

Метельская М. А., Rogov Ю. И.

**АНАЛИЗ БИОМОЛЕКУЛЯРНОГО СТАТУСА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И АДЕНОКАРЦИНОМ**

167

На сегодняшний день достигнут существенный прогресс в вопросах патогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия. В частности, аргументирована концепция о патогенетической неоднородности рака эндометрия (РЭ), существовании гормонозависимого и автономного типа [1, 2]. Многие формы начального рака возникают на фоне гиперплазии с атипией и рака на месте, при которых не клинические, а морфологические критерии являются основой ранней диагностики. Часть злокачественных процессов возникает «de novo», минуя фазу гиперплазии [3]. Ориентация выявляемости на клинические симптомы делает технологию ранней диагностики малоуправляемой, а выявление начальных форм рака в значительной мере случайной. В ряде морфологических школ разноречивы морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии от внутриэндометриального инвазивного рака, нет единого мнения о морфологических и биологических особенностях микроинвазивного рака эндометрия [4]. В течение 2002–2010 годов в г. Минске отмечено увеличение показателей заболеваемости раком тела матки среди минчанок с наибольшим показателем в 2009 году (40,6 на 100 тыс. женщин). Отмечено, что случаи заболевания (преимущественно аденокарцинома гистологически) диагностировались в довольно молодом возрасте — 25–29 лет (заболеваемость в разные годы колебалась от 1,5 до 2,4 на 100 тыс. женщин) и в 30–34 года (заболеваемость 1,5–11,6 в разные годы, 1,3 — в 2010 г.). Среди женщин трудоспособного возраста пик заболеваемости отмечен в возрасте 50–54 года (78,3 в 2003 г.) [5].

Как предшествующий раку эндометрия, в течение достаточно долгого периода времени рассматриваются гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ), которые составляют в гинекологической патологии от 10 до 50 %. Наиболее часто ГЭ выявляют у женщин в возрасте 45–55 лет. До настоящего времени вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остается открытым.

Цель работы — комплексная оценка иммуногистохимических особенностей эндометрия для уточнения наиболее достоверных морфологических критериев дифференциальной диагностики и прогноза при простой, сложной, атипической гиперплазии и раке тела матки, определение уровня экспрессии генов и их мутационной активности.

Материалы и методы — архивные (2005–2009 гг.) биопсийные и операционные парафиновые блоки ткани эндометрия от 127 пациенток различного возраста. Для исследования были использованы биомолекулярные маркеры в следующих разведениях: PR (1:50), Eг- α (1:200), p53 (1:100), PTEN (1:300), PAX-2 (1:300). Определение уровней экспрессии генов осуществлялось с использованием метода полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Всем пациентам оценена экспрессия генов по методу $-2^{\Delta\Delta Ct}$. Базовый уровень экспрессии генов в клетках нормальной ткани эндометрия принят за 1. Исследовалась экспрессия генов PAX-2, PTEN, K-ras. Всего было исследовано 54 образца ткани эндометрия. Уровни экспрессии генов в опухолевой ткани оценены по отношению к базовому уровню и выража-

лись в количественных значениях (RGE). В качестве эндогенного контроля был использован ген 5.8S. При оценке результатов анализ данных в зависимости от возраста, наличия сопутствующей генитальной патологии (миомы матки, эндометриоза, ЦИН шейки матки, опухолей яичников) не проводился.

Результаты и обсуждение

Анализ экспрессии белка p53 выявил достоверно значимые различия при пролиферации → высокодифференцированной аденокарциноме ($p = 0,025$), простой гиперплазии → умеренно дифференцированной аденокарциноме ($p = 0,050$), атипической гиперплазии → высокодифференцированной и умеренно дифференцированной аденокарциноме ($p = 0,027$), сложная неатипическая гиперплазия → высокодифференцированная аденокарцинома ($p = 0,039$). Достоверно значимые различия в уровнях экспрессии белка p53 не были выявлены при пролиферации, простой и сложной гиперплазии, атипической гиперплазии. В низкодифференцированных аденокарциномах уровень экспрессии не превышал 30 %. В 28,6 % была отмечена экспрессия более 30 %, у пациенток имел место рак шейки матки, CIN 2-3. При анализе окраски PTEN в сложной неатипической гиперплазии в 30,8 % исследований отсутствовала ядерная экспрессия маркера в железистом компоненте, причем в половине из них отмечена отрицательная окраска и в строме, в остальных же имела место низкая экспрессия. В 43,8 % случаев этой группы уровень экспрессии в ядрах желез был оценен как высокий (рис. 1).

