних клітин засвідчили, що майже у всіх ДЕПЯ (96,7%) фіксувався низький ІП<10%, тоді як 5 із 10 серозних пограничних цистаденом (50%) і 1 із 10 пограничних муцинозних цистаденом (10%) були віднесені до високопроліферувальних (ІП≥10%) пухлин (табл. 2).

Установлено, що ІП прогресивно зростає у разі переходу від доброякісних до пограничних гістологічних типів, досягаючи максимальних значень при серозних і муцинозних ПЕПЯ (мал. 3).

Так, ІП серозних ДЕПЯ коливався у межах 0,5–4,0% і становив у середньому $2,35 \pm 0,31\%$. При пограничних формах серозних ЕПЯ зростали не лише індивідуальні коливання з 5,0%

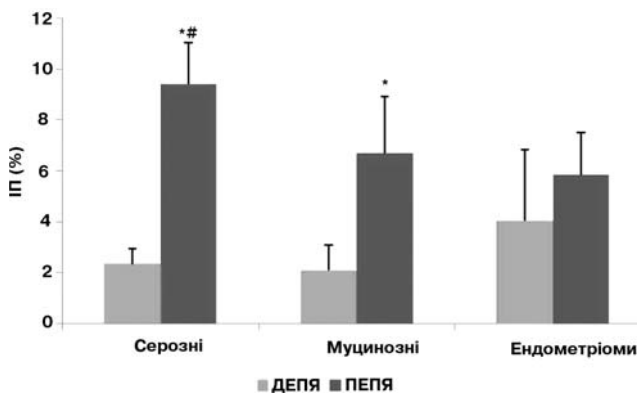


Мал. 2. Експресія ER у клітинах ПЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксиліном Майєра. Зб. 200

до 13,0%, але й середні значення ІП – до $9,4 \pm 0,83\%$, що було достовірно (p<0,05) більше зів'язно із серозними ДЕПЯ. ІП муцинозних ДЕПЯ коливався від 0,5% до 4,0% із середнім показником $2,1 \pm 0,5\%$. У пограничних муцинозних ЕПЯ відзначали зростання ІП, який сягав максимальних індивідуальних значень – до 15%. Середній показник ІП муцинозних ПЕПЯ становив $6,7 \pm 1,12\%$. У цілому можна сказати, що муцинозні ДЕПЯ характеризувалися найнижчими показниками ІП.

Індивідуальні коливання ІП у доброякісних ендометріомах варіювали від 0% до 15% із середнім показником експресії $4,05 \pm 1,41\%$. У пограничних ендометріомах індивідуальні показники ІП також збільшувались у порівнянні з ДЕПЯ і складали від 0,5% до 9% із середніми значеннями $5,85 \pm 0,84\%$.

Слід відзначити високу гетерогенність показників експресії антигену Ki-67 у межах ЕПЯ одного гістологічного типу та потенціалу злоякісності. Зі збільшенням потенціалу злоякісності



Мал. 3. ІП досліджених ДЕПЯ та ПЕПЯ.

* – p<0,05 порівняно з пограничними серозними та муцинозними пухлинами; # – p<0,05 порівняно з муцинозними та ендометріоїдними ПЕПЯ)

(ПЕПЯ), зокрема при серозних і муцинозних гістологічних типах, з'являються пухлини з високою проліферативною активністю, IP яких більш характерний для раку яєчників. Так, у хворих із серозними ПЕПЯ вони склали 5 з 10 (50%) випадків, а з муцинозними ПЕПЯ – 1 із 10 (10%) випадків (мал. 4).

Аналіз загальних даних щодо експресії ER у клітинах ЕПЯ засвідчив, що у 6,7% пухлин експресія цього маркера була відсутня, тоді як у клітинах більшості новоутворень вона була позитивною. Як свідчать дані, наведені у табл. 3, експресія ER виявлена у 56 (93,3%) серед всіх 60 досліджених пухлин. Індивідуальні мінімальні і максимальні значення рівня експресії ER коливались від 2,0% до 90,0%. Індекс мітки (IM) ER в середньому склав 45,08±3,2%, ME=49,5%. Пухлини з низькою експресією ER (менше ME) становили 43,3%, тоді як у 50% досліджених пухлин визначена висока експресія цього маркера.

Експресія ER у клітинах пухлин змінювалась залежно від віку хворих із ЕПЯ (мал. 5).

