

**РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ ДЕТСКОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА**

**Республиканский Онкологический Научный Центр (г. Ташкент)**

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского Онкологического Научного Центра по теме: «Современные подходы в лечении рака яичников»; Государственный грант, проект А-09-078 «Разработка современных эффективных методов диагностики, лечения опухолей яичников и профилактики их осложнений».

**Вступление.** Проблема диагностики и лечения новообразований яичников – одна из наиболее сложных в детской онкогинекологии. Злокачественные новообразования яичников (ЗНОЯ) входят в число поздно выявляемых и прогностически неблагоприятных опухолей у женщин [1, 7]. Неэпителиальные опухоли яичников (НОЯ) детского и подросткового возраста относятся к редким новообразованиям, составляя от 1 % до 4 % от всех новообразований детского возраста [4, 5].

В настоящее время актуальным является злокачественный потенциал НОЯ детского и юношеского возраста. В современных источниках НОЯ – это опухоль с низкой степенью злокачественности [3]. Клинико-морфологические параллели при НОЯ показали, что нет полного соответствия между клиникой и морфологическими признаками злокачественности. Более того, даже рецидивы и метастазы опухоли не всегда имеют морфологическую картину ЗНОЯ [2, 8, 9].

В связи с вышеприведенным разработка новых, более эффективных методов диагностики и прогноза НОЯ детского и юношеского возраста является актуальной задачей. Внедрение иммуногистохимических методов, позволяющих осуществить поиск детекторных прогностических маркеров, является важным и перспективным направлением в онкоморфологии [3, 6, 8].

**Цель исследования.** Определение прогностической роли гена-супрессора p53 и онкопротеина bc1-2 в НОЯ детского и юношеского возраста.

**Объект и методы исследования.** Проведено иммуногистохимическое исследование 55 больных с НОЯ I-IV стадий, находившихся на лечении в отделениях детской онкологии и онкогинекологии РОНЦ МЗ РУз с 2005 по 2010 гг. Из 55 больных 29 (52%) были в возрасте от 1 до 14, 26 (48%) – от 15 до 18 лет. Диагноз устанавливали с помощью стандартных методов исследования и определения опухолевых маркеров СА 125, СА 19 – 9, СА 72 – 4 (по показаниям). Из 55 больных 9 (16,4%) соответствовали I (T1a, b, c, N0, M0 G1, 2, 3, 4) стадии, 14 (25,5%) – II (T2a, b, c, N0, M0 G1, 2, 3, 4) стадии, 19 (34,5%) – III (T любая, N1, M0 G1, 2, 3, 4) стадии и у 13 (23,6%)

больных диагноз установлен в IV (опухоль с отдаленными метастазами) стадии заболевания.

**Результаты исследований и их обсуждение.** На I этапе лечения больным выполнили оперативное вмешательство. Объем операции включал одностороннее удаление придатков матки, резекцию контрлатерального яичника, резекцию большого сальника, ревизию брюшной полости. В ходе операции проводили стадирование с цитологическим исследованием мазков брюшины, включая и диафрагмальную поверхность, при подозрении производили пункцию парааортальных и подвздошных лимфоузлов для цитологического исследования.

Остальным больным проводили экстирпацию матки или надвлагалищную ампутацию матки с удалением придатков и резекцией большого сальника (табл. 1).

**Таблица 1**

**Объем оперативного вмешательства в группе**

| Объем операции  | Число больных |
|---|---------------|
| Односторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника                           | 17 (30,9%)    |
| Односторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника + биопсия другого яичника | 14 (25,45%)   |
| Экстирпация матки с придатками + резекция большого сальника                           | 11 (20%)      |
| Ампутация матки с придатками + резекцией большого сальника                            | 6 (10,9%)     |
| Двусторонняя тубовариэктомия с резекцией большого сальника                            | 2 (3,63%)     |
| Односторонняя тубовариэктомия   | 5 (9,0%)      |

В послеоперационном периоде было проведено 4 – 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Схему ПХТ выбирали исходя из гистологической структуры опухоли, степени дифференцировки и от выраженности прогностических признаков (табл. 2). Лучевую терапию проводили только больным, которым была проведена экстирпация и ампутация матки. Лечение проводили на кобальтовой установке Teratron 780 E (1,25 МэВ, 2-D) РД 2,0 Гр., 5 фракций в неделю, СД 44 – 46 Гр. в режиме двухосевой ротации на угол 200° с расстоянием между осями качания 6 см. 7 больным проводилась лучевая терапия на линейном ускорителе PRIMUS фотонными пучками 6 МэВ.

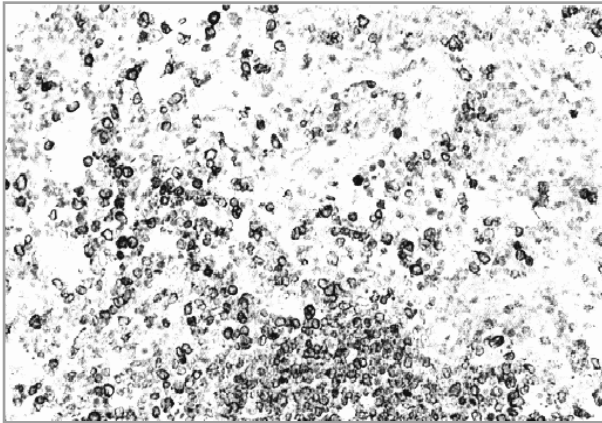


Рис. 1. НОЯ сильная экспрессия гена-супрессора p53.

