

Визначення рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів у поліпах ендометрія у жінок у постменопаузальний період

М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, С.В. Грідчин, В.С. Єляшович, І.В. Сокол, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведені результати дослідження з визначення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у залозистих поліпах ендометрія у жінок у період постменопаузи. **Мета дослідження:** визначення рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у залозистих поліпах ендометрія у жінок у період постменопаузи, а також рівня відповідних гормонів у крові.

Матеріали та методи. Був проведений проспективний аналіз 39 випадків залозистих поліпів ендометрія та фрагментів здорового ендометрія у жінок у постменопаузальний період – віком від 45 до 65 років. У жінок визначали рівень прогестерону та естрадіолу у сироватці крові, методом імуногістохімії – експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів у стромі, залозах поліпів ендометрія та незміненому ендометрії. **Результати.** Отримані дані свідчать про те, що у залозах поліпів виявлено більш виражену експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів, ніж у залозах незміненого ендометрія. Експресія естрогенових рецепторів була вищою у стромі поліпів порівняно зі стромою ендометрія.

Заключення. Отримані результати свідчать, що дослідження експресії стероїдних рецепторів можуть бути критерієм для визначення злоякісного потенціалу поліпів у жінок у постменопаузальний період.

Ключові слова: імуногістохімічне дослідження, гістероскопія, рівень рецепторів естрогену та прогестерону, постменопауза, поліп ендометрія.

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – це передракова нефізіологічна неінвазивна проліферація ендометрія, що характеризується змінами залозистої архітектури (формою та розмірами) із співвідношенням ендометріальної залози до стромі 1:1 [9, 12]. Сьогодні у країнах Заходу спостерігається приблизно 200 000 нових випадків захворювання на ГЕ на рік [20]. У більшості випадків ГЕ виникає на тлі наявності хронічного впливу естрогену на ендометрій [9].

Етіопатогенез гіперпластичних процесів ще цілком не з'ясовано, хоча ці фокусні зростання можуть трансформуватися у рак ендометрія у близько 0,8–4,8% випадків [1, 10, 19, 23]. Деякі дослідження повідомляють про випадки карцином у поліпах ендометрія лише у жінок у постменопаузальний період [4]. У структурі гіперпластичних процесів поліпів ендометрія є патологією, яка становить понад 25% випадків, більшість яких реєструють у жінок пери- та постменопаузального віку [25].

Стандартом діагностики поліпів ендометрія є ультразвукове дослідження (УЗД) у поєднанні з гістерорезектоскопією з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням [11, 14, 16]. Гістероскопічна резекція поліпів під контролем зору є безпечним, простим і кращим методом видалення поліпів ендометрія [2, 17]. Метод імуногістохімії дозволяє визначити експресію ядерних стероїдних рецепторів, через стимуляцію яких відбувається поширення та диференціювання ендометрія [15].

Мета дослідження: визначення рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у залозистих поліпах

ендометрія у жінок у період постменопаузи, а також рівня відповідних гормонів у крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений проспективний аналіз 39 випадків залозистих поліпів ендометрія та фрагментів здорового ендометрія серед жінок у постменопаузальний період – віком від 45 до 65 років. Усі хворі мали ознаки наявності поліпу ендометрія за даними УЗД. Обстеження проведено згідно з Наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

З лікувально-діагностичною метою всім жінкам виконана гістерорезектоскопія в об'ємі поліпектомії та біопсії ендометрія. Пацієнти перед оперативним лікуванням не вживали гормональні ліки протягом щонайменше 6 міс. Додатково всім жінкам визначали рівень прогестерону та естрадіолу у сироватці крові. Усі жінки надали письмову згоду на проведення оперативного лікування та участі у дослідженні.

Оперативне лікування проводили під внутрішньовенним знеболюванням резектоскопом 10 мм Storz (Карл Шторц, Туттінген, Німеччина). Порожнину матки заповнювали розчином глюкози 5% до тиску 100 мм рт.ст. Під контролем гістероскопа видаляли поліпи ендометрія та зразки незміненого ендометрія, які далі вміщували у контейнери з 4% формаліном.

Контейнери зі зразками тканин дорправлені до патоморфологічного відділення клініко-діагностичного центру «CSD Health Care» (м. Київ) для подальшого визначення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів. Експресію визначали у стромі та залозах поліпів ендометрія, а також у фрагментах незміненого ендометрія.

