

30. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:5.
doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>





31. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortman O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):140-7.
doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>

Стаття надійшла до редакції 25.06.2024;
затверджена до публікації 19.09.2024



УДК 618.14-006.5-007.61-079.4-018:615.357

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319330>

О.В. Пославська, 
Д.А. Хасхачих*, 
І.С. Шпонька, 
В.О. Потапов 

ЗНАЧЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО МЕТОДУ В ДІАГНОСТИЦІ АТИПОВИХ ПОЛІПІВ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ПРОЯВУ ЛОКАЛЬНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: docdhas@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи.* 2024. Т. 29, № 4. С. 145-156

Cited: *Medicni perspektivi.* 2024;29(4):145-156

Ключові слова: поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія, новоутворення ендометрія, доброякісні пухлини, злоякісна трансформація, діагностика, імуногістохімія

Key words: endometrial polyps, endometrial hyperplasia, endometrial neoplasms, benign tumors, malignant transformation, diagnostics, immunohistochemistry

Реферат. Значення імуногістохімічного методу в діагностиці атипичних поліпів ендометрія як прояву локальної гіперплазії. Пославська О.В., Хасхачих Д.А., Шпонька І.С., Потапов В.О. У статті досліджено роль імуногістохімічного методу в діагностиці атипичних поліпів ендометрія як прояву локальної гіперплазії. Поліпи ендометрія є поширеною патологією серед жінок репродуктивного віку, яка часто супроводжується гіперпластичними змінами тканин. Метою роботи стало дослідити експресію діагностичних маркерів у поліпах ендометрія, які можуть бути проявами локальної гіперплазії ендометрія, з ціллю покращення диференціальної діагностики при їх атипії. Матеріалом дослідження стали гістологічні зразки від 37 пацієнток з аномальними матковими кровотечами, віком від 38 до 52 років, що перебували на лікуванні в клінічній лікарні м. Дніпро. Методами дослідження були гістологічний аналіз тканин, імуногістохімічні дослідження із застосуванням панелі антитіл, а також статистичний аналіз отриманих даних. Використано антитіла до маркерів ER, PR, PAX-2, PAX-8, PTEN, Ki-67, p16, p53, які дозволяють оцінити проліферативну активність та рівень атипії тканин. Результати показали, що поліпи, поєднані з атипичною гіперплазією, характеризуються складними морфологічними змінами, серед яких аномальна архітектура залоз, стромальна атипія, підвищена мітотична активність у залозистих і стромальних компонентах. Часто спостерігалось диференціювання епітелію трубного, муцинозного або змішаного типу. Більше половини випадків продемонстрували часткові атипичні зміни, тоді як дифузні атипії спостерігались у меншій частині випадків. Контрольна група залозисто-фіброзних поліпів з гіперплазією без атипії демонструвала низьку мітотичну активність та відсутність клітинної атипії. Імуногістохімічні дослідження підтвердили високу чутливість маркерів до визначення патологічних змін, особливо у випадках, що ускладнюють діагностику. Висновки вказують,

що імуногістохімічний метод є ефективним інструментом у виявленні атипії ендометрія, а діагностика атипичних поліпів має базуватися на комплексному аналізі морфологічних і молекулярних змін. Виявлені поліпи, поєднані з гіперплазією, з атипією потребують подальшого спостереження через ризик рецидиву та потенційної злоякісної трансформації. Застосування маркерів, таких як PAX-2, PTEN і Ki-67, дозволяє підвищити точність діагностики. Додаткові дослідження необхідні для розробки більш надійних моделей стратифікації ризиків.

Abstract. The significance of the immunohistochemical method in diagnosing atypical endometrial polyps as manifestations of localized hyperplasia. Poslavska O.V., Khaskhachykh D.A., Shponka I.S., Potapov V.O. *The article explores the role of immunohistochemical methods in diagnosing atypical endometrial polyps as manifestations of localized hyperplasia. Endometrial polyps are a widespread pathology among women of reproductive age, frequently accompanied by hyperplastic tissue changes. The aim of the work was to investigate the expression of diagnostic markers in endometrial polyps, which may be manifestations of local endometrial hyperplasia, with the aim of improving differential diagnosis in their atypia. The research material consisted of histological samples from 37 patients aged 38 to 52 with abnormal uterine bleeding, treated at a clinical hospital in Dnipro. The methods included histological tissue analysis, immunohistochemical studies using a panel of antibodies, and statistical data analysis. Antibodies targeting markers such as ER, PR, PAX-2, PAX-8, PTEN, Ki-67, p16, and p53 were used to evaluate proliferative activity and the degree of tissue atypia. The results showed that polyps associated with atypical hyperplasia are characterized by complex morphological changes, including abnormal glandular architecture, stromal atypia, and increased mitotic activity in both glandular and stromal components. Epithelial differentiation of tubal, mucinous, or mixed types was frequently observed. More than half of the cases exhibited partial atypical changes, while diffuse atypia was noted in fewer instances. The control group of glandular-fibrous polyps with hyperplasia without atypia demonstrated low mitotic activity and no cellular atypia. Immunohistochemical studies confirmed the high sensitivity of markers in identifying pathological changes, particularly in diagnostically challenging cases. The conclusions emphasize that immunohistochemistry is an effective tool for detecting endometrial atypia, and the diagnosis of atypical polyps should be based on a comprehensive analysis of morphological and molecular changes. Polyps associated with hyperplasia and atypia require further observation due to the risk of recurrence and potential malignant transformation. Utilizing markers such as PAX-2, PTEN, and Ki-67 enhances diagnostic accuracy. Additional studies are needed to develop more reliable risk stratification models.*

Поліпи ендометрія (ПЕ) є досить поширеною патологією серед жінок. За даними різних досліджень, їхня частота становить 5-25%, залежно від популяції та методів обстеження. Пік захворюваності на ПЕ припадає на вік від 40 до 49 років. Згідно з дослідженнями, їх виявляють у 5-32% жінок репродуктивного віку. Згідно з дослідженнями, частота їх виникнення серед жінок із постменопаузальною кровотечею коливається від 16% до 54%. Ця патологія є однією з найчастіших причин звернень у гінекологію.

Поліпи можуть бути асоційовані з гормональним дисбалансом, зокрема з естрогенодомінантними станами, або прийомом тамоксифену, а також супроводжуватися гіперпластичними змінами ендометрія. Поліпи ендометрія найчастіше діагностують у жінок із симптомами, такими як порушення менструального циклу, тазовий дискомфорт або безпліддя, але вони також можуть бути випадковою знахідкою під час ультразвукового дослідження або гістероскопії.

