

Л.Г. Бучинська¹
 Н.П. Юрченко¹
 І.П. Несіна¹
 Н.М. Глущенко¹
 Л.А. Проскурня²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Національний інститут раку МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: рак ендометрія, рецептори естрогенів і прогестерону, постменопаузальний період, клініко-морфологічні особливості.

СТАТУС РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ У КАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ВАЖЛИВИЙ ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОКАЗНИК У ХВОРИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Мета: зіставлення частоти виявлення пухлин з експресією рецепторів естрогенів (ERα) і прогестерону (PR) у хворих на рак ендометрія (PE) з різним станом менструальної функції залежно від клініко-морфологічних особливостей пухлини. **Об'єкт і методи:** операційний матеріал 99 хворих на PE I–II стадії віком від 26 до 76 років (середній вік 56,8±0,8 року) досліджено з використанням морфологічного, імуногістохімічного і статистичного методів. **Результати:** визначено, що 73,5% досліджених пухлин ендометрія мали позитивний (ERα⁺PR⁺), 11,3% негативний (ERα⁻PR⁻) рецепторний фенотип. Встановлено, що такі показники прогресії PE, як висока проліферативна активність, глибока інвазія в міометрій, низький ступінь диференціювання та низька 5-річна виживаність хворих корелюють зі зменшенням кількості клітин з експресією ERα і PR або негативним рецепторним фенотипом. У пацієнок із PE постменопаузального періоду відзначено вищу частоту низькодиференційованих карцином і пухлин із глибокою інвазією в міометрій порівняно з хворими на PE зі збереженою менструальною функцією. **Висновок:** ендометріодні карциноми ендометрія пацієнок постменопаузального періоду характеризуються переважно низьким ступенем диференціювання, високим проліферативним потенціалом, глибокою інвазією у міометрій, малою кількістю клітин з експресією рецепторів стероїдних гормонів (ERα та PR) або негативним рецепторним фенотипом (ERα⁻PR⁻).

Рак ендометрія (PE) — одна з найбільш поширених злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи. В Україні захворюваність на PE становить 27,6 на 100 тис. жіночого населення і займає третє місце після раку молочної залози і раку шкіри [1].

Численними дослідженнями встановлено, що PE є гормонозалежною пухлиною, яка асоційована з хронічним впливом естрогенів на фоні порушеного естроген-прогестеронового балансу. Згідно з «естрогенною теорією», естрогени та їх рецептори відіграють суттєву роль в ініціації та промоції процесу злоякісної трансформації епітелію ендометрія, оскільки гіперестрогенія — один із факторів, який модулює експресію генів, що призводить до порушень регуляції клітинних сигналів і розвитку PE [2–6]. Біологічна дія естрогенів на тканини-мішені опосередкована двома формами їх рецепторів — α і β. Відомо, що рецептори естрогенів (estrogen receptors — ER) β спричиняють антипроліферативний ефект, а ERα зумовлюють проліферацію [7]. В епітеліальних клітинах ендометрія домінують ERα, які, виступаючи у ролі транскрипційних факторів, індукують експе-

сію генів, асоційованих із проліферативною активністю [8, 9]. При цьому активація проліферативного потенціалу і розвиток пухлини в естрогензалежних тканинах зумовлені не стільки впливом естрогенів, скільки дією їх метаболітів [10, 11].

Дія прогестерону неоднозначна і залежить від типу тканини. Цей гормон може сприяти розвитку і прогресії раку молочної залози, водночас стримує розвиток естроген-індукованого PE. Фізіологічна дія прогестерону опосередковується взаємодією з його рецептором (progesterone receptor — PR). Слід зазначити, що зв'язування та активація PR сприяють диференціюванню клітин ендометрія, знижують їх проліферативну активність; PR залучені до процесів клітинної адгезії, їх синтез індукується естрогенами [12–14].

Згідно з даними сучасних досліджень, наявність рецепторів стероїдних гормонів (PCG) є важливою біологічною характеристикою злоякісних пухлин і може визначати перебіг захворювання, оскільки показано, що зниження або втрата експресії як PR, так і ERα в пухлинах молочної залози та клітинах серозного раку яєчника асоціюється з інвазією, ме-

тастазуванням і несприятливим перебігом захворювання [15–18]. Відомості про значення РСГ у прогресії ендометріодних карцином ендометрія нечисленні. Не визначено відмінностей у кількості ER α та PR у пухлинах хворих репродуктивного і менопаузального періоду. Водночас показано, що у більшості випадків PE виникає у жінок у період менопаузи та характеризується варіабельністю клінічного перебігу; саме у пацієток похилого віку (70 років і старше) частіше відзначають рецепторнегативні аденокарциноми ендометрія. На противагу цьому, рецепторнегативні пухлини молочної залози частіше виявляють у хворих віком 40–49 років [15, 19]. На сьогодні не визначені зв'язки між особливостями рецепторного фенотипу ендометріодної карциноми ендометрія та ступенем її диференціювання і такими показниками прогресії, як проліферативний та інвазивний потенціал, зокрема у хворих постменопаузального періоду. Наведене вище аргументує доцільність дослідження вмісту ER α і PR у пухлинах хворих на PE залежно від стану менструальної функції, що дозволить охарактеризувати рецепторний фенотип у хворих репродуктивного і менопаузального періодів та оцінити його значення в перебігу захворювання.

