

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЦЕПТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕУ- ТА ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІУ ПРИ АДЕНОМІОЗИ У ПОЄДНАННІ З ЕНДОМЕТРІОЇДНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЕНДОМЕТРІУ

Гончаренко Г. Ю.

Україна, Одеський національний медичний університет, заочний аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5854

ARTICLE INFO

Received: 06 May 2018

Accepted: 30 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

adenomyosis; endometrioid carcinoma; post-menopause; estrogen and progesterone receptors

ABSTRACT

The article is devoted to the role of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the pathogenesis of adenomyosis (AM) in the presence of the endometrioid carcinoma of uterine (ECU) in postmenopausal women. The research material included the uterus removed from 17 patients (52-74 years old) with AM and ECU. An immunohistological study was performed to determine the state of the ER and PR. The study of the eutopic and ectopic endometrium receptor apparatus revealed the presence of both in the epithelial cells and in the stromal cells, indicating the hormonal dependence of AM and the key role of steroid hormones in the development of intrauterine adenomyosis in postmenopausal women. An increased level of ER and PR activity was detected respectively to the improvement of differentiation degree of the eutopic endometrium epithelial cells. It has been established that limited estrogenic and expressed progesterone receptor activities are pathogenetically significant for AM.

Copyright: © 2018 Гончаренко Г. Ю. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

У світі спостерігається зростання кількості гормонозалежної патології, зокрема гіперпластичних процесів ендометрію і ендометріозу. Останній займає третє місце в структурі гінекологічних захворювань після запальних процесів та лейоміоми матки [2, 8, 9]. 70-80 % випадків ендометріозу представлені аденоміозом (AM) [3, 5].

Досить часто AM співіснує з гіперпластичними процесами ендометрію (16-90 %), серед яких переважають залозиста гіперплазія і поліпи ендометрія [4, 5]. А наявність аденокарциноми ендометрію у хворих на AM, за даними різних джерел, спостерігається у 4,4 – 19,4 % [4, 5]. Не виключена можливість злоякісної трансформації фокусів внутрішнього ендометріозу, однак істинна малігнізація вкрай рідке явище [1]. А от висока частота поєднання AM зі злоякісними новоутвореннями жіночої репродуктивної системи вказує на можливі спільні етіологічні фактори та патогенез цих захворювань.

Більшість науковців надають перевагу ізольованим формам AM, однак саме дослідження поєднаної патології допоможе у встановленні патогенетичних ланок і закономірностей співіснування зазначених патологічних процесів. Дослідження патогенезу гормонально залежної патології неможливо без встановлення активності стероїдних рецепторів – естрогенових (ER) і прогестеронових (PR).

Вивчення AM у жінок постменопаузального періоду є цікавим і перспективним, так як дозволить більш ретельно вивчити складні механізми гормональних змін і їх роль у патогенезі внутрішнього ендометріозу, а більша практична доступність патогістологічних препаратів

видалених маток у даної вікової групи ніж у пацієнок репродуктивного віку дає змогу детально вивчити рецепторний апарат і локальні перетворення у матці.

Мета. Встановлення ролі ER і PR в патогенезі аденоміозу у поєднанні з аденокарциномою ендометрію у жінок в постменопаузі.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені матки з придатками) від 17 пацієнок з діагнозом аденоміоз у поєднанні з ендометрію картою карциномою ендометрію (ЕКЕ) у віці від 52 до 74 років. Критерії відбору: встановлений діагноз АМ, постменопауза (відсутність менструації протягом року і більше) і наявність ЕКЕ. Показання для оперативного втручання – опущення або випадіння статевих органів.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 годин за температури 37 °С. Імуногістохімічна (ІГХ) реакція проводилась з використанням моноклональних мишачих антитіл естроген-рецептор альфа (ER, клон EP1) і прогестеронових антитіл (PR). Фонове фарбування тканин здійснювали гематоксиліном Майєра.

Результати ІГХ реакцій оцінювали наступним чином: 0 – відсутність реакції; + - слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромі; ++ - слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш як у чверті поля зору; +++ - виражена реакція більш як у чверті поля зору. [7]

Для створення діаграм використовували програмне забезпечення MS Office Excel.

