

Оценка информативности
экспрессии белков L1 ВПЧ и NuMA1
в прогнозе

цервикальной интраэпителиальной неоплазии,
ассоциированной с
вирусом папилломы человека
высокого канцерогенного риска

В. А. Ершов, А. С. Лисянская

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Рак шейки матки

занимает в мире и России третье место
в структуре онкогинекологической заболеваемости:
ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых
случаев, в РФ - более 14 000 новых случаев рака шейки матки

Рак шейки матки

является одной из ведущих причин смертности среди женщин:
каждую минуту от рака шейки матки в мире умирают
2 женщины
каждый день от рака шейки матки умирают
17 россиянок

Этапы цервикального канцерогенеза

В многолетнем развитии РШМ (10-15 лет) проходит ряд этапов – дисплазий (интраэпителиальных неоплазий, интраэпителиальных повреждений), длительность каждого из которых составляет не менее 2-3 лет

Слабая дисплазия → Умеренная дисплазия → Тяжелая дисплазия → Ca in situ → рак

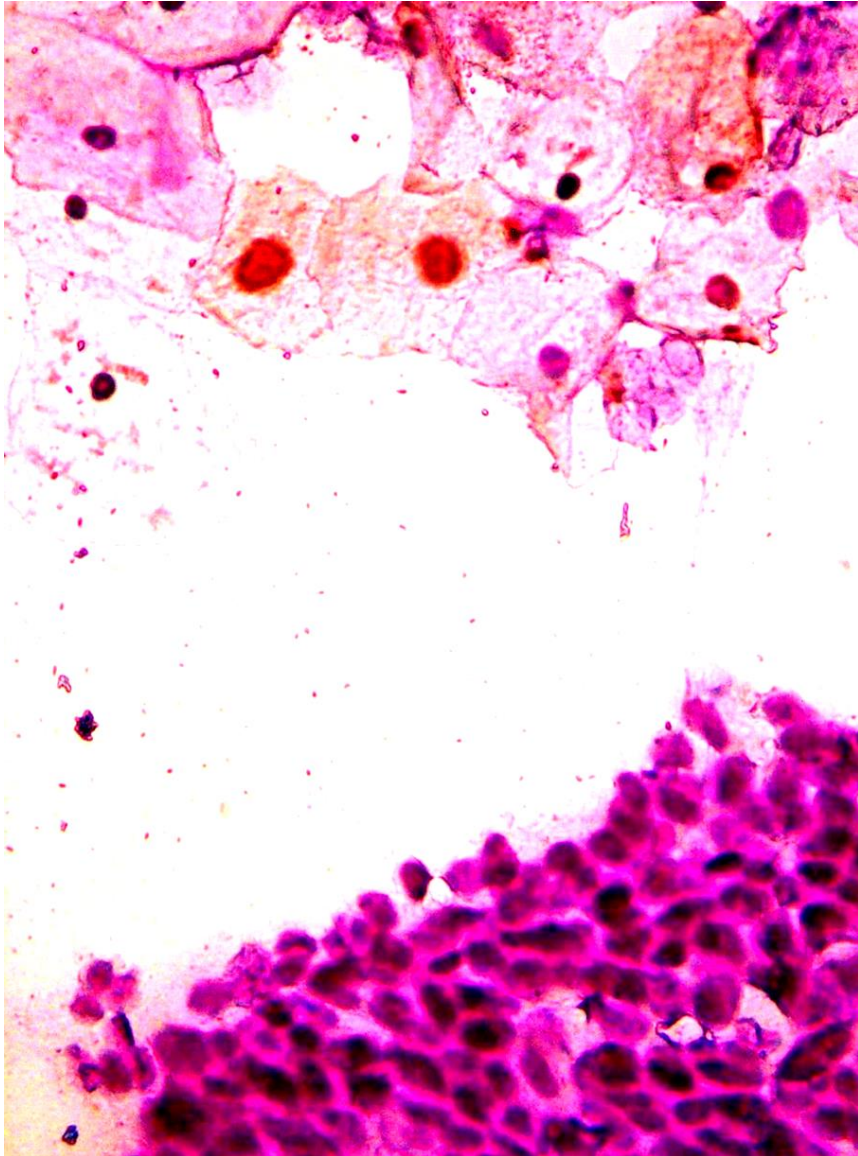
CIN I → CIN II → CIN III →
SCC

LSIL → HSIL →
SCC

CIN I и II степеней в 60 % наблюдений исчезают спонтанно в течение первого года и в 30 % случаев – по истечению 24 месяцев