Мета роботи полягала у зіставленні частоти пухлин з експресією ER α і PR у хворих на PE з різним станом менструальної функції, з урахуванням клініко-морфологічних особливостей процесу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на операційному матеріалі 99 хворих на PE I–II стадії (FIGO), які не отримували спеціального лікування до операції. Всі пацієнтки перебували на лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку і дали інформовану згоду на використання їх операційного матеріалу для проведення наукових досліджень.

Середній вік хворих на PE становив 56,8 \pm 0,8 року (від 26 до 76 років). Морфологічний діагноз і ступінь диференціювання пухлин верифікували в препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозинном з урахуванням сучасної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я [20].

Імуногістохімічне (ІГХ) виявлення ER і PR проводили на паралельних, депарафінованих зрізах із використанням первинних моноклональних антитіл до Ki-67 (клон MIB-1), ER α (клон 1D5) та PR (клон PgR636) («DakoCytomation», Данія). Результати ІГХ реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин, визначених у відсотках, — індекс мітки (ІМ, %). Проліферативний потенціал визначали за кількістю клітин, що експресують Ki-67 (індекс проліферації — ІП). Експресію маркерів аналізували у 1000 пухлинних клітин. Значення ІМ та ІП, менші за медіану (Ме) експресії відповідного маркера, вважали низькими, а значення ІМ та ІП, вищі за Ме, — високими.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Були використані такі статистичні методи: стандартний описовий, непараметричний (критерій Манна — Уїтні, тест Крускала — Уолліса, F-тест), кореляційний (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R), порівняння частот 2 вибірок (критерій Пірсона χ^2). За рівень статистичної значущості прийнято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клініко-морфологічних особливостей показав, що досліджені пухлини були ендометріодними карциномами різного ступеня диференціювання та глибини інвазії (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл хворих на PE за ступенем диференціювання та глибиною інвазії пухлини

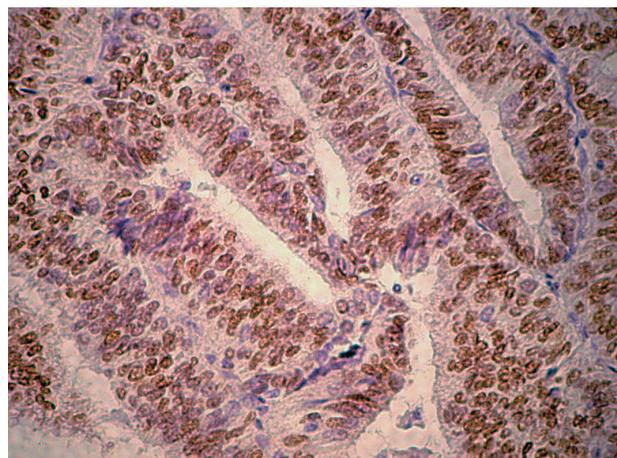
Характеристики	Кількість випадків, n (%)
Ступінь диференціювання пухлин:	
G1	26 (26,3)
G2	42 (42,4)
G3	31 (31,3)
Глибина інвазії пухлини: < ½ міометрія	
G1	20 (50,0)
G2	16 (40,0)
G3	4 (10,0)
Глибина інвазії пухлини: > ½ міометрія	
G1	6 (10,1)
G2	26 (44,1)
G3	27 (45,8)

ІГХ дослідженням встановлено, що позитивна експресія ER α була у 79,8%, а PR — у 82,8% хворих на PE (рис. 1). Середня кількість клітин PE з експресією ER α і PR становила 35,4 \pm 2,3% (Ме 29,5%) і 40,6 \pm 2,3% (Ме 38,1%) відповідно. При проведенні кореляційного аналізу між експресією ER α та PR встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку ($R = 0,7$, $p = 0,0001$), що свідчить про їх функціональний зв'язок.