Результати дослідження. При імуногістохімічному дослідженні рецепторної активності еу- та ектопічного ендометріїв виявлено позитивну реакцію ER і PR у епітеліальних і стромальних клітинах. Подібні результати спостерігали у своїх дослідженнях Акоюн Р. А. і Печеникова В. А. (2014), Курик О. Г. і Каленська О. В. (2014), Кур. Ак). Наявність активності ER і PR у клітинах стромі (макрофаги, лімфоцити) свідчить про можливу гормональну залежність імунокомпетентних клітин [2, 6].

Дослідження естрогенової активності рецепторного апарату залозистих клітин ЕКЕ виявило виражену експресію у 10 випадках з 17 і помірну – у 6 з 17. Для стромальних клітин ЕКЕ спостерігалася зворотна ситуація: переважна більшість жінок характеризувалася слабкою імуногістохімічною реакцією ER – у 12 пацієнок з 17 (Рис.1).

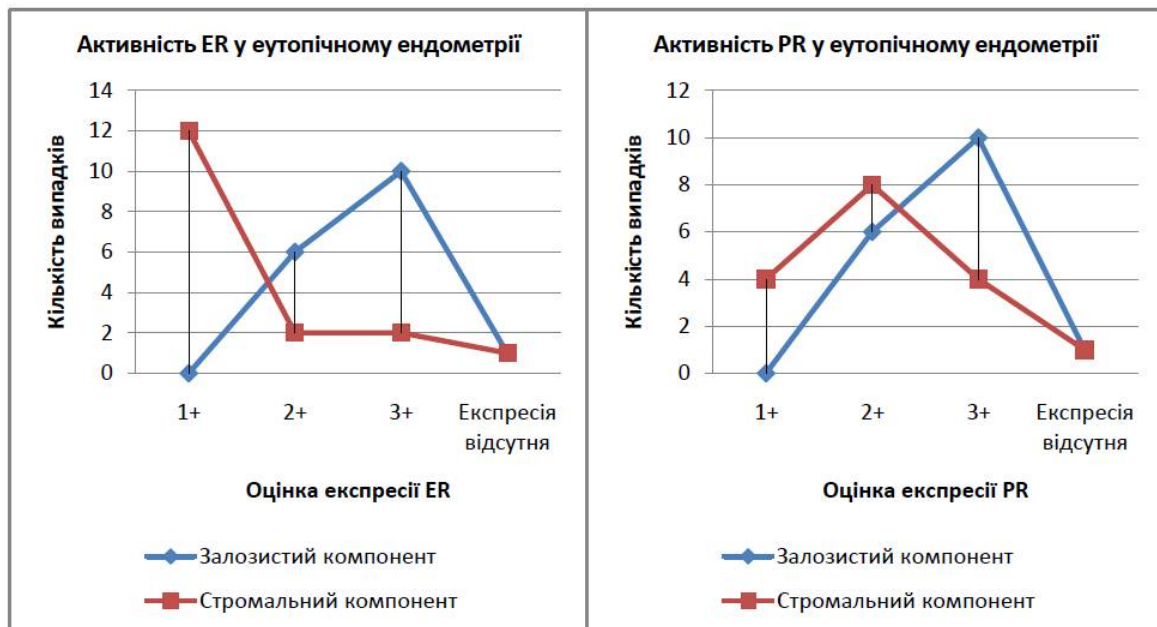


Рис. 1. Розподіл пацієнок за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER і PR у еутопічному ендометрії

Щодо PR, то у залозистих клітинах ЕКЕ вони характеризувалися аналогічною поведінкою, що і ER. У стромальному компоненті ж майже половина (8 з 17) жінок мала помірний рівень експресії PR (Рис.1). Експресія ER і PR як в епітелії, так і в стромі, була відсутня лише у випадку низько диференційованої карциноми ендометрію, що збігається з результатами інших науковців про більш часте виявлення ER і PR у високо диференційованих пухлинах ендометрію і зменшення їх активності та кількості відповідно до зниження ступеня диференціювання клітин [10]. Зменшення експресії ER і PR або їх відсутність свідчать про втрату регуляторного впливу стероїдних гормонів і автономність росту пухлинного процесу [11].

Різниця у рівнях експресії стероїдних рецепторів між клітинами строми і епітелію вказує на наявність нерівномірного впливу одних і тих же гормонів на відповідні структури і їх різну гормональну залежність. Такої ж думки дотримуються Туманський В. О. і Чеpec А. В. (2016), зазначаючи про значне зниження рівня експресії ER і PR в стромі порівняно із залозами [11].