Поліпи ендометрія в жінок репродуктивного віку часто є доброякісними, але в деяких випадках можуть трансформуватися в злоякісні утворення, тому їх зазвичай рекомендують видалити, особливо якщо вони супроводжуються симптомами або впливають на фертильність.

ПЕ відносяться до розростання ендометріальних залоз і стромы, які зазвичай виступають у порожнину матки. ПЕ мають різні розміри – від

кількох міліметрів до кількох сантиметрів у діаметрі. Хоча ці утворення вважаються доброякісними, їх часто знаходять на тлі гіперпластичних процесів у матці та існує невеликий ризик злоякісної трансформації. У загальній популяції ризик злоякісної трансформації поліпів ендометрія становить приблизно 0,5-4,8%. Поліпи з атипією мають ризик до 20-25%, тоді як поліпи без атипії зазвичай мають низький ризик (менше 1%) [1, 2, 3].

ПЕ виникають як вогнищева гіперплазія базального шару та розвиваються в локалізоване розростання ендометрія з різною кількістю залоз, стромы та кровоносних судин. Фібозна тканина й іноді гладка мускулатура також можуть описані в тканині ПЕ. ПЕ зустрічаються відносно часто і можуть супроводжуватися аномальною матковою кровотечею (АМК) під час менструації у вигляді менорагії. У жінок без симптомів ПЕ можуть спонтанно регресувати, у жінок із симптомами ПЕ можна безпечно та ефективно лікувати за допомогою гістероскопічного видалення [2, 3, 4]. Патогенез і природний перебіг ПЕ не дуже зрозумілі, а також і причина їх зв'язку із гіперпластичними станами ендометрія, що зумовлює актуальність подальших досліджень.

ПЕ поділяються на окремі молекулярні підгрупи: 46% містять повторювані перебудови 6p21 або 12q13-15, що призводить до надмірної експресії мезенхімальних факторів росту HMGA1 і HMGA2. Але 55% ПЕ не виявляють

цитогенетичних аномалій і можуть бути пов'язані зі зміненою передачею сигналів естрогену або рецидивуючими патогенними точковими мутаціями в онкогенах, включаючи KRAS, PPP1R2A та ARHGAP35 [4-6].

Потенційний зв'язок між фіброзно-залозистими поліпами та злоякісним новоутворенням підтверджується підмножиною поліпів матки з проміжними гістологічними ознаками, до яких відноситься гіперплазія ендометрія (ГЕ), які викликають занепокоєння щодо розвитку аденосаркоми ендометрія, але кількісно чи якісно недостатньо для діагностики аденосаркоми. Такі тривожні гістологічні ознаки можуть включати аномальну архітектуру, аномальну перигландилярну строму, атипію стромати та/або підвищену мітотичну активність, яка може бути фокальною або дифузною гіперплазією в поліпі [7, 8]. Ці поліпи матки, поєднані з ГЕ, становлять значну діагностичну проблему зі значними терапевтичними наслідками, особливо в жінок дітородного віку. Однак клініко-патологічні дані щодо поліпів матки з атиповою ГЕ обмежені поодинокими дослідженнями [9, 10, 11].

Мета – дослідити експресію діагностичних маркерів у поліпах ендометрія, які можуть бути проявами локальної гіперплазії ендометрія, з ціллю покращення диференціальної діагностики при їх атипії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконано на морфологічному матеріалі ендометрія, отриманого шляхом діагностичної біопсії при проведенні гістероскопії в 37 жінок, які знаходилися на лікуванні в гінекологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР м. Дніпра за період 2022-2024 рр.

Дослідження було схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 1 від 16.01.2017 р.) та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Критерієм включення в досліджену групу пацієнтів було: вік жінок від 35 до 55 років, наявність гіперплазії ендометрія без атипії за результатами гістологічного дослідження, виконаного в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології й імуногістохімії діагностичного центру Дніпровського державного медичного університету за стандартною методикою. Критеріями виключення були: наявність запальних захворювань органів малого таза, пухлинна патологія матки і яєчників, ендометріоз матки, тяжка соматична патологія, будь-яка форма ендокринопатії та метаболічного синдрому.

Вік жінок коливався від 38 до 52 років, і в середньому становив $47,7 \pm 3,21$ року.

Група дослідження включала 18 (16 первинних; 2 залишкових/рецидивних) атипичних поліпів ендометрія. Група порівняння включала 19 залозисто-фіброзних поліпів ендометрія без атипії.

Були використані такі методи дослідження:

Гістероскопія. Гістероскопію проводили за допомогою обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) з оптикою 5 мм і кутом огляду 30° за загальноприйнятою методикою. Гістерорезектоскопію використовували для видалення ПЕ за стандартною методикою через операційний канал діаметром 9,5 мм. Абляцію місця прикріплення ПЕ здійснювали біполярним електродом з потужністю струму 40-60 Вт.

Гістологічний метод. Зразки поліпів, фіксованих у формаліні і залитих парафіном, були взяті з архіву КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР. Парафінові зрізи 4-5 мкм були отримані на мікромомі Microm HM-340 і зафарбовані за стандартною методикою гематоксиліном й еозином (Г-Е) [12]. Мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопа ZEISS "Primo Star" (об'єктиви $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$).

Імуногістохімічний метод (ІГХ). Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах при температурі $23-25^\circ\text{C}$ протягом 30 хвилин. Використовувалися первинні моноклональні антитіла ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), PAX-2 (sp1, RTU), PAX-8 (sp1, RTU), PTEN (sp1, RTU), Ki-67 (sp1, RTU), p16 (sp1, RTU), p53 (sp1, RTU) та систему візуалізації UltraVision Quanto (LabVision). Для ідентифікації реакції наносився розчин хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (DAB) (Quanto, LabVision) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді коричневого забарвлення, далі додатково зафарбовували гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилин. Наступна дегідратація і включення в бальзам здійснювалися згідно зі стандартними методиками [13].

Оцінювання імуногістохімічної експресії в поліпах з атипією відбувалось за рекомендаціями провідних фахівців у цій галузі: Chapel D.B. et al. (2022) [5], Lucas E. et al. (2023) [14], як у залозистому, так і в стромальному компонентах. Ступінь експресії маркерів у залозах та перигландилярних стромальних клітинах класифікували як дифузний ($\geq 90\%$) або частковий ($< 90\%$) забарвлених клітин.