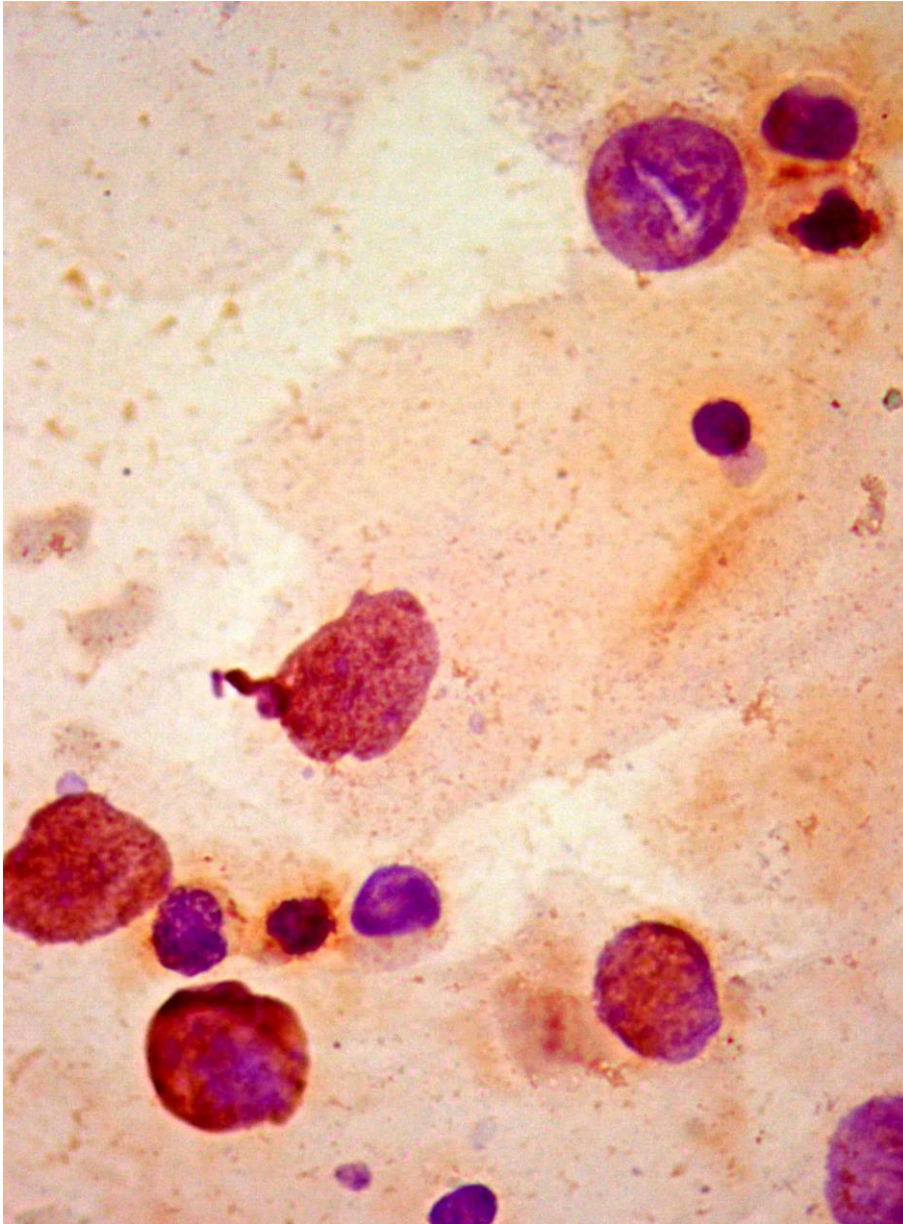
CIN I и CIN II в 10 % наблюдений прогрессируют к CIN III
и в 1-1,5 % случаев - к плоскоклеточному раку

Капсидный белок ВПЧ L1



Специфичный для ВПЧ-поражения фактор, связанный с вирусным производством, которое осуществляется только при сохранении неизменной продукции генов папиллома-вируса в неизмененном эпителии. Вирусный ген L1 при повреждении ДНК ВПЧ в генетически нестабильной клетке функционально инактивируется и утрачивает способность к синтезу капсидного белка, что при CIN и РШМ не позволяет сформировать вирусные частицы. Использование с начала нынешнего века этого маркера в Германии позволило применить стратегию выжидания и изучить клинические результаты дисплазии.

NuMA1 - nuclear mitotic apparatus protein



- Экспрессия NuMA1
в G1, S, G2 фазах клеточного
цикла характеризует:
- организацию хроматина
 - продукцию ряда генов и в,
первую очередь, семейства p53

Цель исследования - изучение экспрессии белков L1 и NuMA1 в качестве маркеров прогноза цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с ВПЧ высокого канцерогенного риска, в том числе у беременных

Материал и методы

Биоптаты 95 женщин 19-62 лет, находившихся на обследовании и/или лечении в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере с октября 2014 года по октябрь 2015 года.