Епітеліальні клітини вогнищ АМ характеризувалися переважно помірною ПХ реакцією ER (9 з 17 пацієток), а стромальні – слабкою (10 з 17 пацієток) (Рис.2). Позитивна експресія ER свідчить про естрогеновий потенціал ендометріюїдних гетеротопій і їх гормональну залежність, що, можливо, є результатом локального синтезу гормонів у патологічних вогнищах. Акопян Р. А. і Печеникова В. А. (2014) у своїй роботі висловили думку про місцеве підвищення рівня естрогенів у фокусах АМ у пацієток в пост менопаузі, однак стосувалося це жінок без ЕКЕ [2].

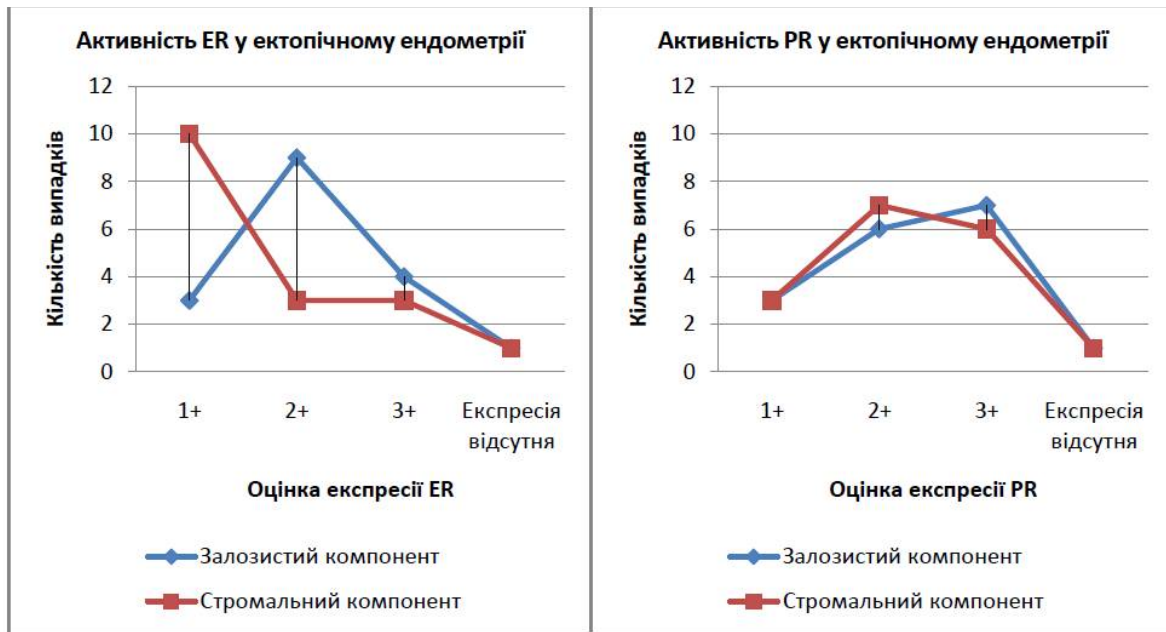


Рис. 2. Розподіл пацієток за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER і PR у ектопічному ендометрії

PR залозистих елементів вогнищ внутрішнього ендометріозу мали переважно помірні і високі показники експресії рецепторного апарату, відповідно 6 і 7 пацієток з 17. Схожу картину спостерігали і клітинах строми (Рис.2). Все це підтверджує прогестеронову залежність клітин ендометріюїдних гетеротопій. Інші науковці також вказують на наявність позитивної експресії PR у ендометріюїдних гетеротопіях у жінок як репродуктивного, так і клімактеричного періодів [2, 6, 7].

Таким чином, різниця у показниках активності ER і PR свідчить різну гормональну залежність клітин патологічних вогнищ. Розвиток та існування фокусів АМ у досліджуваній категорії жінок можливі за високої активності PR і помірної – ER.

У результаті проведеного дослідження встановлено 3 варіанти розподілу ER і PR, які характеризують стан еу- та ектопічного ендометріюїв і зумовлюють чутливість клітин (Табл. 1). Нормальним вважалось співвідношення ER/PR = 1. У 8 з 17 жінок виявлено нормальний розподіл ER і PR у залозистому компоненті еутопічного ендометріюї, а в стромальному ER/PR = 1 встановлено лише у 4 пацієток. Слід зазначити, що 10 випадках з 17 у стромі спостерігалось відносно зменшення рецепторів до естрогену на фоні збільшення рецепторів до прогестерону (ER/PR < 1).

