

creased in the patients of the II group (7%, n=1 vs. 36%, n=5; ($\varphi=4,342$; $p<0,05$)). The efficiency of Helicobacter pylori eradication made up 71% (n=10) and 88% (n=12) ($\varphi=0,934$; $p>0,05$) among the patients of the I and II groups respectively. Conclusions. Prescription of B. infantis promotes symptomatic improvement by preventing small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2.

УДК: 618.11:611.018.7]-006-07:616-091.8

Савченко О.А., Шпонька І.С., Савченко П.В.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРОГЕНУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ В ПУХЛИНАХ ЯЄЧНИКІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Проведення диференціальної діагностики пухлин яєчників залишається актуальним питанням на сьогоднішній день. Епітеліальні пухлини яєчників зустрічається до 55-60% всіх неоплазій цієї локалізації, гранульозоклітинні пухлини яєчників зустрічаються в 2-5%, а метастатичні ураження – 3-15%. Більш точна діагностика та прогноз стали можливими завдяки використанню імуногістохімічного методу. Мета – дослідити комплекс морфологічних та імуногістохімічних характеристик гормонального статусу епітеліальних, гранульозоклітинних пухлин та метастатичних уражень яєчників аденокарциномами для вдосконалення діагностичних алгоритмів. Матеріали і методи. В роботі проведено ретроспективний аналіз біопсійного матеріалу 41 жінок з пухлинами яєчників: 32 епітеліальні, 8 гранульозоклітинних пухлин дорослого типу та 1 метастаз муцинозної аденокарциноми товстої кишки в яєчник з первинною пухлиною товстої кишки; віком від 28 до 76 років (середнє $58,46\pm 12,28$; медіана 58). Результати дослідження. Аналіз всіх зазначених випадків серозних пухлин яєчників виявив кореляційний зв'язок між підвищенням експресії до маркерів рецепторів естрогену та прогестерону та зниженням рівня диференціювання новоутворень яєчників (всі $p<0,05$). У всіх випадках гранульозоклітинних пухлин дорослого типу не виявлений кореляційний зв'язок між підвищенням експресії рецепторів зазначених маркерів; у випадку метастатичного ураження - відсутня експресія до зазначених маркерів. Висновки. Епітеліальні та гранульозоклітинні пухлини різних гістологічних варіантів з падінням ступеня диференціювання переважно мають позитивний статус до рецепторів естрогену та прогестерону, що потребує розширення ІГХ панелі (наприклад маркерами СА-125, віментин та кальретинин).

Ключові слова: епітеліальні пухлини, гранульозоклітинні пухлини, метастаз муцинозної аденокарциноми, ER, PGR.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації 0116U002827, термін виконання 2016-2018).

Вступ

Пухлини яєчників – доволі велика група пухлин, яка включає первинні новоутворення та метастатичне ураження. До первинних пухлин належать епітеліальні (ЕПЯ) та гранульозоклітинні (ГрПЯ) пухлини різного гістогенезу, що після ретельного дослідження потребують імуногістохімічного дослідження (ІГХ) [3,9]. Серед метастатичних уражень - це метастази аденокарцином (АК), частіше кишково-шлункового тракту. Первинні новоутворення яєчників відносять до групи гормонпродукуючих пухлин, які продукують ряд стероїдних гормонів, частіше естроген та прогестерон, рідше – андроген [6,7]. Через неспецифічні клінічні симптоми, незважаючи на гормональну активність пухлини цієї групи, їх не завжди виявляють на ранній стадії процесу. Також певні труднощі верифікації процесу виникають при метастатичному ураженні яєчників. Прогноз для пацієнток визначають на підставі клінічних і патологічних критеріїв, методом вибору для верифікації небезпідставно стає імуногістохімічне дослідження [8]. Більшість фенотипів ЕПЯ та ГрПЯ (90%-95%) належать до гормонпродукую-

чих процесів, в той час, як метастатичні ураження АК – є гормон негативними процесами [1,2,4]. Підтипи пухлин яєчників з позитивним гормональним статусом, за даними літератури, мають порівняно кращий прогноз, ніж підтипи з негативним статусом та метастатичні процеси. Але в окремих випадках точна верифікація первинних новоутворень та метастазів карцином викликає деякі труднощі через подібність гістологічних структур [2,5,6].

