



А. В. Ченец

Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров в нематастатической и метастатической инвазивной эндометриодной аденокарциноме тела матки

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: карцинома эндометрия, рецепторы эстрогена- α , рецепторы прогестерона, p53, p16, Ki-67, каспаза 3, матриксная металлопротеаза 9, тканевой ингибитор металлопротеазы-1.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак эндометрия находится на шестом месте в мире.

Цель работы – сравнить экспрессию рецепторов эстрогена- α и рецепторов прогестерона, регуляторных протеинов p16 и p53, маркера пролиферации Ki-67 и фермента апоптотической деградаци каспазы 3, матриксной металлопротеазы 9 (ММП 9) и её тканевого ингибитора ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках инвазивной эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов и в инвазивной эндометриодной аденокарциноме с метастазами в лимфатические узлы.

Материалы и методы. ИГХ и компьютерно-морфометрическими методами изучены инвазивная $pT_{1-4}N_0M_xG_{1-3}$ эндометриодная аденокарцинома эндометрия (ЭАЭ) без метастазов у 56 женщин 42–83 лет и инвазивная $pT_{1-4}N_{1-2}M_xG_{1-3}$ ЭАЭ с метастазами в лимфатические узлы у 30 больных 48–79 лет.

Результаты. В опухолевых клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы имеет место статистически значимо более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов- α в сравнении с уровнем экспрессии этих рецепторов в клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов. Уровни экспрессии рецепторов прогестерона как в опухолевых, так и в стромальных клетках инвазивной эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфоузлы снижены по сравнению с соответствующими уровнями экспрессии рецепторов прогестерона в соответствующих клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов. В стромальных клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо ниже уровень экспрессии каспазы 3 в сравнении с уровнем экспрессии этого апоптотического фермента в клетках стромы эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов. В эндометриодной аденокарциноме эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо снижены уровни экспрессии ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках в сравнении с уровнем экспрессии этих маркеров в соответствующих клетках нематастатической эндометриодной аденокарциномы эндометрия.

Выводы. В метастатической эндометриодной аденокарциноме эндометрия определяется более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена- α в опухолевых клетках, более низкий уровень экспрессии каспазы-3 в стромальных клетках и более низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона, ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках по сравнению с нематастатической эндометриодной аденокарциномой эндометрия. Полученные данные могут быть использованы для индивидуального прогнозирования наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах при эндометриодной аденокарциноме эндометрия.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 58–63

Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії прогностичних маркерів у нематастатичній і метастатичній інвазивній ендометріодній аденокарциномі тіла матки

О. В. Ченець

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в жінок рак ендометрію посідає шосте місце у світі.

Мета роботи – порівняти експресію рецепторів естрогену- α та рецепторів прогестерону, регуляторних протеїнів p16 і p53, маркера проліферації Ki-67 і ферменту апоптотическої деградації каспази 3, матриксної металопротеази 9 (ММП 9) та її тканинного інгібітора ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах інвазивної ендометріодної аденокарциноми ендометрію без метастазів і в інвазивній ендометріодній аденокарциномі з метастазами в лімфатичні вузли.

Матеріали та методи. ІГХ і комп'ютерно-морфометричними методами вивчили інвазивну $pT_{1-4}N_0M_xG_{1-3}$ ендометріодну аденокарциному ендометрію (ЕАЕ) без метастазів у 56 жінок 42–83 років та інвазивну $pT_{1-4}N_{1-2}M_xG_{1-3}$ ЕАЕ з метастазами в лімфатичні вузли у 30 хворих 48–79 років.

Результати. У пухлинних клітинах ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли наявний статистично значуще вищий рівень експресії рецепторів естрогенів- α порівняно з рівнем експресії цих рецепторів у клітинах ендометріодної аденокарциноми без метастазів. Рівні експресії рецепторів прогестерону як у пухлинних, так і у стромальних клітинах інвазивної ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфовузли знижені порівняно з відповідними рівнями експресії рецепторів прогестерону у відповідних клітинах ендометріодної аденокарциноми без метастазов. У стромальних клітинах ендометріодної аденокарциноми ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли статистично значуще нижчий рівень експресії каспази 3 порівняно з рівнем експресії цього апоптотического ферменту у клітинах стромы ендометріодної аденокарциноми ендометрію без метастазів. В ендометріодній аденокарциномі ендометрію з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли статистично значуще знижені рівні ММП 9 і ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах порівняно з рівнем експресії цих маркерів у відповідних клітинах нематастатичної ендометріодної аденокарциноми ендометрію.

