

УДК 616.831—006.328—071—091:612.018:616—092

Рецепторы стероидных гормонов, пролиферативная активность и клиничко-морфологические особенности менингиом головного мозга

Зозуля Ю.А., Кваша М.С.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины, г.Киев, Украина

Ключевые слова: менингиомы головного мозга (МГМ), рецепторы стероидных гормонов (РСГ), рецепторы эстрогена и рецепторы прогестерона (РЭ и РП), гормональная зависимость, пролиферативная активность, морфологические особенности, прогноз.

Введение. Эндокринная терапия МГМ не нашла до настоящего времени широкого применения, однако известно, что эта патология характеризуется изменениями гормонального статуса у большинства больных [6—8,10]. Установлено, что стероидные гормоны, в особенности эстрогены и прогестерон, регулируют процесс дифференцировки МГМ [10—12]. Поиски новых путей комплексного лечения рецидивирующих, множественных, частично удаленных и неоперабельных МГМ привели к необходимости оценки гормональной чувствительности их для решения вопроса о возможном включении эндокринного компонента в схемы комплексного нейрохирургического лечения. Основным критерием отбора больных для эндокринной терапии в настоящее время является исследование содержания РСГ в ткани опухоли [6—12].

Исходя из вышеизложенного, мы поставили задачу охарактеризовать гормональную чувствительность МГМ по содержанию в ткани опухоли РЭ и РП, пролиферативную активность опухоли по уровню экспрессии маркера клеточной пролиферации — ядерного белка Ki-67 (клон МІВ-1) [3, 4] в сопоставлении с различными клиничко-морфологическими характеристиками МГМ.

Материалы и методы исследования Детально исследованы МГМ различной локализации у 21 больного (16 женщин и 5 мужчин), находившегося на лечении в Институте нейрохирургии АМН Украины с февраля 2000 по март 2002 г. Больные были в возрасте от 20 до 72 лет. Гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли определены при пересмотре всех препаратов в соответ-

ствии с Международной гистологической классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2-е издание, 1993), усовершенствованной Д.Е.Мацко и А.Г.-Коршуновым (1998) [4]: типические — 7; атипические — 10; анапластические — 4. Общая характеристика обследованных нами больных представлена в табл. 1.

У всех больных проводили клиничко-неврологические, рентгенологические и лабораторные исследования. После установления диагноза выполняли хирургическое вмешательство различного объема: тотальное удаление опухоли — у 12, субтотальное — у 6, частичное — у 3 больных. Кроме того, 4 больным осуществили лучевую и 7 — гормональную терапию. Все удаленные опухоли подвергали гистологическому исследованию, при котором установили следующие морфологические варианты менингиом: менинготелиальной — у 9, фибробластической — у 5, смешанной структуры — у 7.

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином после фиксации в нейтральном 10% растворе формалина парафиновой проводки. Иммуногистохимическое исследование экспрессии ядерного белка Ki-67 (клон МІВ-1), РЭ и РП осуществляли с использованием стандартного стрептовидин-биотинового пероксидазного комплекса и моноклональных

Таблица 1. Общая характеристика больных с МГМ

Группа больных	Пол больных	Число больных	Возраст больных, лет	Средний возраст, лет
1-я	Женщины	16 (76,2%)	35—72	47,2±0,97
2-я	Мужчины	5 (23,8%)	20—64	50,0±0,60
Всего		21 (100%)	20—72	48,6±0,62

Примечание. Р в обеих группах >0,05.

антител Estrogen Receptor (клон 1K5) и Progesteron Receptor (клон Rg 636), ДАКО, в разведении 1:100. Исследование проводили на депарафинированных срезах, обработанных на водяной бане в течение 30 мин. Гистологический срез докрашивали гематоксилином и заключали в канадский балзам. Иммуногистохимическую реакцию наблюдали только в ядрах клеток и имела она диапазон окраски от коричнево-желтоватого до темно-коричневого. Реакцию оценивали по двум показателям: интенсивность окраски от «+» до «+++» и процент опухолевых клеток с позитивной реакцией (подсчет производили в 100 клетках). Позитивной реакцию считали в том случае, если не менее 10% клеток опухоли имели окрашивание ядра хотя бы низкой степени интенсивности.