Мета

Дослідити комплекс морфологічних та імуногістохімічних характеристик гормонального статусу епітеліальних, гранульозоклітинних пухлин та метастатичних уражень яєчників аденокарциномами для вдосконалення діагностичних алгоритмів.

Матеріали і методи

В роботі проведено ретроспективний аналіз біопсійного матеріалу 40 жінок з пухлинами яєчників: 31 епітеліальні, 8 гранульозоклітинних пухлин дорослого типу та 1 метастаз муцинозної аденокарциноми товстої кишки в яєчник з пер-

винною пухлиною товстої кишки; віком від 27 до 78 років. Аналіз розподілу виявив перевагу епітеліальних пухлин яєчників серед всіх новоутворень яєчників.

Імуногістохімічне дослідження проводилось згідно протоколів компанії ThermoScientific (TS), (США). У зрізах завтовшки 4 мкм використову-

вали систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл занесені в таблицю 1.

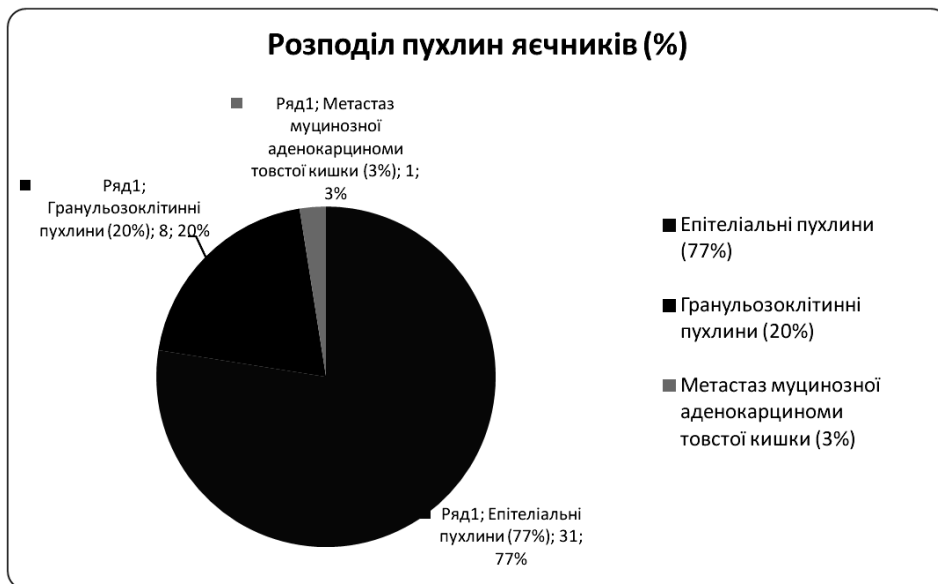


Рис 1. Розподіл пухлин яєчників, (%).

Таблиця 1
Первинні моноклональні антитіла

Первинні антитіла	Клон (розведення)	Локалізація реакції
ER*	sp1 (1:400)	Ядро
PRG*	(sp2) Ab-8 (1:400)	Ядро
Ki-67	sp6 (1:100)	Ядро

Примітка: * 0 - відсутність реакції або фарбування менше 10% пухлинних клітин; 1+ - більше 10% пухлинних клітин мають слабе фарбування частини мембрани; 2+ - більше 10% пухлинних клітин мають слабе або помірне забарвлення всієї мембрани; 3+ - більше 10% пухлинних клітин мають інтенсивне забарвлення всієї мембрани.

Статистичний аналіз випадків проводили в програмі Microsoft Excel з розрахунком мінімального, максимального, медіани, середнього арифметичного та стандартного відхилення [5,6].