Иммуногистохимические исследования проводились на гистологическом материале, полученном во время хирургического вмешательства, без предшествующих лечебных воздействий. Во всех случаях НОЯ была определена степень экспрессии генов: низкая, умеренная и сильная (рис. 1, 2).

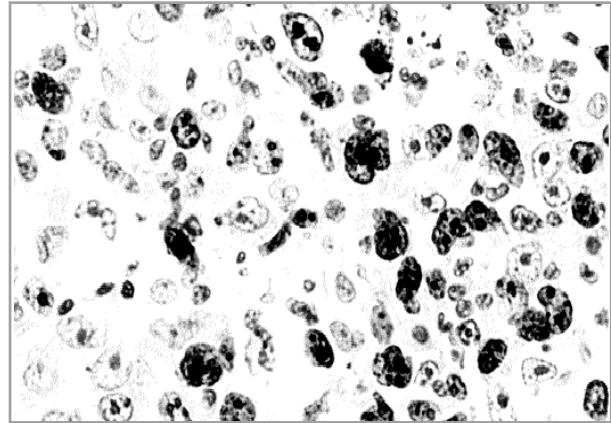


Рис. 2. НОЯ сильная экспрессия онкопротеина bcl – 2.

Анализ иммуногистохимического исследования показал высокую корреляцию ( $k=0,409$ ;  $p<0,005$ ) между повышением уровня экспрессии bcl-2 и быстрым ростом опухоли и, вследствие этого, запущенности онкологического процесса при первичном обращении пациентов за медицинской помощью.

Также была отмечена высокая вероятность рецидивирования опухолевого процесса ( $RR=6,576$  /  $RR=0,152$ ;  $p<0,005$ ).

В группе с высокопозитивными показателями mt p53 имело место агрессивное течение опухолевого процесса. В последующем у этих больных были выявлены ранние рецидивы и метастазы, что потребовало проведения повторных курсов ПХТ (табл. 4).

Таблица 2  
Режим ПХТ в зависимости от выраженности прогностических признаков

| Степень экспрессии                         | Течение процесса           | Схемы ПХТ | Количество курсов |
|--|----------------------------|-----------|-------------------|
| Высокая экспрессия p53 и bcl-2             | Более агрессивное          | ВЕР, PVB  | 6 – 8             |
| Умеренно выраженная экспрессия p53 и bcl-2 | Относительно благоприятное | ВЕР, VEP  | 4 – 6             |
| Низкая экспрессия p53 и bcl-2              | Более благоприятное        | EP, ВЕР   | 2 – 4             |

Результаты морфологического исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3  
Характеристика больных по гистологическим структурам

| Гистологический тип опухоли    | Число больных |
|--------------------------------|---------------|
| Дисгерминома                   | 29 (52,7%)    |
| Эмбриональная карцинома        | 10 (18,1%)    |
| Незрелая тератома              | 8 (14,5%)     |
| Опухоль эндодермального синуса | 4 (7,2%)      |
| Гранулезоклеточная опухоль     | 3 (5,45%)     |
| Злокачественная текома         | 1 (1,8%)      |

У 27 (49,1%) больных отмечена высокая, у 18 (32,1%) – умеренно выраженная, у 10 (18,2%) – низкая степень экспрессии гена-супрессора p53.

У 12 (21,8%) больных отмечена высокая, у 14 (25,5%) – умеренно выраженная, у 29 (52,7%) – низкая степень экспрессии онкопротеина bcl- 2.

Таблица 4  
Результаты лечения в зависимости от степени экспрессии p53 и bcl-2

| Степень экспрессии                              | Стабильная ремиссия | Локальный рецидив | Метастазирование |
|---|---------------------|-------------------|------------------|
| Высокая экспрессия p53 и bcl-2 n=27             | 18 (66,7%)          | 8 (29,6%)         | 2 (7,4%)         |
| Умеренно выраженная экспрессия p53 и bcl-2 n=18 | 15 (83,3%)          | 3 (16,7%)         | 1 (5,5%)         |
| Низкая экспрессия p53 и bcl-2 n=10              | 10 (100%)           | 0                 | 0                |
| Итого n=55                                      | 42 (76,4%)          | 11 (20%)          | 3 (5,5%)         |

У 6 больных с высокой экспрессией bcl – 2 была отмечена первичная множественная лекарственная устойчивость. У больных с низкой степенью экспрессии mt p53 и bcl – 2 показана длительная ремиссия после проведенного комбинированного лечения ( $RR=1,208$  /  $RR= 0,828$ ;  $p<0,005$ ).