Висновки. У метастатичній ендометріодній аденокарциномі ендометрію визначається вищий рівень експресії рецепторів естрогену- α в пухлинних клітинах, нижчий рівень експресії каспази 3 у стромальних клітинах і нижчий рівень експресії рецепторів прогестерону, ММП 9 і ТИМП-1 у пухлинних і стромальних клітинах порівняно з нематастатичною ендометріодною аденокарциномой ендометрію. Дані, що отримали, можуть бути використані для індивідуального прогнозування наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах при ендометріодній аденокарциномі ендометрію.

Ключові слова: карцинома ендометрію, рецептори естрогену- α , рецептори прогестерону, p53, p16, Ki-67, каспаза 3, матриксна металопротеаза 9, тканинний інгібітор металопротеази-1.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 58–63



Comparison of immunohistochemical characteristics of prognostic markers expression in non-metastatic and metastatic invasive endometrioid endometrial carcinoma

A. V. Chepets

Endometrial cancer occupies the sixth place among oncological morbidity structure in women worldwide.

The aim. To compare the expression levels of estrogen receptors – α and progesterone receptors, regulatory proteins p16 and p53, a marker of proliferation Ki-67 and the apoptotic degradation enzyme caspase-3, matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and its tissue inhibitor TIMP-1 in tumor and stromal cells of the invasive non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma and also in invasive metastatic endometrioid endometrial carcinoma.

Materials and methods. Immunohistochemical and morphometric study of invasive non-metastatic pT₁₋₄N₀M_x endometrioid endometrial carcinoma (n=56; age 42–83 years), invasive metastatic pT₁₋₄N₁₋₂M_x endometrioid endometrial carcinoma (n=30; age 48–79 years) was performed.

Results. Statistically significantly higher expression level of estrogen receptor- α was detected in tumor cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes in comparison with the expression level of these receptors in tumor cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. The progesterone receptors expression levels in the tumor and stromal cells of invasive endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to regional lymph nodes were lower in comparison with the corresponding expression levels of progesterone receptor in corresponding cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. In stromal cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes the expression level of caspase-3 was significantly lower too in comparison with the expression level of this enzyme in stromal cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. In tumor and stromal cells of endometrioid endometrial carcinoma with metastasis to the regional lymph nodes the expression levels of MMP-9 and TIMP-1 are decreased significantly compared to the expression level of these markers in the respective cells of non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma.

Conclusions. The expression level of estrogen receptor- α in the tumor cells was higher, the expression level of caspase 3 in stromal cells was lower and the expression levels of progesterone receptors, MMP 9 and TIMP-1 in tumor and stromal cells were lower in metastatic endometrioid endometrial carcinoma compared to non-metastatic endometrioid endometrial carcinoma. The obtained data can be used for individual prediction of metastasis to regional lymph nodes in patients with endometrioid endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial Neoplasms, Estrogen Receptors, Progesterone Receptors, Tumor Suppressor Protein p53, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p16, Ki-67 Antigen, Caspase 3, Matrix Metalloproteinase 9, TIMP-1 protein, Human.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 58–63

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак эндометрия находится на шестом месте в мире [1]. Ввиду непредсказуемого течения аденокарциномы эндометрия [2] большое внимание уделяется поиску прогностических маркеров развития этой опухоли у больных [3,4]. Среди прогностических иммуногистохимических (ИГХ) маркеров важное место занимают рецепторы эстрогена- α (РЭ- α) и прогестерона (РП), белки-регуляторы клеточного цикла p53 и p16, маркеры пролиферативной активности (Ki-67) и апоптоза (каспаза 3), матриксная металлопротеаза 9 (ММП 9) и её тканевой ингибитор ТИМП-1 [5–10], которые позволяют судить о темпе пролиферации и апоптоза, чувствительности опухолевых клеток к регуляторным влияниям гормонов и способности рака к инвазии в стенку матки.