Зокрема, високу експресію ER спостерігали у хворих вікових груп 18–20 років (середній IM=69,9±4,9%) і 31–40 років (середній IM=55,21±3,74%). У групі 21–30 років відзначали зниження показників експресії ER (середній IM=42,05±6,77%). Найнижчою експресія ER була у віковій групі 41–45 років (середній IM=30,47±4,31%).

Отже, у пухлинних клітинах жінок з ЕПЯ пізнього репродуктивного віку спостерігається суттєве зниження рівня експресії ER у порівнянні з жінками молодших вікових груп.

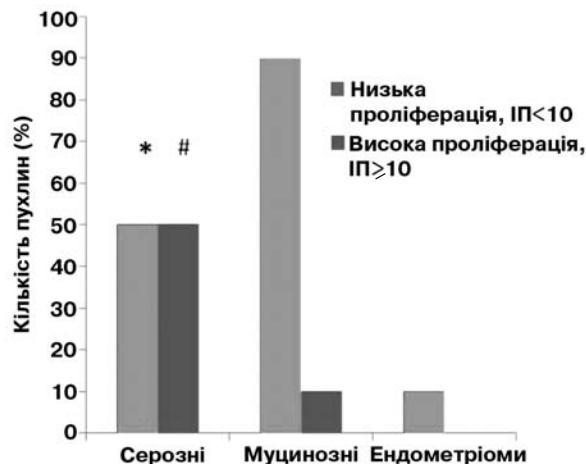
Під час аналізу ER ЕПЯ залежно від потенціалу злоякісності виявлено, що у клітинах ДЕПЯ рівень експресії ER був вищий у порівнянні з клітинами ПЕПЯ. Так, IM для ER у клітинах ДЕПЯ становив у середньому 51,5±4,85%, тоді як у клітинах ПЕПЯ цей показник дорівнював 38,66±3,92% (мал. 6).

Значна гетерогенність IM експресії ER відзначено серед ЕПЯ різних гістологічних типів (мал. 7). При цьому найбільший діапазон коливань клітин, що експресують ER, спостерігався у тканині серозних ЕПЯ (індивідуальні коливання від 0% до 90,0%). Найвищий IM для ER, що в середньому склав 49,6±6,72%, також встановлено у клітинах серозних ЕПЯ. У клітинах муцинозних цистаденом та ендометріом рівень експресії ER був достовірно нижчий (p<0,05) – IM у середньому становив 42,95±4,57% (індивідуальні коливання від 0% до 60,0%) та 42,7±5,73% (індивідуальні коливання від 0% до 80,0%) відповідно.

Слід відзначити, що для ЕПЯ в цілому характерна висока експресія ER. Так, у серозних і муцинозних ЕПЯ високий рівень експресії ER відзначено у 60% випадків (у 12 з 20 пухлин серозного і муцинозного гістологічних типів); а у ендометріомах – у 40% випадків. Як видно з даних, наведених на мал. 8, в ендометріомах спостерігається тенденція до збільшення кількості пухлин з низькою та від'ємною експресією ER.

Оскільки сучасні науковці вважають, що більшість ПЯ є гормонозалежними, інтерес представляє зіставлення експресії ER в ЕПЯ різного потенціалу злоякісності залежно від стану менструальної функції хворих.

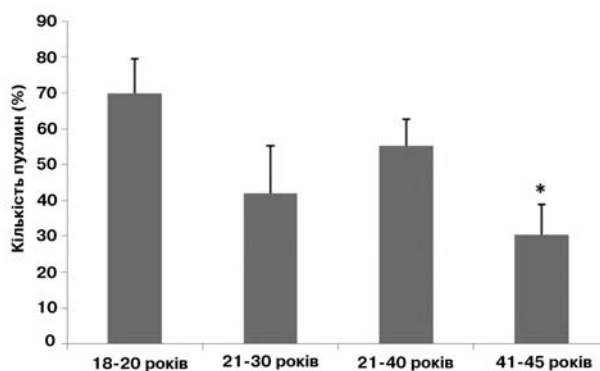
Як видно з даних, наведених у табл. 4, експресія ER була достовірно меншою (p<0,05) в клітинах ПЕПЯ порівняно з такою у клітинах ДЕПЯ незалежно від стану менструальної функції хворих. За середніми показниками встановлено зниження експресії ER у хворих з ПЕПЯ з порушеннями менструальної функції порівняно з таким у хворих з нормальною менструальною функцією (36,92±6,56% та 40,0±5,25% відповідно).



Мал. 4. Розподіл кількості різних гістологічних типів ПЕПЯ за IP.