Статистическую обработку материала проводили по Стьюденту. Достоверными считали отличия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Гормональная зависимость МГМ, как и любой гормонозависимой опухоли другого органа-мишени для стероидных гормонов, предполагает ее гормоночувствительность, что обуславливается наличием или отсутствием соответствующих рецепторов этих гормонов [6—8, 10—12].

Некоторые исследователи полагают, что сниженное содержание РЭ в МГМ может указывать на неблагоприятный прогноз заболевания у таких больных [1—3, 6]. Степень дифференцировки опухоли значительно влияет на содержание РЭ в первичной опухоли. На более поздних стадиях заболевания содержание РЭ в первичных опухолях резко снижается. Вероятно, имеется ряд причин, которые могут вызывать снижение уровня РЭ в опухоли, среди которых — распространенность опухолевого процесса при атипических и анапластических МГМ, наличие очагов некроза в опухоли. Указанные причины могут приводить к нарушению гормональной регуляции гормоночувствительных клеток, что, вероятно, приводит к гормональной резистентности опухоли и, соответственно, к снижению ее гормональной чувствительности [1—3, 5—7, 9—11].

При анализе связи степени дифференцировки опухоли с содержанием РЭ в ткани опухоли нами обнаружено следующее: уровень РЭ в анапластических опухолях был достоверно ниже, чем в типических МГМ (табл. 2).

Представленные данные о содержании РЭ

Таблица 2. Содержание РП и РЭ в менингиомах (n=21) в зависимости от степени их дифференцировки

Степень дифференцировки опухолей	Число наблюдений	РП+, %	РЭ+, %
Типические	7 (33,24%)	78,04±3,22	26,43±4,11
Атипические	10 (47,63%)	62,41±0,95	13,06±0,27
Анапластические	4 (19,13%)	29,57±6,12	20,18±0,67

Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

в опухоли позволяют предположить, что степень анаплазии, отражающая злокачественность опухоли, определенным образом связана с уровнем этих рецепторов в МГМ: чем злокачественней опухоль, тем ниже в ней содержание РЭ.

Однако по уровням РП различия были достоверными только между типическими и анапластическими опухолями. Так, уровень РП в анапластических менингиомах почти в 2,6 раза ниже, чем в типических.

Среди типических МГМ РП содержали 78% опухолей, среди атипических — 62,4%, а среди анапластических — только 29,5%. Следовательно, снижение дифференцировки МГМ сопровождается понижением уровня РП в опухоли, а по данным ранее проведенных клинических исследований — снижением гормональной чувствительности МГМ к прогестинам [6—8, 10—12].

При наличии признаков инвазии МГМ в кости черепа или мозговое вещество содержание РП в ткани опухоли снижалось (рис.1).

Первичные МГМ у 38% больных были рецепторположительными по РЭ. При этом в МГМ отмечали повышенный уровень РЭ по сравнению с таковым во внутримозговых опухолях и прилежащем мозговом веществе.

В организме животных и человека действие прогестинов связано со степенью дифференцировки различных тканей, которые являются мишенями для этих стероидов [1—3, 8—10, 12].

Среди различных процессов, в которых прогестины принимают участие в качестве регуляторов метаболизма, их роль как антинеопластических агентов наиболее существенна [9—12]. Из этого следует, что гормональную чувствительность опухолей по отношению к прогестину, индикатором которого является содержание РП, можно считать столь же важным биохимическим критерием гормонозависимости МГМ, каковым является и содержание РЭ.

Из всех больных с МГМ первичные опухоли у 66,7% пациентов содержали РП и только у 33,3% — эти рецепторы не были обнаружены.

То есть, уровень РП в МГМ зависит от дифференцировки опухоли, с уменьшением степени дифференцировки уменьшается уровень РП (рис.2).

Анализ изменений содержания РП в МГМ показал, что при наличии продолженного роста опухоли содержание в ее ткани РП снижается и, следовательно, чувствительность МГМ к прогестинам уменьшается.

Важное значение имеет определение уровня РП в МГМ различной степени дифференцировки при наличии или отсутствии инвазии в прилежащие ткани: чем менее дифференцирована МГМ и чем более выражены признаки ее инвазивного роста, тем ниже уровень РП в опухолевой ткани.

В настоящее время в нейроонкологии интенсивно изучается прогностическая значимость различных иммуногистохимических маркеров, среди которых важное значение придается исследованию белков, осуществляющих процесс митотического деления клеток. Установлено, что иммуногистохимическое исследование экспрессии ядерного белка Ki-67 (клон МВ-1) достоверно отражает пролиферативную активность МГМ. Индекс мечения Ki-67 является в настоящее время наиболее значимым фактором при определении клинического прогноза МГМ, так как он отражает пролиферативную активность МГМ [5,7, 9, 11].