Однако данные о прогностическом значении повышенной ИГХ экспрессии этих маркеров в метастазировании инвазивной ЭАЭ пока изучаются и остаются противоречивыми [9,10].

Цель работы

Сравнить уровни экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, регуляторных протеинов p16 и p53, маркера клеточной пролиферации Ki-67 и апоптоза каспазы 3, матриксной металлопротеазы 9 и её тканевого ингибитора ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках нематастической инвазивной эндометриоидной аденокарциномы эндометрия и инвазивной эндометриоидной аденокарциномы с метастазами в лимфатические узлы.

Материалы и методы исследования

ИГХ и компьютерно-морфометрическими методами изучены инвазивная pT₁₋₄N₀M_xG₁₋₃ эндометриоидная аденокарцинома эндометрия (ЭАЭ) без метастазов у 56 женщин

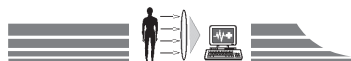
42–83 лет и инвазивная pT₁₋₄N₁₋₂M_xG₁₋₃ ЭАЭ с метастазами в лимфатические узлы у 30 больных 48–79 лет.

ИГХ исследование проводили в парафиновых срезах по стандартной методике [11] с использованием первичных антител *Rb a-Hu Estrogen Receptor Alpha, Clone SP1* («Thermo Scientific», США) (ER- α), *Rb a-Hu Progesterone Receptor, Clone SP2* («Thermo Scientific», США) (PR), *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1* («ДАКО», Дания), *Mo a-Hu Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP* («Thermo Scientific», США), *Mo a-Hu Anti-p16, Clone G175-405* («BioGenex», США), *Mo a-Hu p53 Protein, Clone DO-7* («ДАКО», Дания), *Rb a-Hu MMP-9, polyclonal* («Thermo Scientific», США), *Rb a-Hu MMP 9 (92kDa Collagenase IV), polyclonal* («Thermo Scientific», США), *Mo a-Hu TIMP-1 Ab-2, Clone 102D1*, а также системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином («ДАКО», США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам.

Уровень ядерной экспрессии РЭ- α и РП оценивали по шкале D. C. Allred [12] как сумму баллов количества иммунопозитивных (ИП) клеток и интенсивности окрашивания их ядер, выделяя негативную ИГХ реакцию (0–2 балла), низкий (3–4 балла), умеренный (5–6 баллов) и высокий (7–8 баллов) уровни экспрессии рецепторов гормонов.

Уровень пролиферации клеток ЭАЭ определяли по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах по B. Risberg et al. [13] и градуировали на низкий (1 балл), умеренный (2–3 балла) и высокий (4–5 баллов) уровень.

Низкий уровень экспрессии p53 регистрировали при наличии <10 % клеток с иммунопозитивными (ИП) ядрами, высокий уровень – при наличии 11–29 % клеток с ИП ядрами, свидетельством гиперэкспрессии p53 было наличие ≥ 30 % клеток с ИП ядрами [14].



Экспрессию p16, каспазы 3, ММП 9 и ТИМП-1 опухолевыми клетками оценивали методом фотоцифровой морфометрии [15] с использованием программы ImageJ [16].

Результаты исследования статистически обработали при помощи статистического пакета «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия №АХХR712D833214FAN5). Данные представляли в виде Me (Q₁, Q₃) – медиана уровня экспрессии (Me), нижний и верхний квартили (Q₁, Q₃). Анализ различий экспрессии прогностических ИГХ маркеров в ЭАЭ без метастазов и в ЭАЭ с метастазами проводили путём расчёта непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % (p<0,05).

Результаты и их обсуждение

В результате проведённого исследования установлено, что в опухолевых клетках инвазивной ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы уровень ИГХ экспрессии РЭ-α составляет 7,0 (7,0; 7,0) балла. Это статистически значимо выше определённого нами ранее уровня экспрессии РЭ-α в инвазивной ЭАЭ без метастазов, который составил 6,0 (5,0; 7,0) балла (p=0,01255) [17] (табл. 1). В клетках стромы неметастатической и метастатической ЭАЭ не выявлено статистически значимых отличий в уровнях экспрессии РЭ-α: в клетках стромы неметастатической ЭАЭ уровень экспрессии РЭ-α равен 5,0 (4,0; 6,0) балла, тогда

как в метастатической ЭАЭ соответствующий показатель составил 6,0 (3,0; 6,0) балла (p=0,55229) (табл. 1).