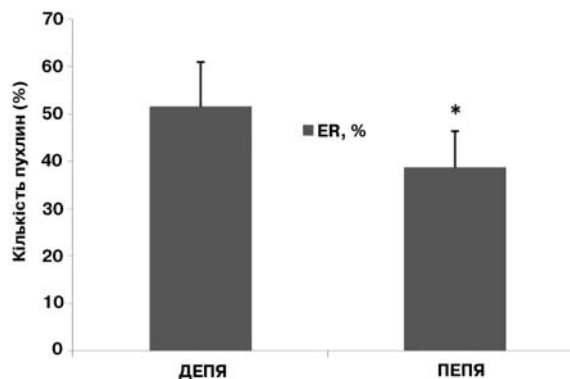
* – p<0,05 порівняно з муцинозними пухлинами та ендометріомами;

– p<0,05 порівняно з муцинозними пухлинами та ендометріомами



Мал. 5. Експресія ER у пухлинних клітинах залежно від віку хворих із ЕПЯ (n=60)

* – p<0,05 порівняно із хворими молодшого віку



Мал. 6. Зіставлення експресії ER у пухлинних клітинах хворих із ДЕПЯ і ПЕПЯ.

* – p<0,05 порівняно із ДЕПЯ

Розподіл ЕПЯ за експресією ER

Таблиця 3

Кількість ЕПЯ, n (%)		
Без експресії ER	З експресією ER ME=49,5%	
	Низька (менше ME)	Висока (більше ME)
4 (6,7)	26 (43,3)	30 (50,0)

Експресія ER у клітинах ЕПЯ різного потенціалу злоякісності залежно від стану менструальної функції хворих

Нормальний менструальний цикл			Порушення менструального циклу		
Потенціал злоякісності	Кількість хворих, n	ІМ ER, % M±m	Ступінь пухлинної прогресії	Кількість хворих, n	ІМ ER, % M±m
ДЕПЯ	16	49,56±7,33	ДЕПЯ	14	53,71±6,98
ПЕПЯ	17	40,0±5,25*	ПЕПЯ	13	36,92±6,56*

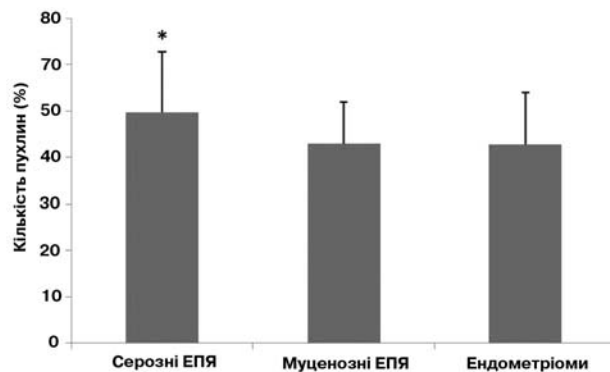
Примітка. * – p<0,05 порівняно з ДЕПЯ.

Отже, отримані дані підтверджують важливість використання маркерів проліферації та рецепторного статусу для прогнозування перебігу ЕПЯ. Установлена неоднорідність експресії маркера проліферації Ki-67 зі значними коливаннями індивідуальних показників, що співпадає з даними сучасної літератури щодо варіабельності ІП в ЕПЯ [25, 26]. Згідно з результатами даного дослідження, ІП для ДЕПЯ і ПЕПЯ у середньому складає 5,07±0,47%, що узгоджується з даними Н.Б. Репіної (2005), що вивчала експресію Ki-67 у серозних пухлинах яєчників різного потенціалу злоякісності [11]. Так, відзначено, що ДЕПЯ характеризувалися низьким ІП (<10%), тоді як у більшості серозних та муцинозних ПЕПЯ визначено високий індекс проліферації – ІП≥10%. Схожі результати дослідження були наведені у роботі L.N. Giurgea та співавторів (2012), де середнє значення ІП для доброякісних ЕПЯ було 9,09%, а для пограничних – 13,3% (незалежно від їхньої гістологічної будови) [25].