Результати дослідження

Всі відібрані спостереження первинних та метастатичних уражень яєчників були проаналізовані за патернами гістологічної будови і відповідали ЕПЯ: 2 доброякісні пухлини (серозні аденофіброми), 23 випадки пограничних пухлин (18 – серозні, 1 – муциозна, 3 – ендометриодні (рис. 2 Г), 1-світлоклітина) та 6 злоякісних пухлин (5 серозних та 1 світлоклітинна аденокарциноми); ГрПЯ: 8 випадків дорослого типу (рис. 2 А); 1 метастаз муцинозної АК.

Всі випадки серозних, світлоклітинних та ендометриодних ЕПЯ мали позитивний гормональний статус: ER (++)/PRG (+/+) , в той час, як муциозні пограничні пухлини мали негативні значення ER (-) / PRG (-). Всі випадки ГрПЯ дорослого типу мали (хоча б частково) позитивний гормональний статус: ER (+) / PRG (+/++); фенотип метастазу муцинозної аденокарциноми

товстої кишки відповідав ER (-) / PRG (-). (рис. 2 Б-Д).

Висновки

Для диференційної діагностики епітеліальних та гранульозоклітинних пухлин яєчників, при наявності сумнівних морфологічних ознак, маркери рецепторів стероїдних гормонів естрогену та прогестерону, експресія яких не залежить від ступеня диференціації та потенціалу злоякісності пухлини, носять здебільшого не діагностичне, а прогностичне значення. Наявність позитивного статусу за обома гормонами серозних, світлоклітинних та ендометриодних епітеліальних пухлин яєчників (ER (++)/PRG (+/++)) подібно до гранульозоклітинних варіантів (ER (+) / PRG (+/++)) і потребує розширення діагностичної панелі більш специфічними маркерами. В той час, негативний статус за ER (-) і PRG (-) муциозних пограничних робить їх подібними до метастатичних аденокарцином товстої кишки, що також ускладнює їх діагностику.