Статистичний аналіз здійснили в програмному середовищі R version 3.4.1 (2017-06-30); the R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit) за ліцензією GNU General Public License. Достовірність міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом визначали за допомогою непараметричного коефіцієнта χ^2 , у зв'язку з малими вибірками. Відмінність між підгрупами вважали достовірною при $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі клінічних даних обстежених жінок з поліпами ендометрія найбільш поширеними проявами були АМК, які були діагностовані в 64% пацієнток. Найчастіше це були нерегулярні кровотечі (46%) або міжменструальні кров'янисті виділення (23%). У 34% пацієнток поліпи ендометрія були виявлені випадково під час проведення ультразвукового дослідження або гістероскопії. Менорагії були діагностовані у 18%, обсяг крововтрати становив $126 \pm 18,5$ мл, що при опитуванні жінок відзначалось як значна крововтрата. Дисменорея або диспареунія спостерігалася у 12% жінок, коли поліпи досягали розміру більше 2 см. Проблеми з фертильністю відмічали 32% жінок, які

мали поліпи ендометрія. Патологічні виділення у вигляді серозної рідини або підвищене виділення слизу спостерігалось в 17% жінок. Рецидиви поліпів спостерігалися в 4% пацієнток. У 25 (67,6%) пацієнток розмір ПЕ не перевищував 10 мм, у 7 (19%) – варіював від 10 до 15 мм, у 5 (13,5%) становив понад 20 мм. У 32 (86,5%) жінок ПЕ були поодинокими, у 5 (13,5%) – у кількості 2-3.

При оцінюванні морфологічних ознак виявлених ПЕ були виявлені патологічні морфологічні ознаки у 18 атипичних поліпах ендометрія, продемонстровані в таблиці 1. Кількість мітозів залозистого компонента варіювалась від 0-10 (медіана 1, середнє 2) на 10 полів зору при збільшенні (x400), а більше ніж 2 мітози на 10 полів зору при збільшенні (x400) у 6 випадках (33,33%) (рис 1А). У 3 з 6 вищезазначених поліпів ендометрія була підвищена мітотична активність і стромального компонента також, з показником ≥ 5 стромальних мітозів на 10 полів зору при збільшенні (x400). Диференціація епітелію часто набувала метапластичного характеру у вигляді трубного, змішаного трубно-муцинозного, трубно-секреторного, трубно-проліферативного, муцинозного характеру (табл. 1, рис. 1Б).

Таблиця 1

Клініко-морфологічні характеристики поліпів ендометрія з атипією, n, %

Клініко-морфологічна характеристика	n, (%)
Діапазон розмірів (медіана), см	0,3–2,8 (0,9)
Атипові морфологічні особливості	
Аномальна архітектура	15 (83,33%)
Аномальна перигландулярна строма	4 (22,22%)
Мітози >2 на 10 полів зору (x400)	6 (33,33%)
Стромальна атипія	3 (16,67%)
Площа ураження атиповими структурами	
Частково	10 (55,55%)
Дифузно	8 (44,44%)
Метапластичне диференціювання епітелію	
Трубне	2 (11,11%)
Змішане трубно-муцинозне	2 (11,11%)
Змішане трубно-секреторне	1 (5,56%)
Змішане трубне та проліферативне	4 (22,22%)
Муцинозне	2 (11,11%)



Аномальна архітектура була наявна в 15 (83,33%), включаючи кістозні залози (11 з 15, 73,33%) або вогнищеве стромальне ущільнення навколо залоз (4 з 15, 26,67%) (рис. 1В). Стромальну атипію спостерігали в 3 з 18 випадків (16,67%), яка характеризувалася збільшеними, неправильними, гіперхромними ядрами з розмитим хроматином, наявністю ядерця – типу «сіль та перець», випадковими ядерними псевдовключеннями та багатоядерністю. Треба зазначити, що 10 з 18 випадків (55,56%) поліпів ендометрія зазнали часткових атипових змін, що були виявлені при ретельному дослідженні всього доставленого матеріалу. У меншій кількості випадків зміни виявились дифузними (8 з 18, 44,44%). Слід підкреслити, що атипові ознаки цих поліпів, хоча й викликали

занепокоєння, але були недостатніми для діагнозу злоякісної трансформації в ендометріальну аденокарциному на основі консенсусного морфологічного рішення.

Відсутність клінічних або морфологічних ознак, включаючи вік, кількість, тип або розподіл нетипових ознак; або проміжок часу від початкового діагнозу до патологічного спостереження – були суттєво пов'язані з наявністю залишкових/рецидивуючих поліпів ендометрія з атипією при контрольному взятті зразків. У 2 (5,4%) пацієнтів із залишковим/рецидивуючим поліпом під час подальшого відбору зразків залишковий/рецидивний поліп у кожному випадку демонстрував ті самі атипові морфологічні ознаки, якими спостерігали в початковому зразку.