Статистичне оброблення: імуногістохімічну реакцію експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів оцінювали, використовуючи подвійну класифікацію напівкількісного підрахунку ядерної реакції позитивних клітин, тобто відсоткового індексу (1 = 0–25%; 2 = 26–50%; 3 = 51–75%; 4 = 76–100%) та індексу інтенсивності (1 – більшість клітини слабо забарвлені; 2 – більшість клітин мають помірне забарвлення; 3 – більшість клітин сильно забарвлювалися). Остаточний бал був сумою відсоткового індексу та індексу інтенсивності, який коливається від 2 (найслабша реакція) до 7 (найсильніша реакція) [15]. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми MS Excel 2010. Для кількісних ознак використовували оцінювання визначення медіан, середнього квадратичного відхилення та критерію Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Видалені поліпи ендометрія були діаметром від 0,4 до 1,0 см. Середній рівень прогестерону сироватки крові становив $0,63 \pm 0,21$ нг/мл, естрадіолу – $5,44 \pm 3,68$ пг/мл. Медіана експресії естрогенових рецепторів становила 7,0 у залозах по-

ліпів і 5,0 – у залозах незміненого ендометрія ($P < 0,01$). Медіана експресії прогестеронових рецепторів була 6,0 і 4,0 ($P < 0,01$) відповідно. Медіана експресії рецепторів естрогену у стромі залозистих поліпів становила 6,5, у стромі здорового ендометрія – 5,5 ($P = 0,021$). Медіана прогестерону – 4,0 і 4,0 ($P = 0,02$).

Поліпи ендометрія є передраковим станом, а розуміння можливого механізму онкогенезу може допомогти у профілактиці онкологічних захворювань. Під час вивчення впливу рівня статевих гормонів на жінок у період постменопаузи виявлено відсутність позитивної кореляції між рівнем естрадіолу та розвитком поліпів [5–8, 22, 24]. Виходячи з цього, вважаємо, що вивчення ролі експресії стероїдних рецепторів є важливим у розумінні механізмів канцерогенезу.

Можливий механізм розвитку доброякісних і карциноматозних поліпів або карциноми ендометрія може відбуватися різними шляхами. Карцинома ендометрія зазвичай має нижчий рівень естрогенових та прогестеронових рецепторів, ніж нормальний ендометрій [21]. Фактором гіршого прогнозу, відповідно до літературних даних, є зменшення експресії стероїдних рецепторів у менш диференційованих пухлинах

[13, 18]. Крім того, у разі зниженої експресії стероїдних рецепторів ризик злоякісності був у шість разів вище порівняно із доброякісними поліпами [3].

ВИСНОВКИ

Дослідження з визначення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у залозистих поліпах ендометрія у жінок у період постменопаузи свідчать про більш виражену експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів у поліпах, ніж у залозах незміненого ендометрія. Експресія естрогенових рецепторів була вищою у стромі поліпів порівняно зі стромою ендометрія. Наявність високої експресії стероїдних рецепторів у поліпах ендометрія у жінок у період постменопаузи може свідчити про високу чутливість до відповідних гормонів. Цим самим розвиток поліпів може стимулюватись навіть низьким рівнем естрадіолу та прогестерону у периферійній крові.

Отримані результати свідчать про те, що дослідження експресії стероїдних рецепторів можуть бути критерієм для визначення злоякісного потенціалу поліпів у жінок у період постменопаузи.

Определение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в полипах эндометрия у женщин в постменопаузальный период

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Гридчин, В.С. Еляшович, И.В. Сокол, В.О. Берестовой, Р.Н. Ворона

В статье приведены результаты исследования по определению экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железистых полипах эндометрия у женщин в период постменопаузы.

Цель исследования: определение уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железистых полипах эндометрия у женщин в период постменопаузы, а также уровня соответствующих гормонов в крови.

Материалы и методы. Был проведен проспективный анализ 39 случаев железистых полипов эндометрия и фрагментов здорового эндометрия у женщин в постменопаузальный период – в возрасте от 45 до 65 лет. Женщинам определяли уровень прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, методом иммуногистохимии – экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме, железах полипов эндометрия и неизменном эндометрии.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что в железах полипов выявлено более сильную экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, чем в железах неизменного эндометрия. Экспрессия эстрогеновых рецепторов в строме полипов была выше по сравнению со стромой эндометрия.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что исследование экспрессии стероидных рецепторов может быть критерием для определения злокачественного потенциала полипов у женщин в период постменопаузы.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование, гистероскопия, уровень рецепторов эстрогена и прогестерона, постменопауза, полип эндометрия.

