УДК 618.145-007.61+618.145-007.61-039+618.145- 006.66:[577.157.64+577.175.632]:577.171.6-091

В.А. Туманский, М.М. Баударбекова

Исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона при железистой гиперплазии, атипичной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *атипичная гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия, рецепторы эстрогенов и прогестерона.*

В работе представлены результаты исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в биопсийном материале эндометрия 28 женщин с диагнозами железистая гиперплазия, атипичная гиперплазия и аденокарцинома эндометрия. Самый высокий уровень эстрогеновых рецепторов определялся при железистой гиперплазии, а соотношение рецепторов с преобладанием прогестероновых над эстрогеновыми было выявлено при атипичной гиперплазии и аденокарциноме.

Дослідження рецепторів естрогену та прогестерону при залозистій гіперплазії, атиповій гіперплазії та аденокарциномі ендометрія.

В.О. Туманський, М.М. Баударбекова

В роботі надано результати дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону в біопсійному матеріалі ендометрія 28 жінок з діагнозами залозиста гіперплазія, атипова гіперплазія та аденокарцинома ендометрія. Найвищий рівень естрогенових рецепторів було виявлено при залозистій гіперплазії, а співвідношення рецепторів з перевагою рецепторів прогестерону над рецепторами естрогену виявлене при атиповій гіперплазії ендометрію та аденокарциномі ендометрія.

Ключові слова: *атипова гіперплазія ендометрія, аденокарцинома ендометрія, рецептори естрогенів і прогестерону.*

Патология. – 2009. – Т.6, №2. – С. 111-113

Research of the estrogen-receptors and progesterone-receptors in cases of simple hyperplasia, atypical hyperplasia and adenocarcinoma of endometrium

V.O. Tumanskiy, M.M. Baudarbekova

The research studied content of the estrogen-receptors and progesterone-receptors in 28 women endometrium biopsies, with different diagnosis (simple hyperplasia, atypical hyperplasia and adenocarcinoma of endometrium). The highest level of estrogen-receptors was found in cases of simple hyperplasia. The preponderance of the progesterone-receptors to the estrogen-receptors was found at atypical hyperplasia and adenocarcinoma of endometrium.

Key words: atypical hyperplasia of endometrium, adenocarcinoma of endometrium, estrogens receptors, progesterone receptors.

Pathologia. 2009; 6(2): 111-113

Основными регуляторами физиологического состояния эндометрия являются эстрогены (в основном эстрадиол) и гестагены (прогестерон). Продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния железистой гиперплазии с высокой вероятностью последующей её малигнизации [2,3]. Поэтому при нарушении менструального цикла эндометрий становится мишенью для регулирующей гормональной терапии путем экзогенного введения половых стероидов [1], важную информацию для оптимального ее выбора дает состояние рецепторов клеток эндометрия к половым гормонам.

Рецепторы эстрогенов обнаружены как в цитоплазме, так и в ядрах клеток эндометрия. Предполагается, что они свободно циркулируют между ядром и цитоплазмой, а после присоединения гормона связываются с ДНК и задерживаются в ядре. Рецепторы прогестерона (РП) экспрессируются как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия.

Цель работы – изучить уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона при простой гиперплазии, атипичной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия у женщин в репродуктивном и пременопаузальном возрасте.

Материалы и методы. Морфологически обследовано 28 пациенток с нарушениями менструального цикла в возрасте от 32 до 54 лет, из которых 6 находились в репродуктивном периоде, 16 - в пременопаузальном периоде и 6 - в ранней (до 4 лет) постменопаузе. После микроскопии диагностических соскобов эндометрия были выделены 3 группы пациенток: 8 из них поставлен диагноз железистая гиперплазия эндометрия, 10 – атипичная гиперплазия (аденоматоз) эндометрия и 10 – аденокарцинома эндометрия. В серийных парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм проведено иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона с использованием первичных антител к эстрогенам (клон ID 5 -Ready to Use) и прогестерону (клон 636 -Ready to Use) фирмы DAKO (Дания), а также системы визуализации EnVision с диаминобензидином (ДАБ). Препараты докрашивали гематоксилином. Результат иммуногистохимического исследования оценивался при световой микроскопии по четырехбальной шкале: 0 – отсутствие реакции; + - слабая реакция в небольшом количестве клеток эпителия железе и стромы; ++ - слабая или умеренная реакция в большом количестве, либо выраженная реакция менее чем в четверти поля зрения; и +++ - выраженная реакция более чем в четверти поля зрения.