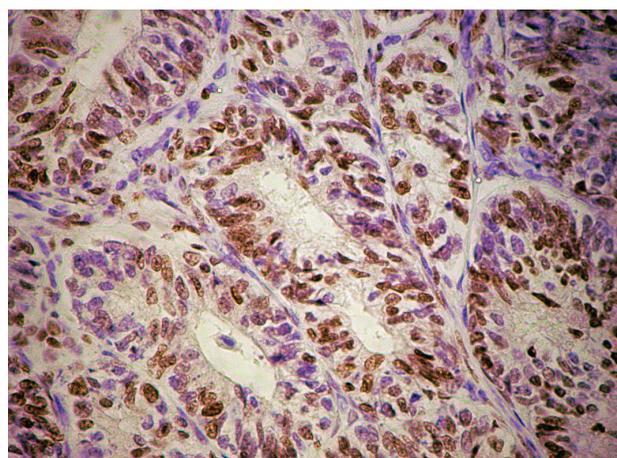
При зниженні ступеня диференціювання новоутворень частота випадків із позитивною експресією ER α і PR у пухлинних клітинах дещо знижувалася. Так, усі G1-пухлини були позитивними за експресією ER α і PR, а у G2- та G3-пухлинах позитивна експресія ER α і PR спостерігалася у 96,0 і 86,0% та 92,0 і 83,0% випадків відповідно. Найбільша кількість клітин з експресією ER α і PR виявлена у високодиференційованих пухлинах, а при зниженні ступеня диференціювання кількість таких клітин вірогідно ($p < 0,05$) зменшувалася, досягаючи мінімальних значень у низькодиференційованих новоутвореннях (табл. 2).

На сьогодні доведено, що саме рецепторний фенотип пухлини є ключовим критерієм чутливості клітин PE до гормонотерапії та в багатьох випадках визначає прогноз захворювання [3, 21, 22].

Аналіз рецепторного фенотипу в карциномах ендометрія дозволив встановити, що у більшості досліджених пухлин (73,5%) визначався позитивний рецепторний статус (ER α^+ PR $^+$). Рецепторнега-



а



б

Рис. 1. ІГХ детекція РСГ у карциномах ендометрія: а — ERα; б — PR. 36. × 400

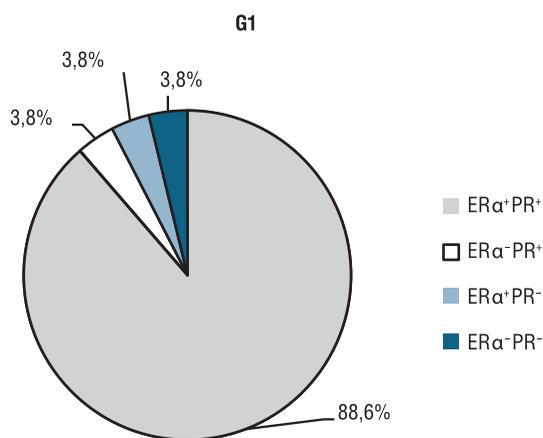
Таблиця 2
Експресія ERα та PR у клітинах PE різного ступеня диференціювання

Ступінь диференціювання PE	Кількість позитивно забарвлених клітин, % (M ± m)	
	ERα	PR
G1 (n = 26)	45,8 ± 3,9	51,9 ± 4,2
G2 (n = 42)	37,0 ± 3,3	42,2 ± 3,3
G3 (n = 31)	25,0 ± 4,0*	29,3 ± 4,3*

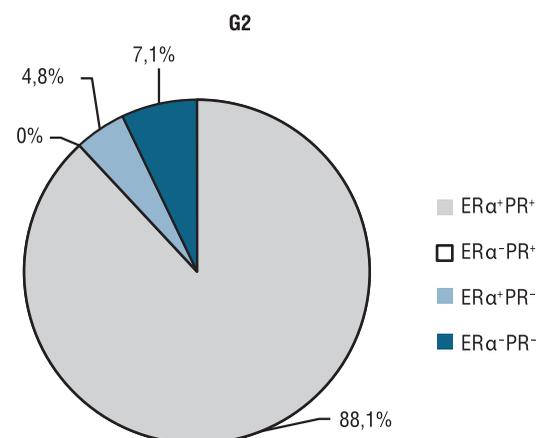
*p < 0,05 порівняно з G1 та G2 пухлинами.

тивні (ERα⁻PR⁻) пухлини виявлено в 11,3% випадків. Фенотип ERα⁺PR⁻ встановлено у 8,1% пухлин, 11,1% новоутворень мали фенотип ERα⁻PR⁺. Поряд з цим визначено, що більшість високо- (88,6%) та помірнодиференційованих (88,1%) карцином ендометрія мали позитивний рецепторний фенотип, а при зниженні ступеня диференціювання збільшувалася кількість рецепторнегативних пухлин (22,6%) (рис. 2). Отримані дані можуть опосередковано свідчити про порушення балансу ендокринної та паракринної регуляції у помірно- та низькодиференційованих карциномах ендометрія [13].

