

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САВЧЕНКО ПОЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 616-006-031-07-071.7-037:57.088.7

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСІВ І
ПУХЛИН ЕДОМЕТРІЯ

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність – 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Поліна САВЧЕНКО

Науковий керівник – Шпонька Ігор Станіславович, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Савченко П.В. *Морфологічна діагностика передпухлинних процесів і пухлин ендометрія*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2026.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню морфологічної діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія шляхом комплексного гістологічного та імуногістохімічного дослідження із застосуванням сучасних молекулярно-асоційованих маркерів.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Актуальність роботи зумовлена постійним зростанням захворюваності на рак ендометрія у світі та в Україні, складністю диференційної діагностики між атиповою гіперплазією ендометрія та високодиференційованою ендометріюїдною аденокарциномою, а також необхідністю впровадження сучасних підходів до молекулярної стратифікації пухлин відповідно до класифікації ВООЗ 2020 року та рекомендацій TCGA.

Метою дослідження було оптимізувати алгоритми морфологічної верифікації передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія на підставі комплексного аналізу гістологічних особливостей та імуногістохімічного профілю.

Матеріалом дослідження стали 199 випадків патології ендометрія, серед яких 30 випадків неатипової гіперплазії ендометрія (контрольна група), 42 випадки атипової гіперплазії ендометрія та 127 випадків ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія. Серед карцином виділено 47 випадків grade 1, 41 випадок grade 2 та 39 випадків grade 3. Усі випадки підлягали гістологічному та імуногістохімічному дослідженню.

Імуногістохімічне дослідження включало визначення експресії рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PGR), індексу проліферації Ki-67, маркерів PTEN, PAX-2, PAX-8, p16, p63, p53, а також білків системи репарації неспарених нуклеотидів MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2. Оцінка результатів проводилась із застосуванням напівкількісних та кількісних статистичних методів.

Вік пацієток в цілому припадав на пременопаузальний та менопаузальний період життя жінки. Для контрольної групи: неатипової гіперплазії ендометрія та І групи порівняння: атипової гіперплазії ендометрія вік жінок припадав на початок 5-ї декади, а для II групи порівняння: ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія характерної були кінець 5-ї декади та початок і середина 6-ї декади життя пацієток.

Збереження високого рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів було характерно для атипової гіперплазії ендометрія з і значною втратою естрогенових рецепторів у ендометріюїдних аденокарцином grade 1 та grade 2 аж до повної відсутності їх у групі grade 3. У експресії прогестеронових рецепторів відмічалась лише незначна втрата рецепторів.

Достовірну статистичну значущість мало підвищення рівня індексу проліферації Ki-67 від атипової гіперплазії до ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія grade 3, що дає підтвердження його ролі у біологічній активності пухлини.

Доведено, що повна втрата експресії PTEN та часткове зменшення експресії PAX-2 є характеристикою вже ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія у порівнянні з позитивною експресією PTEN та PAX-2 у атиповій гіперплазії ендометрія, що свідчить про раннього характеристику канцерогенезу. Експресія маркерів не мала зв'язку з віком пацієток. Тож дані маркери згідно з отриманими результатами несуть діагностичний характер. PAX-8 експресувався у всіх випадках незалежно від потенціалу злоякісності процесу та ступеня диференціювання пухлини, тож представляє собою маркер диференційної діагностики пухлин ендометріального походження від пухлин інших локалізацій.

Встановлено, що для ендометріюїдних аденокарцином ендометрія більш характерна експресія p16 у порівнянні з відсотковим співвідношенням кількості випадків атипової гіперплазії ендометрія без взаємозв'язку з віком пацієнток. Експресія p63 була виявлена лише у ділянках морульної метаплазії, частіше була характерна для p53 дикого типу з відсутністю будь-якої кореляції з віком пацієнток. Атипова гіперплазія ендометрія характеризувалася відсутністю експресії p16 та p63, тож, доведено діагностична значущість роль цих маркерів.

При аналізі експресії p53 було виявлено перевадання p53-дикого типу над p53-мутованим з тенденцією до зменшення першого у ендометріюїдних аденокарциномах grade 2 та grade 3. Така зустрічаємість p53-мутаованого варіанту підтверджує збільшення агресивності пухлини. Не виявлено статистично значущий взаємозв'язок з віком пацієнток, але характерна тенденція найбільшої кількості випадків віком, що припадає на 6-ту декаду.

Всі випадки контрольної групи: неатипової гіперплазії ендометрія та I групи порівняння: атипової гіперплазії ендометрія характеризувалися збереження експресії білків системи репарації неспарених нуклеотидів (MMR-система): MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2. Поступова втрата одного або двох маркерів була характерна для ендометріюїдних аденокарцином. Відмічалось кількісне подіба експресія випадків і формування груп MSH2/MSH6 та MLH1/PMS2. Це свідчить про участь механізмів мікросателітної нестабільності у прогресуванні трансформації злоякісного процесу та підтверджує доцільність використання MMR-панелі для формування молекулярного портету пухли для індивідуального підходу лікування пацієнтки.

На підставі отриманих результатів сформовано імуногістохімічні фенотипи з комбінації досліджуваних маркерів для атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином grade 1, grade 2 та grade 3. Тож дана панель розкриває гормональну характеристику процесу, проліферативну активість, використання органоспецифічних таркерів, визначення p53 та MMR-системи, що

необхідно для підбору лікування пацієнток відповідно новітньої класифікації Woos 2020.

Наукова новизна роботи полягає у комплексному дослідженні взаємозв'язків між гормональним статусом, проліферативною активністю, експресією органоспецифічних маркерів, білка-супресора пухлинного росту та визначенні MMR-статуса у передпухлинних процесах і ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія. Уперше для досліджуваної вибірки сформовано характерні імуногістохімічні фенотипи, що дозволяють підвищити точність морфологічної діагностики та визначено відсутність достовірно значущого взаємозв'язку між віком пацієнток та патологічним процесом.

Практичне значення роботи полягає у можливості впровадження запропонованих діагностичних алгоритмів у практику патологоанатомічних та онкогінекологічних закладів для підвищення точності діагностики, прогнозування перебігу захворювання та вибору персоналізованої тактики лікування пацієнток.

Ключові слова: ендометрій, атипова гіперплазія ендометрія, ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія, імуногістохімія, ER, PGR, Ki-67, PTEN, PAX-2, PAX-8, p53, p16, p63, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, MMR-статус, морфологічна діагностика.

ANNOTATION

Savchenko P.V. *Morphological Diagnosis of Precancerous Processes and Endometrial Tumors*. – Qualification scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Specialty 222 “Medicine”, Field of Knowledge 22 “Health Care”. Dnipro State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, 2026.

The dissertation is devoted to improving the morphological diagnostics of precancerous processes and endometrioid adenocarcinomas of the endometrium by means of a comprehensive histological and immunohistochemical study using modern molecular-associated markers.

The dissertation was carried out at the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology of Dnipro State Medical University.

The relevance of the work is due to the constant increase in the incidence of endometrial cancer in the world and in Ukraine, the complexity of differential diagnosis between atypical endometrial hyperplasia and highly differentiated endometrioid adenocarcinoma, as well as the need to implement modern approaches to molecular stratification of tumors in accordance with the 2020 WHO classification and TCGA recommendations.

The aim of the study was to optimize the algorithms for morphological verification of precancerous processes and endometrioid adenocarcinomas of the endometrium based on a comprehensive analysis of histological features and immunohistochemical profile.

The study material was 199 cases of endometrial pathology, including 30 cases of atypical endometrial hyperplasia (control group), 42 cases of atypical endometrial hyperplasia and 127 cases of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. Among the carcinomas, 47 cases of grade 1, 41 cases of grade 2 and 39 cases of grade 3 were identified. All cases were subjected to histological and immunohistochemical examination.

Immunohistochemical examination included determination of the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PGR), the Ki-67 proliferation index,

markers PTEN, PAX-2, PAX-8, p16, p63, p53, as well as proteins of the unpaired nucleotide repair system MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2. The results were evaluated using semiquantitative and quantitative statistical methods.

The age of the patients generally fell into the premenopausal and menopausal period of a woman's life. For the control group: atypical endometrial hyperplasia and the comparison group I: atypical endometrial hyperplasia, the age of the women was at the beginning of the 5th decade, and for the comparison group II: endometrioid endometrial adenocarcinoma, the end of the 5th decade and the beginning and middle of the 6th decade of the patients' life were characteristic.

The preservation of a high level of expression of estrogen and progesterone receptors was characteristic of atypical endometrial hyperplasia with a significant loss of estrogen receptors in endometrioid adenocarcinomas of grade 1 and grade 2 up to their complete absence in the grade 3 group. Only a slight loss of receptors was noted in the expression of progesterone receptors.

The increase in the level of the Ki-67 proliferation index from atypical hyperplasia to endometrioid adenocarcinoma of the endometrium of grade 3 had a reliable statistical significance, which confirms its role in the biological activity of the tumor.

It has been proven that the complete loss of PTEN expression and a partial decrease in PAX-2 expression are already characteristic of endometrioid endometrial adenocarcinoma in comparison with the positive expression of PTEN and PAX-2 in atypical endometrial hyperplasia, which indicates an early characteristic of carcinogenesis. The expression of markers was not related to the age of the patients. Therefore, these markers, according to the results obtained, are diagnostic in nature. PAX-8 was expressed in all cases regardless of the malignant potential of the process and the degree of tumor differentiation, so it is a marker for differential diagnosis of tumors of endometrial origin from tumors of other localizations. It has been established that for endometrioid endometrial adenocarcinomas, p16 expression is more characteristic in comparison with the percentage of cases of atypical endometrial hyperplasia without a relationship with the age of the patients. p63 expression was detected only in the area of

morular metaplasia, more often it was characteristic of wild-type p53 with the absence of any correlation with the age of the patients. Atypical endometrial hyperplasia was characterized by the absence of p16 and p63 expression, therefore, the diagnostic significance of the role of these markers was proven.

When analyzing the expression of p53, a predominance of wild-type p53 over mutated p53 was revealed with a tendency to decrease the former in grade 2 and grade 3 endometrioid adenocarcinomas. Such occurrence of the p53-mutated variant confirms the increase in tumor aggressiveness. No statistically significant relationship with the age of the patients was found, but a characteristic trend of the largest number of cases with age falling on the 6th decade.

All cases of the control group: non-atypical endometrial hyperplasia and the comparison group: atypical endometrial hyperplasia were characterized by the preservation of the expression of the proteins of the mismatch repair system (MMR system): MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2. The gradual loss of one or two markers was characteristic of endometrioid adenocarcinomas.

Keywords: *endometrium, atypical endometrial hyperplasia, endometrioid endometrial adenocarcinoma, immunohistochemistry, ER, PGR, Ki-67, PTEN, PAX-2, PAX-8, p53, p16, p63, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, MMR status, morphological diagnosis.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савченко П.В., Шпонька І.С., Гриценко П.О., Савченко О.А. Проліферативна активність та гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріюїдної аденокарциноми ендометрію. *Pathologia*. 2024;21(1):51-6. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/299170>. *(Дисертанткою самостійно проведено пошук матеріалу, проведення статистичного аналізу, підготовка статті до друку)*.
2. Савченко, П., Шпонька, І. та Гриценко, П. (2024). Імуногістохімічний профіль ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня морфологічного атипізму. *Морфологія / Morphologia / Morfologiâ*, 18 (3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116> *(Дисертанткою самостійно проведено пошук літературних джерел та їх аналіз, проведено пошук матеріалу підготовка статті до друку)*.
3. Савченко П.В. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 при гіперпластичних процесах ендометрію та ендометріюїдних аденокарциномах тіла матки. *Pathologia*. 30 квітня 2026 р.;23(1):29-35. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/356262> *(Дисертанткою самостійно проведено імуногістохімічний та статистичний аналіз, підготовку статті до друку)*.
4. Савченко П. (2026). Особливості експресії маркерів MMR (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія. *Морфологія / Morphologia / Morfologiâ*, 20 (1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47> *(Дисертанткою самостійно проведено ІГХ та статистичний аналіз, підготовку статті до друку)*.
5. Савченко П.В., Савченко О.А. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 у злоякісних новоутвореннях ендометрія. *Новини і перспективи медичної науки: матеріали XXVI наукової конференції студентів та молодих учених (м. Дніпро, квітень 2026 р.)*. Дніпро, 2026. С. 43-44. Дисертанту належить відбір

матеріалу, аналіз та зіставлення клініко-морфологічних та гістологічних даних, проведення імуногістохімічних досліджень, статистична обробка даних, написання тез та підготовка доповіді.

6. Савченко П.В., Савченко О.А. Аспекти морфологічної діагностики злоякісних новоутворень. *Теорія та практика сучасної морфології*: матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.). Дніпро, 2023. С. 98. *Дисертанту належить відбір матеріалу, аналіз та зіставлення клініко-морфологічних та гістологічних даних, проведення імуногістохімічних досліджень, статистична обробка даних, написання тез.*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1	
ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ТА НЕОПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: КЛАСИФІКАЦІЯ, ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ (огляд літератури)	
	23
1.1 Термінологія та сучасна класифікація предпухлинних процесів та епітеліальних пухлин ендометрія	24
1.2 Морфологічні особливості предпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія	29
1.3 Використання маркерів для ІГХ діагностики предпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія	30
1.4 Імуноморфологічні та молекулярні характеристики предпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія	36
1.5 Принципи лікування передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія	39
1.6. Прогностичне значення імуногістохімічних та молекулярних маркерів при передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія	43
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Матеріал дослідження	47
2.2 Методи дослідження	48
2.2.1. Клінічні методи дослідження	49
2.2.2 Гістологічний метод дослідження	49
2.2.3 Імуногістохімічний метод дослідження	50
2.2.4 Статистичні методи дослідження	53

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЗА ІНДЕСОМ Ki-67 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ

АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІА 56

3.1 Діагностичне значення характеру експресії ER у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 57

3.2 Діагностичне значення характеру експресії PGR у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 58

3.3 Діагностичне значення характеру експресії індексу проліферації Ki-67 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 59

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ЕКСПРЕСІЯ PTEN, PAX-2 ТА PAX-8 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ

АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІА 63

4.1 Діагностичне значення характеру експресії PTEN у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 63

4.2 Діагностичне значення характеру експресії PAX-2 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 65

4.3 Діагностичне значення характеру експресії PAX-8 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 69

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ЕКСПРЕСІЯ p16, p63 ТА p53 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ

АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІА 73

5.1 Діагностичне значення характеру експресії p16 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 73

5.2 Діагностичне значення характеру експресії p63 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія 78

5.3 Діагностичне значення характеру експресії p53 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія	83
5.4 Порівняльний аналіз характеру експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, індексу проліферації Ki-67 у p53-дикий тип та p53-мутованих випадках ендометріальних аденокарцином ендометрія	86
5.5. Аналіз дослідження MMR-статусу (експресія MSH2, MSH6, MLH1 ТА RMS2) у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія	88
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	99
ВИСНОВКИ	108
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	113
ДОДАТКИ	126

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
Г-е	– гематоксилін та еозин
АЕ	– аденокарцинома ендометрія
НаГЕ	– неатипова гіперплазія ендометрія
АГЕ	– атипова гіперплазія ендометрія
ЕА	– ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія
ДАБ	– діамінобензидин
ІГХ (ІНС)	– імуногістохімія/імуногістохімічний (immunohistochemistry)
ІП (PI)	– індекс проліферації (proliferationindex)
ІФ	– інмунофенотип
ER	– рецептори естрогену
PGR	– рецептори прогестерону
MMR (<i>Mismatch Repair</i>)	– система репарації неспарених нуклеотидів ДНК.
MLH1 (<i>MutL Homolog 1</i>)	– білок системи репарації неспарених нуклеотидів ДНК1.
MSH2 (<i>MutS Homolog 2</i>)	– білок системи репарації неспарених нуклеотидів ДНК 2.
MSH6 (<i>MutS Homolog 6</i>)	– білок системи репарації неспарених нуклеотидів ДНК 6.
PAX-2 (<i>Paired Box Gene 2</i>)	– транскрипційний фактор родини PAX, парний бокс-ген 2.
PAX-8 (<i>Paired Box Gene 8</i>)	– транскрипційний фактор родини PAX,

парний бокс-ген 8.

