УДК 618.146: 083.1: 616.621.31

Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева,
Г.М. Ломнева, С.А. Маев, О.В. Вершинин,
С.В. Добросовестнова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

Читинская государственная медицинская академия (ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин),
Читинский областной медицинский диагностический центр (главный врач - Б.В. Коржов),
Читинское областное патологоанатомическое бюро (заведующая ОПАБ - к.м.н. Н.Н. Чарторижская),
Читинский областной онкологический диспансер (главный врач - С.В. Лесков)

Одними из важных параметров предраковых изменений шейки матки, определяющих тяжесть поражения цервикального эпителия и прогноз заболевания, являются интенсивность пролиферативных процессов, апоптоза, выраженность атипических изменений эпителиоцитов [1, 3, 8]. Вместе с тем, биологическое поведение пренеоплазий остается в достаточной степени непредсказуемым, что, в свою очередь, требует поиска биологических маркеров, ассоциированных с прогнозом развития патологического процесса.

Зарубежными авторами представлены немногочисленные и достаточно противоречивые данные о связи рецепторного статуса цервикальных поражений с различными клинико-морфологическими параметрами дисплазий [5-7]. Целью настоящего исследования являлось изучение экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR) при дисплазиях цервикального эпителия в зависимости от степени тяжести и характера течения предрака шейки матки.

Материалы и методы. Нами были обследованы 94 пациентки с эпителиальными дисплазиями шейки матки, находившиеся на лечении в Читинском областном онкологическом диспансере в период с 2000 по 2005 гг.

Диагностика предраковых поражений цервикального эпителия включала в себя клинические, кольпоскопические, цитогистологические и иммуногистохимические методы исследования. Определение патологических процессов цервикального эпителия проводилось в соответствии с общепринятой Международной статистической классификацией болезней (1992). Слабая дисплазия шейки матки была диагностирована у 32 (34,0±4,9%) женщин, умеренная - у 30 (31,9±4,8%) и тяжелая - у 32 (34,0±4,9%) больных. Средний возраст обследованных пациенток составил 34,7±6,1 года, варьируя от 19 до 46 лет.

В качестве контрольной группы были использованы 10 образцов неизмененных тканей шейки матки.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона проводилось в лаборатории патоморфологии областного диагностического центра г. Читы. Биоптаты и операционный материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина в течение 12-24 часов, и после стандартной обработки заливали в парафин. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом на серийных парафиновых срезах при помощи моноклональных антител (фирма "Dako", Дания) с предварительной высокотемпературной демаскировкой антигенов в тканях [2]. Количественная оценка степени экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона проводилась по системе Hystochemical score (H-score), включающая интенсивность иммуногистохимической окраски и количество окрашенных клеток. Об уровне экспрессии стероидных гормонов судили по результату H-score: 0-50 отрицательная, 51-100 низкая, 101-200 умеренная и 201 и более высокая [4].

Данные представлены в виде M±m, где M - среднее арифметическое, m - ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости принимался равным или менее 0,05.

Результаты. При изучении особенностей экспрессии стероидных рецепторов в здоровых и патологически измененных тканях шейки матки нами учитывалось сочетание рецепторов эстрогенов и прогестерона, или выявление одного из них с распределением всех случаев на рецепторопозитивные (ER+PgR+), с экспрессией одного из рецепторов ER или PgR (соответственно ER+ или PgR+) и рецепторонегативные (ER-PgR-) наблюдения.

Рецепторы половых стероидов были обнаружены во всех образцах здоровых тканей шейки матки. При этом частота выявления сочетанной экспрессии обоих рецепторов составила 60,8±15,5%, ER обнаруживались в 30,3±14,5%

Таблица 1

Частота выявления и уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов у обследованных женщин

Группы обследованных	Частота экспрессии, %				H-score	
	ER+PgR+	ER+PgR-	ER-PgR+	ER-PgR-	ER	PgR
Контроль, n=10	60,0±15,5	30,0±14,5	10,0±9,5	-	76,9±10,1	55,6±7,9
Цервикальные дисплазии:						
слабая, n=32	53,1±8,8	34,4±8,4	9,4±5,2	3,1±3,1 p=0,04	78,0±16,7	55,5±6,6
умеренная, n=30	56,7±9,0	30,7±8,4	13,3±6,2	3,3±3,3 p=0,05	91,0±12,5	55,5±10,4
тяжелая, n=32	31,3±8,2	31,3±8,2	18,8±6,9	18,8±6,9	70,4±9,6	43,3±6,7

Примечание: в таблице приведены коэффициенты только статистически значимых различий.
p - статистическая значимость различий с тяжелой дисплазией.