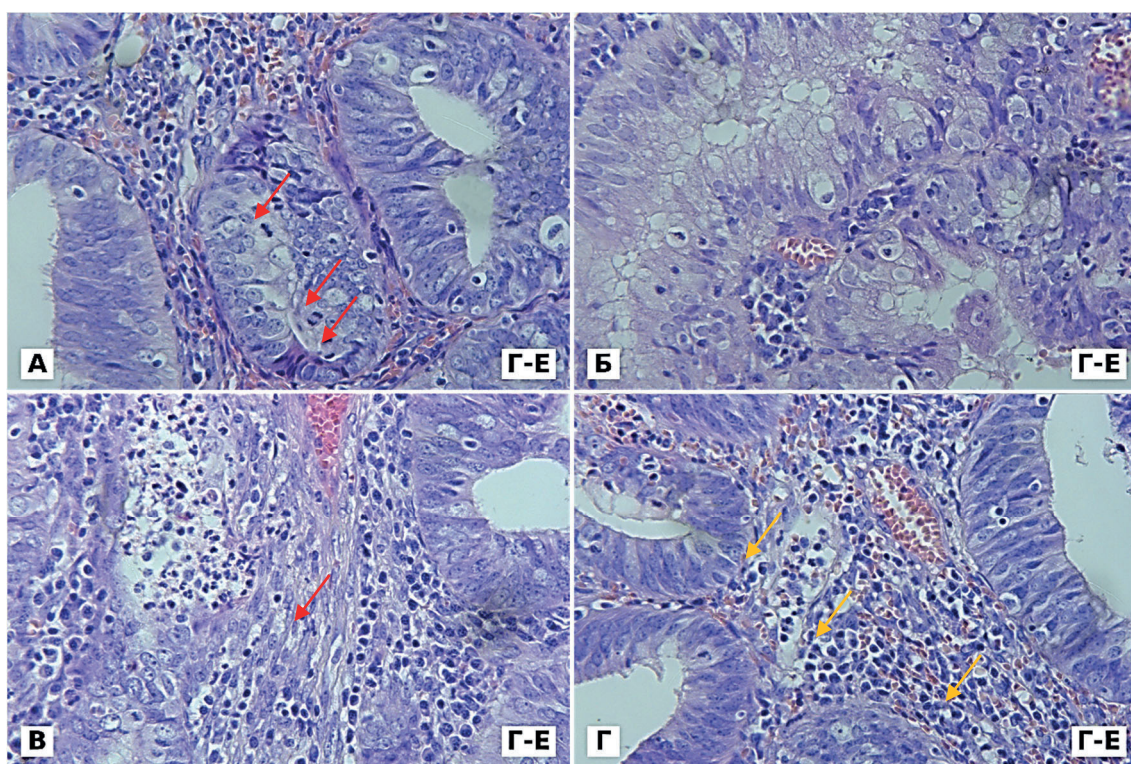


Рис. 1. Морфологічні особливості поліпів ендометрія з атипією, забарвлення гематоксилином й еозином (x400). А. Висока мітотична активність залозистого компонента поліпа (мітози показані червоними стрілками). Б. Змішане трубно-муцинозне диференціювання залозистого епітелію.

В. Стромальне ущільнення навколо залоз з мітозами стромальних клітин (червона стрілка), що спостерігалося одночасно з посиленням епітеліальних мітозів, помірна стромальна клітинна атипія.

Г. Дифузна запальна інфільтрація строми плазмацитами (жовті стрілки) та макрофагами, що містять домішки нейтрофілів, велика кількість дилатованих судин

На відміну від групи поліпів ендометрія з атипією, контрольна група залозисто-фіброзних поліпів без атипії характеризувалась повною відсутністю клітинної атипії залозистого епітелію та стромальних клітин, низькою мітотичною активністю залозистого епітелію та стромальних

клітин та значно меншим запальним інфільтратом строми. Також треба зазначити, що в підгрупі залозисто-фіброзних поліпів без атипії функціонального типу 7 (19%) зустрічались різні варіанти секреторної трансформації з/або без залучення фіброзної строми (рис. 2).

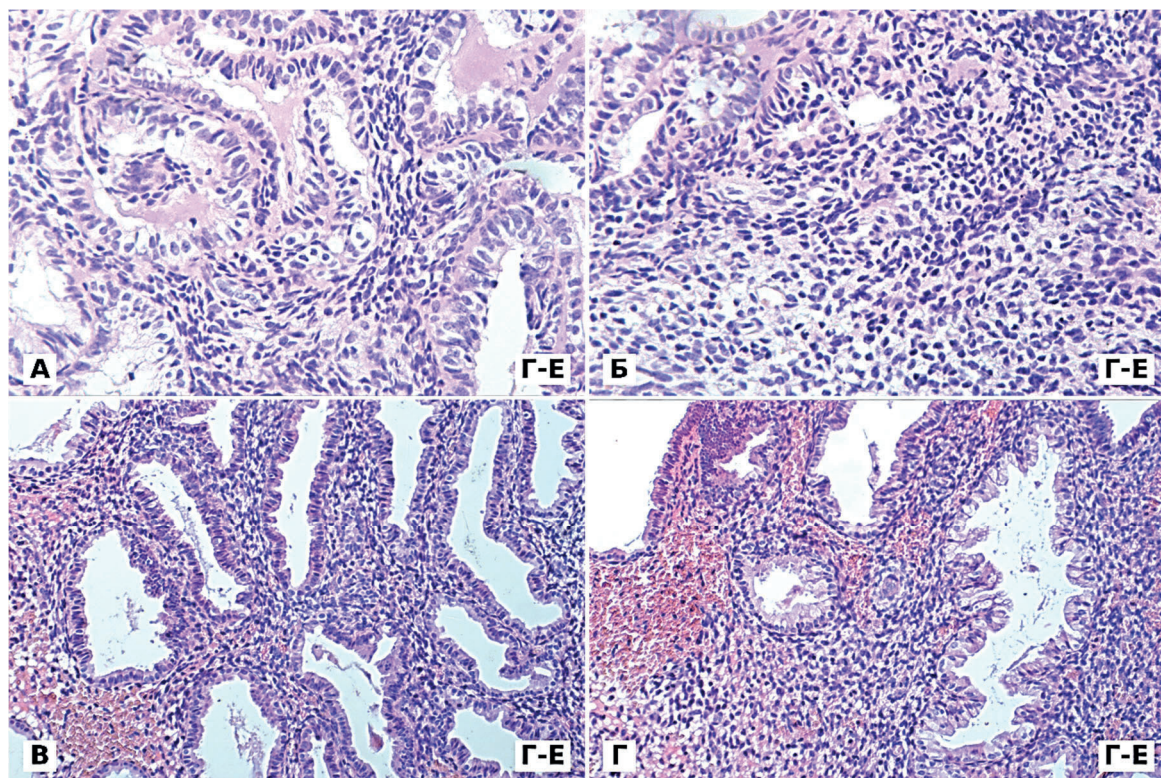


Рис. 2. Морфологічні особливості поліпів ендометрія без атипії, забарвлення гематоксиліном й еозином (x400).

- А.** Низька мітотична активність залозистого компонента поліпа, відсутність клітинної атипії.
- Б.** Низька мітотична активність стромального компонента поліпа, відсутність клітинної атипії.
- В.** Неповна секреторна трансформація залоз ендометрія без набряку щільної фіброзної стромі.
- Г.** Інфільтрація стромі поодинокими лімфоцитами, серед яких відсутні плазмаци та нейтрофіли

Діагноз атипової трансформації в поліпах ендометрія часто створює діагностичну загадку. Наші попередні дослідження продемонстрували, що панель імуногістохімічних (ІНС) маркерів, що складається з PAX2, PTEN і Ki-67, ER, PgR, може бути ефективно використана для ідентифікації атипової гіперплазії. Загалом у 18 (48,6%) ПЕ з атипією та 19 (51,4%) залозисто-фіброзних поліпах контрольної групи нами було проаналізовано панель 8 маркерів ER, PgR, PAX-2, PAX-8, PTEN, Ki-67, p16, p53 для виявлення найбільш діагностично значущих в умовах 2-компонентних утворень, таких як поліп із залозисто-фіброзною структурою. Ми також звертали увагу на експресію цих маркерів у стромі, для більш глибоко розуміння взаємодії стромальних та епітеліальних клітин під час атипової трансформації (рис. 3, рис. 4).