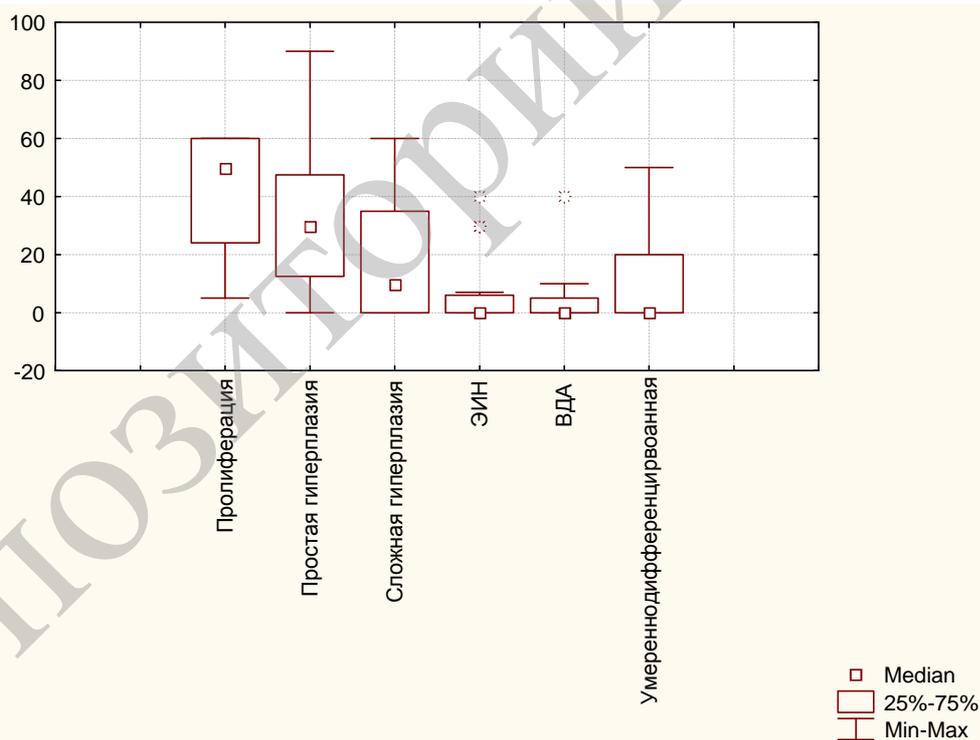


Рис. 1. Распределение зависимости экспрессии PTEN в нозологиях эндометрия

При анализе окраски PAX-2 данные об уровне экспрессии ядер стромы при различных нозологиях были достаточно разнородными, но при этом отмечено четкое снижение уровня экспрессии в аденокарциномах. Мы не получили достоверно значимой разницы уровней экспрессии PTEN и PAX-2 ни при одной нозо-

логической единице. При обработке результатов окрашивания на рецепторы к прогестерону при гиперпластических процессах и неоплазиях в железистом компоненте не было получено достоверно значимых различий ($p \geq 0,05$) во всех сравниваемых группах. Уровень экспрессии Pg для сложной гиперплазии был достаточно высоким в железистом компоненте в 81,8 % случаев, параллельно с этим экспрессия рецептора в стромальном компоненте была низкой или умеренной. При анализе в сравнении уровня экспрессии Pg и Eг- α достоверно значимые различия были получены при сложной гиперплазии ($p = 0,027$). При оценке экспрессии генов PAX-2, PTEN, K-ras методом полимеразной цепной реакции в контрольных образцах (средняя фаза пролиферации) во всех случаях был нормальный или высокий уровень экспрессии. Для простой неатипической гиперплазии сохранялся высокий уровень экспрессии генов. В 40 % случаев была гиперэкспрессия K-ras. Для сложной неатипической гиперплазии только в 33,3 % случаев отмечен нормальный уровень экспрессии PTEN, в 25 % случаев отмечена гиперэкспрессия для генов PAX-2, K-ras. Для всех случаев аденокарцином, в том числе умеренно и низкодифференцированных, отмечено полное отсутствие экспрессии K-ras.

Выводы:

1. Высокие уровни экспрессии биомолекулярных маркеров PTEN и PAX-2 характерны для ядер нормального пролиферативного эндометрия и неатипической гиперплазии. В материале, где есть неопластические изменения, экспрессия этих маркеров снижена или отсутствует. Одновременно, для этой группы патологии характерна отрицательная реакция на PTEN и в ядрах стромы эндометрия, что является, по нашему мнению, диагностически значимым для сложной атипической гиперплазии и эндометриоидных аденокарцином.

2. При исследовании генов методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» уровень экспрессии гена PTEN и его количественная характеристика являются определяющими при диагностике атипической гиперплазии и аденокарцином тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян, Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. М. : Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.

2. *Epithelial tumors and related lesions of endometrium* / S. G. Silverberg [et al.] // *Tumors of the breast and female genital organs* / ed. by F. A. Tavassoli, M. R. Stratton. Lyon : IARC Press, 2003. P. 221–232.

3. Киселев, В. И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. М. : Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.

4. Воробьева, Л. И. Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки / Л. И. Воробьева // Злоякісні пухлини матки та трофобласту, діагностика та лікування : матеріали III наук.-практ. конф., 25–26 листопада. 1999. С. 5–8.

5. Метельская, М. А. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки и гиперпластическими процессами эндометрия у минчанок / М. А. Метельская, Ю. И. Рогов // *Здравоохранение*. 2011. № 11. С. 39–42.