случаев и PgR определялись в 10,0±9,5% наблюдений.

При эпителиальных дисплазиях экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона была отмечена в 91,5±2,9% случаев с появлением рецепторонегативных поражений, составивших 8,5±2,9%. В свою очередь, количество случаев положительной реакции на оба рецептора уменьшилось до 46,8±5,1%, тогда как частота выявления ER и PgR не имела статистической значимости по сравнению с контрольной группой: 31,9±4,8% и 12,8±3,4% соответственно.

Средние значения степени экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в тканях шейки матки здоровых женщин и при эпителиальных дисплазиях шейки матки статистически не различались, варьируя от отрицательных до низких значений. Соответственно группам H-score ER составили 76,9±10,1 и 69,7±6,7; H-score PgR - 55,6±7,9 и 51,3±13,3.

Проведение сравнительного анализа экспрессии стероидных рецепторов при цервикальных дисплазиях показало, что частота и уровень экспрессии ER и PgR взаимосвязаны со степенью тяжести патологических изменений шейки матки (таб. 1).

Частота определения позитивной реакции на рецепторы эстрогенов и прогестерона при слабой и умеренной дисплазии цервикального эпителия не имела статистически значимых различий по сравнению с показателями контрольной группы. Тем не менее, предраковые изменения слабой и умеренной степени тяжести характеризовались появлением случаев негативной реакции на стероидные рецепторы, чего не было отмечено в образцах неизмененных тканей шейки матки.

Тенденция снижения сочетанной экспрессии обоих рецепторов была отмечена при тяжелых дисплазиях с одновременным статистически значимым увеличением числа поражений с отрицательной реакцией на рецепторы эстрогенов и прогестерона. Количество случаев выявления одного из рецепторов половых стероидов статистически не отличалось при сравнении эпителиальных дисплазий по степени поражения эпителиального пласта и при сравнении с показателями контрольной группы. Уровень экспрессии ER и PgR при предраковых поражениях варьировал от отрицательных до умеренных значений, независимо от степени тяжести дисплазии, не отличаясь при этом от аналогичных значений в здоровых тканях шейки матки.

При оценке прогноза течения цервикальных эпителиальных дисплазий в течение 5 лет было выявлено, что рецидивирование предраковых поражений шейки матки и развитие рака статистически значимо превалировало среди рецепторонегативных поражений по сравнению с поражениями, экспрессировавшими ER и/или PgR: 8,5±2,9% против 2,1±1,5% (p=0,05).

Таким образом, иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при эпителиальных дисплазиях шейки матки может быть использовано в комплексной диагностике и прогнозировании цервикальных пренеоплазий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. - Л.: Медицина, 1989. - 464 с.
2. Хариет Э.Р., Гаттер К.С. Иммуноцитохимия: электронная микроскопия / Э.Р. Хариет, К.С. Гаттер. // Молекулярная клиническая диагностика. Методы.: Пер. с англ.; Под ред. С Херрингтон, Дж. Макги -

М.: Мир, 1999. - 558 с.
3. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. - Казань, 2004. - 456 с.
4. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Максимова Н.А. Практическая иммуноцитохимия / В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникеева, Н.А. Максимова. - СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002. - 36 с.
5. Estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 are markers with prognostic significance in CIN III / J.A. Fonseca-Moutinho, E. Cruz, L. Carvalho, H.J. Prazeres et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2004. - Sep-Oct.; 14(5). - P.911-920.
6. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions / J. Monsonego, H. Magdelenat, F. Catalan, Y. Coscas et al. // Int. J. Cancer. - 2001. - Jun. 19; 48(4). - P. 533-539.
7. Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia / F.R. Coelho, J.C. Prado, J.S. Pereira Sobrinho, G. Hamada et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. - 2004. - Jan; 37(l). - P. 83-88.
8. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or Il cervical intraepithelial neoplasia / K.U. Petry, G. Bohmer, T. Iftner, P. Davies et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2002. - Jan; 186(1). - P. 28-34.