Известно, что иммуногистохимическое определение уровня белка Ki-67 является наиболее применяемым и информативным лабораторным методом, поскольку он выявляется во всех фазах клеточного цикла.

При анализе связи между уровнями РЭ, РП и Ki-67 в первичных опухолях нами обнаружено, что в тех МГМ, в которых отсутствовали РЭ и РП, достоверно выше содержание Ki-67, чем в опухолях, содержащих эти рецепторы.

На этом основании мы проанализировали связь между указанными показателями при МГМ путем определения индекса гормональ-

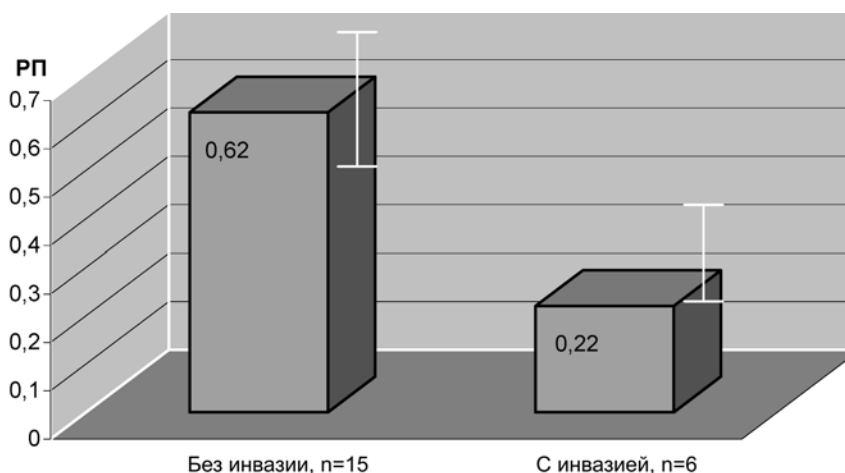


Рис. 1. Изменение содержания РП в МГМ с учетом инвазивного роста опухоли (n=21)

Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

ной чувствительности (ИГЧ), который вычисляется по формуле:

$$\text{ИГЧ} = \frac{\text{РСГ (РЭ + РП)}}{\text{Ki-67}},$$

где РСГ — среднее содержание в ткани РЭ и РП или их сумма, %;

Ki-67 — среднее содержание в ткани Ki-67, %.

На рис.3 показаны значения ИГЧ МГМ у больных различного возраста.

Более чем в 3—5 раз ИГЧ опухоли снижается у больных старшей возрастной группы. При анапластических МГМ (по сравнению с типичными) ИГЧ снижается в таких же пределах.

Известно, что утрата дифференцировки опухоли сопровождается потерей ее гормональной зависимости [2,3,6—8]. При сравнительном анализе гормоночувствительности МГМ разной степени дифференцировки изменения ИГЧ наиболее показательны (рис.4).

Как указывалось выше, гормональная чувствительность МГМ уменьшается со снижением дифференцировки опухоли. Поэтому величины ИГЧ, вычисленные как по уровню РЭ, так и по уровню РП, существенно отличались при опухолях разной степени дифференцировки.

Различными были также величины ИГЧ в МГМ и с выраженной инвазией в прилежащие ткани (мозговое вещество и особенно кости основания и свода черепа) по сравнению с экспансивно растущими опухолями. ИГЧ опухолей без признаков инвазии был в 3—3,5 раза выше, чем таковой МГМ с признаками инвазии (рис. 5).