Методы исследования:

- цитологический (n=95),
- иммуноцитохимический (n=68): антитела к NuMA1 и к L1 ВПЧ 16 (33)
- гистологический (n=95),
- иммуногистохимический (n=27): антитела к NuMA1 и к L1 ВПЧ 16 (33)
- молекулярно-генетический - метод ПЦР (n=95)

Результаты морфологического исследования

Слабая дисплазия (CIN1, LSIL) - у 24 (25,3 %) пациенток 19-48 лет

Умеренная дисплазия (CIN2, HSIL) - у 8 женщин (8,4 %) 23-32 лет

Тяжелая дисплазия (CIN3, HSIL) - у 53 пациенток (55,8 %) 26-62 лет

Ca in situ (CIN3, HSIL) – у 4 женщин (4,2 %) 32-62 лет

Инвазивный плоскоклеточный РШМ – у 6 пациенток (6,3 %) 27-48 лет.

Из них 9 (9,5 %) женщин были беременны:

1 (1,1 %) пациентка со слабой дисплазией верифицирована на 7/8 неделе,

1 (1,1 %) с умеренной дисплазией на 18/19 неделе,

7 (7,3 %) женщин с тяжелой дисплазией выявлена в сроки от 6/7 до 30 недели беременности

Результаты генотипирования ВПЧ

ВПЧ 16 генотипа - в 50 (52,6 %) случаях,

Сочетание ВПЧ 16 с ВПЧ ФГГ $\alpha 9$ (31,33,56) – в 21 (22,1 %) наблюдении,

Сочетания ВПЧ 16 с ВПЧ ФГГ $\alpha 7$ (18,45) – в 10 (10,5 %) исследованиях,

ВПЧ 33 генотипа – в 9 (9,5 %) случаях,

Сочетание ВПЧ 33 с ВПЧ 31 и 56 генотипов – в 5 (5,3 %) исследованиях

Результаты иммуноморфологического исследования

Морфология	Количество случаев экспрессии L1 и NuMA1				Всего
	L1«+» NuMA1«+»	L1«-» NuMA1«+»	L1«+» NuMA1«-»	L1«-» NuMA1«-»	
Слабая дисплазия	16	4	2	2	24
Умеренная дисплазия	1	1	6		8
Тяжелая дисплазия	15	5	5	28	53
Ca in situ		2		2	4
РШМ		3		3	6
Всего	32	15	13	35	95