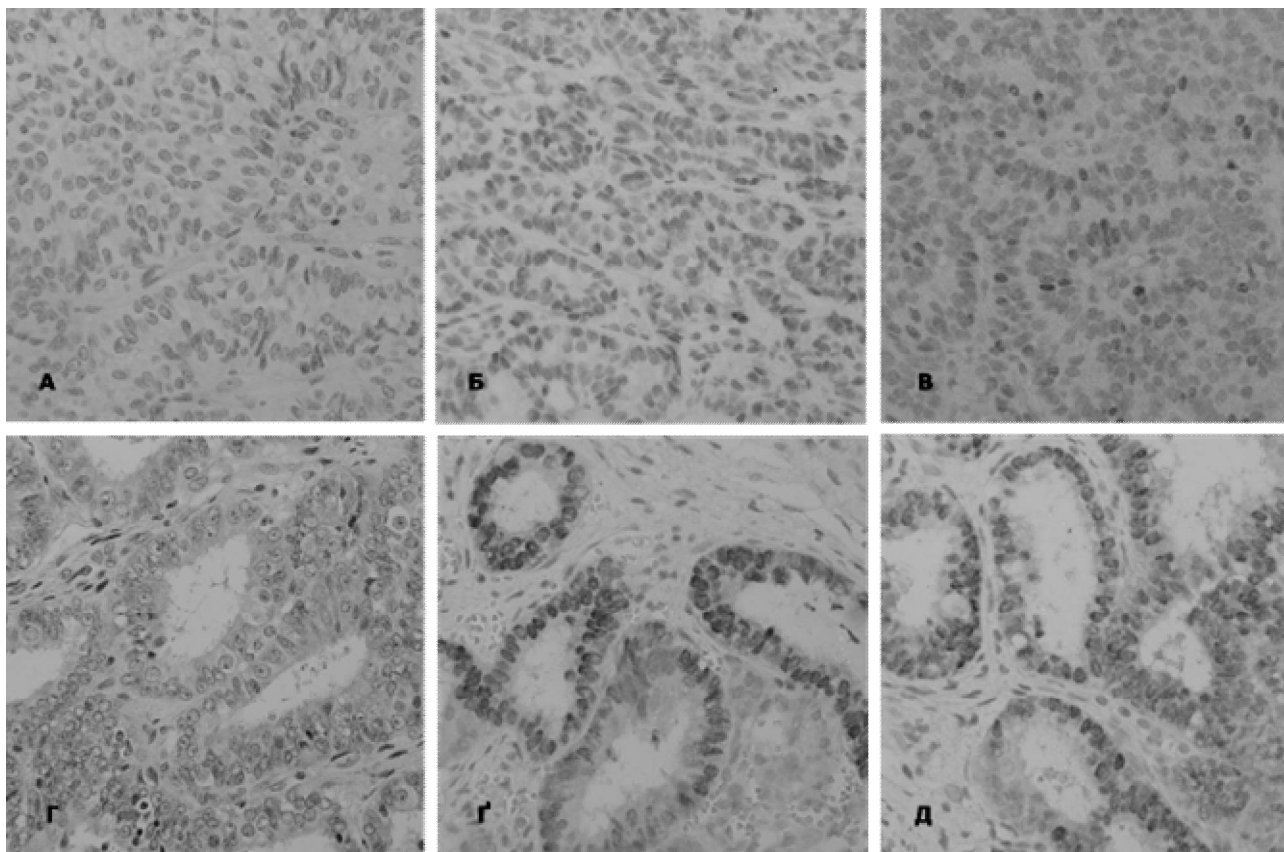


Рис. 2. А-В. Гранульозоклітинна пухлина яєчника дорослий тип. А. Забарвлення Г-Е, (×400).
 Б. Ядерна позитивна реакція з рецепторами ER, ІГХ метод з гематоксилином Майєра (×400).
 В. Ядерна позитивна реакція з рецепторами PRG, ІГХ метод з гематоксилином Майєра (×400).
 Г-Д. Ендометриоїдна погранична пухлина яєчника.
 Г. Забарвлення Г-Е, (×400). Г. Ядерна позитивна реакція з рецепторами ER, ІГХ метод з гематоксилином Майєра (×400).
 Д. Ядерна позитивна реакція з рецепторами PRG, ІГХ метод з гематоксилином Майєра (×400).

Перспективи подальшого дослідження

Визначення морфологічних та імуногістохімічних специфічних діагностичних критеріїв первинних муцинозних пухлин яєчників та метастатичних аденокарцином товстої кишки є перспективним напрямком подальшого дослідження цієї категорії раків невідомої первинної локалізації.

References

- Jordania KI, Kerzhkovskaya NA, Pajanidi Yug, Anurova OA, Lyubimova NV. Granulezokletochnyye opukholi yaichnikov. Diagnostika i lecheniye [Granulosa cell tumors of the ovaries. Diagnosis and treatment]. *Oncogynecology*. 2014; 2: 33-42. (Russian).
- Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. Sachiko Kitamura, Kaoru Abiko, Noriomi Matsumura et al. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017; 28(4):31-39.

- Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors*. Vol 1. PA : Elsevier. 2013. p. 658-688.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 4:646-674.
- Mills SE, Carter D, Greenson JK. *Diagnostic surgical pathology*. Wolters Kluwer. 2010. Vol 2. p. 2278-2308.
- Seromucinous component in endometrioid endometrial carcinoma as a histological predictor of prognosis. Morikazu Miyamoto, Masashi Takano, Tadashi Aoyama et al. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2018; 29(2):20-27.
- The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. Li Jiaheng, Bao Riqiang, Peng Shiwei et al. *Journal of Ovarian Research*. 2018; 11:13-20.
- Tummala M, McGuire W. Recurrent ovarian cancer. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2005; 3:723-736.
- WHO Classification of tumors of female reproductive organs. RJ Kurman, ML Carcangiu, CS Herrington et al. 4th ed. Lyon: IARC. 2014. p. 307.
- William JM, McDonnel AC. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. *Reproduction*. 2002; 123:743-750.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА В ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Савченко О.А., Шпонька І.С., Савченко П.В.