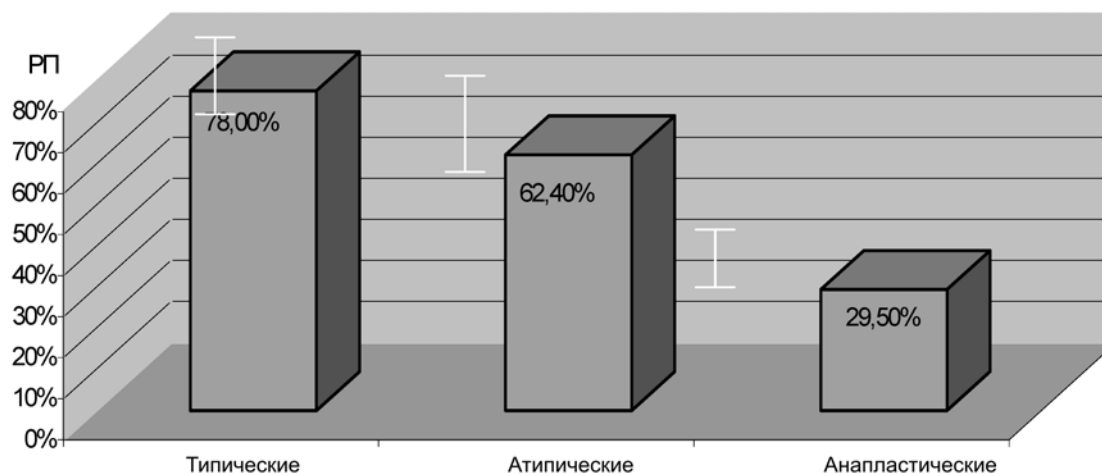


Рис. 2. Изменение содержания РП в МГМ в зависимости от степени дифференцировки опухоли (n=21):

Типические (n=7); атипические (n=10); анапластические (n=4)
Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

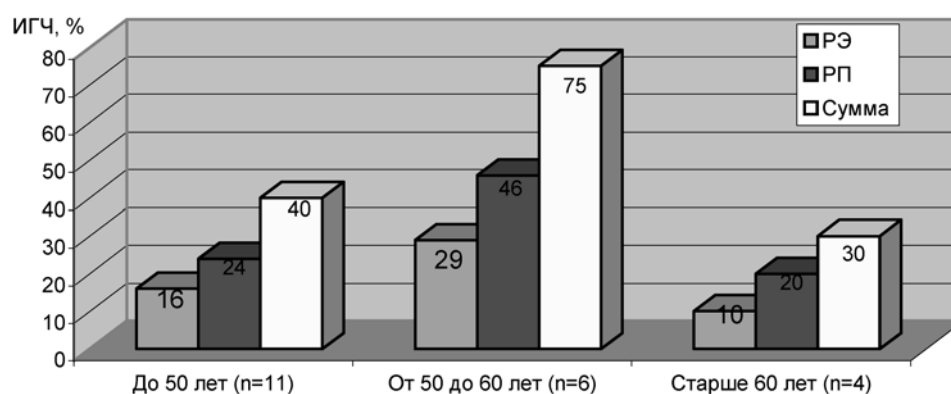


Рис. 3. Изменения индекса гормоночувствительности МГМ у больных различного возраста (n=21)

Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

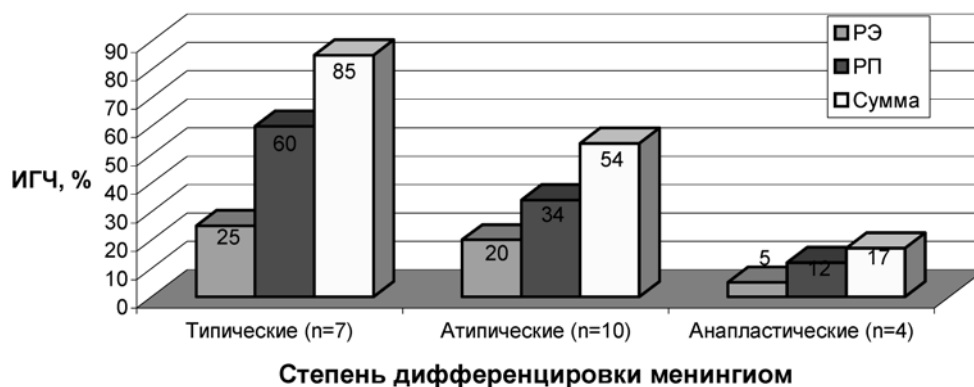


Рис.4. Изменения индекса гормоночувствительности МГМ разной степени дифференцировки (n=21)

Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

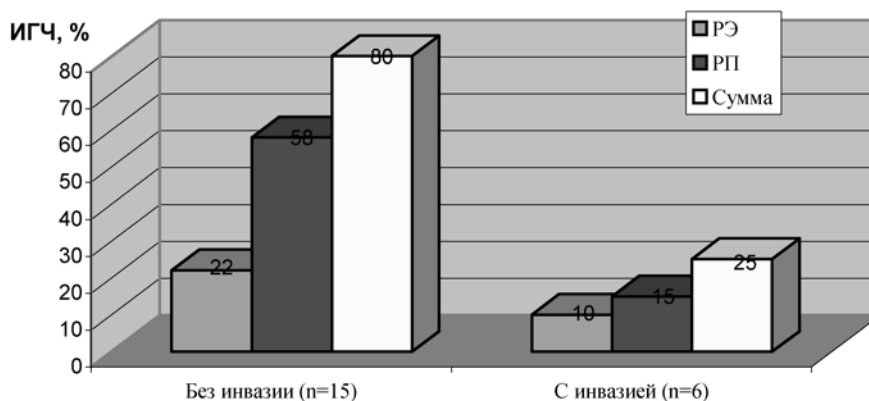


Рис.5. Изменения индекса гормональной чувствительности МГМ (n=21)

Примечание. Достоверность различий между величинами ($P < 0,05$).

Сравнительный анализ определения уровня Ki-67 в МГМ показал, что в МГМ он всегда выше, чем в прилежащем мозговом веществе. Прогрессирование опухоли сопровождалось повышением уровня Ki-67 в ткани опухоли. Увеличивалось содержание Ki-67 в МГМ с усилением признаков ее инвазии в прилежащие ткани. Следовательно, повышение уровня Ki-67 в МГМ может быть использовано в качестве маркера пролиферации опухоли [1—3,6,7].

Примененный нами способ расчета ИГЧ позволяет не только оценить роль Ki-67 в гормональной чувствительности опухоли, но и в тех случаях, когда такая оценка затруднена на основании результатов определения содержания РЭ и РП в МГМ.

Не вызывает сомнений и тот факт, что по мере повышения злокачественности МГМ углубляются нарушения механизмов эндокринного контроля гормональной зависимости. Снижение ИГЧ более чем в 3—5 раз в анапластических МГМ по сравнению с типическими МГМ четко указывает на снижение дифференцировки опухоли.

Использование ИГЧ позволяет уточнить оценку гормоночувствительности МГМ, что может иметь практическое значение как для прогноза заболевания, так и для суждения об эффективности гормональной терапии.

ИГЧ отражает тесную связь между уровнями РЭ, РП и Ki-67 в МГМ. Это позволяет считать, что применение препаратов, которые могут влиять на биосинтез Ki-67 в МГМ, даст возможность более целенаправленно осуществлять гормональную терапию в комплексном нейрохирургическом лечении менингиом.

В результате проведенных исследований мы выделили 2 патогенетических варианта МГМ.

Первый вариант характеризуется наличием гормональных нарушений. Его наблюдали у

60—70% больных с МГМ, которые клинически протекали благоприятно и, как правило, были чувствительны к гормонотерапии.

Второй вариант характеризуется отсутствием эндокринных нарушений. Его выявили у 30—40% больных с МГМ, которые клинически протекали более агрессивно и часто не реагировали на гормонотерапию.

Выводы.1. К числу наиболее важных методов диагностики МГМ относится определение их онкомаркеров: уровня РЭ, РП и Ki-67. Они характеризуют гистобиологические особенности МГМ. Определение этих онкомаркеров даст возможность: а) выявить больных, требующих дополнительного гормонального лечения; б) определить чувствительность к гормонотерапии и индивидуализировать схемы лечения.

2. Обнаружение РЭ и РП в МГМ свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе заболевания, тогда как их отсутствие указывает на ухудшение прогноза в связи с появлением признаков злокачественности опухоли.

3. Нарастание анаплазии МГМ сопровождается повышением уровня Ki-67 в ткани опухоли, и чем в более старшем возрасте больных возникают МГМ, тем выше уровень Ki-67.

4. Для оценки гормональной чувствительности МГМ целесообразно применение ИГЧ, расчет которого основан на определении уровня РЭ, РП и Ki-67.

Список литературы

1. Бассалык Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека М.: Медицина, 1987. — 223 с.
2. Бохман Я.В., Мерабишвили В.М., Семглазов В.Ф. Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей. — Л.: Медицина, 1983. — С.11—22.