© В.А. Туманский, М.М. Баударбекова, 2009

Результаты и их обсуждение. При обследовании 8 пациенток, страдавших гиперплазией эндометрия, у 5 женщин была обнаружена выраженная (+++) экспрессия эстрогеновых рецепторов в эндометрии, в 2-х случаях она была умеренной (++), и в одном случае – слабой (+). У этих же женщин с гиперплазией эндометрия в 1 случае имела место выраженная (+++) экспрессия рецепторов прогестерона, в 6 – была умеренной (++) и в одном случае отрицательной (0). Соотношение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при гиперплазии эндометрия распределилось следующим образом: в 5 случаях было выявлено преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми, соответственно: Er «+++» Pr «0»; Er «+++» Pr «++»; Er «+++» Pr «++»; а в трёх случаях – преобладание экспрессии рецепторов прогестерона над рецепторами эстрогена: Er «0» Pr «++»; Er «++» Pr «+++»;

У женщин с диагнозом атипичная гиперплазия эндометрия выраженная (+++) экспрессия эстрогеновых рецепторов в эндометрии не была выявлена ни в одном случае, в 3 случаях она была умеренной (++), в 5 случаях – слабой (+), и в 2 случаях – отрицательной (0). Выраженная (+++) экспрессия рецепторов к прогестерону была обнаружена в 1 случае, в 8 – она была умеренной (++) и в одном случае отрицательной (0). Соотношение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при атипичной гиперплазии эндометрия было таково: в одном случае было выявлено преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми (соответственно: Er «++» Pr «0»); в одном случае – экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов была одинаковая (умеренная (++); в трех случаях наблюдалось явное преобладание экспрессии прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми, в пяти случаях имело место умеренное преобладание экспрессии прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми (Er «+» Pr «++»).

У женщин с диагнозом аденокарцинома эндометрия в 1 наблюдении была обнаружена выраженная (+++) экспрессия эстрогеновых рецепторов, в 4 случаях - слабая (+) экспрессия эстрогеновых рецепторов, в 5 случаях она была отрицательной (0). При аденокарциноме эндометрия в 3 случаях обнаруживалась выраженная (+++) экспрессия эндометриальных рецепторов прогестерона, в 4 наблюдениях – умеренная (++) экспрессия, в двух случаях – слабая (+) экспрессия рецепторов прогестерона, и в одном случае отрицательная (0) экспрессия. При исследовании соотношения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона у женщин с аденокарциномой эндометрия установлено следующее: в двух наблюдениях имело место преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми (Er «+++» Pr «++»; Er «+» Pr «-»); в восьми случаях имело место явное преобладание экспрессии рецепторов к прогестерону над экспрессией эстрогеновых рецепторов (Er «-» Pr «++»; Er «-» Pr «++»; Er «-» Pr «+»; Er«+» Pr «+++»).

Уровни экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) при различных состояниях эндометрия отражены в *таблице 1 и 2.*

На сегодняшний день данные об уровнях экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при различных патологических состояниях достаточно противоречивы. Так, согласно работам Савельевой Г.М. и др. [4], самый высокий уровень их экспрессии отмечен у больных с железистыми полипами, наименьший - у больных с аденокарциномой эндометрия. Только у 50% исследуемых женщин с атипической и железистой гиперплазией эндометрия отмечалась экспрессия рецепторов эстрогенов и

Таблица 1

Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) при различных состояниях эндометрия

Характер экспрессии РЭ	Железистая гиперплазия (8 случаев)	Атипичная гиперплазия (10 случаев)	Аденокарцинома эндометрия (10 случаев)
Выраженная (+++)	5 (5,125%)	0	1 (10%)
Умеренная (++)	2 (2,5%)	3 (30%)	0
Слабая (+)	1(1,25%)	5 (50%)	4 (40%)
Отрицательная (-)	0	2 (20%)	5 (50%)

Таблица 2

Уровень экспрессии рецепторов прогестерона (РП) при различных состояниях эндометрия

Характер экспрессии РП	Железистая гиперплазия (8 случаев)	Атипичная гиперплазия (10 случаев)	Аденокарцинома эндометрия (10 случаев)
Выраженная (+++)	1 (10%)	1 (10%)	3 (30%)
Умеренная (++)	6 (60%)	8 (80%)	4 (40%)
Слабая (+)	0	0	2 (20%)
Отрицательная (-)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)

прогестерона. Лишь у 30% больных с аденокарциномой эндометрия в ткани последнего определялись рецепторы эстрогена и рецепторы прогестерона в невысоких концентрациях [4].