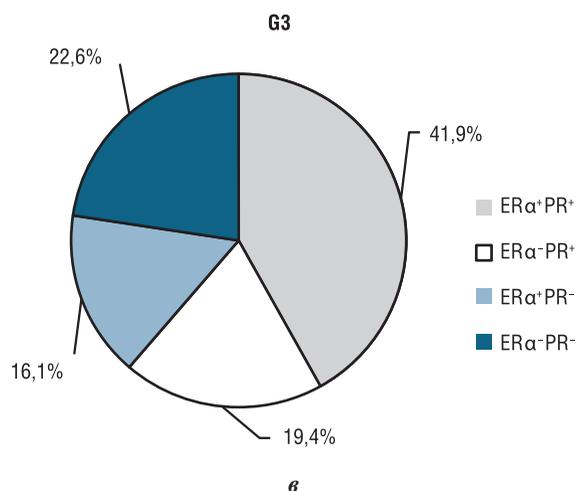
Відомо, що такі показники, як проліферативний потенціал і глибина інвазії, асоціюються з прогресуванням злоякісного процесу в ендометрії. Враховуючи цей факт, безумовно, важливим є зіставлення



а



б



в

Рис. 2. Розподіл пухлин ендометрія різного ступеня диференціювання за рецепторним фенотипом: а — G1, б — G2, в — G3

кількості клітин з експресією ERα і PR та проліферативного потенціалу і глибини інвазії пухлини у міометрії. Встановлено, що у більшості (82,0%) високодиференційованих карцином ендометрія середня кількість клітин з експресією маркера проліферації Ki-67 становила $18,7 \pm 2,8\%$; 76,9% пухлин характеризувалися неглибокою (< 1/2) інвазією у міометрії. Натомість у G2- і G3-пухлинах спостерігали зна-

чне збільшення кількості випадків (відповідно 42,0 і 84,3%) з високим проліферативним потенціалом (Me Ki-67 > 30,0%) і глибокою інвазією (> 1/2) у міометрії (відповідно 61,9 і 87,1%). При цьому у високопроліферуючих пухлинах експресія PCГ була нижчою (ERα 30,7 ± 3,5%; p = 0,03; PR 34,1 ± 3,4%; p = 0,02) порівняно з такою у пухлинах із низькою проліферативною активністю (39,3 ± 3,1 і 46,4 ± 3,3% відповідно). Отримані дані відображають значення експресії ERα і PR у регуляції проліферативного потенціалу у хворих на РЕ (рис. 3, а). Аналогічну залежність виявлено і при порівнянні карциноми ендометрія з різним інвазивним потенціалом (рис. 3, б). Так, у пухлинах із глибокою (> 1/2) інвазією у міометрії виявлено вірогідно меншу кількість пухлинних клітин з експресією ERα (30,8 ± 3,3%; p = 0,01) і PR (36,2 ± 3,5%; p = 0,02) порівняно з пухлинами, що інвазували < 1/2 міометрія.

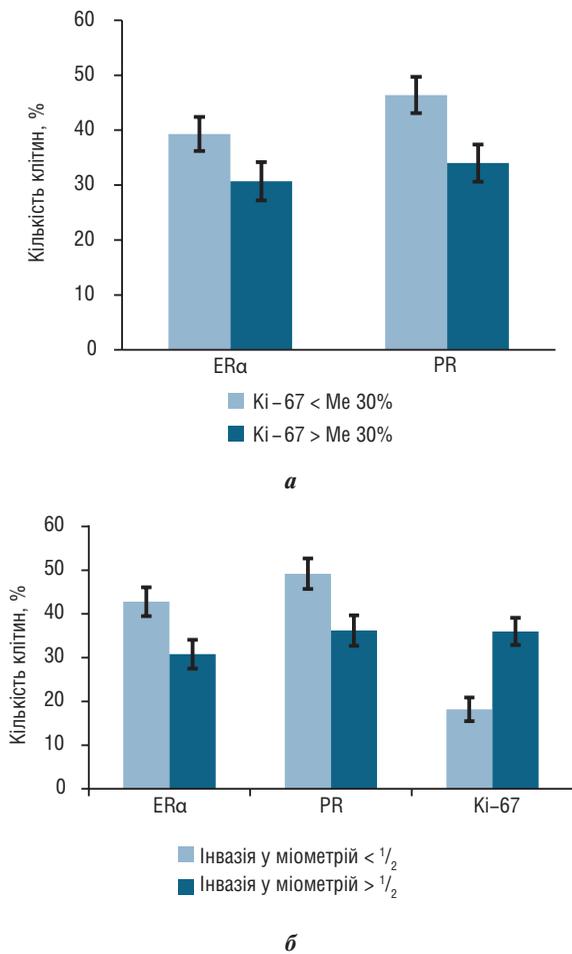


Рис. 3. Аналіз кількості ERα⁺- і PR⁺-клітин РЕ залежно від рівня проліферативної активності (а) та глибини інвазії пухлини у міометрії (б)

Поряд з цим експресія Ki-67 в карциномах ендометрія з глибокою інвазією в міометрії була вірогідно вищою (36,0 ± 3,1%; p = 0,0002) порівняно з пухлинами з неглибокою інвазією в міометрії (18,2 ± 2,7%). Тобто такі показники прогресії РЕ, як висока проліферативна активність і глибока інвазія в міометрії асоціювалися з малою кількістю клітин, що експресували PCГ (ERα і PR).