3. Кушлинский Н.Е. Возможности, неудачи и перспективы исследования опухолевых маркеров // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — №3. — С.25—32.
4. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). — СПб, 1998. — 200 с.
5. Патогенетические подходы к диагностике и лечению гормонозависимых опухолей // Под ред. Н.Н.Напалкова, Я.В.Бохмана, В.Ф.Семиглазова, - Р.И.Вагнера. — Л., 1983. — 184 с.
6. Cahill K.W. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas//J.Neurosurg. — 1984. — V.60, N 5. — P.585—593.
7. Chason J.L. Meningiomas and Their Surgical Management/Ed. H.H.Schmidek. — Philadelphia, 1991. — P.3—9.
8. Hinton K. Steroid receptors in meningiomas. A histochemical and biochemical study// Acta Neurol-pathol. — 1983. — V. 62, N 1—2. — P.134 — 140.
9. Kepes J.J. Meningiomas: Biology, Pathology and Differential Diagnosis. — New York, 1982. — P.38.
10. Schegg J.F. Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue// Surg. Neurol. — 1981. — V. 15, N 6. — P.415—418.
11. Sutherland G.R., Sina A.A.F. Meningiomas and Their Surgical Management / Ed. H.H.Schmidek. — Philadelphia, 1991. — P.10—21.
12. Zhu J.J., Maruyama T., Jacoby L.B. Clonal Analysis of a Case of Multiple Meningiomas Using Multiple Molecular Genetic Approaches: Pathology case Report//Neurosurgery. — 1999. — V. 45, N 2. — P. 409—416.

Рецепторы стероидных гормонов, пролиферативная активность і клініко- морфологічні особливості менингіом головного мозку

Зозуля Ю.П., Кваша М.С.

На матеріалі менингіом головного мозку (МГМ) різної гістоструктури і локалізації з використанням імуногістохімічних методів вивчені рівні РЕ, РР і Ki-67. Показано, що рівень РЕ і РР в доброякісних МГМ завжди вище, ніж в злоякісних, і навпаки, рівень Ki-67 в доброякісних МГМ нижче, ніж в злоякісних. Гормональна чутливість МГМ зменшується у міру їх прогресування. Запропонований індекс гормональної чутливості МГМ, котрий може бути використаний при виборі методу гормональної терапії хворих з гормонозалежними МГМ і як додатковий критерій в оцінці гормоночутливості МГМ.

Steroid hormone receptors proliferative activity and clinico-morphological peculiarities of cranial meningiomas

Zozulya Yu., Kvasha M.

We studied the levels of ER and PR and Ki-67 on the material of brain meningiomas of different histostructure and localisation with the usage of immunohistochemical methods. It was shown, that level of PR and ER in benign meningiomas always higher than in malignant tumors, and apposite, the level of Ki-67 in benign tumors lower than in malignant. The offered index of hormone sensitivity of meningiomas can be used in the choice of method of hormone therapy of patients with hormone dependent meningiomas and as additional criteria of evaluation of meningiomas hormone sensitivity.

КОММЕНТАРИЙ

к статье Зозули Ю.А., Кваша М.С. «Рецепторы стероидных гормонов, пролиферативная активность и клиничко-морфологические особенности менингиом головного мозга»

Хорошо известно, что стероидные гормоны принимают самое активное участие как в пролиферации, так и в дифференцировке внутричерепных менингиом. Исследование содержания рецепторов стероидных гормонов в менингиомах стало в настоящее время важным критерием оценки гормональной чувствительности опухоли. Таким образом, появилась возможность объективизировать отбор больных, которым показана гормональная терапия.

Накопленный материал по изучению рецепторов эстрогенов и прогестерона в менингиомах дает основание полагать, что они имеют и прогностическое значение. Особенностью этой статьи, в отличие от имеющихся в литературе, является обобщение клиничко-морфологических данных о рецепторах стероидных гормонов, пролиферативной активности опухоли с расчетом индекса гормоночувствительности. В работе сопоставлены уровни и частота выявления опухолевых маркеров в менингиомах различной гистоструктуры. Теоретически обоснована возможность клинического использования индекса гормональной чувствительности менингиом на основе анализа взаимосвязи уровней рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона) и пролиферативной активности (Ki-67) при терапии указанных опухолей.

Мне приятно констатировать, что, несмотря на относительно небольшой объем статьи, авторы сумели не только обобщить материал исследований и сделать соответствующие выводы о значении определения опухолевых маркеров в менингиомах различной гистоструктуры, но и указать перспективы научного поиска в этой области.

Статья, несомненно, представляет большой научный интерес.

Проф. Шамаев М.И.
Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова
АМН Украины