PMS2 (*Postmeiotic Segregation Increased 2*) – білок системи репарації

неспарених нуклеотидів ДНК 2.

PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*) – ген-супресор пухлин, що кодує ліпідну та білкову фосфатазу.

p16 (*Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A, CDKN2A*) – інгібітор циклінзалежних кіназ 2A, регулятор клітинного циклу.

p53 (*Tumor Protein p53, TP53*) – білок-супресор пухлин, продукт гена TP53.

p63 (*Tumor Protein p63, TP63*) – транскрипційний фактор родини p53, маркер плоскоклітинної та базальної диференціації.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак тіла матки потрапляє у трійку по захворюваності на онкологічний процес та смертності від нього. За даними канцер-реєстру 2020 року – посідає 2 місце і зберігає свої топові позиції до 2024 року. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, протягом останніх десятиліть спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на рак тіла матки, що пов'язано зі збільшенням поширеності ожиріння, метаболічного синдрому, ендокринних порушень, підвищенням середньої тривалості життя жінок та покращенням діагностичних можливостей сучасної медицини.

Більшість випадків раку ендометрія представлені ендометріоїдними аденокарциномами, які формуються на тлі послідовних морфологічних змін ендометрія від гіперпластичних процесів до атипової гіперплазії (ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії) та інвазивної карциноми. Саме тому своєчасне виявлення та правильна морфологічна інтерпретація передпухлинних змін мають вирішальне значення для профілактики злоякісної трансформації та покращення прогнозу захворювання.

Незважаючи на удосконалення гістологічних критеріїв діагностики, диференційна верифікація атипової гіперплазії ендометрія та високодиференційованої ендометріоїдної аденокарциноми залишається складною діагностичною проблемою. Подібність морфологічних змін, обмежений об'єм біопсійного матеріалу та суб'єктивність оцінки окремих гістологічних критеріїв можуть призводити до міжспостерігачевих розбіжностей та впливати на вибір лікувальної тактики.

Сучасний розвиток патологічної анатомії характеризується переходом від виключно морфологічної оцінки до інтегрованого морфолого-молекулярного підходу. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, 2020) та рекомендацій The Cancer Genome Atlas (TCGA), важливе

значення для діагностики, прогнозування перебігу захворювання та вибору терапевтичної тактики мають молекулярні та імуногістохімічні характеристики пухлин ендометрія.

Особливий інтерес становить дослідження експресії рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PGR), індексу проліферації Ki-67, органоспецифічних маркерів PTEN, PAX-2 і PAX-8, маркерів клітинного циклу та пухлинної трансформації p16, p63 і p53, а також білків системи репарації неспарених нуклеотидів (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2). Комплексна оцінка зазначених маркерів дозволяє не лише підвищити точність морфологічної діагностики, але й визначити біологічні особливості пухлини, оцінити ризик прогресування захворювання та здійснити молекулярну стратифікацію пацієнток.

Водночас дані щодо взаємозв'язку між експресією окремих імуногістохімічних маркерів, ступенем диференціювання ендометріюїдних аденокарцином та етапами ендометріального канцерогенезу залишаються неоднозначними та потребують подальшого вивчення. Недостатньо розробленими залишаються й комплексні діагностичні алгоритми, які б поєднували морфологічні та імуногістохімічні критерії для практичного використання у патологоанатомічній практиці.

Таким чином, актуальність даного дослідження обумовлена необхідністю удосконалення морфологічної діагностики передпухлинних процесів та пухлин ендометрія на основі комплексного вивчення їх гістологічних та імуногістохімічних особливостей, що сприятиме підвищенню точності діагностики, покращенню прогнозування перебігу захворювання та оптимізації персоналізованих підходів до лікування пацієнток.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини та кафедри акушерства та гінекології ДДМУ ««Визначення молекулярно-генетичних особливостей передпухлинних станів шийки матки та ендометрія, розробка нових підходів до оцінки ризику їх прогресування та

профілактики раку жіночих статевих органів»», (№ держреєстрації 2301020терміни виконання 01.01.2022 – 31.12.2024 рр.), в якій дисертантка була співвиконавцем.

Мета дослідження. Оптимізувати алгоритми диференційної верифікації предпухлинних процесів та епітеліальних пухлинах ендометрія на основі комплексного імуноморфологічного аналізу.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання**:

1) Дослідити рівень експресії рецепторів гормонів естрогену (ER) і прогестерону (PGR), визначити їх зв'язок з віком пацієнток та індексом проліферації за Ki-67 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних карциномах ендометрія.

2) Оцінити експресію діагностичних маркерів PTEN, PAX2 та PAX8, визначити їх зв'язок з віком пацієнток та індексом проліферації за Ki-67 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних карциномах ендометрія.

3) Дослідити експресію онкосупресорів p16, p63, p53, визначити їх зв'язок з віком пацієнток та індексом проліферації за Ki-67 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних карциномах ендометрія.

4) Вивчити особливості експресії маркерів системи репарації неспарених основ ДНК (MMR-статусу) та визначити їх значення для верифікації молекулярних особливостей епітеліальних пухлин ендометрія.

5) Провести комплексний аналіз імуногістохімічного профілю епітеліальних пухлин ендометрія з метою удосконалення морфологічної діагностики та виділення груп ризику.

Об'єктом дослідження є предпухлинні процеси та первинні епітеліальні пухлини ендометрія різного ступеня злоякісності.

Предметом дослідження є діагностичне значення гістологічних компонентів та особливостей імуногістохімічного профілю епітеліальних і гранульозоклітинних пухлин яєчників.

Методи дослідження: клінічний, гістологічний, імуногістохімічний (ІГХ) аналіз та статистичний методи – для обчислення отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше на підставі комплексного морфологічного та імуногістохімічного дослідження встановлено особливості експресії маркерів гормонального статусу, проліферативної активності, пухлинної трансформації та системи репарації неспарених нуклеотидів при атиповій гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія різного ступеня диференціювання.

Вперше для досліджуваної вибірки проведено комплексний аналіз експресії ER, PGR, Ki-67, PTEN, PAX-2, PAX-8, p16, p63, p53, MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія з урахуванням ступеня диференціювання пухлин.

Встановлено закономірності змін гормонального профілю ендометрія на етапах канцерогенезу, що характеризуються збереженням високої експресії ER та PGR при атиповій гіперплазії ендометрія та поступовим зниженням рівня експресії гормональних рецепторів при розвитку ендометріюїдної аденокарциноми.

Доведено, що індекс проліферації Ki-67 достовірно зростає зі збільшенням ступеня злоякісності ендометріюїдних аденокарцином, що підтверджує його значення як об'єктивного показника біологічної агресивності пухлинного процесу.

Вперше встановлено статистично значущу втрату експресії PTEN та PAX-2 у напрямку від неатипової гіперплазії через атипову гіперплазію до ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія, що свідчить про їх важливу роль у ранніх етапах ендометріального канцерогенезу та підтверджує доцільність використання зазначених маркерів для диференційної діагностики передпухлинних і пухлинних процесів.

Показано, що експресія PAX-8 залишається стабільною незалежно від характеру патологічного процесу та ступеня диференціювання пухлини, що підтверджує її значення як маркера мюлерового походження новоутворень ендометрія.

Отримано нові дані щодо особливостей експресії p16, p63 та p53 у передпухлинних процесах і ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія.

Встановлено, що частота виявлення мутованого типу експресії p53 зростає у злоякісних новоутвореннях, тоді як експресія p63 асоціюється переважно з пухлинами, що мають ознаки плоскоклітинної диференціації та характеризуються p53 дикого типу.

Уточнено роль білків системи репарації неспарених нуклеотидів MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 у розвитку ендометріюїдних аденокарцином ендометрія. Встановлено, що дефіцит MMR-системи є характерним для частини злоякісних пухлин та відображає участь механізмів геномної нестабільності у прогресуванні пухлинного процесу.

На підставі отриманих результатів уперше сформовано характерні імуногістохімічні фенотипи атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня диференціювання, що дозволяють підвищити точність морфологічної діагностики та покращити стратифікацію пацієнток за ризиком прогресування захворювання.

Набули подальшого розвитку наукові уявлення про взаємозв'язок між морфологічними особливостями ендометріальних новоутворень, їх гормональним статусом, проліферативною активністю та молекулярними характеристиками, що створює підґрунтя для удосконалення сучасних алгоритмів морфологічної та молекулярної діагностики патології ендометрія.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної діяльності лікарів-патологоанатомів, гінекологів, онкологів та онкогінекологів визначений комплекс гістологічних та ІГХ характеристик атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія

Результати дисертаційного дослідження використовують у практичній діяльності відділення онкопатології КНТ «Дніпропетровське обласне патолого-анатомічне бюро» (м. Дніпро), у патологоанатомічних відділеннях КНТ «Міська клінічна лікарня №4 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро), КНТ «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро» (м. Вінниця), патологоанатомічного відділення Кіровоградської обласної лікарні (м. Кропивницький).

Нові матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії ДВНЗ «Івано-Франківського національного медичного університету», на кафедрах патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Дніпровський державний медичний університет, Полтавський державний медичний університет

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням авторки з розробкою та втіленням оригінальних ідей та задумів. За допомогою наукового керівника складено програму дослідження та визначено основні етапи роботи. Авторкою особисто проведено огляд літературних джерел, аналіз операційного матеріалу, виконані гістологічні й імуногістохімічні дослідження, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів, сформульовані висновки й рекомендації, підібрано й оформлено ілюстративний матеріал, написані всі розділи дисертації. Результати роботи відображені в публікаціях, представлені на наукових конференціях і конгресах. У роботах, виконаних у співавторстві, ідеї та основні положення належать дисертантці. Авторкою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Співавторами здійснювались консультації стосовно проведення ІГХ досліджень, аналізу отриманих результатів та їх статистичної обробки.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації та її фрагменти були представлені та обговорені на щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2025 р.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Із них 4 статті, виданих у наукових фахових журналах (у тому числі дві – одноосібно), 2 тез матеріалів наукових конференцій та конгресів та 1 усна доповідь.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 138 сторінках, включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні

рекомендації, список літератури та додатки. Роботу ілюстровано 2 таблицями та 46 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 149 найменування (9– кирилицею, 138 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ТА НЕОПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: КЛАСИФІКАЦІЯ, ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Після реформування медичної системи об'єм досліджень залежить від сімейного лікаря. Збільшилась і кількість гінекологічних кабінетів, але вони приватні, а отже витрати пацієнток йдуть не тільки на обстеження, а й на оплату прийому. У зв'язку з війною кількість необстежених жінок збільшилась. Частина виїхала з України і не проходить регулярні гінекологічні обстеження. А частина, яка проходить закордоном обстеження і знову повертається на Батьківщину – не має з собою історії хвороби. Тому на прийому у гінеколога відсутня повна картина захворювання жінки у динаміці. Та часто така картина відсутня і через обстеження у різних лікарів, через відсутність єдиної уніфікованої загальнодоступної для всіх лікарів системи для зберігання даних про кожного пацієнта.

При отриманні діагнозу «рак тіла матки» з жінкою працює команда лікарів: гінеколог, онколог, патоморфолог. Перед патоморфологом постає складна задача віддеференціювати неатиповий процес від атипового, так як матеріалу може бути недостатньо та потрібно враховувати гормональний статус жінки. Патогноманічних клінічних симптомів рак ендометрія немає. Від гінеколога жінка отримує діагноз «аномальна маткова кровотеча», де патоморфологу потрібно верифікувати чи це гіперпластичний процес чи вже злоякісний [18,24,29].

Захворюваність на рак тіла за даними канцер-реєстру у 2020 році посідає 2-ге місце серед злоякісних процесів і у відсотковому співвідношенні досягає 10%. Це переважно жінки репродуктивного, пременопаузально і частково менопаузального віку. Показники смертності від данної патології також займають 2-ге місце. До 2024-року захворюваність та смертність продовжує очолювати

першу трійку списку. Через такий ріст захворюваності на рак ендометрія у жінок репродуктивного віку потрібно покращувати діагностичні критерії атипової гіперплазії ендометрія\інтраепітеліальної неоплазії ендометрія як при забарвленні гематоксиліном-еозином, так і сформувати прогностично-діагностичну панель з імуногістохімічних маркерів, яка є передпухлинним процесом [98].

Аденокарциноми ендометрія поділяються на ендометріюїдні, серозні, світлоклітинні, змішані, карциносаркоми та недиференційовані\диференційовані. Найбільший відсоток (до 90 %) складають ендометріюїдні аденокарциноми (ЕА) ендометрія. Причиною розвитку можуть стати: синдром полікістозних яєчників, ановуляторні цикли у період пременопаузи, екзогенний естроген (системна терапія для полегшення симптомів менопаузи) у період менопаузи. У будь-якому віці фактором, що підвищує ризик захворюваності є ожиріння (жирова тканина виробляє ароматазу - фермент, що перетворює циркулюючі андрогени на естрогени) → периферичний гіперестринізм. До гіперестринізму приводить також патологія яєчників: стромальна гіперплазія та гіпертекоз. І варто пам'ятати про спадковий неполіпозний рак товстої кишки / синдром Лінча, в патогенезі якого відбувається дефект білків репарації неспарених нуклеотидів [56, 60. 74, 88].

За ступенем диференціювання виділяють високо-, помірно та низько диференційовані ЕА ендометрія., де високо диференційованому ступеню відповідає grade 1, помірно - grade 2 та низько - grade 3.

1.1 Термінологія та сучасна класифікаціяпредпухлинних процесів та епітеліальних пухлин ендометрія

Ендометрій є внутрішньою слизовою оболонкою матки, що представляє собою гормонозалежну тканину, яка піддіється змінам під час місячного циклу жінки та впродовж життя. Тож в ньому підвищений ризик порушення механізмів проліферації та диференціації клітин, порушення апоптозу підвищують ризик розвитку гіперпластичних процесів, а саме неатипової та атипової гіперплазії

ендометрія. Неатипова гіперплазія ендометрія є предраком. Тож потрібно пам'ятати про можливість трансформації атипового процесу в неопластичний. Карцинома ендометрія продовжує займати провідні позиції за поширеністю серед показників захворюваності та смертності в економічно розвинених країнах [12,20,23].

За останні десятиліття відбулися суттєві зміни до класифікації передпухлинних процесів та карцином ендометрія з розширенням морфологічних характеристик імуногістохімічними даними та дослідженням та молекулярно-генетичного профілю. Це дозволило підвищити точність діагностичних критеріїв та прогнозування перебігу хвороби. Молекулярно-генетичні характеристики дозволили підвищити можливість індивідуального підходу до лікування окремо взятої пацієнтки [44].

Передпухлинні процеси ендометрія

Згідно з сучасної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2020) до передпухлинних процесів ендометрія відноситься неатипова гіперплазія ендометрія (НаГЕ) / ендометріодна інтраепітеліальна неоплазія (ЕІН). На практиці частіше використовується термін «неатипова гіперплазія ендометрія» [83].