ПЕ з атипією 11 з 18 (61,11%) продемонстрували однакові рівні експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у залозах і у стромі, порівняно із залозисто-фіброзними ПЕ без атипії

контрольної групи (в епітелії залоз дифузна реакція – більше 90% забарвлених ядер; у стромальних клітинах часткова реакція – менше 90% забарвлених клітин (рис. 3 Б-В, рис. 4 Б-В), але в залозах зі значними атиповими змінами зберігалась тенденція до зменшення експресії ER й особливо PgR, що не було характерно для залозисто-фіброзних поліпів ендометрія контрольної групи, але статистично достовірна різниця була знайдена тільки для PgR у залозах (табл. 2, 3).

Принципова різниця між ПЕ з атипією та без виявилась в експресії онкопротеїну p53 в епітелії залоз (рис. 3 Г, рис. 4 Г), що мав 2 варіанти мутантних реакцій у залозах ПЕ з атипією – надекспресію (66,67%, 12 з 18) та повну втрату експресії (33,33%, 6 з 18), порівняно із залозисто-фіброзними ПЕ без атипії контрольної групи, де в 100,0% випадків був наявний дикий тип експресії p53 ($p_{p53/en} < 0,05$). Стромальні клітини в ПЕ з атипією та без демонстрували збереження імунореактивності, що виявилась в експресії ($p_{p53/st} > 0,05$).

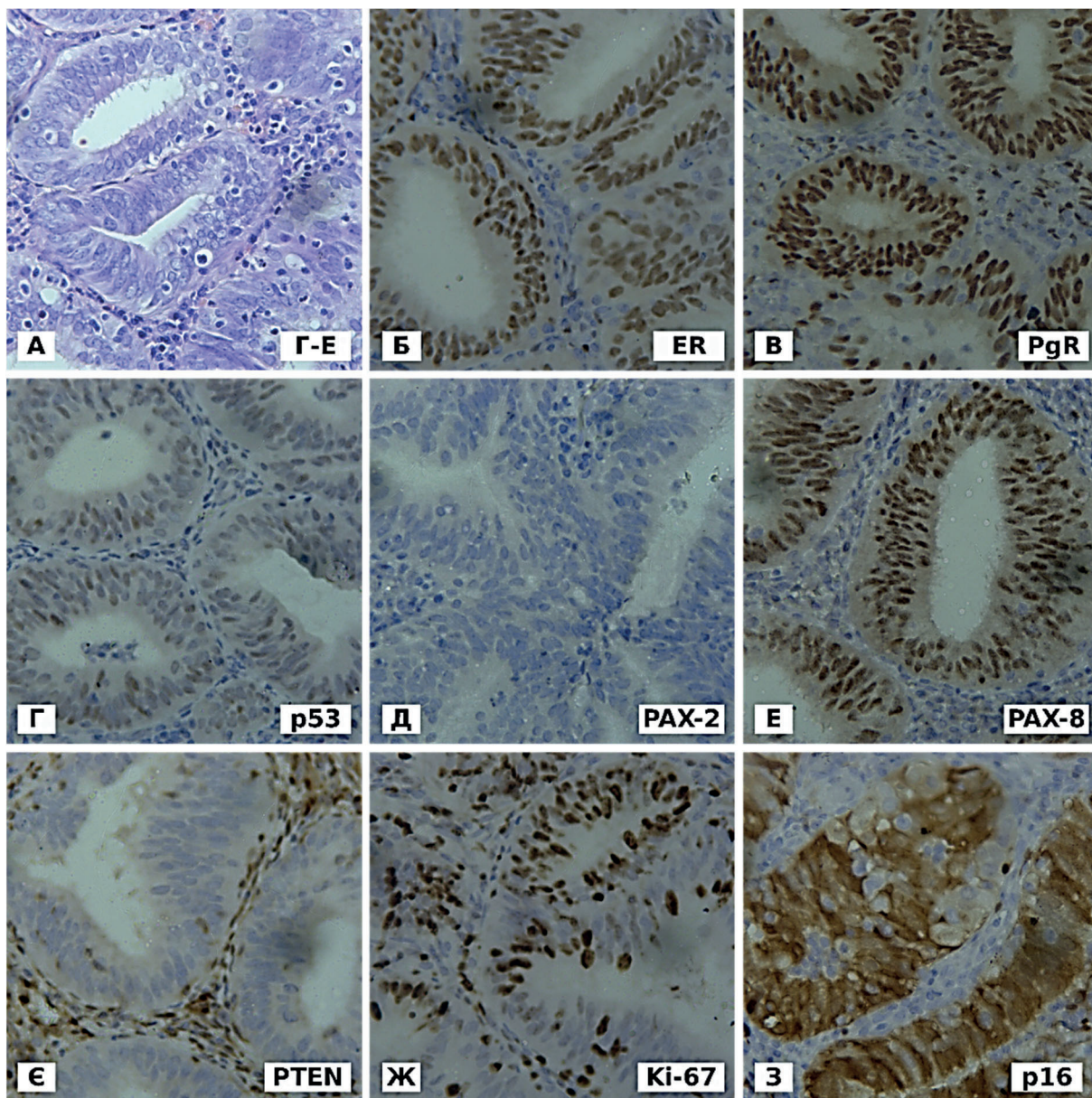


Рис. 3. Імуногістохімічні особливості поліпів ендометрія з атипією.

А. Забарвлення гематоксилином й еозином, $\times 400$.

Б. Інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція); у стромі менше 90% забарвлених клітин (часткова реакція).

В. Інтрануклеарна експресія рецепторів прогестерону (PgR): у залозах більше 90% (дифузна реакція); у стромі менше 90% (часткова реакція).

Г. Ядерна надекспресія p53 у залозах, негативна експресія у стромі.

Д. Втрата експресії PAX-2 у залозах і стромі ендометрія.

Е. Експресія PAX-8 у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція); негативна реакція у стромі.

Є. Втрата експресії PTEN у залозах, збереження у стромі на рівні дифузної реакції (більше 90% ядер).

Ж. Висока проліферативна активність атипового епітелію залоз, імунореактивність Ki-67 на рівні 35-38%, помірна проліферація стромальних клітин на рівні 13-17%.

З. Ядерно-цитоплазматична експресія p16 в епітелії залоз більше 90% ядер (дифузна реакція); негативна експресія p16 у стромі.