Известно, что успешность терапии аденокарциномы эндометрия связана с сохранностью ИГХ экспрессии опухолевыми клетками РЭ-α и РП. Показано, что эстрогены способны подавлять в аденокарциноме эндометрия эпителиально-мезенхимальную трансформацию через Wnt/β-катениновый сигнальный путь и тормозить развитие опухоли [18], с другой стороны, доказано, что низкие уровни РЭ в аденокарциноме коррелируют с низкой выживаемостью больных [7].

Нами выяснено, что уровни экспрессии РП как в опухолевых, так и в стромальных клетках инвазивной ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфоузлы снижены по сравнению с соответствующими уровнями экспрессии РП в ЭАЭ без метастазов. Медиана уровня экспрессии РП в опухолевых клетках неметастатической ЭАЭ составляет 7,0 (6,0; 8,0) балла, а в опухолевых клетках метастатической ЭАЭ – 5,0 (3,0; 6,0) балла (p=0,01741). В клетках опухолевой стромы неметастатической ЭАЭ медиана уровня экспрессии РП составляет 6,0 (4,0; 6,0) балла, а в стромальных клетках метастатической ЭАЭ данный показатель равен 3,0 (2,0; 4,0) балла (p=0,00061) (табл. 1). D. Bender, T. Buekers, K. K. Leslie [7] показали, что отсутствие рецепторов прогестерона в клетках ЭАЭ взаимосвязано с наличием метастазов опухоли в регионарные лимфатические узлы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика экспрессии прогностических иммуногистохимических маркеров в неметастатической и метастатической инвазивной эндометриальной аденокарциноме эндометрия тела матки

ИГХ маркер	Локализация экспрессии	Уровень экспрессии		p
		В эндометриальной аденокарциноме эндометрия без метастазов (n=56)	В эндометриальной аденокарциноме эндометрия с метастазами (n=30)	
		Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
РЭ-α	железы	6,0 (5,0; 7,0) балла	7,0 (7,0; 7,0) балла	0,01255*
	строма	5,0 (4,0; 6,0) балла	6,0 (3,0; 6,0) балла	0,55229
	железы/строма	1,17 (0,86; 1,60)	1,33 (1,17; 1,43)	0,08843
РП	железы	7,0 (6,0; 8,0) балла	5,0 (3,0; 6,0) балла	0,01741*
	строма	6,0 (4,0; 6,0) балла	3,0 (2,0; 4,0) балла	0,00061*
	железы/строма	1,33 (1,00; 1,50)	1,29 (1,00; 2,50)	0,31494
p53	железы	11,50 (4,00; 28,50) %	2,00 (1,00; 7,00) %	0,32064
p16	железы	57,08 (40,87; 72,45) УЕОП	45,80 (34,48; 61,98) УЕОП	0,34907
	строма	3,22 (2,12; 4,04) УЕОП	2,71 (2,07; 3,50) УЕОП	0,23335
Ki-67	железы	2,0 (2,0; 3,0) балла	3,0 (2,0; 3,0) балла	0,16518
	строма	1,0 (1,0; 1,0) балла	1,0 (1,0; 1,0) балла	0,57880
Каспаза 3	железы	48,54 (38,88; 57,26) УЕОП	60,18 (40,46; 73,83) УЕОП	0,61979
	строма	43,87 (30,36; 67,46) УЕОП	18,10 (11,44; 33,38) УЕОП	0,00014*
ММП 9	железы	136,40 (117,99; 139,76) УЕОП	95,94 (90,16; 126,59) УЕОП	0,02385*
	строма	49,95 (47,03; 53,96) УЕОП	28,56 (17,38; 34,42) УЕОП	0,00002*
ТИМП-1	железы	9,89 (8,12; 11,40) УЕОП	1,70 (1,17; 7,61) УЕОП	0,01044*
	строма	7,33 (2,68; 10,85) УЕОП	0,61 (0,39; 1,89) УЕОП	0,00013*

Примечание: * – p<0,05 – уровни экспрессии отличаются со статистической вероятностью 95 %.