Так відповідно до класифікації ВООЗ 1994 гіперпластичний процес ендометрія розділявся на

- просту гіперплазію без атипії;
- складну гіперплазію без атипії;
- просту атипову гіперплазію;
- складну атипову гіперплазію.

Дана класифікація не мала достатньої прогностичної цінності, що надало підстави для перегляду та формування підгруп: неатипова та атипова гіперплазія ендометрія. Тож сучасна класифікація спростувала 4-х кластерний розподіл до 2-х кластерного [33,66.71]:

Гіперплазія ендометрія без атипії.

Атипова гіперплазія ендометрія / ендометріоїдна інтраепітеліальна неоплазія (EIN).

Гіперплазія без атипії характеризується відносно низьким ризиком злоякісної трансформації, який становить менш ніж 5 %. Натомість EIN розглядається як справжній передраковий процес, а ризик розвитку або одночасного існування ендометріоїдної карциноми може досягати 30–50 %.

Класифікація епітеліальних пухлин ендометрія

Епітеліальні пухлини ендометрія становлять найбільшу групу злоякісних новоутворень тіла матки. Згідно з класифікацією ВООЗ (2020), до них належать:

- ендометріоїдна карцинома;
- серозна карцинома;
- світлоклітинна карцинома;
- муциозна карцинома;
- змішані епітеліальні карциноми;
- недиференційована карцинома;
- дедиференційована карцинома;
- нейроендокринні пухлини.

Найчастішим гістологічним типом є ендометріоїдна аденокарцинома, яка становить близько 80–90 % усіх випадків раку ендометрія. Саме цей варіант найчастіше асоціюється з гіперестрогенією та розвитком на тлі передпухлинних змін ендометрія [1.8,140].

Гістологічне градювання ендометріоїдної аденокарциноми

Для ендометріоїдних карцином застосовується система гістологічного градювання FIGO, яка ґрунтується на ступені залозистої диференціації пухлини.

Виділяють три ступені диференціювання:

Grade 1 (високодиференційована аденокарцинома) – частка солідного компонента менше 5 %.

Grade 2 (помірно диференційована аденокарцинома) – солідний компонент становить від 6 до 50 %.

Grade 3 (низькодиференційована аденокарцинома) – солідний компонент перевищує 50 %.

Зі збільшенням ступеня злоякісності відзначається підвищення проліферативної активності пухлини, зростання частоти молекулярних порушень та погіршення прогнозу.

Молекулярна класифікація ендометріального раку

У 2020 році вийшла нова класифікація пухлин жіночої статеві системи, які враховувала молекулярні особливості аденокарцином ендометрія. Класифікація АЕ ендометрія вибудовувалась на генетичних особливостях пухлин. Було виділено 4 групи: 1-ша група - POLE-мутована, що має найкращий прогноз для пацієнток, 2-га - MMR-дефіцитний (dMMR - mismatch repair deficiency), 3-тя - p53-аномальний, або ж мутований варіант (з найгіршим прогнозом та найагресивнішим перебігом) та 4-та групу NSMP (без специфічних молекулярних ознак) – пухлини, що не можна віднести до жодної з вищеперерахованих груп [20,25,29].

Молекулярна класифікація аденокарцином ендометрія відповідно до WHO 2020

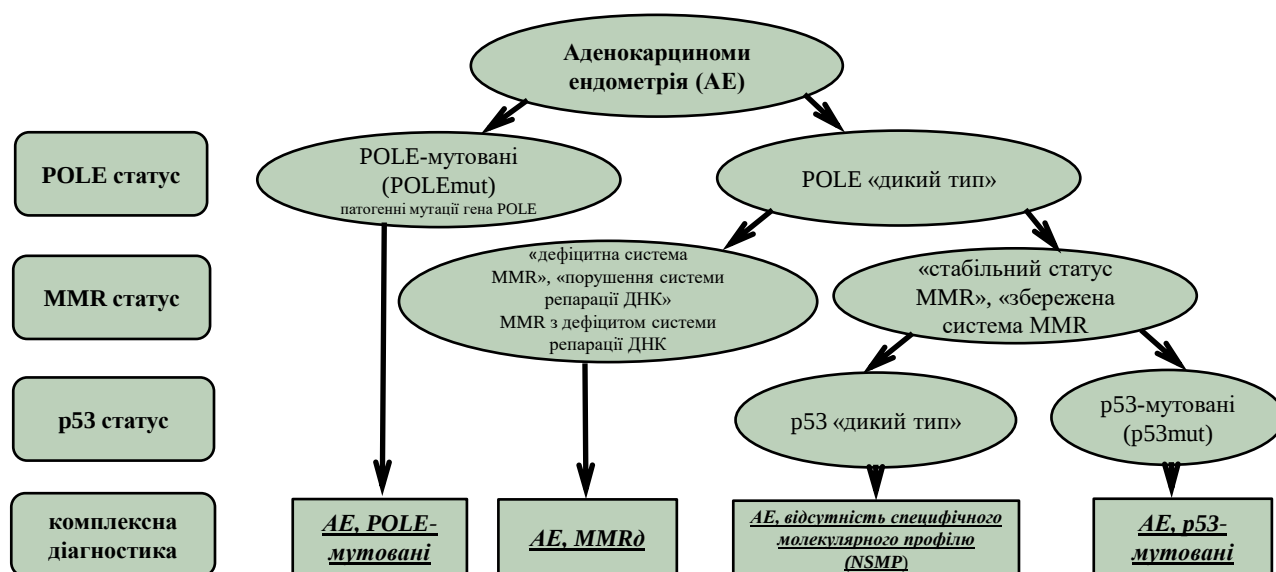


Рис. 1.1 - Класифікація аденокарцином ендометрія відповідно до WHO 2020 (WHO, 2020) [150]

Важливим етапом у розвитку сучасних уявлень про патогенез ендометріального раку стало впровадження молекулярної класифікації, запропонованої консорціумом The Cancer Genome Atlas (TCGA). Саме результати цього масштабного дослідження довели, що пухлини ендометрія, незважаючи на подібні гістологічні характеристики, можуть суттєво відрізнятися за молекулярними механізмами розвитку, клінічним перебігом та прогнозом.

Відповідно до класифікації TCGA, карциноми ендометрія поділяють на чотири молекулярні підтипи [99]:

POLE-ultramutated – пухлини з патогенними мутаціями гена POLE, що характеризуються надзвичайно високим мутаційним навантаженням і, незважаючи на виражену генетичну нестабільність, мають найбільш сприятливий прогноз.

MMR-deficient (MMRd/MSI-high) – пухлини з порушенням системи репарації неспарених нуклеотидів, які супроводжуються розвитком мікросателітної нестабільності та можуть бути пов'язані як зі спорадичними змінами, так і зі синдромом Лінча.

p53-abnormal (copy-number high) – пухлини з аномальною експресією білка p53, що зазвичай зумовлена мутаціями гена TP53 і асоціюється з високою біологічною агресивністю, значною кількістю хромосомних перебудов та несприятливим прогнозом.

NSMP (No Specific Molecular Profile) – найбільш гетерогенна група пухлин, для яких не характерні мутації POLE, дефіцит MMR або аномалії TP53. Саме цей молекулярний підтип зустрічається найчастіше серед ендометріюїдних карцином.

На сьогодні молекулярна класифікація TCGA є невід'ємною складовою сучасного алгоритму ведення пацієнток із раком ендометрія. Її клінічне значення підтверджене рекомендаціями ESGO/ESTRO/ESP (2021) та оновленою класифікацією FIGO (2023), які рекомендують використовувати молекулярне типування для стратифікації ризику, визначення прогнозу захворювання, вибору оптимальної лікувальної тактики та персоналізації терапії.

Впровадження молекулярної класифікації стало основою переходу від традиційного морфологічного підходу до інтегрованої морфолого-молекулярної оцінки ендометріального раку, що дозволило суттєво підвищити точність прогнозування перебігу захворювання та обґрунтованість вибору лікувальної тактики.

Сучасний інтегрований підхід до класифікації

Сучасна діагностика патології ендометрія базується на інтеграції трьох компонентів:

- морфологічної оцінки;
- імуногістохімічного дослідження;
- молекулярно-генетичного аналізу.

Такий підхід дозволяє не лише встановити гістологічний тип пухлини, але й визначити її біологічні властивості, прогноз та потенційну чутливість до таргетної або імунотерапії. Саме тому сучасна класифікація передпухлинних процесів та епітеліальних пухлин ендометрія розглядається як комплексна система, що поєднує морфологічні та молекулярні критерії оцінки патологічного процесу [43,50.58]

1.2 Морфологічні особливості передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія

Макроскопічно представляє собою екзофітне розростання в порожнину матки з різною глибиною інвазії у біометрії. Мікроскопічно поділяється на такі групи: зплоскоклітинною диференціацією (~ 10-25%), папілярна (друга за поширеністю варіантна морфологія, але <5% ЕА), з муцинозною диференціацією (накопичення внутрішньоклітинного муцину, що нагадує епітелій ендоцервікального типу), з трубною диференціацією, з секреторними змінами (< 2%), з маленькими, неворсинчастими сосочками, сертоліформна та дедиференційована.

Гістологічно ЕА ендометрія мають ключовою ознакою зливні або розташовані спина до спини залози без проміжної стромы, крібриформні або мікроацинарні конфігурації, допускаються складні папілярні та мікропапілярні структури. Ділянки ЕА нагадують ендометрійпроліферативного типу з різними ознаками/ступенем атипії, але цитологія повинна відрізнятися від цитології навколишніх непухлинних залоз, а саме збільшення клітин / ядра, заокруглення ядра (а не видовження) з великими ядерцями, втрата полярності та цитоплазматична еозинофілія [67].

За ступенем диференціювання виділяють високо-, помірно та низько диференційовані ЕА ендометрія., де високо диференційованому ступеню відповідає grade 1, помірно - grade 2 та низько - grade 3.

1.3 Використання маркерів для ІГХ діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) на сьогодні є одним із ключових методів сучасної морфологічної діагностики патології ендометрія. Використання панелі імуногістохімічних маркерів дозволяє не лише уточнювати гістогенез пухлини, але й проводити диференційну діагностику між доброякісними, передпухлинними та злоякісними процесами, визначати молекулярний підтип новоутворення, оцінювати прогноз захворювання та обирати найбільш ефективну тактику лікування [Berek et al., 2023; WHO Classification of Female Genital Tumours, 2020]. Особливе значення ІГХ має при діагностиці атипової гіперплазії ендометрія (ендометріюїдної інтраепітеліальної неоплазії) та ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія, оскільки морфологічні ознаки цих процесів нерідко перекриваються [37,51,62,69].

Впровадження молекулярно-орієнтованого підходу дозволило значно підвищити точність діагностики та стратифікації ризику пацієнток. Серед найбільш досліджених маркерів важливе місце займають рецептори статевих гормонів — естрогенові (ER) та прогестеронові (PGR) рецептори. Ендометрій є

гормонозалежною тканиною, тому зміни експресії ER і PGR відображають особливості канцерогенезу. Встановлено, що при розвитку ендометріюїдної карциноми спостерігається поступове зниження експресії гормональних рецепторів у міру втрати диференціювання пухлини. Високий рівень ER та PGR характерний для передпухлинних процесів і високодиференційованих пухлин, тоді як низький рівень асоціюється з агресивним перебігом захворювання та несприятливим прогнозом. Одним із найбільш значущих пухлинних супресорів при патології ендометрія є PTEN.

Ген PTEN бере участь у регуляції сигнального шляху PI3K/АКТ/mTOR та контролює клітинну проліферацію й апоптоз. Втрата експресії PTEN вважається однією з найраніших молекулярних подій ендометріального канцерогенезу і виявляється як при атиповій гіперплазії, так і при ендометріюїдних карциномах. За даними літератури, частота втрати експресії PTEN становить від 40 до 80 % випадків ендометріюїдних неоплазій.

Важливими органоспецифічними маркерами ендометріальної диференціації є PAX-2 та PAX-8. PAX-2 належить до факторів транскрипції, що забезпечують нормальний розвиток мюллерових структур. Втрата експресії PAX-2 розглядається як рання ознака неопластичної трансформації ендометрія та може використовуватися для діагностики атипової гіперплазії. Навпаки, PAX-8 зберігає експресію у більшості ендометріюїдних карцином і застосовується для підтвердження мюллерового походження пухлини.

Велике практичне значення має визначення проліферативної активності пухлини за допомогою маркера Ki-67. Даний білок експресується у клітинах, які перебувають у фазах активного клітинного циклу, та відсутній у клітинах спокою. Зростання індексу Ki-67 відображає підвищення проліферативного потенціалу та асоціюється з прогресуванням неопластичного процесу. Для низькодиференційованих ендометріюїдних карцином характерні значно вищі показники Ki-67 порівняно з атиповою гіперплазією та високодиференційованими пухлинами.

Одним із найважливіших прогностичних маркерів сучасної онкогінекології є білок p53. Імуногістохімічне визначення p53 використовується як сурогатний метод оцінки мутацій гена TP53. Для пухлин із нормальним («диким») типом p53 характерне варіабельне ядерне забарвлення невеликої інтенсивності, тоді як мутаційний тип проявляється або дифузною надекспресією білка, або повною відсутністю забарвлення («null-pattern»). Аномальна експресія p53 є характерною ознакою найбільш агресивних пухлин і лежить в основі виділення молекулярного підтипу p53-abnormal згідно з класифікацією TCGA. Для оцінки порушень клітинного циклу також використовують маркер p16. Надекспресія p16 частіше виявляється у високоградусних пухлинах та може бути пов'язана з порушенням регуляції комплексу RB-CDK4/6. Хоча для ендометріюїдних карцином характерна переважно вогнищева експресія p16, її дифузний характер може свідчити про високу біологічну агресивність новоутворення.

Додатковим маркером, який останнім часом привертає увагу дослідників, є p63. Експресія p63 в ендометрії зазвичай асоціюється з морулярною диференціацією та окремими варіантами плоскоклітинної метаплазії. Незважаючи на обмежене використання у рутинній діагностиці ендометріюїдних карцином, визначення p63 може бути корисним при диференційній діагностиці певних морфологічних варіантів пухлин.

Особливого значення в останні роки набуло визначення статусу системи репарації неспарених основ ДНК (Mismatch Repair, MMR). До складу MMR-комплексу входять білки MLH1, PMS2, MSH2 та MSH6. Втрата експресії одного або декількох із цих білків свідчить про дефіцит системи репарації ДНК (dMMR) та асоціюється з мікросателітною нестабільністю (MSI). Виявлення dMMR має важливе діагностичне, прогностичне та терапевтичне значення, оскільки такі пухлини можуть бути пов'язані із синдромом Лінча та демонструвати високу чутливість до імунотерапії інгібіторами контрольних точок.

Сучасна концепція діагностики ендометріального раку базується на інтеграції морфологічних, імуногістохімічних та молекулярних даних. Найбільш інформативними для диференційної діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія вважаються PTEN, PAX-2, Ki-67, p53 та MMR-маркери. Комплексне застосування цих показників дозволяє підвищити точність морфологічного висновку, визначити молекулярний підтип пухлини відповідно до класифікації TCGA та забезпечити персоналізований підхід до лікування пацієнток.

1.3.1. Використання маркеру p16 для ІГХ діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Білок p16 є інгібітором циклінзалежних кіназ CDK4 та CDK6 і бере участь у регуляції клітинного циклу через RB-сигнальний шлях. У нормальних умовах p16 забезпечує контроль переходу клітини з фази G1 у фазу S, обмежуючи надмірну проліферацію клітин. Порушення цього механізму супроводжується компенсаторним накопиченням p16 у пухлинних клітинах.

При ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія p16 має важливе диференційно-діагностичне значення. Для більшості пухлин характерний фокальний або мозаїчний патерн експресії, тоді як серозні карциноми та HPV-асоційовані аденокарциноми шийки матки демонструють дифузне блокоподібне забарвлення. Саме тому p16 часто використовується в комплексних імуногістохімічних панелях для уточнення гістотипу пухлини.

Рівень експресії p16 зростає зі збільшенням ступеня злоякісності пухлини. У високодиференційованих ендометріюїдних аденокарциномах Grade 1 зазвичай спостерігається слабка або помірна фокальна експресія, тоді як у Grade 3 частіше виявляється сильне дифузне забарвлення, що відображає накопичення генетичних порушень та прогресування пухлинного процесу.

1.3.2. Використання маркера p63 для ІГХ діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Білок p63 належить до родини транскрипційних факторів p53 та відіграє важливу роль у диференціюванні багатошарового епітелію. У нормальному ендометрії експресія p63 практично відсутня, однак маркер може експресуватися у вогнищах плоскоклітинної диференціації та морулярних структурах.

Основною сферою застосування p63 при ендометріюїдних аденокарциномах є виявлення плоскоклітинної диференціації та морул. Морули являють собою компактні округлі скупчення епітеліальних клітин без формування залозистого просвіту та часто асоціюються з активацією сигнального шляху Wnt/ β -catenin. Для них характерна позитивна експресія p63 та ядерне накопичення β -катеніну.

Найчастіше морули зустрічаються в атиповій гіперплазії ендометрія та високодиференційованих ендометріюїдних аденокарциномах. Вважається, що p63 є корисним додатковим маркером для уточнення гістогенезу пухлини та вивчення процесів клітинної диференціації

1.3.3. Використання маркера p53 для ІГХ діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Білок p53 є одним із ключових регуляторів клітинного циклу та відповідає за підтримання геномної стабільності шляхом контролю репарації ДНК та індукції апоптозу. Завдяки цим функціям p53 отримав назву «охоронця геному».

У сучасній патології ендометрія p53 є одним із найважливіших маркерів молекулярної класифікації пухлин. Імуногістохімічно виділяють два основні варіанти експресії: нормальний (wild-type) та аномальний (abnormal). До аномальних патернів належать дифузна надекспресія, повна відсутність експресії (null pattern) та цитоплазматичний тип забарвлення. Виявлення p53-abnormal фенотипу свідчить про наявність мутацій TP53 та асоціюється з несприятливим прогнозом.

Більшість ендометріюїдних аденокарцином Grade 1–2 характеризуються wild-type патерном експресії p53, тоді як частота p53-abnormal значно зростає серед Grade 3 пухлин. Наявність аномальної експресії p53 асоціюється з високим ступенем злоякісності, глибокою інвазією міометрія, лімфоваскулярною інвазією, метастазуванням та підвищеним ризиком рецидиву.

1.3.4. Використання маркера PTEN для ІГХ діагностики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Ген PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) є одним із найважливіших генів-супресорів пухлинного росту та одним із найбільш часто мутованих генів при ендометріюїдному раку ендометрія. PTEN локалізується на хромосомі 10q23 та кодує білок-фосфатазу, який є негативним регулятором сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR. Через контроль цього шляху PTEN регулює проліферацію, міграцію, виживання клітин та процеси апоптозу.

Втрата функції PTEN вважається однією з найраніших подій ендометріального канцерогенезу. Мутації або зниження експресії PTEN можуть виявлятися вже при гіперплазіях ендометрія, а їх частота значно зростає при атиповій гіперплазії та ендометріюїдній аденокарциномі. Встановлено, що відсутність функціонального PTEN призводить до активації проліферативних сигнальних каскадів та сприяє накопиченню генетичних пошкоджень.

Особливий інтерес становить різниця між експресією PTEN у залозистому епітелії та стромі ендометрія. При неатиповій гіперплазії часто спостерігається збереження експресії PTEN у стромальних клітинах при одночасному зниженні або втраті експресії у залозах. Це пояснюється тим, що саме епітеліальні клітини є основною мішенню ранніх неопластичних змін, тоді як строма тривалий час залишається генетично інтактною. Тому строма використовується як внутрішній позитивний контроль при інтерпретації результатів імуногістохімічного дослідження PTEN.

Крім того, PTEN тісно взаємодіє з білком p53. Втрата PTEN може супроводжуватися зниженням активності p53 та підвищенням резистентності пухлинних клітин до терапії. Саме тому оцінка експресії PTEN розглядається не лише як діагностичний, але й як прогностичний маркер.

1.4. Імуноморфологічні та молекулярні характеристики передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія

Сучасні уявлення про канцерогенез ендометрія ґрунтуються на поєднанні морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних даних. Розвиток ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія є багатоступеневим процесом, який включає накопичення генетичних та епігенетичних змін на тлі порушення регуляції клітинної проліферації, апоптозу, репарації ДНК та гормональної відповіді. Вивчення імуноморфологічних і молекулярних характеристик передпухлинних процесів дозволяє краще зрозуміти механізми трансформації нормального ендометрія в злоякісну пухлину та визначити біологічні особливості різних варіантів захворювання.

Передпухлинним процесом, який найчастіше асоціюється з розвитком ендометріюїдної аденокарциноми, є атипова гіперплазія ендометрія, або ендометріюїдна інтраепітеліальна неоплазія (EIN). Морфологічно вона характеризується збільшенням кількості залоз, їх складною архітектурою, цитологічною атипією клітин та порушенням співвідношення між залозистим і стромальним компонентами. За даними сучасних досліджень, ризик виявлення синхронної карциноми при встановленні діагнозу EIN може досягати 30–50 %, що свідчить про її високий злоякісний потенціал.

На імуноморфологічному рівні передпухлинні процеси та ендометріюїдні аденокарциноми демонструють характерні зміни експресії низки білків-регуляторів. Однією з найраніших подій ендометріюїального канцерогенезу вважається втрата експресії PTEN. Цей пухлинний супресор контролює активність сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR, який відповідає за проліферацію

та виживання клітин. Частота мутацій або втрати експресії PTEN при ендометріюїдних неоплазіях сягає 60–80 %, що робить його одним із найбільш значущих ранніх молекулярних маркерів пухлинної трансформації.

Іншим важливим фактором є втрата експресії PAX-2, яка розглядається як рання ознака неопластичної перебудови ендометрія. Встановлено, що осередки втрати PAX-2 можуть виявлятися ще до появи морфологічно вираженої атипії, а їх частота поступово збільшується від доброякісних гіперпластичних процесів до ендометріюїдної карциноми.

У процесі прогресування захворювання відбуваються зміни гормональної чутливості пухлинних клітин. Для атипової гіперплазії та високодиференційованих карцином характерна висока експресія естрогенових та прогестеронових рецепторів. У міру зниження ступеня диференціювання пухлини експресія ER і PGR поступово зменшується, що відображає втрату функціональної залежності від стероїдних гормонів і формування більш агресивного фенотипу.

Одним із найважливіших показників біологічної активності пухлини є проліферативний індекс Ki-67. У нормальному ендометрії та доброякісних гіперплазіях рівень експресії Ki-67 є відносно низьким, тоді як при атиповій гіперплазії та ендометріюїдній карциномі спостерігається його суттєве підвищення. Найвищі показники проліферативної активності зазвичай виявляються у низькодиференційованих пухлинах, що корелює з агресивністю перебігу захворювання.

Особливу роль у сучасній класифікації ендометріального раку відіграє ген TP53 та його білковий продукт p53. Аномальна експресія p53 є сурогатним маркером мутацій TP53 і асоціюється з несприятливим прогнозом. Пухлини з аберантною експресією p53 характеризуються високою геномною нестабільністю, частіше демонструють інвазивний ріст та мають підвищений ризик рецидиву.

В останні роки значна увага приділяється вивченню системи репарації неспарених основ ДНК (Mismatch Repair, MMR). Дефіцит білків MLH1, PMS2,

MSH2 або MSH6 призводить до розвитку мікросателітної нестабільності (MSI), яка виявляється приблизно у 25–35 % ендометріюїдних карцином. Порухення функції MMR-системи може бути пов'язане як зі спорадичними епігенетичними змінами, так і зі спадковим синдромом Лінча. Визначення MMR-статусу є важливим етапом сучасного патоморфологічного дослідження, оскільки дозволяє прогнозувати відповідь на імунотерапію та проводити генетичне консультування пацієнток.

Новий етап у розумінні біології ендометріального раку розпочався після реалізації проєкту The Cancer Genome Atlas (TCGA), який запропонував молекулярну класифікацію ендометріальних карцином. Відповідно до цієї концепції виділяють чотири основні молекулярні підтипи: POLE-ultramutated, MMR-deficient (MSI-high), p53-abnormal (copy-number high) та NSMP (No Specific Molecular Profile). Кожен із цих підтипів характеризується особливими молекулярними змінами, різним прогнозом та чутливістю до лікування.

Пухлини з мутаціями гена POLE мають надзвичайно високе мутаційне навантаження та, незважаючи на часто високий ступінь анаплазії, характеризуються найкращим прогнозом. Пухлини з дефіцитом MMR займають проміжне положення щодо прогнозу та відзначаються значною імунною інфільтрацією. Карциноми з аберантною експресією p53 належать до групи високого ризику та асоціюються з найгіршими клінічними результатами. Найчисленнішу групу становлять пухлини NSMP, які не мають характерних молекулярних змін та демонструють проміжний перебіг захворювання.

Таким чином, імуноморфологічні та молекулярні характеристики передпухлинних процесів і ендометріюїдних аденокарцином ендометрія відображають послідовність подій ендометріального канцерогенезу — від ранньої втрати PTEN та RAX-2 до формування складних молекулярних профілів, пов'язаних із порушеннями TP53, MMR-системи та POLE. Комплексне використання морфологічних, імуногістохімічних та молекулярних методів дослідження дозволяє підвищити точність діагностики, удосконалити

прогностичну оцінку та реалізувати принципи персоналізованої медицини при лікуванні пацієнток із патологією ендометрія.

1.5 Принципи лікування передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія

Лікування передпухлинних процесів та злоякісних новоутворень ендометрія ґрунтується на сучасних уявленнях про біологію пухлинного процесу, морфологічні особливості, молекулярний профіль пухлини та індивідуальні характеристики пацієнтки. Основною метою лікування є попередження прогресування передпухлинних змін, досягнення радикального контролю над пухлинним процесом, зниження ризику рецидивів та покращення показників виживаності.

Лікування передпухлинних процесів ендометрія

Тактика лікування гіперпластичних процесів ендометрія залежить від наявності або відсутності клітинної атипії.

При гіперплазії ендометрія без атипії перевага надається консервативному лікуванню із застосуванням прогестинів. Найбільш ефективним методом вважається використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом, яка забезпечує локальний антипроліферативний вплив на ендометрій. Альтернативою є системна гормональна терапія препаратами прогестерону. Обов'язковим компонентом лікування є усунення факторів ризику, зокрема ожиріння, цукрового діабету, ановуляції та тривалого впливу естрогенів без прогестеронової підтримки.

Атипова гіперплазія ендометрія (ендометріюїдна інтраепітеліальна неоплазія, EIN) розглядається як передраковий стан із високим ризиком розвитку ендометріюїдної карциноми. Стандартним методом лікування у жінок, які реалізували репродуктивну функцію, є тотальна гістеректомія. У пацієнток молодого віку, які бажають зберегти фертильність, допускається проведення

консервативної терапії високими дозами прогестинів під ретельним клінічним та морфологічним контролем.

Хірургічне лікування ендометріїдної аденокарциноми

Основним методом лікування ендометріїдного раку ендометрія є хірургічне втручання.

Стандартний обсяг операції включає:

- тотальну гістеректомію;
- двобічну сальпінгоофоректомію;
- стадіювання пухлинного процесу;
- оцінку регіонарних лімфатичних вузлів.

У сучасній онкогінекології все ширше використовується методика біопсії сторожового лімфатичного вузла, яка дозволяє зменшити частоту післяопераційних ускладнень та водночас забезпечує адекватне стадіювання захворювання.

Перевага надається малоінвазивним методам оперативного лікування (лапароскопія або робот-асистована хірургія), які характеризуються меншою крововтратою, коротшим періодом госпіталізації та швидшим відновленням пацієнток.

Ад'ювантна променева терапія

Променева терапія застосовується для зниження ризику місцевих рецидивів після оперативного лікування.

Залежно від групи ризику можуть використовуватись:

- вагінальна брахітерапія;
- дистанційна променева терапія малого таза;
- комбіноване опромінення.

Необхідність проведення ад'ювантної променевої терапії визначається на підставі стадії захворювання, ступеня диференціювання пухлини, глибини інвазії міометрія, наявності лімфоваскулярної інвазії та молекулярного профілю пухлини.

Системна медикаментозна терапія

Хіміотерапія використовується переважно у пацієнток із поширеними стадіями захворювання, високим ризиком рецидиву або метастатичним процесом.

Найчастіше застосовується комбінація:

- карбоплатину;
- паклітакселу.

Даний режим вважається сучасним стандартом першої лінії системного лікування ендометріального раку.

Гормонотерапія

Оскільки значна частина ендометріюїдних карцином зберігає експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів, гормональна терапія залишається важливим компонентом лікування окремих категорій пацієнток.

Гормонотерапія може застосовуватись:

- при ранньому раку у жінок, які планують вагітність;
- при рецидивах низького ступеня злоякісності;
- у пацієнток із вираженою експресією ER та PGR;
- при неможливості проведення радикального лікування.

Найчастіше використовуються прогестини (медроксипрогестерону ацетат, мегестрол ацетат), рідше — інгібітори ароматази.

Імунотерапія та персоналізоване лікування

Останніми роками особливого значення набули молекулярно-орієнтовані методи лікування. Визначення MMR-статусу та молекулярної групи пухлини стало обов'язковим етапом сучасної діагностики.

Пухлини з дефіцитом системи репарації неспарених основ ДНК (dMMR/MSI-H) характеризуються високою чутливістю до інгібіторів контрольних точок імунної відповіді. У таких пацієнток можуть застосовуватись препарати групи анти-PD-1.

Для пухлин із профіцитною MMR-системою можливе використання комбінованих схем таргетної та імунотерапії у випадках прогресування захворювання.

Таблиця 1.

Розподіл варіантів аденокарцином ендометрія та тактика лікування для кожної

Молекулярний підтип	Імуногістохімічні/молекулярні ознаки	Частота	Прогноз	Основна тактика лікування
POLE-mut	Патогенна мутація POLE, MMR-збережений або втрачений, p53 будь-який	5–10%	Найсприятливіший	Хірургічне лікування, можлива деескалація ад'ювантної терапії
MMRd	Втрата експресії MSH2, MSH6, MLH1 або PMS2	25–30%	Проміжний	Хірургічне лікування ± променева терапія; при рецидиві – імунотерапія
NSMP	Збережена експресія MMR, p53 дикого типу, відсутня мутація POLE	40–50%	Проміжний	Лікування відповідно до FIGO-стадії та групи ризику
p53-abn	Мутантний тип експресії p53 (дифузна гіперекспресія або повна відсутність)	10–15%	Несприятливий	Комбінована хіміо-променева

Значення молекулярної класифікації у виборі лікування

Сучасні рекомендації ESGO, ESTRO та ESP передбачають обов'язкове врахування молекулярної класифікації ендометріального раку при плануванні лікування.