Для з'ясування прогностичного значення досліджених маркерів проведено аналіз виживаності хворих за методом Каплана — Мейера (рис. 4—6). Встановлено, що кумулятивна 5-річна виживаність пацієнтів із РЕ, у пухлинах яких експресія ERα і PR була вищою за Me 29,5 та 38,1% відповідно, стано-

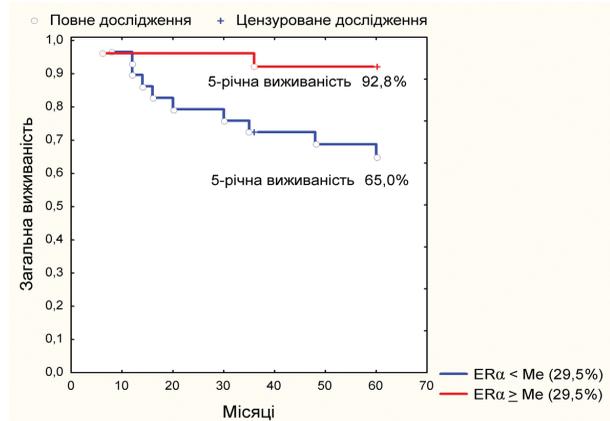


Рис. 4. Загальна 5-річна виживаність хворих на РЕ з урахуванням експресії ERα (Каплан — Мейер, log-rank test, p = 0,006)

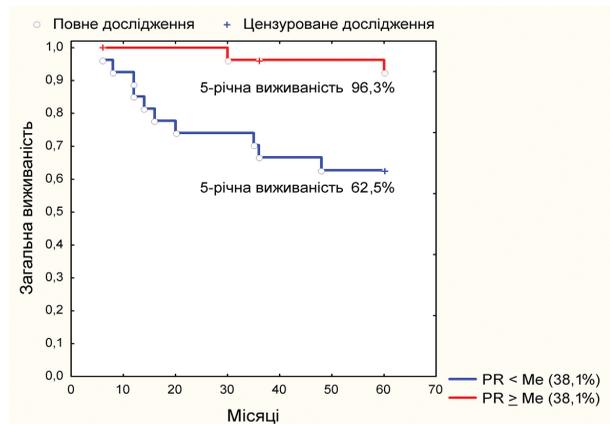


Рис. 5. Загальна 5-річна виживаність хворих на РЕ з урахуванням експресії PR (Каплан — Мейер, log-rank test, p = 0,007)

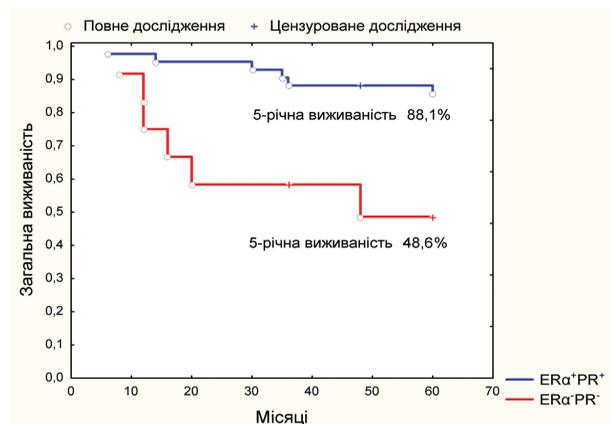


Рис. 6. Загальна 5-річна виживаність хворих на РЕ з урахуванням рецепторного фенотипу (Каплан — Мейер, log-rank test, p = 0,007)

вила 92,8 та 96,3% відповідно, що вірогідно перевищує цей показник у пацієток із низькою експресією досліджених маркерів.

При аналізі 5-річної виживаності залежно від рецепторного фенотипу PE встановлено, що вищим (88,1%) цей показник був у підгрупі пацієток із позитивним рецепторним фенотипом (ERα⁺PR⁺) пухлин порівняно з групою хворих із негативним фенотипом (48,6%).

Отже, проведений аналіз показав, що статистично значущими факторами для визначення загальної 5-річної виживаності хворих на PE є наявність позитивного рецепторного фенотипу (ERα⁺PR⁺) за умови високої (> Me) експресії цих рецепторів. Аналогічну думку висловлюють інші дослідники, які відмічають суттєве значення рецепторного фенотипу гормонозалежних пухлин для визначення перебігу захворювання. Так, С.А. Parise та співавтори вважають, що естроген-прогестероновий рецепторний фенотип є важливим параметром прогнозу і характерною основою основних молекулярних підтипів раку молочної залози [23].

Нашими попередніми дослідженнями показано, що висока експресія ERα і PR у серозних пухлинах яєчника корелює з високим ступенем диференціювання новоутворень і кращою загальною 5-річною виживаністю хворих [17]. Щодо прогнозу перебігу PE, то перевага надається визначенню кількості пухлинних клітин з експресією PR: зменшення чи відсутність їх експресії є показником ризику виникнення рецидиву пухлини у хворих на ендометріюїдну карциному ендометрія I–II стадії патологічного процесу [24, 25]. Інші автори показали, що для хворих на PE має прогностичне значення експресія як ERα, так і PR. Так, пухлини ендометрія з позитивною експресією PСG характеризуються високим ступенем диференціювання, незначною інвазією в міометрій, відсутністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та, відповідно, вищою виживаністю хворих порівняно з ERα- і PR-негативними випадками [15, 26].