Б – З. Імуногістохімічний метод забарвлення з додаванням гематоксилину Майєра, $\times 400$

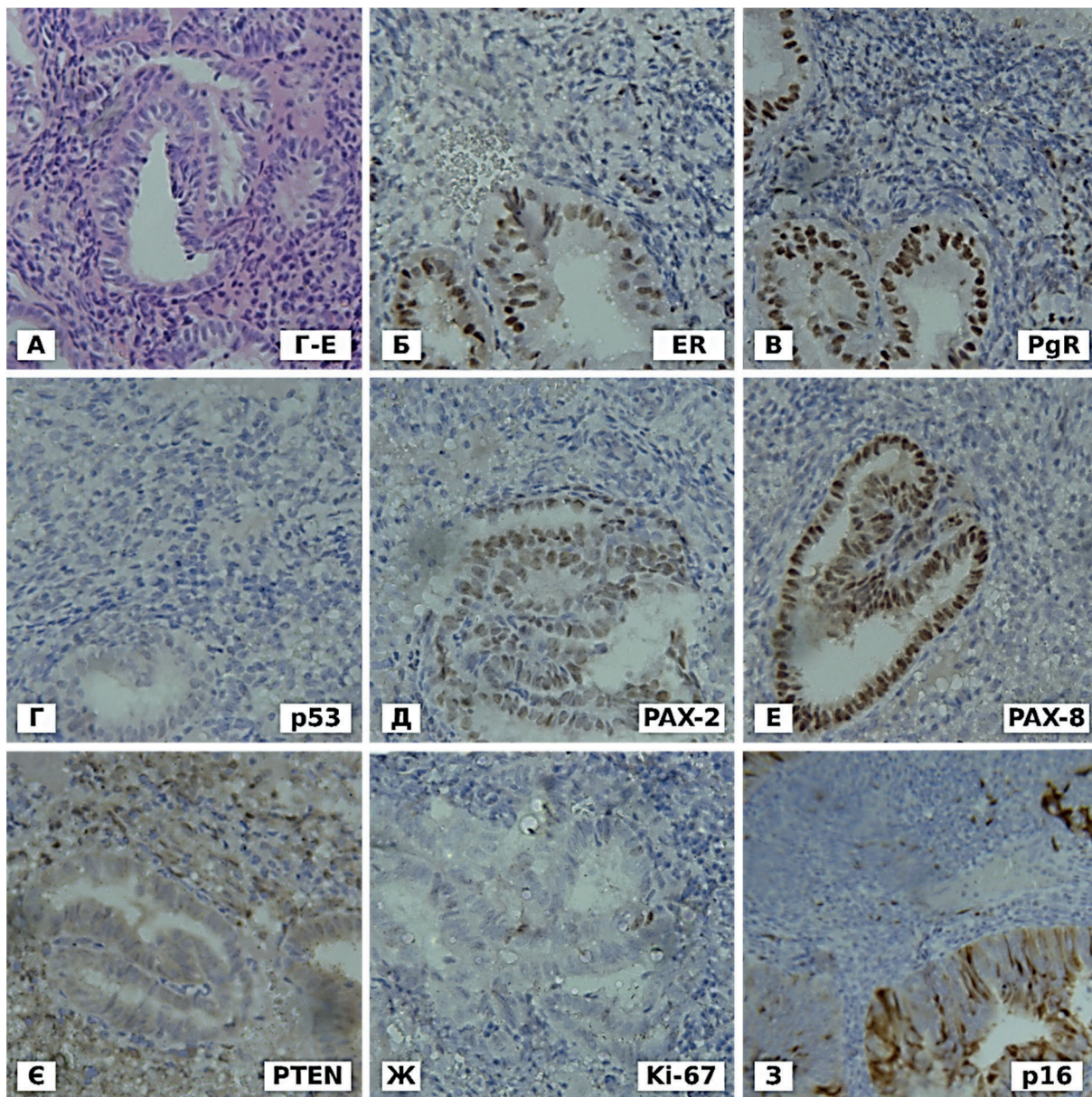


Рис. 4. Імуногістохімічні особливості залозисто-фіброзних поліпів ендометрія без атипії.

А. Забарвлення гематоксиліном й еозином, $\times 400$. **Б.** Ядерна експресія ER у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція); у стромі менше 90% клітин (часткова реакція).

В. Інтрануклеарна експресія PgR: у залозах більше 90% (дифузна реакція); у стромі менше 90% (часткова реакція).

Г. Негативна експресія p53 у залозах і в стромі.

Д. Ядерна інтенсивна експресія PAX-2 у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція); негативна реакція у стромі.

Е. Експресія PAX-8 у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція); негативна реакція у стромі.

Є. Помірні експресія PTEN у залозах більше 90% забарвлених ядер (дифузна реакція), збереження у стромі на рівні дифузної реакції (більше 90% ядер).

Ж. Низька проліферативна активність епітелію залоз, імунореактивність Ki-67 на рівні 3-5%, низька проліферація стромальних клітин на рівні 1-3%.

З. Цитоплазматична експресія p16 в епітелії залоз менше 90% ядер (часткова реакція); негативна експресія p16 у стромі.

Б – З. Імуногістохімічний метод забарвлення з додаванням гематоксиліну Майєра, $\times 400$

Таблиця 2

Експресія естрогенових рецепторів у поліпах ендометрія з/без атипії, n, %.

Різнovid поліпів	n=37 (%)	Експресія ER в епітелії залоз		Експресія ER в стромальних клітинах	
		часткова реакція – менше 90% забарвлених ядер	дифузна реакція – більше 90% забарвлених ядер	часткова реакція – менше 90% забарвлених ядер	дифузна реакція – більше 90% забарвлених ядер
ПЕ з атипією	18 (48,65%)	7 (38,89%)	11 (61,11%)	18 (100,00%)	0 (0,00%)
ПЕ без атипії	19 (51,35%)	1 (5,26%)	18 (94,74%)	19 (100,00%)	0 (0,00%)
p		p_{ER/en} >0,05		p_{ER/st} 0,05	

Примітки: ПЕ – поліп ендометрія; ER – естрогенові рецептори; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводився за допомогою χ^2 ; відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$.

Такою ж показовою була різниця між ПЕ з атипією та без в експресії маркерів PAX-2 і PTEN у залозистому компоненті, чия експресія втрачалась в атиповому епітелії, аналогічно гіперплазії ендометрія з атипією (рис. 3Д, Є, рис. 4Д, Є), ($p_{PAX-2/en}$

$< 0,05$, $p_{PTEN/en} < 0,05$). Стромальні клітини в ПЕ з атипією та без разом демонстрували відсутність імунореактивності маркера PAX-2, але збереження експресії PTEN ($p_{PAX-2/st} > 0,05$, $p_{PTEN/st} > 0,05$), (рис. 3Д, Є, рис. 4Д, Є).