Установлено, что уровни ИГХ экспрессии регуляторов клеточного цикла p53, p16 и пролиферации клеток Ki-67 как в опухолевых клетках, так и в клетках опухолевой стромы статистически значимо не отличаются в ЭАЭ без метастазов и в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы ($p > 0,05$) (табл. 1). Статистически значимо также не отличается ИГХ экспрессия каспазы 3 в опухолевых клетках: в ЭАЭ без метастазов уровень экспрессии каспазы 3 в опухолевых клетках равен 48,54 (38,88; 57,26) УЕОП, а в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы – 60,18 (40,46; 73,83) УЕОП ($p = 0,61979$). Z. L. Guo et al. [19] также не выявили связей между уровнем экспрессии каспазы 3 в ЭАЭ и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, но при этом они не проводили оценку экспрессии каспазы 3 отдельно в клетках опухоли и в клетках опухолевой стромы.

Нами установлено, что в клетках стромы нематастатической ЭАЭ уровень экспрессии каспазы 3 составляет 43,87 (30,36; 67,46) УЕОП, а в клетках стромы ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы он статистически значимо ниже и составляет 18,10 (11,44; 33,38) УЕОП ($p = 0,00014$). Подобное снижение уровня каспазы 3 в строме метастатической ЭАЭ может объясняться меньшей выраженностью в ней иммуноклеточного инфильтрата, так как основными каспаза 3 позитивными клетками стромы такой опухоли были лимфоциты.

Доказано, что в ЭАЭ с метастазами в регионарные лимфатические узлы уровни экспрессии ММП 9 и в опухолевых и в стромальных клетках статистически значимо более низкие, чем в нематастатической ЭАЭ. Уровень экспрессии ММП 9 в опухолевых клетках нематастатической ЭАЭ составляет 136,40 (117,99; 139,76) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 95,94 (90,16; 126,59) УЕОП ($p = 0,02385$). В клетках опухолевой стромы нематастатической ЭАЭ уровень экспрессии ММП 9 составляет 49,95 (47,03; 53,96) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 28,56 (17,38; 34,42) УЕОП, $p = 0,00002$ (табл. 1).

Установлено, что в метастатической ЭАЭ определяются статистически значимо более низкие уровни экспрессии ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках, чем в нематастатической ЭАЭ. Уровень экспрессии ТИМП-1 в опухолевых клетках нематастатической ЭАЭ составляет 9,89 (8,12; 11,40) УЕОП, а в опухолевых клетках метастатической

ЭАЭ – 1,70 (1,17; 7,61) УЕОП ($p = 0,01044$); уровень экспрессии ТИМП-1 в стромальных клетках нематастатической ЭАЭ равен 7,33 (2,68; 10,85) УЕОП, а в метастатической ЭАЭ – 0,61 (0,39; 1,89) УЕОП ($p = 0,00013$).

Таким образом, в метастатической ЭАЭ медиана уровня экспрессии ММП 9 ниже в 1,4 раза в опухолевых клетках и в 1,7 раза – в стромальных клетках (в сравнении с нематастатической ЭАЭ). В метастатической ЭАЭ определяется существенно более низкая медиана уровня экспрессии ТИМП-1 (в 5,8 раза ниже в опухолевых клетках и в 12,1 раза ниже в стромальных клетках) в сравнении с нематастатической ЭАЭ. Наиболее вероятно, что более выраженное снижение уровня экспрессии ТИМП-1 (в сравнении с уровнем экспрессии ММП 9) способствует опухолевой инвазии и метастазированию ЭАЭ. Fang Yu et al. [9] обнаружили связь между уровнем экспрессии ММП 9 в ткани ЭАЭ и высоким риском метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы. В то же время Jong-Ryeol Choi et al. [10] не выявили связи между уровнем экспрессии ММП 9, ТИМП-1 клетками ЭАЭ и наличием её метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Выводы

1. В опухолевых клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы имеет место статистически значимо более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов- α в сравнении с уровнем экспрессии этих рецепторов в клетках эндометриодной аденокарциномы без метастазов.