Відомо, що у більшості випадків PE виникає у жінок у період постменопаузи на фоні атрофічного ендометрія. Проте статеві гормони секретуються і в цей період у результаті їх позагонадного синтезу [27]. Питання щодо прогностичного значення експресії PСG у пухлинах пацієток репродуктивного і постменопаузального періоду залишається відкритим і потребує подальшого дослідження. При аналізі анамнестичних даних встановлено, що серед 99 хворих на PE менструальна функція була збережена у 30 (30,3%), у 69 (69,7%) постменопауза тривала від 2 до 25 років. При зіставленні клініко-морфологічних особливостей хворих у репродуктивний і постменопаузальний періоди встановлено певні відмінності (табл. 3).

У групі хворих у постменопаузі виявлено вірогідно більшу кількість низькодиференційованих пухлин ($\chi^2 = 12,16$; $p < 0,05$) і пухлин із глибокою інвазією в міометрій ($\chi^2 = 16,88$; $p < 0,05$) порівняно з гру-

пою хворих зі збереженою менструальною функцією (див. табл. 3). Аналізуючи проліферативний потенціал і рецепторний статус пухлин ендометрія залежно від стану менструальної функції хворих, слід відмітити, що при збереженій менструальній функції у пацієток із PE експресія Ki-67 порівняно з цим показником у жінок у постменопаузі тривалістю 2–25 років була нижчою ($35,6 \pm 2,2$; $p < 0,05$). Тоді як експресія ERα та PR у цих групах хворих вірогідно не відрізнялася (табл. 4). Проте при зіставленні цих показників у групі пацієток із тривалістю постменопаузи > 10 років встановлено збільшення відносної кількості пухлинних клітин з експресією Ki-67 і зниження частоти ERα⁻ та PR⁻ клітин порівняно з такими у пухлинах хворих зі збереженою менструальною функцією (див. табл. 4).

Таблиця 3
Клініко-морфологічні особливості хворих зі збереженою менструальною функцією та у постменопаузі

Клініко-морфологічні характеристики	Хворі на PE, n (%)	
	зі збереженою менструальною функцією (n = 30)	у постменопаузі (n = 69)
Середній вік (коливання), років	45,9 ± 1,1 (26–54)	62,7 ± 6,7 (50–76)
Ступінь диференціювання пухлин:		
G1	14 (46,7)	12 (17,4)*
G2	14 (46,7)	28 (40,5)
G3	2 (6,6)	29 (42,1)*
Глибина інвазії пухлини у міометрій:		
< ½	21 (70,0)	18 (26,1)
> ½	9 (30,0)	51 (73,9)*

* $p < 0,05$ порівняно з хворими зі збереженою менструальною функцією (критерій Пірсона χ^2).

Таблиця 4
Особливості експресії біомолекулярних маркерів залежно від стану менструальної функції хворих на PE

Стан менструальної функції хворих на PE	Кількість клітин з експресією біомолекулярних маркерів, % (M ± m)		
	Ki-67	ERα	PR
Збережена менструальна функція (n = 30)	25,2 ± 3,9	41,0 ± 4,2	41,9 ± 4,5
Постменопауза протягом 2–25 років (n = 69)	35,6 ± 2,2*	34,4 ± 2,7	39,2 ± 3,0
Постменопауза >10 років (n = 57)	37,3 ± 3,1*	30,1 ± 3,9*	35,9 ± 4,3

* $p < 0,05$ порівняно з хворими на PE зі збереженою менструальною функцією (критерій Манна – Уїтні).

При оцінці рецепторного фенотипу пухлин ендометрія у хворих з різним станом менструальної функції з'ясувалося, що у пацієток зі збереженою менструальною функцією частка пухлин із позитивним рецепторним фенотипом (ERα⁺PR⁺) була більшою (83,3%) порівняно з хворими постменопаузального періоду (59,4%) (табл. 5).

Отже, проведене дослідження дозволило визначити особливості рецепторного фенотипу PE у хворих постменопаузального періоду, які асоціюються з такими клініко-морфологічними показниками, як низький ступінь диференціювання пухлин, висока проліферативна активність і глибока інвазія у міометрії.

Таблиця 5

Аналіз рецепторного фенотипу у хворих на РЕ з різним станом менструальної функції

Стан менструальної функції	Кількість пухлин з певним рецепторним фенотипом, n (%)			
	ERα ⁺ PR ⁺	ERα ⁻ PR ⁻	ERα ⁻ PR ⁺	ERα ⁺ PR ⁻
Збережена менструальна функція (n = 30)	25 (83,3)	3 (10,0)	0	2 (6,7)
Постменопауза (n = 69)	41 (59,4)*	13 (18,8)*	7 (10,1)*	8 (11,6)

*p < 0,05 порівняно з хворими зі збереженою менструальною функцією (F тест).