Пухлини групи POLE-mutated характеризуються найкращим прогнозом і можуть потребувати менш інтенсивного ад'ювантного лікування. Навпаки, пухлини з аномальною експресією p53 належать до групи високого ризику та

потребують більш агресивної терапевтичної тактики. Пацієнтки з MMR-дефіцитними пухлинами є потенційними кандидатами для імунотерапії.

Таким чином, сучасне лікування передпухлинних процесів та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія базується на принципах персоналізованої медицини та поєднує хірургічні, гормональні, променеві, хіміотерапевтичні та імунотерапевтичні методи. Комплексний підхід із врахуванням морфологічних, імуногістохімічних та молекулярних характеристик пухлини дозволяє оптимізувати результати лікування та покращити прогноз захворювання.

1.6. Прогностичне значення імуногістохімічних та молекулярних маркерів при передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

Останніми роками прогнозування перебігу раку ендометрія значною мірою ґрунтується не лише на традиційних клініко-морфологічних характеристиках, таких як стадія захворювання, глибина інвазії міометрія, ступінь диференціювання пухлини та наявність лімфоваскулярної інвазії, але й на результатах імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень. Визначення біологічних особливостей пухлини дозволяє більш точно оцінити ризик рецидиву, прогноз виживаності та обрати оптимальну тактику лікування.

Одними з найбільш досліджених прогностичних маркерів при ендометріюїдних аденокарциномах є рецептори естрогену (ER) та прогестерону (PGR). Висока експресія цих рецепторів зазвичай характерна для добре диференційованих пухлин і асоціюється зі сприятливим прогнозом. Наявність гормональних рецепторів свідчить про збереження функціональної диференціації пухлинних клітин та можливість застосування гормональної терапії. Навпаки, зниження або повна втрата експресії ER і PGR корелює з високим ступенем злоякісності, глибокою інвазією міометрія та підвищеним ризиком рецидиву.

Важливим показником біологічної активності пухлини є проліферативний індекс Ki-67. Даний білок експресується у клітинах, що перебувають у фазах активного клітинного циклу, і відображає інтенсивність проліферації пухлинної тканини. Численні дослідження продемонстрували прямий зв'язок між високими показниками Ki-67 та агресивністю пухлини. Зростання проліферативного індексу супроводжується підвищенням ризику метастазування, рецидивування та зниженням загальної виживаності пацієнток.

Одним із ключових прогностичних маркерів сучасної онкогінекології є білок p53. Аберрантний тип експресії p53, що відображає мутації гена TP53, асоціюється з несприятливим прогнозом та належить до ознак високого ризику. Пухлини з патологічною експресією p53 характеризуються високою геномною нестабільністю, частішим виникненням рецидивів та меншою безрецидивною виживаністю. Саме тому статус p53 сьогодні використовується як один із ключових критеріїв молекулярної стратифікації раку ендометрія.

Значний інтерес викликає дослідження експресії PTEN. Втрата експресії цього пухлинного супресора є однією з найраніших подій ендометріального канцерогенезу та часто виявляється вже на стадії передпухлинних змін. Однак прогностичне значення PTEN залишається предметом дискусій. Більшість авторів розглядають втрату PTEN переважно як діагностичний маркер ранньої неопластичної трансформації, хоча деякі дослідження вказують на зв'язок між відсутністю експресії PTEN та більш агресивним перебігом захворювання.

Важливе місце серед прогностичних факторів займають транскрипційні фактори PAX-2 та PAX-8. Втрата експресії PAX-2 асоціюється з ранніми етапами неопластичної трансформації ендометрія та розглядається як потенційний маркер прогресування гіперпластичних процесів. PAX-8, навпаки, переважно використовується для підтвердження мюллерового походження пухлини, проте його збережена експресія може свідчити про підтримання певного рівня клітинної диференціації.

Окрему увагу привертає маркер p16. Дифузна надекспресія p16 частіше спостерігається у високоградусних пухлинах та може бути пов'язана з порушенням механізмів контролю клітинного циклу. У ряді досліджень надекспресія p16 асоціювалася зі зниженням безрецидивної виживаності та несприятливим клінічним прогнозом.

В останні роки особливого значення набули маркери системи репарації неспарених основ ДНК (MMR). Втрата експресії MLH1, PMS2, MSH2 або MSH6 свідчить про дефіцит системи репарації ДНК та розвиток мікросателітної нестабільності. Пухлини з дефіцитом MMR характеризуються високим мутаційним навантаженням, значною імунною інфільтрацією та особливими клініко-біологічними властивостями. Хоча прогноз для MMR-дефіцитних пухлин займає проміжне положення між POLE-мутованими та p53-аномальними карциномами, саме ця група демонструє найкращу відповідь на сучасну імунотерапію інгібіторами контрольних точок імунної відповіді.

Справжнім проривом у прогнозуванні перебігу ендометріального раку стало впровадження молекулярної класифікації TCGA. Відповідно до сучасних уявлень, найсприятливіший прогноз мають пухлини з мутаціями гена POLE. Незважаючи на можливий високий ступінь анаплазії, такі новоутворення характеризуються надзвичайно низькою частотою рецидивів та високими показниками загальної виживаності.

Пухлини групи MMR-deficient займають проміжне положення за прогнозом та характеризуються підвищеною імуногенністю. Найбільш несприятливий прогноз мають пухлини з аномальною експресією p53, які належать до групи високого ризику та часто супроводжуються раннім прогресуванням захворювання. Найчисленнішу групу становлять пухлини NSMP (No Specific Molecular Profile), для яких характерний проміжний прогноз та значна біологічна гетерогенність.

На сучасному етапі розвитку онкогінекології прогностична оцінка ендометріюїдних аденокарцином базується на комплексному аналізі

морфологічних, імуногістохімічних та молекулярних характеристик пухлини. Поєднання таких маркерів, як ER, PGR, Ki-67, PTEN, p53, MMR-статус та POLE-мутації, дозволяє більш точно визначати ризик прогресування захворювання, прогнозувати ефективність лікування та реалізовувати принципи персоналізованої медицини. Саме інтеграція молекулярних і морфологічних даних сьогодні розглядається як основа сучасної стратифікації ризику та прогнозування перебігу раку ендометрія.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної анатомії Дніпровського державного медичного університету

2.1 Матеріал дослідження

Вибірка репрезентативного матеріалу була сформована за результатами ретроспективного аналізу медичної документації та гістологічного матеріалу 199 пацієнток (42 випадки – АГЕ, 127 випадків – ЕА ендометрія, група контролю 30 випадків - НаГЕ), яким проводилось діагностичне вишкрібання порожнини матки за клінічними показниками та хірургічне лікування у відділеннях онкогінекології Дніпропетровського онкологічних диспансерів, у відділенні гінекології Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова та звертались за диференційною діагностикою в діагностичний центр ООО «Аптеки медичної академії» за період з січня 2017 р. по грудень 2021 р.

Досліджувані новоутворення були отримані після операційного втручання (гістеректомія та вишкрібання) з приводу аномальної маткової кровотечі або ж за клінічними показниками.

Матеріал дослідження був поділений на групи:

- *за потенціалом злоякісності:*

Атипова гіперплазія ендометрія (n=42; 18,70%) та ендометріоїдна аденоканціноза (ЕА) з різним ступенем злоякісності (n=127; 18,70%)

- *за ступенем диференціювання*

Серед ЕА були сформовані 3 групи: високо диференційовані - grade 1 (n=47; 18,70%), помірно диференційовані - grade 2 (n=41; 18,70%) та низько диференційовані - grade 3 (n=39; 18,70%). Дані занесені в таблицю 2.1.

- за морфологічним варіантом у групі АЕ досліджувались ендометріюїдні аденокарциноми



9

Рис. 2.1 – Розподіл матеріалу дослідження хворих з передпухлинними та пухлинними процесами ендометрія.

Для контролю проведених реакцій було використано зразки тканини ендометрія після вишкрібання у пацієток з встановленим патологоанатомічним діагнозом «неатипова гіперплазія ендометрія» (n=30).

2.2 Методи дослідження

Відповідно до задач дослідження був застосований комплекс методів гістологічного, імуногістохімічного, клінічного та статистичного аналізу.

2.2.1 Клінічний метод дослідження

У таблиці 2.2 наведено розподіл значень середнього віку, максимального та мінімального віку, медіани.

Таблиця 2.2

Розподіл матеріалу хворих з атиповою гіперплазією та ендометріюїдною аденокарциномою ендометрія з різним ступенем диференціювання за віком пацієнток, $M \pm m$, n

Діагноз	Загальна кількість n=169	Вік пацієнток, роки			
		Середнє значення, $M \pm m$	Медіана	Min	Max
АГ ендометрія	42	44,98 $\pm$ 5,85	45 (42; 48)	35	56
ЕА ендометрія grade 1	47	54,51 $\pm$ 13,88	55 (50,5; 63)	30	83
ЕА ендометрія grade 2	41	58,02 $\pm$ 10,52	56 (52; 65)	35	85
ЕА ендометрія grade 3	39	58,87 $\pm$ 12,36	59 (47,0; 69,5)	42	82

2.2.2 Гістологічний метод дослідження

Матеріал після вищкрібання порожнини матки та операційний матеріал хворих з діагнозом «неатипова гіперплазія ендометрія», «атипова гіперплазія ендометрія» та «ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія» фіксувався протягом 24 годин в 10 %-у розчині нейтрального забуференого розчину формальдегіду. Після фіксації з пухлин яєчників відбирали фрагменти, що були макроскопічно змінені, розміром до 1x1x0,4 см, для формування парафінових блоків [36]. За допомогою мікротома MicromHM-340, з сформованих гістологічних блоків були отримані парафінові зрізи товщиною 4 мкм, які насаджували на скельця та підсушували для підвищення адгезії із поверхнею. Після чого, за стандартною процедурою у орто-ксилолі проводили депарафінізацію, регідратацію –успиртах. Забарвлення гематоксиліном та еозином (Г-Е) також проводилося за визначеною технологією. За допомогою мікроскопу Axio Scope.A1 з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$ проводилася світлова мікроскопія. Під час мікроскопічного дослідження було враховано: якість матеріалу та його достатній об'єм, характеристики пухлин яєчників (гістологічні особливості епітеліального та фіброзного компонентів будови, мітози, кальцифікати, некротичні вогнища) [200]. На основі

мікроскопічного дослідження для ІГХ дослідження обиралися блоки з різними гістологічними структурами, як більш типовими, так і більш рідкісними.

2.2.3 Імуногістохімічний метод дослідження

Застосовуючи ІГХ метод, можна визначити локалізацію та поширеність накопичення певних антигенів відповідних комплементарних антитіл. За допомогою хромогену, ферменту, який поєднується із пероксидазою хрому, відповідне зв'язування антигену з антитілом було помічено міткою коричневого кольору, яку і оцінювали під мікроскопом [10].

Методика проведення імуногістохімічної реакції. Після ретельного морфологічного оцінювання (стандартне фарбування г-е) відібрані формалін-фіксовані та парафін-залиті зразки операційного матеріалу ПЯ були використані нами для проведення ІГХ дослідження. На спеціальні адгезивні предметні скельця SuperFrostPlus (ThermoScientific – TS) розташовували виготовлені зрізи з відібраних парафінових блоків товщиною 4мкм і висушували на повітрі. Були проведені етапи депарафінізації, регідратації (спиртова обробка), обробка детергентом (використовували ксилол) та демаскування зрізів. Температурне демаскування антигенів («heat induction of epitope retrieval») необхідне для визволення антигенних епітопів білків від формальдегіду. Зрізи поміщали в цитратний буфер з рН 6.0 і підігрівали в мікрохвильовій печі при температурі +100°C 20 хвилин. Активність ендогенної пероксидази зменшували завдяки проведенню UltraVisionQuantoPeroxidaseBlok, TS при температурі 21-22°C протягом 10 хвилин. Після зазначеного і кожного наступного етапу зрізи по 3 хвилини тричі промивали у буферному розчині на основі трис-(гідроксиметил)-амінометана (ТРИС), який титрували соляною кислотою до позначки (рН=7,5).

Інкубацію з первинними антитілами підготовлених зрізів проводили за тих же температурних умов (20 – 25°C) протягом 30 хвилин у вологих камерах. В якості первинних антитіл було використано ряд прогностичних моноклональних антитіл до Ki-67 (маркеру проліферативної активності), p53 (маркеру апоптозу), рецепторів ER та PGR. Також застосовано і ряд діагностичних моноклональних

антитіл не тільки до різних цитокератинів – цитокератину PanCK (протеїнів епітеліальних проміжних філаментів), cytokeratin 7 (CK7), cytokeratin 20 (CK20), ЕМА (епітеліальний мембранний антиген), СА-125 (муцин – 16); а і віментину (протеїн клітин переважно мезенхімального походження), WT-1 (антиген пухлини Вільмса), калретинин..

Для кожного маркеру індивідуально було застосовано вже окремо підібраний титр антитіл, з урахуванням рекомендацій виробників та результатів контрольних досліджень, які включали зовнішній та / або внутрішній контроль. Спеціальний розчин AntibodyDiluent (DakoCytomation, Данія) використовували в якості розчинника. Характеристика первинних антитіл (клон, виробник) та використані розведення представлена в таблиці 2.3.

Наступним етапом, за тих же температурних умов, була інкубація зрізів по 10 хвилин з UltraVisionQuantoAmplifier (TS) та UltraVisionQuantoPolimer (TS). Вторинні антитіла (UltraVisionQuantoAmplifier) ампліфікують сигнал, отриманий первинними антитілами, а декстрини приєднують до системи пероксидази хрому (UltraVisionQuantoPolimer).

Після кожного етапу, протягом 10 хвилин зрізи промивалися у ТРИС буфері (рН 7,4); далі, наносився розчин хромогену ДАБ (Quanto, LabVision) для ідентифікації реакції. Поява коричневого забарвлення специфічних структур (ядер, цитоплазми, мембран) в залежності від маркеру, виявлялась за допомогою мікроскопу (20 секунд - 3 хвилини). Додатково, зрізи для ідентифікації незабарвлених тканинних структур занурювали в розчин гематоксиліну Майєра протягом 1 хвилини. Згідно загальноприйнятим методикам проводили наступні етапи дегідратації та завершальне включення у гістологічний бальзам.

Контроль ІГХ реакцій передбачає перевірку специфічності антитіл і достовірності отриманої оцінки забарвлення з метою виключення хибно-позитивного чи хибно-негативного висновків. Для визначення позитивного контролю, з зрізами тканин пухлин яєчників, одночасно забарвлювали зрізи тканини, де обов'язково був присутній досліджуваний антиген специфічної

локалізації та рівнем накопичення. Відсутність реакції досліджуваного антигену в зрізах тканин використовували для визначення негативного контролю.

Таблиця 2.3

Панель первинних антитіл застосованих для діагностики ПЯ

Антитіло	Клон	Розведення	Виробник
Ki-67	клон sp6	1:400	TermoScientific, США
p53	клон sp5	1:200	TermoScientific, США
p16	клон Ab-1	1:50	TermoScientific, США
p63	клон RCK105	1:100	TermoScientific, США
PTEN	клон Ks 20.8	1:100	DakoCytomation, Данія
PAX-2	клон Ab-1	1:100	TermoScientific, США
PAX-8	клон E29	1:250	TermoScientific, США
MSH2	клон sp20	1:200	Dianova, Німеччина
MSH6	клон Ab-1	1:100	TermoScientific, США
MLH1	клон sp13	1:100	TermoScientific, США
PMS2	клон 6F-H2	1:100	TermoScientific, США
ER	клон sp1	1:400	TermoScientific, США
PGR	клон (sp2) Ab-8	1:100	TermoScientific, США

ІГХ реакції ми оцінювали шляхом напівкількісного аналізу фарбування епітеліальних та фіброзних структур пухлин. Проведено аналіз характеру забарвлення імуногістохімічних реакцій епітеліального компоненту тканин під збільшенням $\times 400$ світлового мікроскопу не менш ніж у 10 п/зор, шляхом визначення відсотку пухлинних клітин. Реакцію кожного маркера було порівняно з реакціями контрольних структур для виключення хибно-негативних та хибно-позитивних результатів, також для кожного з маркерів окремо було проведено оцінку експресії згідно до рекомендацій інших дослідників [7, 33, 74, 84, 97].