Данные исследований Копейки И.В. [5] указывают на то, что наиболее стабильная экспрессия рецепторов эстрогенов определялась при атипичной гиперплазии эндометрия и в неизмененном эндометрии, но реакция в большинстве случаев имела слабую выраженность, в то время как выраженная экспрессия в неизмененном эндометрия выявлялась лишь в 13% случаев. При железистой гиперплазии эндометрия отмечалось существенное снижение экспрессии рецепторов эстрогена (до 37,8±1,08% исследуемого материала). Рецепторы прогестерона определялись максимально часто при атипичной гиперплазии эндометрия (в 72,49±0,45% случаев), в то время как при железистой гиперплазии без атипии рецепторы прогестерона определялись в 56,84±0,53 случаев, а в нормальном эндометрии – в 51,95±0,51% наблюдений. При железистой гиперплазии эта тенденция сохранялась: слабая экспрессия эндометриальных рецепторов прогестерона была обнаружена в 66,3% наблюдений, умеренная – в 25,9% случаев, и выраженная – в 7,75% наблюдений. При исследовании атипичной гиперплазии обратило на себя внимание увеличение количества клеток с выраженной экспрессией РП (до 22,9%) против 36,7% со слабой реакцией и 40,4% с умеренной.

Согласно мнению многих авторов [6,7], преобладание экспрессии прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми является хорошим прогностическим признаком, поскольку прогестерон снижает множество эстрадиол-индуцируемых эффектов в матке, таких как повышение синтеза белка, РНК, ДНК увеличение содержания и синтеза С3 компонента комплемента, образование рецепторов прогестерона, активация ацетилирования гистонов, возрастание уровня c-fos мРНК, активация синтеза полимерного иммуноглобулина А, увеличение электрической и механической активности миометрия.

Выводы

1. Наиболее выраженная экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии наблюдалась при железистой гиперплазии, наименее выраженная – при аденокарциноме эндометрия. При атипичной гиперплазии эндометрия в нем превалировала слабая и умеренная экспрессия рецепторов эстрогена.

2. При аденокарциноме эндометрия отмечалась выраженная экспрессия прогестероновых рецепторов у 33,3% обследованных женщин, в то время, как при железистой и атипичной гиперплазии эндометрия выраженная экспрессия прогестероновых рецепторов обнаруживалась лишь у 10% женщин в каждой группе соответственно. При атипичной гиперплазии эндометрия в 80% наблюдений отмечалась умеренная экспрессия рецепторов прогестерона. У пациенток с диагнозом «аденокарцинома эндометрия» умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов наблюдалась в 40% случаев.

3. При железистой гиперплазии эндометрия в 62,5% наблюдений имело место преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми рецепторами, тогда как при атипичной гиперплазии эндометри в 80% наблюдений экспрессия рецепторов к прогестерону преобладала над экспрессией рецепторов к эстрогенам.

4. При аденокарциноме эндометрия у 80% пациенток в репродуктивном возрасте или ранней постменопаузе экспрессия рецепторов к прогестерону преобладала над экспрессией рецепторов к эстрогенам.

Литература

1. *Edwards R.G., Marcus S., Macnamee M., Balmaceda J.P., Walters D.E.,Asch R.* High fecundity of amenorrheic women in embryo transfer programmes // Lancet. — 1991. — V. 338. — P. 292–294.

2. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. М: Медицинское информационное агентство. – 2000. – 768 с.

3. *Hameed A., Coleman R.L.* Fine-needle aspiration cytology of primary granulosa cell tumor of the adrenal gland: a case report // Diagnostic cytopathology.- 2000.-V.3 - 22(2).- P.107-109.

4. *Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева.* Постменопауза. Физиология и патология // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998 - № 2 – С. 45-49.

5. *І.В. Копійка, Ю.Б. Чайковський.* Розподіл рецепторів естрогенів і прогестерону в ендометрії в нормі на при гіперплазіях // Клінічна анатомія та оперативна хірургія - Т.5, № 4 – 2006 – С.69-72.

6. *Chen L, Gonigle K, Berek J.* Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment// Oncology. - 1999 - V.13 – P.455-462

7. *Grice J., Ek M., Greer B. et al.* Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of longterm survival in surgically Staged patients // Gynecological Oncology – 1998. – V. 69 (1) – P. 69- 73.

Сведения об авторах:

Туманский Валерий Алексеевич, д.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Баударбекова Меруэрт Монтаевна, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Баударбекова М.М., ЗГМУ, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, 69035, Украина.

E-mail: pearl3381@mail.ru,

Тел. 8-067-613-88-29.