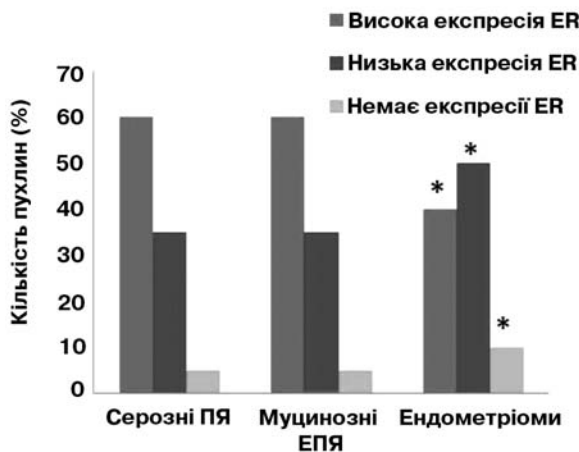
Проте дані інших науковців щодо середнього ІП для ДЕПЯ і ПЕПЯ є досить суперечливими. Наприклад, Роожа S. Naik та співавторів (2015) отримали результати, в яких середній ІП у доброякісних ЕПЯ серозного гістологічного типу становив 0,3%, а в пограничних – 28% [26]. А згідно з дослідженнями Gursan та співавторів (2009) середній показник ІП для доброякісних ЕПЯ склав 14,9% (індивідуальні коливання 0,7–32,5%), а для пограничних ЕПЯ – 22,8% (індивідуальні коливання 0,2–61,2%) [22].

Однак більшість існуючих досліджень та клінічних спостережень свідчать загалом про низький рівень експресії Ki-67 у ДЕПЯ та достовірне збільшення проліферативної активності за ПЕПЯ [25, 29].

Стосовно рецепторного статусу, відповідно до отриманих нами результатів, переважна більшість ЕПЯ (93,3%) характеризується наявністю експресії ER. Це в цілому узгоджується з даними М.Т. Sylvia та співавторів (2012), де позитивна експресія ER була виявлена у 72% серозних ЕПЯ, та Н. Arias-Pulido та співавторів (2009), що виявили її у 66% зразків серозних ЕПЯ [14, 30]. Суперечливі результати відзначають Роожа S. Naik та співавторів (2015), де позитивну експресію ER мали 75% пограничних пухлин яєчників та лише 24,39% доброякісних [26]. При цьому автори не виявили кореляційної залежності ER від віку хворих із ЕПЯ, що, вірогідно, пов'язано з неоднорідністю виборки пацієнок з переважанням злоякісних новоутворень. Проте у даному дослідженні було виявлено коливання експресії ER залежно від віку та встановлено, що найвищі показники експресії ER спостерігаються у групі хворих віком 18–20 років (середній ІМ 69,9±4,9%), а найнижчі – у пацієнок 40–45 років (середній ІМ 30,47±4,31%). Подібні протиріччя, відповідно до поглядів сучасних авторів, можна пояснити тим, що пухлини яєчників характеризуються змінами рецепторного статусу протягом життя жінки. Вони можуть бути первинно-негативними або втрачати рецептори з прогресією пухлинного процесу та характеризуватися варіабельністю експресії цього маркера від гістологічного підтипу [16, 18]. Вважаємо, що позитивний ER-статус ЕПЯ свідчить про гормонозалежність і, разом з тим, потенційну гормоночутливість пухлинного процесу в яєчниках, що може мати клінічне значення в плані діагностики, лікування та прогнозування перебігу захворювання.



Мал. 7. Рівень експресії ER у клітинах ЕПЯ різних гістологічних типів (* – p<0,05 порівняно із муцинозними пухлинами та ендометріомами)



Мал. 8. Кількість пухлин з різним рівнем експресії ER залежно від гістологічного типу ЕПЯ.

* – p<0,05 порівняно із серозними та муцинозними пухлинами

ВИСНОВКИ

Отже, доброякісні та пограничні епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) характеризуються гетерогенністю показників проліферації та рецепторного статусу. Однак загалом для цих ЕПЯ характерний низький індекс проліферації (ІП<10). Поява показників ІП≥10 свідчить про високу проліферативну активність пухлини, що більше властива злоякісним формам ЕПЯ, а значить, вимагає від клініциста суворого моніторингу даної групи хворих, особливо в разі виконаного консервативного хірургічного лікування.

Визначений асоціативний зв'язок експресії Ki-67 та ER з потенціалом злоякісності ЕПЯ свідчить про необхідність їхнього використання для прогнозу перебігу пухлинного процесу та призначення індивідуалізованої адекватної тактики лікування хворих.

Пролиферативная активность и рецепторный статус доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников

А.А. Суханова, С.В. Неспрядко, Н.Н. Мельник, М.Ю. Егоров

Proliferative activity and receptor status of benign and borderline epithelial ovarian tumors

A.A. Sukhanova S.V. Nespryadko, M.M. Melnik, M.Yu. Yegorov

Цель исследования: изучение особенностей экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и рецепторов эстрогенов (ER) в клетках доброкачественных (ДЭОЯ) и пограничных эпителиальных опухолей яичников (ПЭОЯ) и определение их клинической ценности для прогноза течения опухолевого процесса и обоснования тактики дальнейшего лечения.

