

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ С АДЕНОМИОЗОМ ЛЕЙОМИОМ ТЕЛА МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Лейомиомы (Л) тела матки представляют собой гистологически и клинически гетерогенную группу доброкачественных мезенхимальных опухолей. Наличие и выраженность клинических проявлений Л связаны с рядом морфологических характеристик данных опухолей: размерами, локализацией, скоростью роста, что, в свою очередь, связано с особенностями экспрессии ряда биомолекулярных маркеров, а также наличием сочетанной патологии. По данным ранее проведенных цитогенетических исследований, 50–80 % Л имеют нормальный кариотип. Хромосомные aberrации встречаются в 20–50 % опухолей [1–3]. В доступной нам литературе отсутствуют данные о распространенности и характере хромосомных aberrаций в Л при сочетании с аденомиозом (А). Кроме того, связь с морфологическими характеристиками Л установлена лишь для отдельных видов хромосомных aberrаций.

Цель: оценить распространенность и характер хромосомных aberrаций в Л при сочетании с А, а также взаимосвязь хромосомных aberrаций с морфологическими параметрами Л.

Материал и методы. Исследованную группу составили 10 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия в связи с Л или Л в сочетании с А. Материалом исследования послужили операционные биоптаты. Фрагменты ткани для цитогенетического исследования (G-бэндинг) забирались из наиболее крупного лейомиоматозного узла до помещения материала в фиксирующий раствор. Все этапы цитогенетического исследования выполнены в соответствии с «Методом инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плода», рег. № 153-1113, 2015 г. на базе Клинико-диагностическая генетическая лаборатория РНПЦ «Мать и дитя». Для каждого случая оценивалось 20 метафазных пластинок.

Материал (за исключением фрагмента, забранного для цитогенетического исследования) фиксировали в 10%-ном растворе формалина. Затем выполнялось макроскопическое исследование с маркировкой Л в зависимости от их локализации в стенке матки, измерением диаметра Л и толщины миометрия. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи иммуногистохимического метода в срезах ткани лейомиоматозных узлов определялась экспрессия Ki-67 и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток составил 47,4 года (47,8 лет — в группе Л + А, 46 — в группе с изолированными Л). Хромосомные aberrации в клетках лейомиоматозных узлов были выявлены в 30 % (3/10 случаев). В подгруппе Л + А хромосомные aberrации имели место в 2 случаях, в подгруппе Л — в 1 случае (46XXdel(X)(q24?)). Наиболее распространенной aberrацией, наблюдавшейся в подгруппе Л + А, была делеция длинного плеча 7 хромосомы (46XXdel(7)(q22; q34), рис. 1). Следует отметить, что во всех случаях с aberrантным кариотипом имел место мозаицизм: хромосомные aberrации обнаруживались не более чем в 4 из 20 метафазных пластинок.

Диаметр узлов с исследованным кариотипом варьировал от 4,0 до 6,3 см. При этом диаметр Л с нормальным кариотипом составил, в среднем, $4,9 \pm 1,8$ см. Диаметр Л с мозаичным кариотипом, в среднем, составил $5,0 \pm 1,4$ см. Различие диаметра узлов статистически не значимо ($p = 0,447$). Исследованные Л в большинстве случаев располагались интрамурально, лишь в 1 случае — субсерозно.

Индекс пролиферативной активности в Л с наличием в клетках хромосомных aberrаций составил, в среднем, $5,2 \pm 3,1$ %, в то время как в Л с нормальным кариотипом — $4,7 \pm 2,8$ %. Различие индекса пролиферативной активности в Л с нормальным и мозаичным кариотипом статистически не значимо ($p = 0,384$).

Показатель экспрессии EGFR в Л с наличием в клетках хромосомных aberrаций составил, в среднем, $0,0081 \pm 0,0021$, в Л с нормальным кариотипом — $0,0077 \pm 0,0028$. Различие показателя экспрессии EGFR в Л с нормальным и мозаичным кариотипом статистически не значимо ($p = 0,163$).