Изучению экспрессии мутированного гена-супрессора p53 и онкопротеина bcl-2 в клетках НОЯ детского и юношеского возраста, а также ее прогностической значимости посвящено множество исследований, но их результаты противоречивы. По данным нашего исследования прогноз при НОЯ детского и подросткового возраста зависит от степени экспрессии данных генов, т. е. ухудшается при нарастании уровня экспрессии мутированного гена-супрессора p53 и онкопротеина bcl-2.

Не всегда степень дифференцировки опухоли имеет коррелятивную связь с прогнозом заболевания. При низкой степени экспрессии имеет место более благоприятное течение, увеличивается общая и безрецидивная выживаемость.

**Выводы.** Экспрессия мутированного гена p53 и онкопротеина bcl-2 в НОЯ у больных детского и юношеского возраста является разнонаправленной, что дает возможность использовать данные по гену-супрессору p53 и онкопротеину bcl-2 для

определения прогноза течения НОЯ и ЗНОЯ у данной категории больных.

**Перспективы дальнейших исследований.** Исследования в данной области будут продолжены и расширены с учетом определения онкомаркеров у больных с НОЯ детского и юношеского возраста. Необходимо проведение исследований с целью определения коррелятивной связи между онкомаркерами, гистологической формой и экспрессией данных генов с отдаленными результатами лечения.

### Список литературы

1. Гранов А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров. – СПб.: Фолиант, 2002. – 352 с.
2. Карселадзе А. И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников. Метод. рекоменд. / А. И. Карселадзе. – М.: МНИ-ОИ им. П. А. Герцена, 1994. – 17 с.
3. Кержаковская Н. С. Объем хирургического вмешательства при гранулозноклеточной опухоли яичника / Н. С. Кержаковская, К. И. Жордания, И. Е. Калистов [и др.] // Акуш. и гинек. – 2003. – №5. – С. 36-41.
4. Нечушкина И. В. Опухоли половых органов у девочек / И. В. Нечушкина // Вопр. онкол. – 1997. – Т. 43. – С. 432-434.
5. Урманчаева А. Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника / А. Ф. Урманчаева, Г. Ф. Кутушева. – СПб.: ООО Издательство Н-Л, 2001. – 48 с.
6. Amigbor K. Epidemiology and pathological profile of childhood ovary tumours in Togo: about 32 cases / K. Amigbor [et al.] // Bull. Cancer. – 2009. – Vol. 96, №6. – P. 709-712.
7. Baranzelli M. C. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors / M. C. Baranzelli, A. Kramar, E. Bouffet [et al.] // J. Clin. Oncol. -1999. -Vol. 17. – P. 1212-1218.
8. Harms D. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence / D. Harms, S. Zahn, U. Gцbel [et al.] // Klin Pediatr. – 2006. – Vol. 218, №6. – P. 296-302.
9. Stankovic Z. B. Pre-operative differentiation of pediatric ovarian tumors: morphological scoring system and tumor markers / Z. B. Stankovic, M. K. Djukic, D. Savic [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 19, №10. – P. 1231-1238.

УДК 618.11-006.3-053/-07:611

### РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ ДЕТСКОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

Шукуллаев А. Т., Юлдашева Н. Ш., Мустафоев Т. К., Нишанов Д. А., Абдурахманов Д. А.

**Резюме.** Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал высокую корреляцию между повышением уровня экспрессии bcl-2 и быстрым ростом опухоли. В группе с высокопозитивными показателями mt p53 имело место агрессивное течение опухолевого процесса, в последующем у этих больных выявлены ранние рецидивы и метастазы.

**Ключевые слова:** неэпителиальные опухоли яичников, детский и юношеский возраст, иммуногистохимия, онкомаркеры, химиотерапия.

УДК 618.11-006.3-053/-07:611

### РОЛЬ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ВИЗНАЧЕННІ ПРОГНОЗУ НЕЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ ДІТЯЧОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

Шукуллаев А. Т., Юлдашева Н. Ш., Мустафоев Т. К., Нишанов Д. А., Абдурахманов Д. А.

**Резюме.** Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження показав високу кореляцію між підвищенням рівня експресії bcl-2 і швидким зростанням пухлини. У групі з високопозитивними показниками mt p53 мав місце агресивний перебіг пухлинного процесу, в подальшому у цих хворих виявлені ранні рецидиви і метастази.

**Ключові слова:** неепітеліальні пухлини яєчників, дитячий і юнацький вік, імуногістохімія, онкомаркери, хіміотерапія.

UDC 618.11-006.3-053/-07:611

### The Role Of Immunohistochemical Studies In The Definition Of The Forecast Of Non-Epithelial Tumors Of The Ovaries Children's And Youthful Age

Shukullaev A. T., Yuldashev N. Sh., Mustafoyev T. K., Nishanov D. A., Abdurakhmanov D. A.

**Summary.** The analysis of immunohistochemical method results shows the high correlation between bcl-2 expression level increasing and fast tumor growth. In the high-positive mt p53 rate group took place aggressive current of tumor process and in the sequel within these patients had early recurrence and metastases.

**Key words:** non-epithelial ovarian tumor, childhood and adolescence, immunohistochemistry, chemotherapy, forecast.

Стаття надійшла 7.09.2012 р.  
Рецензент – проф. Громова А. М.