

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Шульга А.В., Савоневич Е.Л., Степура Т.Л.

Гродненский государственный медицинский университет

Проблема диагностики и лечения рака яичников (РЯ) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в области онкогинекологии, несмотря на совместные усилия специалистов и многочисленные исследования, смертность от овариальной карциномы остается высокой. В связи с поздней диагностикой большинство случаев распознается на III-IV стадиях, когда 5-летняя выживаемость составляет менее 35% [1, 2]. Поэтому весьма перспективным является поиск новых прогностических маркеров данного заболевания [3, 4].

Rich H.A. одним из первых предложил гормональную гипотезу развития новообразований яичников, которая связана со стимуляцией пролиферации поверхностного эпителия андрогенами. Эффект стероидных гормонов осуществляется через рецепторы к андрогенам (РА), принадлежащие к большому семейству ядерных рецепторов [5]. Следует отметить, что при некоторых патологических состояниях, РА активируются и другими веществами, например, интерлейкином-6. Комплекс андроген/АР стимулирует рост и прогрессию при многих злокачественных новообразованиях, включая рак предстательной железы, мочевого пузыря, легких, молочной железы, яичников [6, 7]. Однако публикации, посвященные изучению РЯ, зачастую носят противоречивый характер. Во многих работах отмечено, что наличие РА в первичной овариальной карциноме связано с некоторыми клиничко-морфологическими признаками и относительно благоприятным прогнозом [7, 8]. Другие авторы отрицают прогностическое значение данного маркера при РЯ [9, 10].

Целью работы явилась оценка экспрессии рецепторов к андрогенам при наследственном и спорадическом овариальных раках.

Материалом для исследования стали 79 случаев серозного РЯ, выявленных у женщин Гродненской области в 2008-2017 гг. в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст составил $53,3 \pm 10,8$). Клинический анализ показал, что всем пациенткам проведена комплексная терапия, в которой использованы стандартные схемы химиотерапии, согласно имеющимся протоколам лечения.

Клинические данные о женщинах получены из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) и канцер-регистра онкологического диспансера г. Гродно. Распространенность опухолевого процесса оценивали в соответствии с классификацией FIGO. Всем женщинам проведено ДНК-тестирование. Определялись три основные наследственные мутации, ассоциированные с развитием рака яичников: BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 C61G. Источником ДНК были лейкоциты периферической крови. Изоляция ДНК из лейкоцитов проводилась с помощью соль-хлороформного метода. ДНК-тестирование выполняли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. У 41 из 79 женщин (52%) развитие РЯ было обусловлено наличием одной из трех мутаций в гене BRCA1, т.е. имело наследственный характер.

Для морфологической характеристики РЯ из архивных парафиновых блоков делались срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином с последующей реклассификацией и уточнением морфологических особенностей новообразований на основании критериев Международной гистологической классификации опухолей яичников [3]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование материала проводили по стандартной методике с использованием мышиных моноклональных антител (Ат) к рецепторам андрогенов (клон AR 441, Thermo Fisher) и UltraVision LP Detection System (TL-015-HD) с определением положительных и отрицательных контрольных реакций.

Для оценки количества и степени окрашивания клеток использовали программы WCIF ImageJ и Aperio Image Scope. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. В ходе ретроспективного анализа операционно-биопсийного гистологического материала в ряде случаев изменены стадия заболевания, степень дифференцировки, что обусловлено обнаружением в структуре опухоли новых морфологических признаков. При анализе 79 наблюдений овариальных карцином на основании общепринятых морфологических признаков выявлено, что во всех случаях имел место серозный гистологический тип. Основную часть составили низкодифференцированные аденокарциномы (63 случая), 15 – G2, 1 – G4.