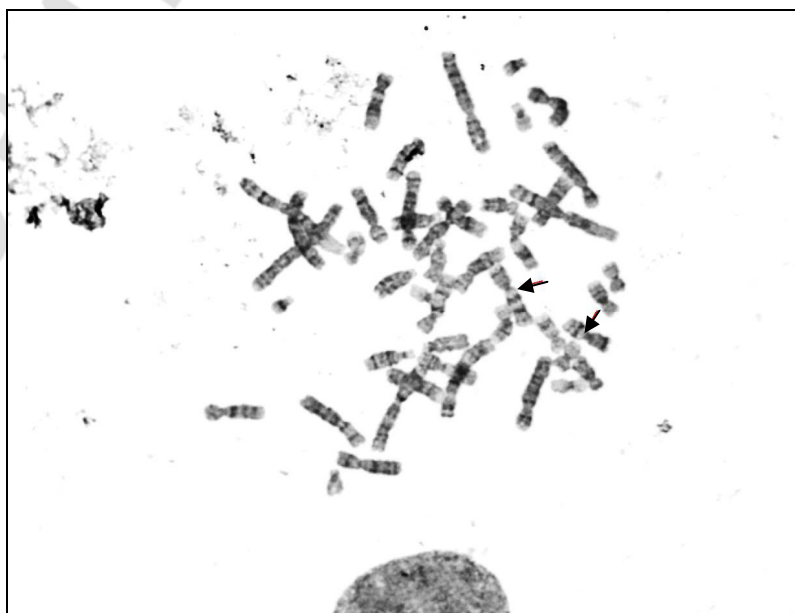


Рис. Делеция длинного плеча 7 хромосомы (кариотип: 46XXdel(7)(q22; q34), стрелками обозначены 7 хромосомы)

На основании результатов ранее проведенных цитогенетических исследований, выделено 4 типа наиболее частых хромосомных aberrаций в Л (в порядке убывания частоты встречаемости):

1. Aberrации 12q14-15. Чаше встречается реципрокная транслокация $t(12;14)(q14-15;q23-24)$;

2. Делеции длинного плеча 7 хромосомы;
3. Трисомия по 12 хромосоме;
4. Аберрации короткого плеча 6 хромосомы [1, 4].

По данным Hennig et al. (1999), диаметр Л с хромосомными аберрациями, в среднем, больше диаметра Л с нормальным кариотипом [4]. В проведенном нами исследовании различие между размерами Л с нормальным и aberrантным кариотипами не достигло статистической значимости при несколько большем размере Л с aberrантными кариотипами. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что выявленные нами хромосомные аберрации не оказывают влияния на скорость роста, размеры опухоли и экспрессию EGFR. Кроме того, выявленные аберрации не относятся к группе аберраций, для которых установлен молекулярный субстрат, связанный с более высоким темпом роста или большим размером Л.

Заключение. В данном исследовании впервые продемонстрированы хромосомные аберрации в Л при сочетании с А. Различия характера и частоты хромосомных аберраций в изолированных Л и Л сочетанных с А не были выявлены. Несмотря на сложность интерпретации взаимосвязи выявленных хромосомных аберраций (в т. ч. del(7)) с установленными нами ранее морфологическими особенностями Л при сочетании с А (более высокие пролиферативная активность и экспрессия EGFR), наличие такой взаимосвязи не исключается. Необходимы дальнейшие исследования потенциальной взаимосвязи хромосомных аберраций с морфологическими особенностями Л в большей выборке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression* / J. C. Hodge [et al.] // *Human Molecular Genetics*. 2007. Vol. 16, Review Issue 1. P. 7–13.
2. *Uterine Leiomyoma Cytogenetics. I. Rearrangements of Chromosome 12* / R. Vanni [et al.] // *Cancer Genet Cytogenet*. 1989. Vol. 37. P. 49–54.
3. *Uterine Leiomyoma Cytogenetics II. Report of Forty Cases* / R. Vanni [et al.] // *Cancer Genet Cytogenet*. 1991. Vol. 53. P. 247–256.
4. *Chromosomal translocations affecting 12q14-15 but not deletions of the long arm chromosome 7 associated with a growth advantage of uterine smooth muscle cells* / Y. Hennig [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. 1999. Vol. 5, № 12. P. 1150–1154.

Davydov D. A., Cherstvyj E. D.

Morphological characteristic of uterine leiomyomas in patients with or without concomitant adenomyosis by the presence of chromosomal abnormalities

Belorussian State Medical University, Minsk

The study group included 10 patients, in which hysterectomy due to leiomyomas (L) or L with concomitant adenomyosis (A) was performed. In this study chromosomal abnormalities in L with concomitant A were demonstrated. Deletion of the 7th chromosome's long arm was the most commonly observed abnormality in L + A subgroup. There were no differences in prevalence of chromosomal abnormalities and their types in L with and without concomitant A. Further investigations in larger samples are necessary to elucidate potential relationship between chromosomal abnormalities and morphological characteristics of uterine L.

Key words: leiomyoma, adenomyosis, chromosomal abnormalities.