Завдяки проведеному ІГХ аналізу були виявлені закономірності проліферативної активності серед доброякісних, пограничних та злоякісних ПЯ різних гістологічних варіантів. Кількісну оцінку рівня експресії Ki-67 у новоутвореннях яєчників, за рекомендаціями ВООЗ (2014) [200] та беручи до уваги дані досліджень, ми проводили шляхом обчислювання індексу проліферації

(ІІІ – відношення числа клітин з пофарбованими ядрами, незалежно від інтенсивності забарвлення, до загальної кількості підрахованих клітин при збільшенні $\times 400$ у 10 п/зор за результатами всіх оцінених полів зору). Аналізу експресії маркеру Ki-67 було приділено великої уваги, через відсутність серед науковців єдиного механізму інтерпретації результатів.

Для оцінки ІІІ користувалися кількісним оцінюванням – у відсотках. Внутрішній контроль для даного маркеру було розцінено інтрануклеарне забарвлення поодиноких клітин стромы, та запального інфільтрату [43].

В якості специфічної реакції із маркером p53 (за рекомендацією ВООЗ 2020) розцінювалось інтрануклеарне забарвлення залозистого компоненту неатпової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія проводили оцінювання за наступними критеріями: якщо реакції з p53 визначалися від 5% до 70% % клітин, то реакція відносилась до p53-дикого типу, 80% і більше - p53-мутований.

Для кількісного оцінювання імуноекспресії маркерів ER, PGR було застосовано усереднене значення (H-score). Було оцінено тільки реакції ядер в пухлинних клітинах епітеліального компоненту не менш ніж у 10 п/зор при збільшенні $\times 400$, та враховано кількість ядер епітеліальних клітин, інтенсивність забарвлення (від 0 до 3+). Негативна реакція (0) – повна відсутність забарвлення ядер; слабка позитивна реакція (1+); помірно виражена реакція (2++) та виражена інтрануклеарна реакція (3+++). H-індекс було розраховано напівкількісним методом [7]:

$$H = (\% \text{ клітин, які слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин, в яких помірно виражена реакція} \times 2) + (\% \text{ клітин, із інтенсивно вираженою реакцією} \times 3).$$
 Значення H може складати від 0 до 300 (якщо всі 100 клітин у полі зору мають виражену позитивну реакцію) [155, 157].

Оцінюючи експресію специфічних маркерів: PTEN, PAX-2, PAX-8 та маркерів p16, p63, MMR-комплекс (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) було підраховано відсоток позитивних клітин та інтенсивність їх мембранного забарвлення

(суцільного чи часткового) у 10 п/зор. Негативна реакція (0) розцінювалась або як повна відсутність фарбування пухлинних клітин, або забарвлення було слабкої інтенсивності та виявлялося у менш ніж 10 % досліджуваних клітин; слабке забарвлення (1+) – слабке забарвлення окремо розташованих клітин або слабка реакція всіх клітин пухлини; помірно виражене забарвлення (2+) – більшість клітин мають помірно виражені реакції; інтенсивне забарвлення (3+) [153].

2.2.4 Статистичні методи дослідження

Для статистичної обробки даних використовували можливості ліцензійної програми STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер №AGAR909E415822FA).

На першому етапі обробки отриманих числових даних перевіряли нормальність розподілу випадків у різних групах порівняння за допомогою критерію Шапіро-Вілکا (Shapiro-Wilk). В залежності від результатів перевірки в подальшому підраховували параметричні статистичні критерії описової статистики та представляли данні у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього. Для порівняння двох непом'янутих кількісних рядів було використано критерій Стюдента. У разі ненормального розподілу дані описової статистики представляли у вигляді ($Me(QuarI; QuarIII)$), де Me – медіана, $QuarI$, III – 1-й, 3-й квартилі) та для оцінювання статистичної значущості між двома підгрупами кількісних показників використовували критерій Манна – Уїтні, між трьома і більше – критерій Краскала-Уоліса.

У ході роботи числові показники (% імунореактивної площі, індекс експресії певного рецептору) були переведені у порядкові шкали. Тому для аналізу таблиць спряженості використовували критерій χ^2 Пірсона. У випадку малих значень (≤ 5) у хоча б одній комірці застосовували χ^2 з поправкою Йетса, а при наявності нульових значень – точний тест Фішера. При усіх статистичних розрахунках результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Під діагностичним значенням ІГХ маркерів розуміли можливість спиратися на ІГХ статус клітин пухлини при встановленні діагнозу. Таким чином, представлені в даному розділі матеріали та методи дослідження відповідають

поставленим завданням дисертаційного дослідження та дозволяють здійснити комплексний підхід при вивченні експресії маркерів біологічних властивостей атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія grade 1, grade 2 та grade3.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЗА ІНДЕСОМ Ki-67 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ

У цьому розділі було оцінено ІГХ особливості передпухлинних процесів та ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія та проведено порівняльний аналіз між групами за потенціалом злоякісності: проаналізовано рівень експресії маркерів, що засвідчують агресивність пухлини (Ki-67), визначено рецепторний профіль до ER та PGR.

Середній вік пацієнток із атиповою гіперплазією ендометрія ($n=42$) становив $44,98 \pm 4,85$ року. Медіана віку дорівнювала 45,0 року, міжквартильний інтервал (Q1–Q3) — 42,0–48,0 року. Мінімальний вік пацієнток складав 35 років, максимальний — 56 років.

У групі EA grade 1 ($n=47$) середній вік становив $54,51 \pm 13,88$ року. Медіана дорівнювала 55,0 року, міжквартильний інтервал — 50,5–63,0 року. Вік пацієнток коливався від 30 до 83 років.

У групі EA grade 2 ($n=41$) середній вік становив $58,02 \pm 10,52$ року. Медіана дорівнювала 56,0 року, міжквартильний інтервал — 52,0–65,0 року. Мінімальний вік пацієнток складав 35 років, максимальний — 85 років.

У групі EA grade 3 ($n=39$) середній вік становив $58,87 \pm 12,36$ року. Медіана дорівнювала 59,0 року, міжквартильний інтервал — 47,0–69,5 року. Вік пацієнток варіював від 42 до 82 років.

3.1 Діагностичне значення характеру експресії ER у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні експресії естрогенових рецепторів встановлено поступове зниження рівня ER у міру прогресування пухлинного процесу та зниження ступеня диференціювання ендометріюїдних аденокарцином.

У I групі: атипові гіперплазії ендометрія (n=42) середнє значення H-score ER становило $216,95 \pm 21,07$ бала, медіана — 221 (211; 235) бал.

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми показники естрогенових рецепторів мали наступні значення – для EA grade 1 (n=47) середнє значення H-score ER становило $208,47 \pm 24,58$ бала, медіана — 214 (209; 223) балів. Для EA grade 2 (n=41) середнє значення H-score ER становило $113,15 \pm 82,71$ бала, медіана — 96 (54; 197) балів.

Найнижчий рівень експресії ER визначався у групі ендометріюїдних аденокарцином grade 3 (n=39), де середнє значення H-score становило $37,38 \pm 55,96$ бала, медіана — 0 (0; 57) балів.

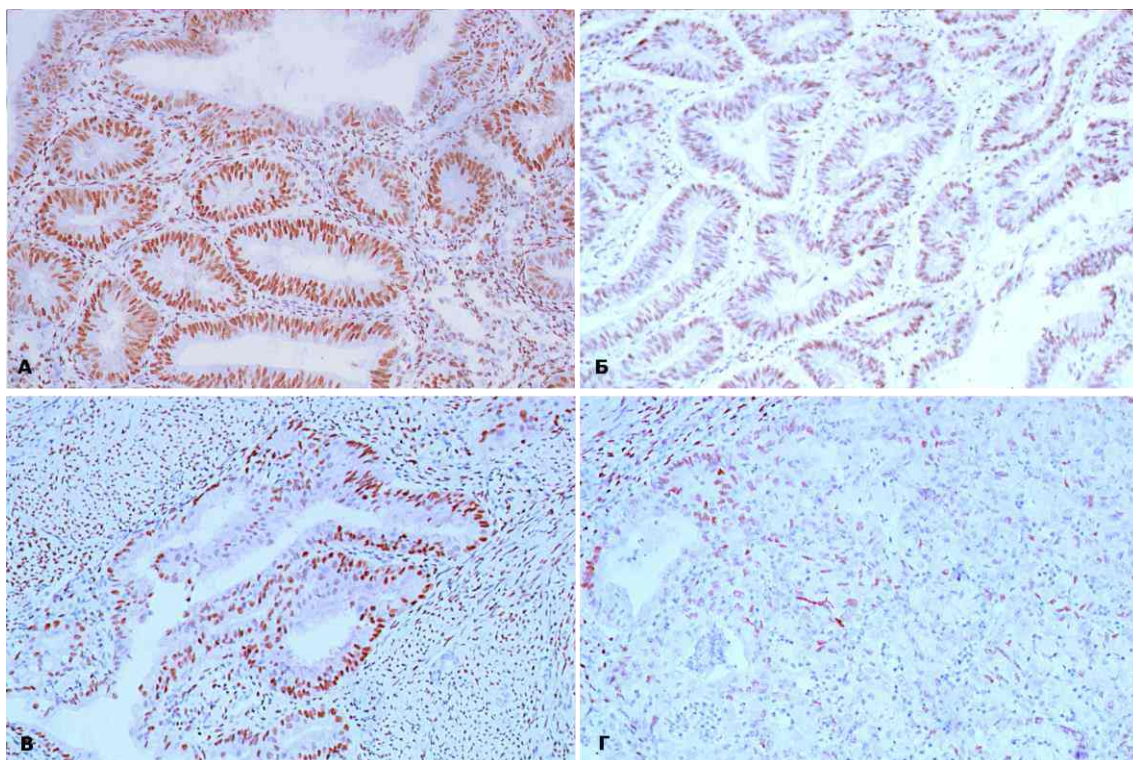


Рис. 3.1. 1 Різні рівні ER у А- атиповій гіперплазії ендометрія, Б – EA grade 1, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г –ІГХ метод збільшення (x200).

Статистичний аналіз виявив достовірні відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,001$). Попарне порівняння показало статистично значуще зниження експресії ER при переході від атипової гіперплазії ендометрія до ендометріїдних аденокарцином із нижчим ступенем диференціювання.

3.2 Діагностичне значення характеру експресії PGR у передпухлинних процесах та ендометріїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні експресії прогестеронових рецепторів встановлено високий рівень PGR у всіх досліджуваних групах, проте максимальні показники визначалися при атиповій гіперплазії ендометрія.

У I групі: атипові гіперплазії ендометрія ($n=42$) середнє значення H-score PGR становило $222,38 \pm 27,69$ бала, медіана — 231 (217,3; 241,0) бал.

У II групі: ендометріїдні аденокарциноми показники прогестеронових рецепторів мали такі значення – для EA grade 1 ($n=47$) середнє значення H-score PGR становило $191,11 \pm 53,73$ бала, медіана — 215 (151,0; 231,0) балів. Для групи EA grade 2 ($n=41$) середнє значення H-score PGR становило $169,22 \pm 48,51$ бала, медіана — 178 (151,0; 192,0) балів. У групі EA grade 3 ($n=39$) середнє значення H-score PGR становило $180,72 \pm 42,90$ бала, медіана — 178 (151,0; 224,0) балів, 95%.

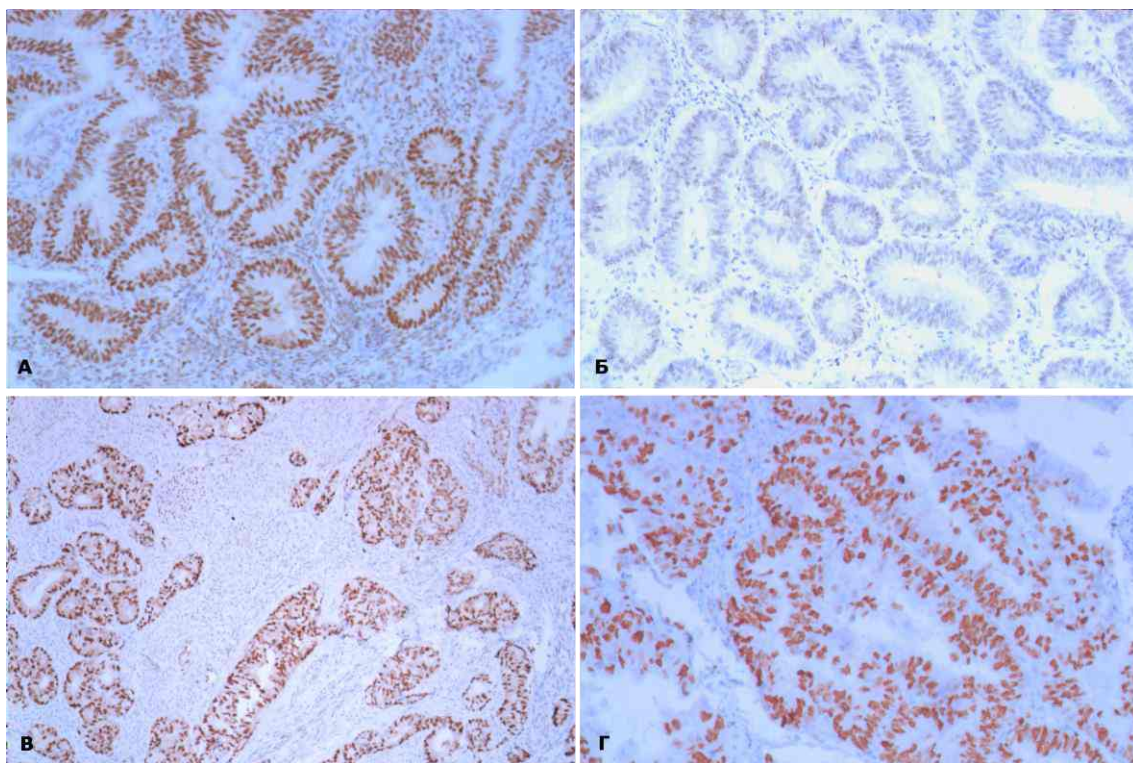


Рис. 3.1. 1 Різні рівні PGR у А- атиповій гіперплазії ендометрія, Б – EA grade 1, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г –ІГХ метод збільшення (x200).

Попарний аналіз показав статистично достовірно вищу експресію PGR в атиповій гіперплазії ендометрія порівняно з усіма групами ендометріюїдних аденокарцином ($p < 0,05$). Водночас статистично значущого зв'язку між ступенем диференціювання пухлини та рівнем експресії PGR не встановлено ($p > 0,05$).

3.3 Діагностичне значення характеру експресії індексу проліферації Ki-67 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні індексу проліферації Ki-67 встановлено поступове підвищення проліферативної активності клітин від атипової гіперплазії ендометрія до ендометріюїдних аденокарцином grade 3.

У I групі: атипові гіперплазії ендометрія ($n=42$) середнє значення Ki-67 становило $5,88 \pm 2,32\%$, медіана — 5,5 (4,0; 8,0)%, діапазон значень — від 2% до 10%.