Ключевые слова: эпителиальные опухоли, гранулезоклеточные опухоли, метастаз муцинозной аденокарциномы, ER, PGR.

Проведение дифференциальной диагностики опухолей яичников остается актуальным вопросом на сегодняшний день. Эпителиальные опухоли яичников встречается в 55- 60% всех неоплазий этой локализации, гранулезоклеточные опухоли яичников встречается в 2-5%, а метастатические поражения – 3-15%. Более точная диагностика и прогноз стали возможными благодаря использованию иммуногистохимического метода. Цель - исследовать комплекс морфологических и иммуногистохимических характеристик гормонального статуса эпителиальных, гранулезоклеточных опухолей и метастатических поражений яичников аденокарциномами для совершенствования диагностических ал-

горитмов. Материалы и методы. В работе проведен ретроспективный анализ биопсийного материала 40 женщин с опухолями яичников 31 - эпителиальные, 8 гранулезоклеточных опухолей взрослого типа и 1 метастаз муцинозной аденокарциномы толстой кишки в яичник с первичной опухолью толстой кишки; в возрасте от 27 до 78 лет (среднее $58,46 \pm 12,28$; медиана 58). Результаты исследования. Анализ всех указанных случаев эпителиальных опухолей обнаружил корреляционную связь между повышением экспрессии маркеров к рецепторам эстрогена, прогестерона и снижением уровня дифференцировки новообразований яичников (все $p < 0.05$). Во всех случаях гранулезоклеточных опухолях взрослого типа не обнаружена корреляционная связь между повышением экспрессии рецепторов указанных маркеров. Выводы. Эпителиальные и гранулезоклеточные опухоли различных гистологических вариантов с падением степени дифференцировки преимущественно имеют положительный статус к рецепторам эстрогена и прогестерона, а метастаз муцинозной аденокарциномы кишки в яичник – нулевой статус, что требует расширения ИГХ панели (например, маркерами CA-125, виментин и кальретинин).

Summary

PECULIARITIES OF THE EXPRESSION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN OVARIAN TUMOUR

Savchenko O.A., Shponka I.S., Savchenko P.V.

Key words: epithelial tumours, granulo-cellular tumours, metastasis of mucinous adenocarcinoma, ER, PGR.

Differential diagnosis of ovarian tumours is still remaining a topical issue today. Epithelial ovarian tumours occur in 55-60% of all neoplasias of this localization, granulo-cellular ovarian tumours occur in 2-5% of cases, and metastatic lesions of ovaries make up 3-15%. More accurate diagnosis and prognosis have become possible due to the use of immunohistochemical method. The aim of this study is to investigate the complex of morphological and immunohistochemical characteristics of the hormonal status of epithelial, granulo-cellular tumours and metastatic ovarian lesions caused by adenocarcinomas in order to improve existing diagnostic algorithms. Materials and methods. The study was based on the retrospective analysis of the biopsy material taken from 40 women aged from 27 to 78 years (mean 58.46 ± 12.28 , median 58) with ovarian tumours of which there were 31 epithelial tumours, 8-granulocytic tumours of adult type and 1 metastasis of mucinous colon adenocarcinoma invaded into the ovary with primary colonic tumour. Results. Analysis of all these cases of epithelial ovarian tumours revealed a correlation between increased expression of estrogen receptors and progesterone markers and a decrease in the level of differentiation of ovarian neoplasms (all $p < 0.05$). In all the cases of adult-type granulo-cellular ovarian tumours no correlation was found between the increase in expression of the receptors of these markers. Conclusions. Epithelial ovarian tumours of different histological variants with a decrease in the degree of differentiation and granulo-cellular ovarian tumours predominantly have a positive status for the estrogen and progesterone receptors, and the metastasis of mucinous intestinal adenocarcinoma into the ovary is of zero status that requires expansion of the immunohistochemical panel (eg CA-125 markers, vimentin and calretinin).