Таблиця 3

Експресія прогестеронових рецепторів у поліпах ендометрія з/без атипії, n, %

Різнovid поліпів	n=37 (%)	Експресія PgR в епітелії залоз		Експресія PgR у стромальних клітинах	
		часткова реакція – менше 90% забарвлених ядер	дифузна реакція – більше 90% забарвлених ядер	часткова реакція – менше 90% забарвлених ядер	дифузна реакція – більше 90% забарвлених ядер
ПЕ з атипією	18 (48,65%)	10 (55,56%)	8 (44,44%)	18 (100,00%)	0 (0,00%)
ПЕ без атипії	19 (51,35%)	1 (5,26%)	18 (94,74%)	19 (100,00%)	0 (0,00%)
p		p_{PgR/en} <0,05		p_{PgR/st} >0,05	

Примітки: ПЕ – поліп ендометрія; PgR – естрогенові рецептори; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводився за допомогою χ^2 ; відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$.

На тлі змін експресії маркерів PAX-2 і PTEN показовим було збереження експресії маркера PAX-8 в епітелії залоз, що не залежало від відсутності чи наявності атипових змін у ПЕ і проявилось як органоспецифічна ознака для ідентифікації епітелію ендометрія (рис. 3Е, рис. 4Е); але у стромі імунореактивність PAX-8 була відсутня в обох групах ($p_{PAX-8/en} > 0,05$, $p_{PAX-8/st} > 0,05$).

Інтрануклеарна експресія Ki-67 була оцінена тільки в залозах ендометрія як відсоток забарвлених клітин на 1000 клітин у зв'язку зі щільним запальним інфільтратом, який займав 87% проліферуючих клітин строми, але не відображав її справжнього потенціалу до росту (строма ПЕ з атипією часто включала багато нейтрофілів та лімфоцитів, які експресували Ki-67 і вносили похибку в розрахунки). Виявився статистично достовірний зв'язок між збільшенням відсотка

експресії Ki-67 зі збільшенням атипії в епітелії ($p_{Ki-67/en} < 0,05$). Дані експресії Ki-67 були занесені в таблицю 4, з урахуванням розподілу на градації: $\leq 15\%$ (низька), 16-30% (помірна) і $> 30\%$ (висока) проліферативна активність.

Маркер p16, що має чітку кореляцію з інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику і в шийці матки розглядається як доказ вірусної етіології походження онкотрансформації, також був оцінений у групах ПЕ з та без атипії (рис. 33, рис. 43). Особливості оцінювання експресії цього маркера полягають у наявності обов'язкового змішаного ядерно-цитоплазматичного забарвлення не менше ніж у 75% клітин епітелію залоз, що було виявлено в 14 з 18 (77,78%) досліджуваних ПЕ з атипією, особливо тих, що мали ділянки муцинозної та трубно-муцинозної метаплазії (рис. 33), у той час як залозисто-фіброзні ПЕ без атипії демонстрували

тільки цитоплазматичне забарвлення поодиноких клітин (рис. 43), що суперечило гіпотезі про їх вірусну ВПЛ-трансформацію (табл. 5).

ПЕ, як доброякісні моноклональні мезенхімальні новоутворення, містять фіброзну строму з домішкою гістологічно непухлинних ендометріальних

або ендоцервікальних залоз та зустрічаються в широкому віковому діапазоні, Множинні синхронні або метакронні поліпи не є рідкістю і можуть, у деяких випадках, являти собою єдине, клональне, клінічно доброякісне новоутворення [11].

Таблиця 4

Значення проліферативної активності за експресією Ki-67 у поліпах ендометрія з та без атипії, n, %

Проліферативна активність в епітелії залоз	n=37 (100%)	ПЕ з атипією, n=18 (48,65%)	ПЕ без атипії, n=19 (51,35%)	p
Ki-67 ≤15%	19 (51,35%)	0 (0,00%)	19 (100,00%)	
16-30%	13 (35,13%)	13 (72,22%)	0 (0,00%)	
>30%	5 (13,51%)	5 (27,78%)	0 (0,00%)	p_{Ki-67/en}<0,05

Примітки: ПЕ – поліп ендометрія; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводився за допомогою χ^2 ; відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Існує кілька сучасних теорій щодо етіології та патогенезу ПЕ. Вважається, що вони пов'язані із впливом естрогенів, це може бути результатом підвищеної концентрації естрогенових рецепторів (ER), переважно ER-альфа, у залозистих клітинах поліпа, порівняно з нормальним ендометрієм, а також зниження експресії рецепторів прогестерону (PR) у поліпах, порівняно з нормальним ендометрієм [14]. Концентрація рецеп-

торів до естрогену та прогестерону виявляється значною вищою в залозистому епітелії ПЕ порівняно з нормальним епітелієм – 44,44% та 94,74% відповідно, але в той же час спостерігається зниження концентрації ER і PR у стромальних клітинах ПЕ (33%), що може запобігти децидуальному процесу в стромі поліпів, циклічним змінам та менструальній десквамації, що спостерігаються в решті ендометрія.

Таблиця 5

Розподіл варіантів експресії маркера p16 у поліпах ендометрія з та без атипії, n, %

Варіант експресії p16	n=37 (100%)	ПЕ з атипією, n=18 (48,65%)	ПЕ без атипії, n=19 (51,35%)	p
p16<75% (часткова реакція)	23 (62,16%)	4 (22,22%)	19 (100,00%)	
p16≥75% (дифузна реакція)	14 (37,84%)	14 (77,78%)	0 (0,00%)	p_{p16/en}<0,05

Примітки: ПЕ – поліп ендометрія; pR – естрогенові рецептори; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводився за допомогою χ^2 ; відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Фактори ризику утворення ПЕ включають також підвищене введення ендogenous та екзогенного естрогену. Тамоксифен є нестероїдним антагоністом естрогенів, його антиестрогенний ефект, який пояснюється зв'язуванням тамоксифену з гормонзв'язувальним доменом рецептора естрогенів і блокуванням дії естрадіолу, має підвищену ймовірність розвитку поліпа і ПЕ, як відмічають деякі автори [14, 15]. Експресія p63, ароматази P450 (P450 aром) і стероїдогенного фактора-1 (SF-1) може відігравати певну роль в утворенні поліпів ендометрія [15]. А також імунореактивність стро-

ми на p16 є характерною для ПЕ, що вказує на вірусну етіологію утворення поліпів [16].