Determination of steroid hormones receptors in endometrial polyps of postmenopausal women

M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.V. Gridchin, V.S. Elyashovich, I.V. Sokol, V.O. Berestovoy, R.N. Vorona

The article presents the results of a study to determine the expression of estrogen and progesterone receptors in glandular polyps of endometrium in women during the postmenopause.

The objective: to determine expression of estrogen and progesterone receptors in glandular endometrial polyps in postmenopausal women and levels of relevant hormones in the serum.

Materials and methods. A prospective analysis of 39 cases of endometrial glandular polyps and fragments of healthy endometrium, in postmenopausal women, aged 45 to 65, was conducted. Levels of progesterone and estradiol in serum were measured. Immunohistochemically determined expression of estrogen and progesterone receptors in the stroma, glands of endometrial polyps and unchanged endometrium.

Results. Our data suggest that polyps have stronger expression of estrogen and progesterone receptors than glands of unchanged endometrium. Expression of estrogen receptors was determined to be superior in the stroma of polyps compared with the stroma of the endometrium.

Conclusion. Our results indicate that evaluation expression of steroid receptors may be a criterion for determining the malignant potential of polyps in postmenopausal women.

Key words: immunohistochemistry, hysteroscopy, estrogen and progesterone receptor, postmenopausal, polyp, endometrium.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Гридчин Сергей Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Еляшович Виктория Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Сокол Инна Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Берестовой Владислав Олегович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Ворона Роман Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. Eur J Gynaecol Oncol 2000;21:180–3. A. Antunes Jr. et al. / Maturitas 57 (2007) 415–421 421.
2. Anda Ortiz D, Gorostiaga Ruiz-Garma A, Villegas Guisasaola I, Mozo-Rosales F, San Roman Sigler V, Martinez AE. Outcomes of endometrial-polyp treatment with hysteroscopy in operating room. Gynecol Surg 2008;5:35–9.
3. Antunes A., Vassallo J., Pinheir OA., Leão R., Neto A.M.P., & Costa-Paiva L. (2014). Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. Oncology Letters, 7(6), 1944–1950.
4. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;115:206–10.
5. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Gynecol Oncol 2003; 90:382–6.
6. Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras MM, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. J Clin Pathol 1999; 5:278–82.
7. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharoney R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. Gynecol Oncol 1999;75:136–41.
8. Cohen I, Azaria R, Shapira J, Dror Y, Tepper R. The significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. Cancer 2002;94:3101–6.
9. Daud S, Jaiil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159:172–175.
10. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, TimorTritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2002;186:669–74.
11. Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y, Voss E. The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated? Fertil Steril 2009;92:828.
12. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer. 2004;14:348–353.
13. Ito K, Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H. Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma-new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer. Endocr J. 2007;54:667–679.
14. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:60–4.
15. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, Lippi UG (2007) Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol 14:300–303.
16. Макаренко М.В., Говсеєв Д.О., Грідчин С.В., Ворона Р.М. Алгоритм діагностики доброякісних захворювань матки на основі даних імуногістохімічного аналізу / Здоров'я жінчини. – 2016. – № 1. – С. 50–52.
17. Mettler L, Wendland E, Patel P, Caballero R, Schollmeyer T. Hysteroscopy: an analysis of 2-years' experience. JSLs 2002;6:195–7.32 Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril 2005;83:705–9.
18. Moshin SK, Weiss H, Havighurst T, Clark GM, Beraldo M, Roanhle D, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. Mod Pathol. 2004;17:1545–1554.
19. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:883–6.
20. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Gynecol Obstet Invest. 2011;72:10–14.
21. Pickartz H, Beckmann R, Fleige B, Due W, Gerdes J, Stein H. Steroid receptors and proliferative activity in non-neoplastic and neoplastic endometria. Virchows Arch A: Pathol Anat Histopathol. 1990;417:163–171.
22. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton JD, Palazzo JP. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. Am J Obstet Gynecol 1999;180:340–1.
23. Savelli L, De Iacco P, Santini D, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003;188:927–31.
24. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher S, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. Int J Gynecol Pathol 1998;17:302–11.
25. Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 421–6.

Статья поступила в редакцию 21.12.2017