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми (n=127) індекс проліферативної активності Ki-67 варіював від 12% до 71%. Середнє значення становило $32,09 \pm 11,11\%$, медіана – 28 (26,0; 38,0)%. Для групи EA grade 1 (n=47) середнє значення Ki-67 становило $24,62 \pm 6,63\%$, медіана — 26,0 (19,0; 28,0) %, діапазон значень — від 12% до 38%. Для EA grade 2 (n=41) середнє значення Ki-67 становило $30,39 \pm 6,66\%$, медіана — 28,0 (27,0; 33,0)%, діапазон значень — від 21% до 53%.

Найвищі показники проліферативної активності визначалися у групі EA grade 3 (n=39), де середнє значення Ki-67 становило $42,90 \pm 10,81\%$, медіана — 38,0 (37,0; 46,5)%, діапазон значень — від 27% до 71%.

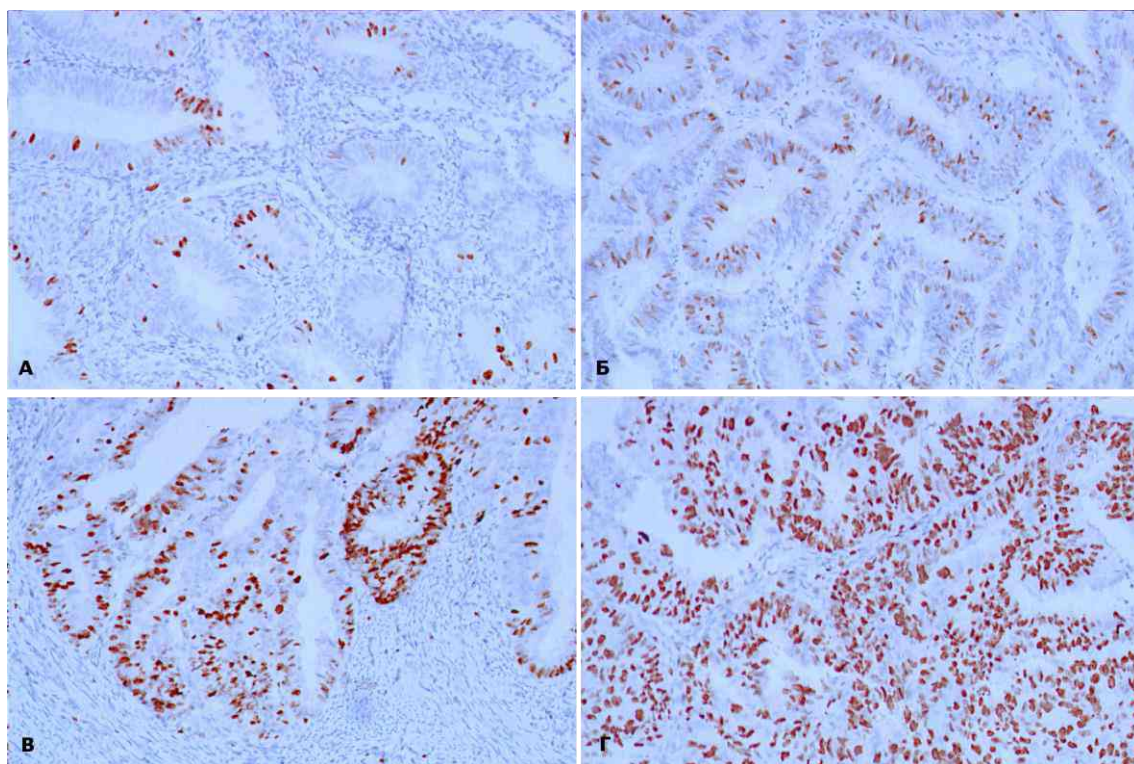


Рис. 3.1. 1 Різні рівні експресії індексу проліферації Ki-67 у А- атиповій гіперплазії ендометрія, Б – EA grade 1, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г –ІГХ метод збільшення (x200).

Попарне порівняння показало статистично значущі відмінності між усіма досліджуваними групами ($p < 0,001$), що свідчить про поступове підвищення проліферативної активності зі зростанням ступеня злоякісності пухлини. Кореляційний аналіз виявив статистично значущий обернено пропорційний

зв'язок між ступенем диференціювання пухлини та рівнем експресії Ki-67 ($r_s = -0,68$; 95% ДІ від $-0,79$ до $-0,51$; $p < 0,001$).

Висновки за розділом

При дослідженні індексу проліферації Ki-67 встановлено поступове підвищення проліферативної активності клітин від атипової гіперплазії ендометрія до низькодиференційованих ендометріюїдних аденокарцином.

Прогресивне зниження експресії ER зі зростанням ступеня злоякісності пухлини свідчить про втрату гормональної чутливості та може розглядатися як ознака несприятливого біологічного перебігу ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

При дослідженні експресії прогестеронових рецепторів встановлено високий рівень PGR у всіх досліджуваних групах, проте максимальні показники визначалися при атиповій гіперплазії ендометрія.

У групі пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія середні значення ER демонстрували $216,96 \pm 21,07$ балів та PGR $222,38 \pm 27,69$ балів (за шкалою H-score), що статистично не відрізнялось від групи контролю: середні значення ER демонстрували $219,96 \pm 30,10$ балів та PGR $224,46 \pm 22,56$ балів ($p_{ER} = 0,63$ та $p_{PGR} = 0,73$ відповідно). Аналіз розподілу за віком показав медіану віку 45 (42,0; 48,0). У групі пацієток з ендометріюїдними карциномами ендометрія середні значення ER показали $208,47 \pm 24,58$ бала балів та PGR $191,11 \pm 53,73$ бала (за шкалою H-score), що статистично відрізнялось від групи пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія ($p_{ER} = 0,033$; $p_{PGR} < 0,001$ відповідно) та групи контролю, де середні значення ER становили $219,96 \pm 30,10$ бала, а PGR — $224,46 \pm 22,56$ бала ($p_{ER} = 0,059$; $p_{PGR} < 0,001$ відповідно).

Аналіз розподілу за віком показав найменший показник відповідає віку 30 років з діагнозом ендометріюїдна аденокарцинома grade 1, найбільший – 85 років у пацієтки з діагнозом ендометріюїдна аденокарцинома grade 2. статистично вірогідної різниці немає ($p > 0,05$). Аналіз розподілу за грейдом ендометріюїдних

аденокарцином та рівнем індексу проліферації Ki-67 продемонструвало збільшення від 5,5% у атиповій гіперплазії ендометрія до 38% у ендометріоїдній аденокарциномі grade 3 ($p < 0,001$), обернено пропорційний зв'язок між рівнем експресії Ki-67 та ступенем диференціювання пухлини.

Матеріали з даного розділу висвітлені в публікаціях здобувача [6].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ЕКСПРЕСІЯ PTEN, PAX-2 ТА PAX-8 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ

У цьому розділі було оцінено ІГХ особливості атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія та проведено порівняльний аналіз між групами: проаналізовано рівень експресії маркерів PTEN, PAX-2 ТА PAX-8.

4.1 Діагностичне значення характеру експресії PTEN у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні експресії PTEN встановлено статистично значуще зниження частоти позитивної експресії маркера при переході від гіперпластичних процесів ендометрія до ендометріюїдних аденокарцином. На рисунку 4.1 наведено кількісний розподіл випадків серед досліджуваних груп.

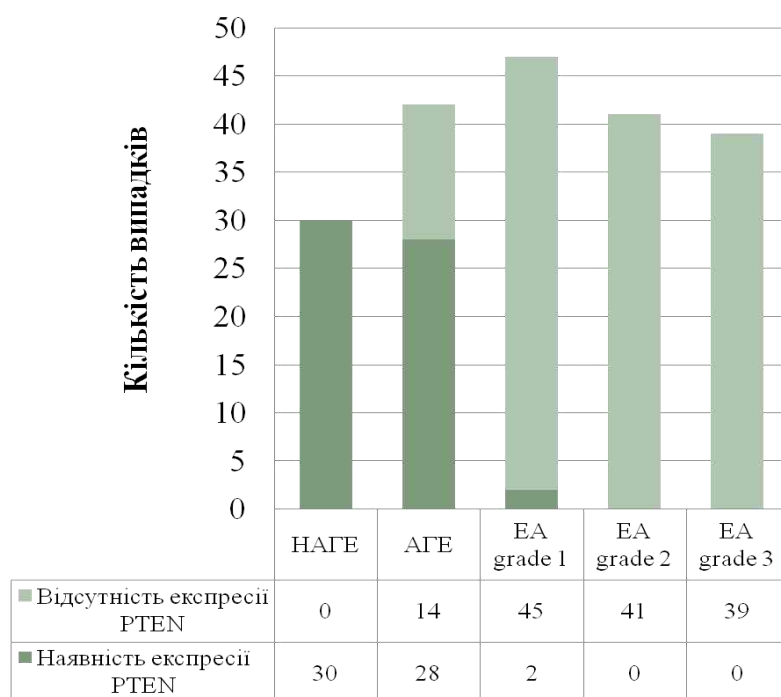


Рис. 4.1. Розподіл кількості випадків досліджуваних груп з наявністю та відсутністю експресії PTEN

У контрольній групі: неатипова гіперплазія ендометрія (n=30) експресія PTEN виявлялася у 100,0% (n=30) випадків, відсутність експресії не спостерігалась. Середній вік пацієнток становив $52,1 \pm 8,7$ роки, медіана — 53,0 (44,3–58,0) роки з мінімальним віком 35 та максимальним – 66 років. Коефіцієнт варіації (CV) становив 16,6%, що свідчить про помірну варіабельність показника та відносну однорідність досліджуваної групи. 95% довірчий інтервал для середнього віку склав 48,9–55,4 року.

У I групі: атипова гіперплазія ендометрія (n=42) позитивна експресія PTEN визначалась у 66,7% (n=28) випадків (Рис. 4.2А). Середній вік пацієнток з позитивною експресією PTEN у 1 групі становив $41,87 \pm 3,44$ роки з мінімальним віком 35 та максимальним значенням 48 років. Медіана віку дорівнювала 42 (39,25–45,00) роки. Коефіцієнт варіації (CV) дорівнював 8,22%, що свідчить про відносно однорідний віковий склад досліджуваної групи.

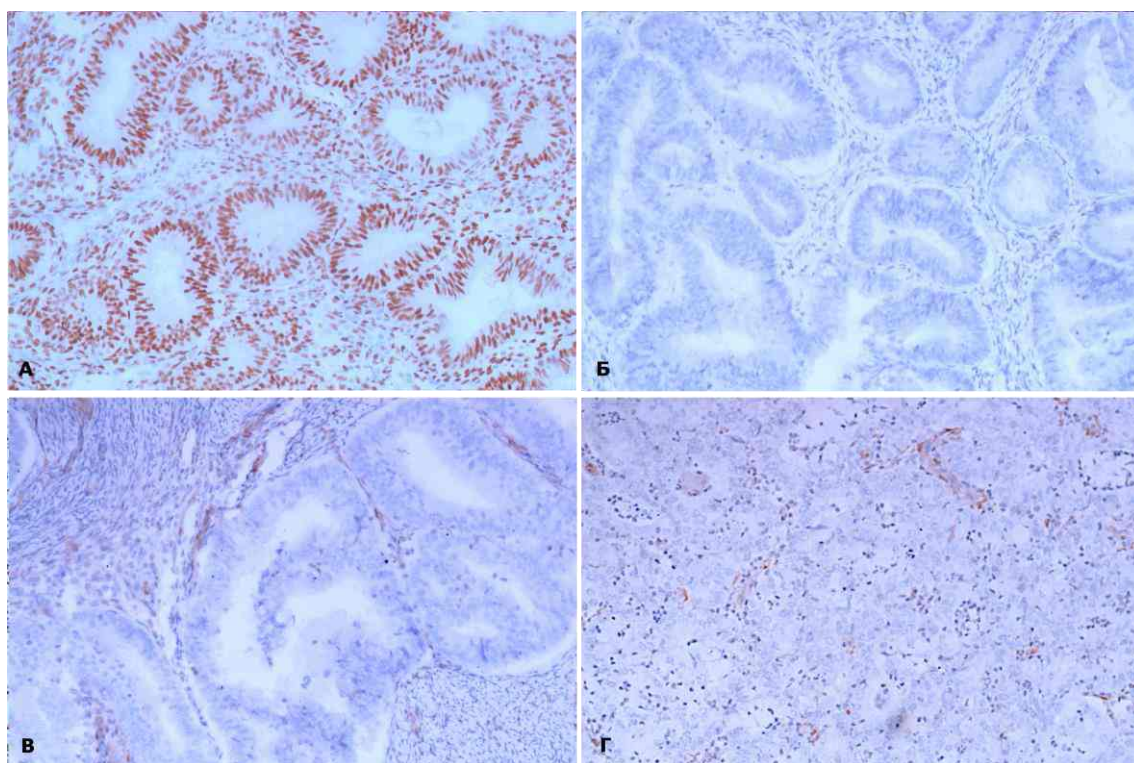


Рис. 4.2. А- Наявність експресії PTEN у атиповій гіперплазії ендометрія. Відсутність експресії PTEN у Б – EA grade 1, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г – ІГХ метод збільшення (x200).

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія (n=127) позитивна експресія PTEN визначалась лише у 4,3% (n=2) випадках EA grade 1 (n=47) з середнім віком пацієнток $49,0 \pm 19,8$ року (мінімальний вік - 35, максимальний— 63 роки). У 100% EA grade 2 (n=41) та EA grade 3 (n=39) була відсутня експресія PTEN (Рис. 4.2Б-Г).

У контрольній групі з позитивною реакцією PTEN (n=30) індекс проліферації Ki-67 варіював від 1% до 9%. Середнє значення показника становило $5,17 \pm 2,47\%$, медіана — 5,0% (3,0–7,75%).

Експресія індексу проліферації Ki-67 у I групі з позитивною експресією PTEN (n=28) мала середнє значення $5,88 \pm 2,32\%$, медіана — 5,5% (4,0–8,0%) від 2% до 10%. Експресія індексу проліферації Ki-67 для II групи з позитивною експресією PTEN (n=2) мала середнє значення $6,00 \pm 2,83\%$, медіана — 6,00% (4,0–8,0%) від 2% до 10%.

4.2 Діагностичне значення характеру експресії PAX-2 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

На рисунку 4.3 представлено розподіл кількості випадків експресії PAX-2 та її відсутності у досліджуваних групах.

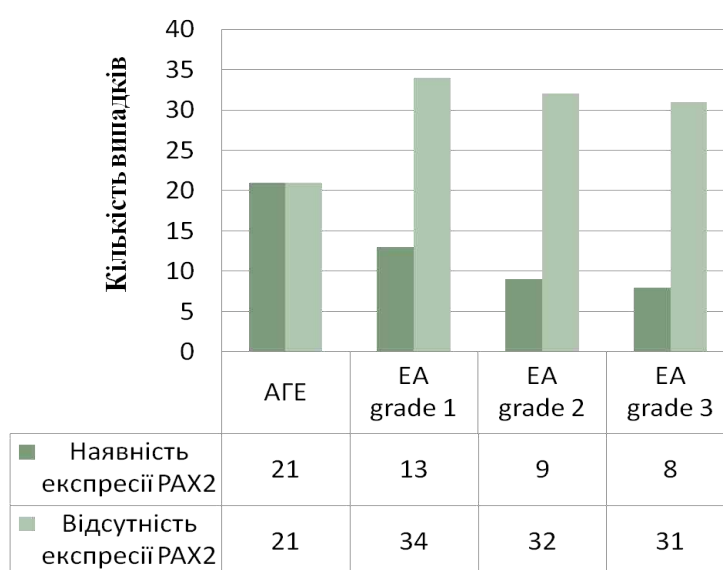


Рис. 4.3. Розподіл кількості випадків досліджуваних груп з наявністю та відсутністю експресії PAX-2

У контрольній групі позитивна експресія PAX-2 була виявлена у 63,3% (n=19) випадків з середнім вік пацієток $53,68 \pm 9,57$ роки, медіана — 56 (44; 62) років. Мінімальний вік 36 років, максимальний – 66 років. Коефіцієнт варіації дорівнював 17,8%, що свідчить про помірну неоднорідність вибірки за віком.