Таблиця 1. Розподіл співвідношення показників експресії ER і PR в еу- і ектопічному ендометріюїях за кількістю випадків, n=17

Компонент	Еутопічний ендометріюї		Ектопічний ендометріюї	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	4	10	3	7
ER/PR = 1	8	4	13	9
ER/PR > 1	4	2	0	0

Аналіз розподілу ER і PR у ектопічному ендометрії виявив співвідношення ER/PR = 1 у епітеліальних клітинах у 13 жінок з 17 і у стромальних – у 9 з 17. Один з випадків характеризувався відсутністю ПХ реакції клітин і не був віднесений до жодного з варіантів розподілу ER і PR. У всіх інших пацієнток встановлено відносно переважання PR над ER як в стромі, так і в залозах ендометріодних гетеротопій. Це підтверджує обмежений естрогеновий і значний прогестероновий впливи на розвиток фокусів внутрішнього ендометріозу. А для забезпечення клітинної відповіді необхідна взаємодія рецептора і гормону. Таким чином у патогенезі АМ грає роль не тільки стан рецепторного апарату, а і рівень гормонів у фокусах ендометріодних гетеротопій. Даний факт вказує на можливу роль локальних гіпоестрогенемії та відносної гіперпрогестеронемії у існуванні вогнищ АМ.

Висновки. Патогенетично важливими для АМ і ЕКЕ у пост менопаузі є збереження естрогенової та прогестеронової активностей рецепторного апарату. Активність стероїдних рецепторів прямо пропорційна ступеню диференціювання клітин ЕКЕ. Для розвитку та існування у постменопаузі вогнищ ендометріодних гетеротопій необхідні обмежений естрогеновий вплив і значний прогестероновий. Крім рецепторного стану клітин патологічних вогнищ, у патогенезі АД грає роль місцевий рівень відповідних гормонів (локальні гіпоестрогенемія та відносна гіперпрогестеронемія).

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Аполихина И. А., Балан В. Е., Беженарь В. Ф., Геворкян М. А. ... Торубанов С. Ф. (2015). Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрит). Взято з <http://www.mediexpo.ru>context> pdf>.
2. Акопян, Р. А., & Печеникова, В. А. (2014). Клинико-морфологические особенности аденомиоза у женщин различных возрастных групп. Вестник российской военной-медицинской академии, 1(45), 65-70.
3. Даміров, М. М. & Шабанов, А. М. (2013). Новый взгляд на патогенез аденомиоза. Неотложная медицинская помощь, 3, 23-27.
4. Игнатьева, Н. Н. (2010). К линико-морфологические особенности сочетания аденомиоз с патологическими процессами эндометрия. (Дис.канд. мед. наук). Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва.
5. Коган, Е. А., Сидорова, И. С., Низяева, Н. В., Демура, Т. А., Ежова, Л. С. & Унанян, А. Л. (2011). Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности аденомиоза при сочетании его с аденокарциномой эндометрия. Акушерство и гинекология, 7-2, 46-50.
6. Курик, О. Г. & Каленська О. В. (2014). Імуногістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. Науковий журнал МОЗ України, 1 (5), 100-105.
7. Меліксетян, А. В., Курик, О. Г., Каленська О. В. & Лисенко Б. М. (2014). Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах генітального ендометріозу. Український науково-медичний мелодіжний журнал, 3(82), 71- 73.
8. Непомнящих Л. М., Лушникова Е. Л., Пекарев О. Г., Лушникова А. К., & Никитенко Е. В. (2012). Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза. Сибирский онкологический журнал, 2(50), 39-44.
9. Овакимян, А. С. (2016). Клиническая, иммуноморфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза. (Дис. канд. мед. наук). Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии шимени академика В. И. Кулакова, Москва.
10. Самсонова Е. А. (2004). Клиническое значение иммуногистохимического определение рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия. (Дис. канд. мед. наук). ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Министерства Здравоохранения и социального обеспечения Российской Федерации, Санкт-Петербург.
11. Туманский, В. А. & Чепец А. В. (2016). Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена-α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриодной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии. Патология, 1(36), 22-28. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165