Материалы и методы. Исследования проведены на материале 60 больных с ДЭОЯ и ПЭОЯ, которые проходили обследование и лечение в течение 2010–2016 гг. Были изучены особенности менструальной функции больных, данные ультразвукового и доплерографического исследования, показатели сывороточных онкомаркеров, проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением Ki-67 и ER в образцах ДЭОЯ и ПЭОЯ.

Результаты. Полученные результаты определения Ki-67 указывают на неоднородность экспрессии с колебанием индивидуальных показателей от 0% до 15%. Индекс пролиферации (ИП) в среднем составлял $5,07 \pm 0,47\%$, медиана (МЕ) – 4%. Определено, что почти во всех ДЭОЯ (96,7%) отмечался низкий ИП – <10%, тогда как 5 из 10 серозных пограничных цистаденом (50%) и 1 из 10 пограничных муцинозных цистаденом (10%) были отнесены к высокопролиферирующим (ИП $\geq 10\%$) опухолям. Выявлено, что в клетках большинства ДЭОЯ и ПЭОЯ имеется экспрессия ER. Индивидуальные значения уровня экспрессии ER колебались от 2,0% до 90,0%. Индекс метки (ИМ) ER в среднем составил $45,08 \pm 3,2\%$, МЕ=49,5%. Установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня экспрессии ER в ЭОЯ больных позднего репродуктивного возраста по сравнению с более молодыми пациентками, а также в клетках ПЭОЯ по сравнению с ДЭОЯ.

Заключение. Определенная в данном исследовании ассоциативная связь экспрессии Ki-67 и ER с потенциалом злокачественности ЭОЯ свидетельствует о необходимости их использования для прогноза течения опухолевого процесса и назначения индивидуализированной адекватной тактики лечения больных.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные опухоли яичников, иммуногистохимическое исследование, Ki-67, рецепторы эстрогенов.

The aim was to study the expression features of proliferation marker Ki-67 and estrogen receptor (ER) in cells of benign (BeEOT) and borderline epithelial ovarian tumors (BoEOT) and to determine their value for clinical prognosis and tumor justification tactics for further treatment.

Patients and methods. Studies conducted on the material of 60 patients with BeEOT and BoEOT who underwent examination and treatment during 2010-2016. It was studied specific menstrual dysfunction, ultrasound data and colour doppler research, the performance of serum tumor markers, morphological and immunohistochemical studies were conducted to determine the Ki-67 and ER in samples of BeEOT and BoEOT.

Results. The results of Ki-67 expression determining indicate the heterogeneity of individual performance fluctuations from 0% to 15%. The average value of the proliferation index (PI) was $5,07 \pm 0,47\%$, the median (ME) was 4%. It is determined that almost all BeEOT (96,7%) was marked by lower PI <10%, while 5 of 10 serous borderline cystadenomas (50%) and 1 of 10 mucinous borderline cystadenomas (10%) were attributed to high proliferation (IP $\geq 10\%$) tumors. It is found that in most cells of BeEOT and BoEOT was available the expression of ER. Individual values of ER expression level ranged from 2,0% to 90,0%. The average value of the IM (index marks) ER was $45,08 \pm 3,2\%$, ME=49,5%. It is found a significant decrease ($p < 0,05$) in the ER expression level in EOT of late reproductive age patients compared with younger ones, as well as in cells of BoEOT compared to BeEOT.

Conclusion. Some associative connection between the expression of Ki-67 and ER with EOT malignancy potential demonstrates the need to use them for tumor course prognosis and appointment of adequate individualized treatment strategy of patients.