Відомо, що ризик виникнення РЕ підвищується у період пери- та постменопаузи. Це пов'язують із хронічною гіперестрогенією, яка може виникати внаслідок позагонадного синтезу стероїдних гормонів на фоні зниженого рівня прогестерону [2, 4, 14, 27]. Згідно з даними літератури, у період постменопаузи підсилюється позагонадний синтез не тільки класичних естрогенів, але й фенолстероїдів, які є агоністами естрадіолу [14, 27–30]. Крім того, у таких пацієнок відбувається зміна активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі естрогенів [30]. Зокрема, показано зростання активності цитохрому CYP 1B1, під дією якого утворюється найбільш генотоксичний метаболіт 4-гідроксіестрадіол.

За свідченням низки авторів, зі збільшенням клітинної анаплазії зменшується кількість рецепторпозитивних клітин і зростає частка рецепторнегативних новоутворень ендометрія, тобто процес ембріоналізації тканини призводить до зникнення рецепторів, порушення тканинного гомеостазу та контролю проліферації низькодиференційованих пухлин ендометрія [28, 29]. Таким чином, у процесі пухлинної прогресії відбувається підвищення ступеня автономності пухлини, у тому числі й втрата РСГ.

У нашому дослідженні найбільше зменшення кількості РСГ виявлено у пухлинах хворих на РЕ з тривалістю постменопаузального періоду >10 років. Проте у пухлинах частини пацієнтів із РЕ (особливо зі збереженою менструальною функцією), навіть за низького ступеня диференціювання, кількість РСГ зберігається, тобто пухлини таких пацієнок будуть чутливими до прогестинової гормональної терапії, оскільки визначено корелятивний зв'язок між кількістю РСГ і відповіддю пухлини на гормональне лікування [28, 29].

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що такі показники прогресії пухлини, як низький ступінь диференціювання, висока проліферативна активність, глибока інвазія в міометрій і 5-річна виживаність хворих, корелюють зі зменшенням кількості РСГ. Зазначений комплекс показників був більш характерним для хворих у постменопаузальний період, ніж для пацієнок зі збереженою менструальною функцією. Отримані дані необхідно враховувати при визначенні стратегії та плануванні індивідуальної тактики лікування хво-

рих на ендометрію карциному ендометрія з різним станом менструальної функції.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що для хворих на РЕ у постменопаузі є характерною більша кількість низькодиференційованих карцином (42,1%) і пухлин із глибокою інвазією в міометрій (74,6%) порівняно з пацієнками із РЕ зі збереженою менструальною функцією, у яких переважали пухлини з високим і помірним ступенем диференціювання (по 46,7%) та неглибокою інвазією пухлини в міометрій (70,0%).

2. У 73,5% досліджених пухлин ендометрія встановлено позитивний рецепторний фенотип (ERα⁺PR⁺), негативний фенотип (ERα⁻PR⁻) визначено тільки у 11,3% випадків.

3. Продемонстровано, що висока проліферативна активність, глибока інвазія в міометрій, низький ступінь диференціювання та низька 5-річна виживаність хворих корелюють із малою кількістю ERα і PR і негативним рецепторним фенотипом (ERα⁻PR⁻).

4. Показано, що позитивний рецепторний фенотип (ERα⁺PR⁺) за умови високого рівня (> Me) експресії цих рецепторів є статистично значущим фактором кращої загальної 5-річної виживаності хворих на РЕ.

5. Продемонстровано, що карциноми ендометрія пацієнок у постменопаузальний період характеризуються переважно низьким ступенем диференціювання, високим проліферативним потенціалом, глибокою інвазією у міометрій і низькою експресією РСГ (ERα, PR) або взагалі негативним рецепторним фенотипом (ERα⁻PR⁻).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-регистру України, 2015; (16): 106 с.
2. Васильєв Д.А. Активність пероксидази в тканинній матриці: зв'язок з естрогінезисом і клініко-морфологічними особливостями опухолі [Автореф дис... канд мед наук] СПб. 2003.
3. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Стуканова СЛ. Особливості гормонального фону і рецепції полових гормонів у больних с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Бюл сиб мед 2012; 6: 172–6.
4. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. Chem Res Toxicol 2008; 21 (1): 93–101.
5. Rizner TL. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. Mol Cell Endocrinol 2013; 381: 124–39.
6. Tashiro H, Katabuchi H. The relationship between estrogen and genes in the molecular pathogenesis of endometrial cancer. Curr Obstet Gynecol Rep 2014; 3: 9–17.
7. Weihua Z, Saji S, Mäkinen S, et al. Estrogen receptor (ER) beta, a modulator of ERalpha in the uterus. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5936–41.
8. Park CK, Apte S, Acs G, Harris EER. Abeloff's clinical oncology. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Cancer of the endometrium. 4th ed. Chapter 92, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 1793–825.

9. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, *et al.* High Ki-67 expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; **15** (3): 204–11.

10. 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** (5): 667–79.

11. Rizner TL. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013; **381** (1–2): 124–39.

12. Kim JJ, Sefton EC, Bulun SE. Progesterone receptor action in leiomyoma and endometrial cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2009; **87**: 53–85.

13. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013; **34** (1): 130–62.

14. Коваль ВД, Кондакова ИВ, Спирина ЛВ. Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии рака эндометрия. *Вопр онкол* 2012; **58** (4): 473–80.

15. Берштейн ЛМ, Цырлина ЕВ, Коваленко ИГ и др. Сравнительные особенности гормонально-метаболического статуса у больных с рецепторнегативными новообразованиями молочной железы и эндометрия. *Вопр онкол* 2003; **49**: 716–4.

16. Коноп РС, Русін АВ, Рішко МФ та ін. Експресія стероїдних гормонів як фактор прогнозу у хворих на рак молочної залози. *Онкологія* 2008; **10** (1): 55–7.

17. Buchynska LG, Iurchenko NP, Grinkevych VN, *et al.* Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancers. *Exp Oncol* 2009; **31** (1): 48–51.

18. Jarzabek K, Koda M, Walentowicz-Sadlecka M, *et al.* Altered expression of ERs, aromatase, and COX2 connected to estrogen action in type I endometrial cancer biology. *Tumor Biol* 2013; **34** (6): 4007–16.

19. Берштейн ЛМ. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. *Вопр онкол* 2014; **60** (3): 54–62.

20. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs (IARC WHO Classification of Tumours) 4th Edition Series: IARC Press, 2014. 307 p.

21. Srijaipracharoen S, Tanjtgamol S, Tanyanich S, *et al.* Expression of ER, PR, and Her-2/neu in endometrial cancer: a clinicopathological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; **11** (1): 215–20.

22. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldmam S, *et al.* Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Dianostic Pathol* 2014; **9**: 77.

23. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. *Breast J* 2009; **15** (6): 593–602.

24. Huvila J, Talve L, Carpén O, *et al.* Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2013; **130** (3): 463–9.

25. Tangen IL, Werner HM, Berg A, Halle MK, *et al.* Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer* 2014; **50** (17): 3003–10.

26. Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, *et al.* Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; **141** (2): 312–7.

27. Sivridis E, Giatromanolaki A. The pathogenesis of endometrial carcinomas at menopause: facts and figures. *J Clin Pathol* 2011; **64**: 553–60.

28. Воробьева ЛИ, Свищицкий ВС, Ткаля ЮГ. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормо-

нальной терапии в лечении больных раком яичника. *Клин Онкол* 2013; **1**: 58–64.

29. Ашрафян ЛА, Киселев ВИ. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 214 с.

30. Sissung TM, Price DK, Sparreboom A, Figg WD. Pharmacogenetics and regulation of human cytochrome P450 1B1: implications in hormone-mediated tumor metabolism and a novel target for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res* 2006; **4** (3): 135–50.

STEROID HORMONE RECEPTOR STATUS OF ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMAS AS AN IMPORTANT PROGNOSTIC INDICATOR IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

L.G. Buchynska, N.P. Iurchenko, I.P. Nesina, N.M. Glushchenko, L.A. Proskurnya

Summary. *The aim of the study was to compare the number of cells expressing estrogen receptor alpha (ER α) and progesterone receptor (PR) in endometrial cancer (EC) patients with different menstrual status considering clinico-morphological features of tumors. **Object and methods:** 99 surgical specimens of EC patients with stage I–II, aged from 26 to 76 years (average age 56.8 ± 0.8 years) were investigated using morphological, immunohistochemical and statistical methods. **Results:** It was found that 73.5% of investigated endometrial tumors had positive (ER α ⁺PR⁺) receptor phenotype and 11.3% were characterized by negative (ER α ⁻PR⁻) receptor phenotype. It was determined that such indicators of EC progression as high proliferative activity, deep myometrial invasion, low level of differentiation and low 5-years survival of patients correlated with the reduced number of cells expressing ER α and PR and negative receptor phenotype. It was shown that in postmenopausal EC patients increased number of poorly differentiated adenocarcinoma and tumors with deep myometrial invasion was observed compared to EC patients with retained menstrual function, in whose tumors with high/moderate degree of differentiation and shallow myometrial invasion dominated. **Conclusion:** endometrial adenocarcinoma of postmenopausal EC patients are characterized by generally low level of differentiation, high proliferative potential, deep myometrial invasion, a small number of cells expressing steroid hormone receptors (ER α and PR) and negative phenotype receptor (ER α ⁻PR⁻) in contrast to these parameters in patients with retained menstrual function.*

Key Words: endometrial cancer, estrogen and progesterone receptors, postmenopausal period, clinico-morphological features.

Адреса для листування:

Юрченко Н.П.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології

і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: laboncogen@yandex.ua

Одержано: 18.05.2016