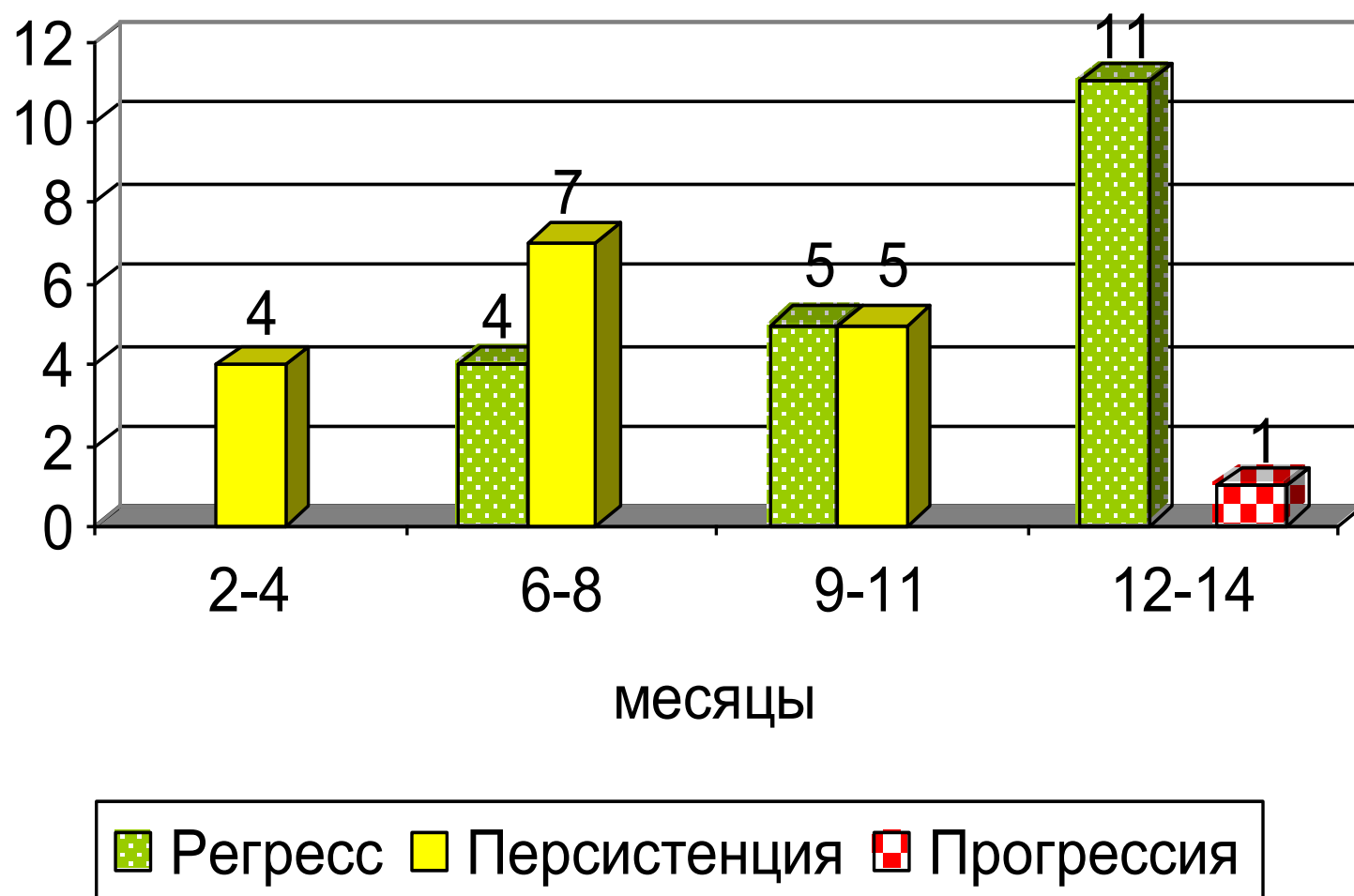
Группа наблюдения больных с дисплазиями

Морфология	Маркеры		Период наблюдения (мес.)				Всего
	L1	NuMA1	12-14	9-11	6-8	2-4	
Слабая дисплазия (n=21)	«+»	«+»	6	5	4	1	16
	«-»	«+»			1	2	3
	«+»	«-»		1			1
	«-»	«-»			1		1
Умеренная дисплазия (n=6)	«+»	«+»			1		1
	«+»	«-»	2	1	1	1	5
Тяжелая дисплазия (n=21)	«+»	«+»	2	2	5		9
	«-»	«+»	1				1
	«+»	«-»	1				1
	«-»	«-»		2	6	2	10
Всего			12	11	19	6	48

Результаты наблюдения больных

Морфология	Маркеры		Результаты контрольного исследования				Всего
	L1	NuM A1	Типичное строение	Слабая дисплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия	
Слабая дисплазия (n=21)	«+»	«+»	6	9	1		16
	«-»	«+»	1	2			3
	«+»	«-»		1			1
	«-»	«-»		1			1
Умеренная дисплазия (n=6)	«+»	«+»		1			1
	«+»	«-»		3	2		5
Тяжелая дисплазия (n=21)	«+»	«+»	3	2	2	2	9
	«-»	«+»	1				1
	«+»	«-»			1		1
	«-»	«-»				10	10
			10	12	3	12	37

Динамика регресса, ремиссии и прогрессирования дисплазий с продукцией атипичными клетками L1 и NuMA1 или одного из этих белков



Результаты наблюдения беременных с дисплазиями

Морфология	Маркеры		Результаты наблюдения				
	L1	NuMA1	Роды	Типичное строение	Слабая дисплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия
Слабая дисплазия	«-»	«-»			1		
Умеренная дисплазия	«+»	«-»			1		
Тяжелая дисплазия	«+»	«+»	2	1			
	«-»	«+»	1				
	«-»	«-»					3
Всего			3	1	2		3

Выводы

1. В случаях продукции L1 и NuMA1 или одного из этих белков в атипичных клетках регресс дисплазии плоского эпителия шейки матки выявлен в 54,1 %, персистенция – в 43,2 %, прогрессирование – в 2,7 % случаев.

2. Регресс дисплазии с экспрессией L1 и NuMA1 или одного из этих белков наблюдали спустя 6 месяцев после первичного выявления ЦИН, Максимальные показатели регресса обнаружены спустя 12 месяцев наблюдения.

3. Дисплазии с обоими отрицательными маркерами в срок от 2 до 9 месяцев сохраняли первично выявленную степень тяжести.

4. У 3 (60 %) беременных с положительными реакциями на L1 и NuMA1 или на один из этих белков в атипичных клетках наступили роды с последующим восстановлением типичного строения плоского эпителия шейки матки, в 2 (40 %) случаях отмечен регресс дисплазии. У беременных с обоими отрицательными маркерами в атипичных клетках при контрольном исследовании наблюдали персистенцию ЦИН.