Дисбаланс між мітотичною активністю та апоптозом, вірогідно, також відіграє роль у регуляції розвитку нормального ендометрія під час менструального циклу. У деяких дослідженнях повідомляється про роль маркера B-клітинної лімфоми-2 (Bcl-2), який є інгібітором апоптозу, і білка Ki67, який є клітинним маркером проліферації та мітотичної активності клітин. Описано помітне збільшення експресії Bcl-2 у поліпах проліферативної фази як у залозистому епітелії,



так і в стромі порівняно з проліферативним ендометрієм, однак це збільшення не спостерігалося в жодному з поліпів у секреторній фазі. Локалізоване підвищення експресії Vcl-2 у поліпах ендометрія може пояснити неспроможність поліпів піддаватися нормальному циклічному апоптозу і, отже, не виділяти під час менструального циклу. В інших дослідженнях подібним чином спостерігали зниження апоптозу в тканині поліпа ендометрія, що відбувається також при ГЕ [17, 18, 19, 20].

ВИСНОВКИ

1. Різницю між групою поліпів ендометрія з атипією та контрольною групою залозисто-фіброзних поліпів без атипії було знайдено виключно в залозистому компоненті, і її продемонстрували маркери PgR, p53, PAX-2, PTEN, Ki-67, p16 (усі $p < 0,05$ відповідно), що дає підставу використовувати їх в якості діагностичних маркерів.

2. Поліпи ендометрія, хоч і пов'язані з низьким ризиком злякисного клінічного перебігу, можуть на практиці бути сплутані з більш загрозливими захворюваннями, такими як атипова поліпоподібна аденома або атипова гіперплазія ендометрія. У рутинній практиці діагноз «атиповий поліп ендометрія» треба діагностувати за наявності аномальної архітектури, залозистої та/або стромальної атипії. Стромальні мітози слід розглядати в контексті фонового ендометрія, оскільки збільшення мітозів може спостерігатися на фоні проліферації епітелію, і збільшення

кількості мітозів саме по собі не є підставою для діагностики атипового поліпа матки.

3. Враховуючи, що 2 випадки (11%) рецидивів поліпа ендометрія з атипією мали ті ж самі морфологічні атипові ознаки, повторне взяття зразків через 6-12 місяців є доцільним. А також необхідні подальші дослідження для розробки більш надійних морфологічних і молекулярних моделей стратифікації ризику для 2-компонентних пухлин ендометрія.

4. Наявність змішаної ядерно-цитоплазматичної експресії маркера p16 в епітелії поліпа ендометрія більше ніж у 75% клітин (дифузна позитивна реакція) може бути використана для визначення ВПЛ-інтеграції та свідчить на користь атипової морфологічної будови поліпа, що часто супроводжується муцинозною або трубно-муцинозною метаплазією.

Внески авторів:

Пославська О.В. – концептуалізація, методологія, дослідження, написання початкового проекту;

Хасхачих Д.А. – концептуалізація, методологія, дослідження, перевірка, написання початкового проекту, рецензування та редагування;

Шпонька І.С. – ведення, адміністрування;

Потапов В.О. – перевірка, рецензування та редагування, знаходження фінансової підтримки.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Dreisler E, Kjer JJ. Management of endometrial hyperplasia and polyps. *Maturitas*. 2019;124:64-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.036>
- NijkangNP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312119848247>
- Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>
- Khaskhachikh DA, Potapov VO, Poslavska OV. [Immunohistochemical characteristics of endometrium hyperplasia in comparison with secretory endometrium]. *Morphologia*. 2023;17(2):66-74. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.2.66-74>
- Chapel DB, Howitt BE, Sholl LM, Dal Cin P, Nucci MR. Atypical uterine polyps show morphologic and molecular overlap with mullerian adenosarcoma but follow a benign clinical course. *Mod Pathol*. 2022;35(1):106-16. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00946-z>
- Yang JH, Yang PK, Chen MJ, Chen SU, Yang YS. Management of endometrial polyps incidentally diagnosed during IVF: a case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):285-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.12.012>
- Venturella R, Miele G, Cefali K, Lico D, D'Alessandro P, Arduino B, et al. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):143-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.04.023>
- Cetin F, Kayar İ, Birge Ö, Goc G. Malignancy risk factors based on endometrial polyp. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):567. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03406-3>
- Shen Y, Feng W, Yang J, Yi J. Effect of Hysteroscopic Polypectomy Combined with Mirena Placement on Postoperative Adverse Reactions and Recurrence Rate of

Endometrial Polyps: Based on a Large-Sample, Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:1232495.

doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1232495>

10. Xu J, Rao X, Lu W, Xie X, Wang X, Li X. Noninvasive Predictor for Premalignant and Cancerous Lesions in Endometrial Polyps Diagnosed by Ultrasound. *Front Oncol.* 2022;11:812033.

doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.812033>

11. Chou AJ, Bing RS, Ding DC. Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer. *Diagnostics.* 2024;14(22):2471.

doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14222471>

12. Varenjuk IM, Dzerzhynskyi ME. [Methods of cyto-histological diagnosis: study guide]. Kyiv; 2019. Ukrainian.

13. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices.* Cambridge: Cambridge University Press; 2022.

14. Lucas E, Niu S, Aguilar M, Molberg K, Carrick K, Rivera-Colon G, et al. Utility of a PAX2, PTEN, and β -catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(9):1019-26.

doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002076>

15. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, Finocchiaro S, Chiamonte C, Sesti F, et al. Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):106. doi:

<https://doi.org/10.1186/s12905-022-01682-5>

16. Lu L, Luo J, Deng J, Huang C, Li C. Polycystic ovary syndrome is associated with a higher risk of premalignant and malignant endometrial polyps in premenopausal women: a retrospective study in a tertiary teaching hospital. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02269-4>

17. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237:48-56.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.009>

18. Li X, Wang F, Chen M, Ling L, Zhao F, Peng D. The association between endometrial polyps and insulin resistance from the expression of PI3K and AKT proteins perspective. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):366. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03218-5>

19. Jose AA, Daniel M, Phansalkar MD. Hysteropathological Correlation in Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Care Hospital in South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2024;74(2):150-7.

doi: <https://doi.org/10.1007/s13224-023-01888-z>

20. Xu J, Rao X, Lu W, Xie X, Wang X, Li X. Noninvasive Predictor for Premalignant and Cancerous Lesions in Endometrial Polyps Diagnosed by Ultrasound. *Front Oncol.* 2022;11:812033.

doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.812033>

21. Antomonov M Yu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: MIC "Medinform"; 2018. 579 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 20.10.2024;
затверджена до публікації 11.12.2024