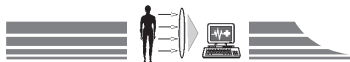
2. В стромальных клетках эндометриодной аденокарциномы эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо ниже уровень экспрессии каспазы 3 в сравнении с уровнем экспрессии этого апоптотического фермента в клетках стромы эндометриодной аденокарциномы эндометрия без метастазов.

3. В эндометриодной аденокарциноме эндометрия с метастазами в регионарные лимфатические узлы статистически значимо снижены уровни экспрессии рецепторов прогестерона, ММП 9 и ТИМП-1 в опухолевых и стромальных клетках в сравнении с уровнем экспрессии этих маркеров в соответствующих клетках нематастатической эндометриодной аденокарциномы эндометрия.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Stewart B.W. World cancer report 2014: IARC / B.W. Stewart, Ch.P. Wild. – Geneva : WHO Press., 2014. – 630 p.
2. Colombo N. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant et al. // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2016. – Vol. 26. – №1. – P. 1–30.
3. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial hyperplasia versus carcinoma / A.A. Zidan, A.A. Hassan, Sh. Abu Seadah et al. // Journal of American Science. – 2015. – Vol. 11(4). – P. 14–22.
4. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma / A.D. Stanescu, I. Nistor, A.G. Poteca, D. Ditescu, M. Comanescu // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2014. – Vol. 55(4). – P. 1339–1344.
5. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Zhao, C. Gong et al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 25. – №13. – P. 208.
6. The value of progesterone and estrogen receptors expression in tissue microarray method in prognosis of patients with endometrioid endometrial cancer / L. Gottwald, R. Kubiak, G. Pasz-Walczak et al. // Ginekologia Polska. – 2013. – Vol. 84. – №2. – P. 95–101.
7. Bender D. Hormone receptors and endometrial cancer / D. Bender, T. Buekers, K.K. Leslie // Proc Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 2(1). – P. 1–25.
8. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах (обзор литературы) / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10. – С. 420–427.



9. Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer / Yu Fang, Jiang Qingping, Zhou Ying et al. // *Journal: Disease Markers*. – 2012. – Vol. 32. – №5. – P. 321–327.
10. Expressions of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 as prognostic factors in endometrial cancer / Jong-Ryeol Choi, Tae-Hwa Lee, Young-Lim Oh et al. // *Korean Journal of Gynecological Oncology*. – 2008. – Vol. 19. – №1. – P. 57–67.
11. *Diagnostic Immunohistochemistry* / Ed. by D.J. Dabbs. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010. – 951 p.
12. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D.C. Allred, J.M. Harvey, M. Berardo, G.M. Clark // *Mod. Path.* – 1998. – Vol. 11. – P. 155–168.
13. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / B. Risberg, K. Karlsson, V. Abeler et al. // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2002. – Vol. 21(2). – P. 155–160.
14. Buchynska L. G. Expression of the cell cycle regulators p53, p21WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma / L.G. Buchynska, I.P. Nesina // *Experimental Oncology*. – 2006. – №28(2). – P. 152–155.
15. Патент України на корисну модель № 99314 Україна, МПК (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів / В.О. Туманський, А.В. Євсєєв, І.С. Коваленко, М.Д. Зубко; заявник та патенто-власник Запорізький держ. мед. ун-т. – №у 2014 14 103; заявл. 29.12.2014; опубл. 25.05.11 // *Бюлетень*. – №10.
16. Rasband W.S. National Institutes of Health [Электронный ресурс] / W.S. Rasband, J. Image. – Bethesda, Maryland. – Режим доступа: USA – <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2016.
17. Туманський В.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена-α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриальной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии / В.А. Туманский, А.В. Чепец // *Патология*. – 2016. – №1(36). – С. 22–28.
18. EFEMP1 is repressed by estrogen and inhibits the epithelial-mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling in endometrial carcinoma. / T. Yang, H. Zhang, H. Qiu et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7 – №18. – P. 25712–25.
19. Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma / Z. L. Guo, K. Chen, X.Q. Wang, W. Hu // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2011. – Vol. 40(6). – P. 387–391.
- receptors expression in tissue microarray method in prognosis of patients with endometrioid endometrial cancer. *Ginekologia Polska*, 84(2), 95–101.
7. Bender, D., Buekers, T., & Leslie, K.K. (2011). Hormone receptors and endometrial cancer. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*, 2(1), 1–25.
8. Makhina, E. V., Pichigina, A. K., Koldysheva, E. V., Molodykh, O. P., & Lushnikova, E. L. (2014). Diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost' ochenki proliferativnoj aktivnosti kletochnykh populjacij e'ndometriya pri giperplasticheskikh i neoplasticheskikh processakh (obzor literatury) [Diagnostic and prognostic value of assessment of endometrial cell proliferative activity in hyperplastic and neoplastic processes (Review)]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 10, 420–427. [in Russian].
9. Yu, Fang, Jiang, Qingping, Zhou, Ying, Yang, Zhen, Yu, Xiaoli, Wang, Hao, et al. (2012). Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer. *Journal: Disease Markers*, 32(5), 321–327. doi: 10.3233/DMA-2011-0886.
10. Jong-Ryeol, Choi, Tae-Hwa, Lee, Young-Lim, Oh, Chun-Jun, Lee, & Won-Gyu, Kim. (2008). Expressions of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 as prognostic factors in endometrial cancer. *Korean Journal of Gynecological Oncology*, 19(1), 57–67. <http://dx.doi.org/10.3802/kjgo.2008.19.1.57>.
11. Dabbs, D. J. (Ed.) (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
12. Allred, D. C., Harvey, J. M., Berardo, M., & Clark, G. M. (1998). Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern Pathology*, 11, 155–168.
13. Risberg, B., Karlsson, K., Abeler, V., Lagrelius, A., Davidson, B., & Karlsson, M. G. (2002). Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *International Journal of Gynecological Pathology*, 21(2), 155–160.
14. Buchynska, L. G., & Nesina, I. P. (2006). Expression of the cell cycle regulators p53, p21WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma. *Experimental Oncology*, 28(2), 152–155.
15. Tumanskiy, V. O., Yevsieiev, A. V., Kovalenko, I. S., & Zubko, M. D. (patentee) (2015) Patent Ukrainy na korysnu model №99314 Ukrainy, MPK (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Sposib fotosy-frovoi morfometrii imunohistokhimichnykh preparativ №u 2014 14 103 [Ukraine patent for utility model №99314 Ukraine, IPC (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Method of photo digital morphometrical study of immunohistochemical micropreparations]. *Biuletен*, 10. [in Ukrainian].
16. Rasband, W. S., & Image J, U. S. (1997–2016). National Institutes of Health. Bethesda, Maryland. – Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/>.
17. Tumanskiy, V. A., & Chepets, V. A. (2016). Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika e'kspresii receptorov e'strogena-α i progesterona, r16 i r53, Ki-67 i kaspazy 3 v invazivnoj e'ndometrioidnoj adenokarcinome tela матки i v proliferativnom e'ndometrii [Comparison of immunohistochemical characteristics of expression estrogen receptors-alpha, progesterone receptors, p16, p53, Ki-67 and caspase 3 in invasive endometrial adenocarcinoma and normal proliferative endometrium]. *Pathologia*, 1(36), 22–28. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165.
18. Yang, T., Zhang, H., Qiu, H., Li, B., Wang, J., Du, G., et al. (2016). EFEMP1 is repressed by estrogen and inhibits the epithelial-mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling in endometrial carcinoma. *Oncotarget*, 7(18), 25712–25. doi: 10.18632/oncotarget.8263.
19. Guo, Z. L., Guo, Z. L., Chen, K., Wang, X. Q., & Hu, W. (2011). Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 40(6), 387–391.

Сведения об авторе:

Чепец А. В., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.



Відомості про автора:

Чепець О. В., аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна,
E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.

Information about author:

Chepets A. V., PhD-aspirant, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,
E-mail: aleksandr.chepets@gmail.com.

Поступила в редакцію 10.10.2016 г.