Key words: benign and borderline ovarian tumors, immunohistochemical studies, Ki-67, estrogen receptors.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 467-03-03. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Неспрядко Сергей Валерьевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. М. Ломоносова, 33/43; тел.: (067) 722-29-84. E-mail: Nespryadko@ukr.net

Мельник Николай Николаевич – Национальная детская специализированная больница «Охматдет» МЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел.: (044) 236-69-42. E-mail: nmmelnik@ukr.net

Егоров Михаил Юрьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (099) 350-86-14. E-mail: yegorovmichael@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдуллаева Л.М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68). – С. 197–198.
2. Амандосова А.Н. Специфичность онкомаркера СА125 при заболеваниях яичника // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 46.
3. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
4. Боженко О.Ю. Порівняльний аналіз застосування онкомаркерів СА125 та HE4 при диференціальній діагностиці пухлин яєчників //Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 183–186.
5. Волкова А.В., Чепик О.Ф., Бахидзе Е.В., Тен В.П. Роль антигена Ki-67, мутированного гена-супрессора p53 и митотической активности опухоли в определении прогноза гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 455–459.
6. Єгоров О.О. Лапароскопічне органозберігаюче лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників //Гаврицький медико-біологічний вестник. – 2012. – № 2, ч. 1 (58). – С. 115–117.
7. Наседкин А.Г. Клиническая картина и морфология яичникового придатка при различных видах кист яичников/ А.Г. Наседкин // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 101–104.
8. Носенко Е.Н. Некоторые вопросы современной классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований яичников у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста// Газета «Новости медицины и фармации». Гинекология (253) 2008 (тематический номер). <http://www.mif-ua.com/archive/article/5992>
9. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кистозними доброякісними утвореннями яєчників,

зацікавлених у реалізації репродуктивної функції // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 2 (18). – С. 51–55.

10. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях: Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. В 2 ч. Ч. 1. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – С. 113–116.
 11. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. Онкология. – Рязань, 2005.
 12. Рожковская Н.Н., Гладчук И.З., Александров А.Л. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников// Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 22–24.
 13. Шацева Т.А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т.А. Шацева, М.С. Мухина // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 157–164.
 14. Arias-Pulido H, Smith HO,

Joste NE, Bocklage T, QuallsCR, Chavez A, Prossnitz ER, Verschraegen CF. Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):480–5.
 15. Brown DL. A practical approach to the ultrasound characterization of adnexal masses. *Ultrasound Q* 2007;23:87–105.
 16. Buchynska LG, Iurchenko NP, Grinkevych VM, Nesina IP, Chekhun SV, Svintsitsky VS. Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancers. *Exp Oncol.* 2009 Mar;31(1):48–51.
 17. Cйcile Le Page, David G. Huntsman, Diane M. Provencher and Anne-Marie Mes-Masson. Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies// *Cancers.* – 2010. – 2, 913–954.
 18. Chu S, Mamers P, Burger HG, Fuller PJ. Estrogen receptor isoform gene expression in ovarian stromal and epithelial tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Mar;85(3):1200–5.
 19. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The dis-

tal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007, 19(1): 3–9.
 20. Douglas L. Brown, Kika M. Dudiak MD, and Faye C. Laing, MD Adnexal Masses: US Characterization and Reporting. *Radiology.* 2010 Feb;254(2):342–54.
 21. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. *Geburtsh Frauenheilk.* 2009;69:807–833.
 22. Gursan N., Sipal S., Calik M, Gundogdu C. P53, bcl-2, Ki-67 li (labeling index) status in benign, proliferative, and malignant ovarian surface epithelial neoplasms. *Eurasian J Med.* 2009 Apr;41(1):10–4.
 23. Kupesic S, Plavsic BM. Early ovarian cancer: 3-D power Doppler. *Abdom Imaging.* 2006 Sep-Oct;31(5):613–9.
 24. Longacre TA, Gilks CB. Surface epithelial stromal tumours of ovary. In: Nucci MR, Oliva E (eds), *Gynecologic pathology*, Elsevier Churchill Livingstone, 2009, 390–450.
 25. Luminiioa Nicoleta Giurgea, Carmen Ungureanu, Maria Sultana Mihailovici. The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Corre-

lation with clinicopathological factors//*Rom J Morphol Embryol.* – 2012. – V. 53(4):967–973.
 26. Naik PS, Deshmukh S, Khandeparkar SG, Joshi A, Babanagare S, Potdar J, Risbud NS. Epithelial ovarian tumors: Clinicopathological correlation and immunohistochemical study. *J Midlife Health.* 2015 Oct-Dec;6(4):178–83.
 27. Ouellet V et al. Immuno-histochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer.* 2008, 8:346.
 28. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: An alternatine hypothesis. *Adv Exp Med Biol* 2008; 622: 79–87.
 29. Shih lem, Kurman RJ. Ovarian tumorogenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511–8.
 30. Sylvia Mary T., Kumar S, Dasari P. The expression immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2-neu, p53 and Ki-67 in epithelial ovarian tumors and its correlation with clinicopathologic variables. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jan-Mar;55(1):33–7.

Статья поступила в редакцию 04.07.2016