Анализ данных ИГХ исследований показал, что положительная

реакция с МАт к РА была выявлена в 48 (60,8%) случаях РЯ и проявлялась ядерным окрашиванием опухолевых клеток различной степени интенсивности. Кроме того в 9 новообразованиях наблюдалась реакция в стромальных клетках (в 4 случаях – выраженная), которая служила положительным внутренним контролем при отсутствии реакции в опухолевых клетках. При анализе связей между экспрессией рецепторов в опухоли и клинико-морфологическими признаками РЯ в данной группе (стадия FIGO, степень дифференцировки опухоли, размер опухоли, регионарные и отдаленные метастазы) достоверные различия не получены. Обнаружена корреляционная связь между количеством проведенных курсов неоадьювантной полихимиотерапии больным и выраженностью экспрессии РА в опухолевой ткани ($r_s=0,24$, $p=0,04$), также распространенностью опухолевого процесса и наличием экспрессии рецепторов стромальными клетками (тест Спирмана: $r_s=0,27$, $p=0,02$). В группе наследственного рака получена корреляционная связь между процентом и выраженностью экспрессии РА в опухоли и возрастом женщин на момент постановки диагноза, а также менопаузальным статусом ($r_s=-0,4$, $p=0,01$, $r_s=-0,3$, $p=0,04$, соответственно). В группе спорадического рака отмечена связь между степенью дифференцировки овариальных карцином и процентом опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы андрогенов ($r_s=-0,4$, $p=0,01$).

Выводы.

Морфологическая гетерогенность серозного РЯ проявляется многообразием степени дифференцировки, особенностями стромально-паренхиматозных взаимоотношений, распространенностью некроза, лимфоплазмочитарной инфильтрации - проявлений в различной степени отражающих метастатический потенциал и клинический прогноз новообразования.

Обнаружены отличия в экспрессии РА в спорадическом и наследственном РЯ в зависимости от возраста женщин на момент постановки диагноза, наличия сохраненной менструальной функции, а также степени дифференцировки овариальных карцином. Установлена зависимость экспрессии РА от проведения и количества курсов неоадьювантной полихимиотерапии.

Работа выполнена согласно договору с БРФФИ № М16Р-214, «Восстановление функции гена BRCA1 как механизм формирования резистентности к терапии препаратами платины».

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2017. – Vol. 67. – P. 7-30.
2. Low-grade serous ovarian cancer: A review / A. Kaldawy [et al.] // Gynecol Oncol. – 2016. – Vol. 16. – P. 320.
3. World health organization classification of tumors of female reproductive organs // R.J. Kurman [et al.] – IARS: Lyon, 2014. – 307 p.
4. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma / A. García-Velasco [et al.] // Clin. Transl. Oncol. – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 367-371.
5. Rich H.A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone / H.A. Rich // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90, № 23. – P.1774-1786.
6. Sex steroid hormone receptor expression affects ovarian cancer survival / J.M. Jonsson [et al.] // Horm. Cancer. – 2015. – Vol. 8. – P. 424-433.
7. Androgen receptor protein levels are significantly reduced in serous ovarian carcinomas compared with benign or borderline disease but are not altered by cancer stage or metastatic progression / M.S. Butler [et al.] // Horm Cancer. – 2013. – Vol. 4. – P. 154-164.
8. The role of the androgen receptor in ovarian cancer carcinogenesis and its clinical implications / H. Zhu [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8(17). – P. 29395-29405.
9. Morphologically and immunohistochemically based screening criteria for selection of patients with possible mutation of BRCA1 gene in primary ovarian cancer / S. Popovska // Akush Ginekol (Sofia). – 2014. – Vol. 53. – P. 21-28.
10. Associations between hormone receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study / W. Sieh [et al.] // Gynecol. Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 853-862.

ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ПРИЧИН: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ИНВАЛИДНОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Щавелева М.В., Глинская Т.Н.

*Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий, г. Минск*

Актуальность. Внешние причины заболеваемости и их негативные последствия (инвалидность и смертность) относятся к предотвратимым причинам, устранение которых позволяет сохранить жизнь и здоровье граждан. Тем более важным является проведение анализа травматизма и поиск путей его снижения и предотвращения в