У І групі: атипової гіперплазії ендометрія (n=42) позитивна експресія PAX-2 виявлена у 50,0% (n=21) випадків (рис. 4.4.A) з найменшим віком 41 рік та найбільшим значенням - 56 років. Середній вік пацієток І групи становив $47,62 \pm 3,95$ років з медіаною — 47 (44; 51) років. Коефіцієнт варіації дорівнював 8,3%, що свідчить про низьку варіабельність показника віку та високу однорідність досліджуваної групи. 95% довірчий інтервал для середнього віку становив 45,8–49,4 року.

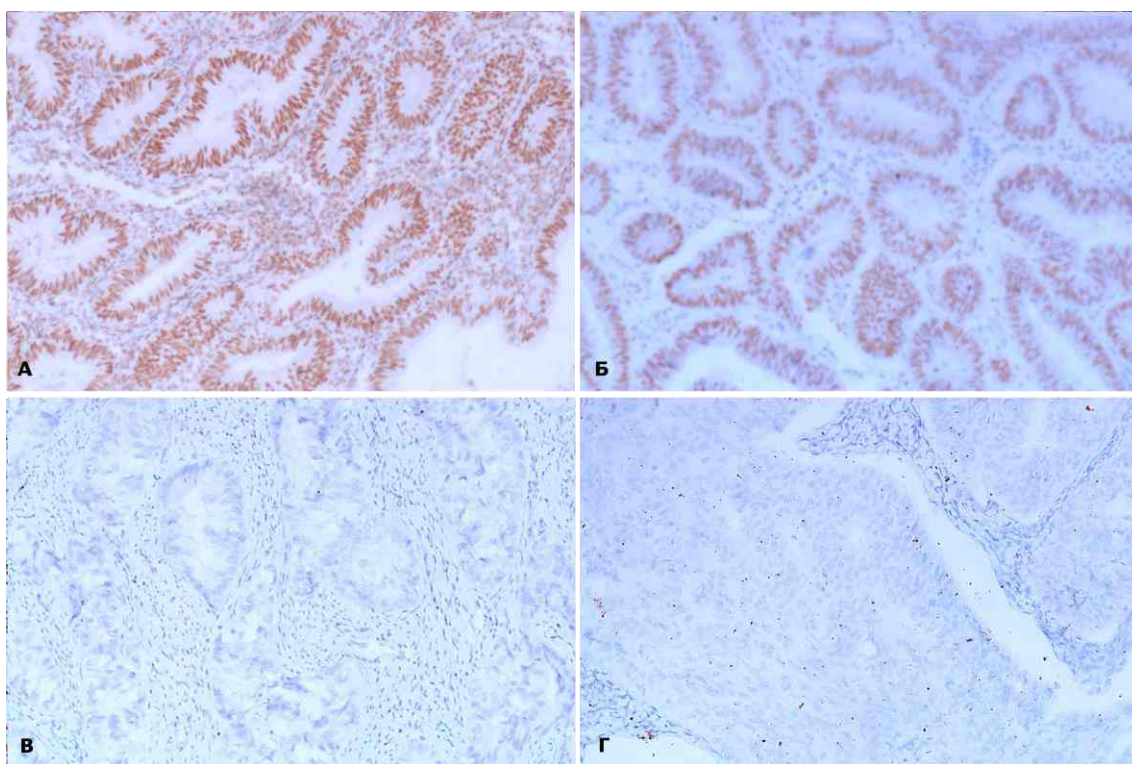


Рис. 4.4. Наявність експресії PAX-2 у А- атиповій гіперплазії ендометрія, Б - EA grade 1. Відсутність експресії PAX-2 В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г –ІГХ метод збільшення (x200).

При порівнянні віку пацієток контррольної та І груп за допомогою критерію Манна–Уїтні встановлено статистично значущі відмінності ($U=283,5$;

$p=0,024$). Пацієнтки контрольної групи мали медіау віку на 9 років більшу, ніж пацієнтки I групи.

У II групі (ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія) експресія PAX-2 була виявлена у 23,6% ($n=30$) випадків всієї групи: серед EA grade 1 ($n=47$) визначалась у 31,0% ($n=13$) випадків (рис. 4.4Б). У групі EA grade 2 ($n=41$) відсутність експресії PAX-2 зареєстрована у 78,0% ($n=32$) випадках (рис. 4.4В). У групі EA grade 3 ($n=39$) це значення зросло до 79,5% ($n=31$) випадків (рис. 4.4Г). Середній вік пацієток II групи був $57,5 \pm 16,2$ року з медіаною 58,5 (44,5;68,0) років. Наймолодшою була пацієтка з віком 30 років, найстаршою - 85 років.

Таким чином, частота позитивної експресії PAX-2 знизилася від 50,0% при атиповій гіперплазії ендометрія до 27,7%, 22,0% та 20,5% при ендометріюїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 відповідно. Дані вікових показників пацієток з різним grade у АЕ та наявною експресією PAX-2 наведені на рисунку 4.5.

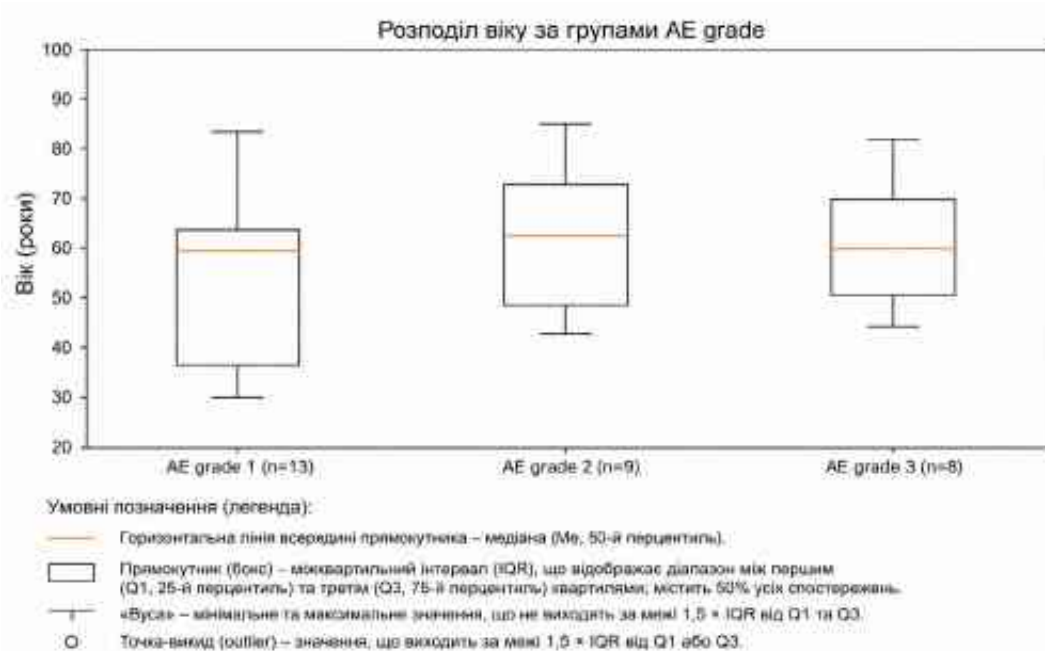


Рис. 4.5. Розподіл віку у пацієток з наявною експресією PAX-2 у групі ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Попарне порівняння віку між групами EA grade 1, grade 2 та grade 3 за критерієм Манна–Уїтні не виявило статистично значущих відмінностей: $p_{(\text{grade } 1/\text{grade } 2)}=0,256$; $p_{\text{grade } 1/\text{grade } 3}=0,446$; $p_{\text{grade } 2/\text{grade } 3}=1,000$.

Таким чином найменший середній вік був у пацієток I групи, найбільший – II, вік пацієток контрольної групи був поміж цих двох груп. Вік пацієток статистично значуще відрізняється між трьома групами ($p=0,019$). При попарному порівнянні за критерієм Манна–Уїтні найвираженіші відмінності виявлені між I та II групами - $p_{\text{AGE/EA}}=0,013$. Дані порівняння груп дослідження з групою контролю: $p_{\text{HA GE/AGE}}=0,024$, $p_{\text{HA GE/EA}}=0,345$.

На рисунку 4.6 представлені показники індексу проліферації Ki-67 у випадках EA grade 1, EA grade 2 та EA grade 3, в яких була наявна експресія PAX-2.

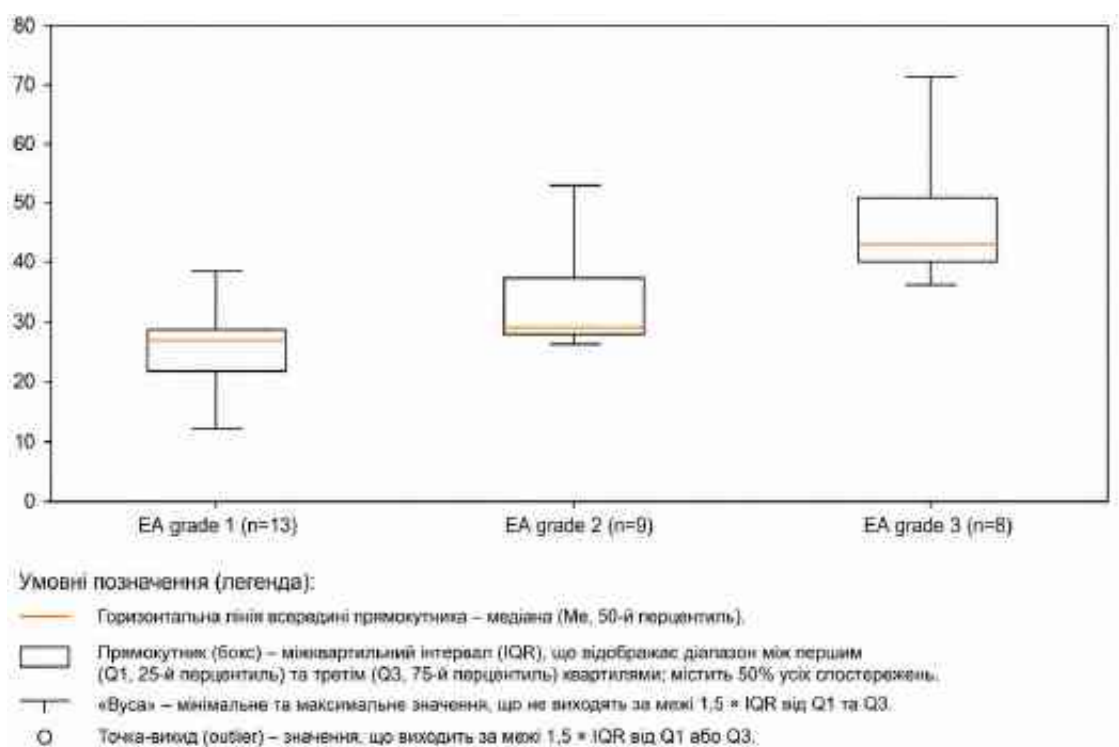


Рис. 4.6. Розподіл показників проліферації Ki-67 (%) у PAX-2 «+» ендометріїдних аденокарциномах ендометрія

Індексу проліферації Ki-67 у контрольній групі з наявною експресією PAX-2 ($n=19$) мав середнє значення $4,79 \pm 2,39\%$, медіана - 5,0 (2,0; 7,0) %,

міжквартильний інтервал — бала. Мінімальне значення індексу проліферації у групі було 1%, максимальне — 9%.

У I групі з наявною експресією PAX-2 (n=21) середнє значення індексу проліферації Ki-67 було $5,71 \pm 2,29\%$. Медіана показника дорівнювала 5,0 (4,0; 8,0)%. Максимальне значення було таким же як і в контрольній групі, а мінімальне — 2%. Коефіцієнт варіації склав 40,1%, що свідчить про помірну неоднорідність групи за проліферативною активністю.

У II групі середнє значення індексу проліферації Ki-67 становило $33,43 \pm 11,94\%$. Медіана дорівнювала 29,0 (27,0; 38,0) % з мінімальним показником — 12% та максимальним — 71%. Коефіцієнт варіації склав 35,73%, що свідчить про помірну неоднорідність вибірки. Таким чином зберігається тенденція до підвищення рівня проліферації у випадках з наявністю експресії PAX-2 зі збільшенням потенціалу злоякісності процесу ($p < 0,001$).

При міжгруповому аналізі за критерієм Крассела–Уолліса встановлено статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($N=17,76$; $p=0,00014$). $p_{\text{grade 2/grade 1}} = 0,0128$; $p_{\text{grade 3/grade 1}} = 0,00028$; $p_{\text{grade 3/grade 2}} = 0,0092$

4.3 Діагностичне значення характеру експресії PAX-8 у передпухлинних процесах та ендометріїдних аденокарциномах ендометрія

На рисунку 4.7 представлений розподіл випадків досліджуваних груп з експресією PAX-8.

При дослідженні експресії PAX-8 встановлено стабільне збереження позитивної експресії маркера в усіх досліджуваних групах.

У контрольній групі (n=30) позитивна експресія PAX-8 виявлена у 100,0% (n=30) випадках, відсутність експресії не спостерігалась.

У I групі (n=42) та II групі (n=127) позитивна експресія PAX-8 також визначалась 100,0% випадках. Розподіл кількості випадків на кожну групу представлений на рисунку 4.7.

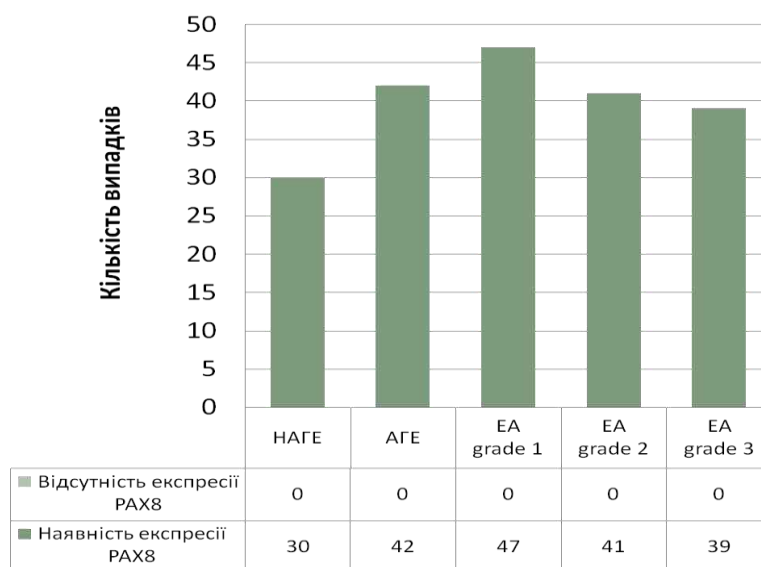


Рис. 4.7. Розподіл експресії PAX-8 випадків передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія, n.

Таким чином, експресія PAX-8 зберігалась у 100,0% випадків незалежно від характеру патологічного процесу та ступеня диференціювання ендометріюїдної аденокарциноми (Рис. 4.8.).

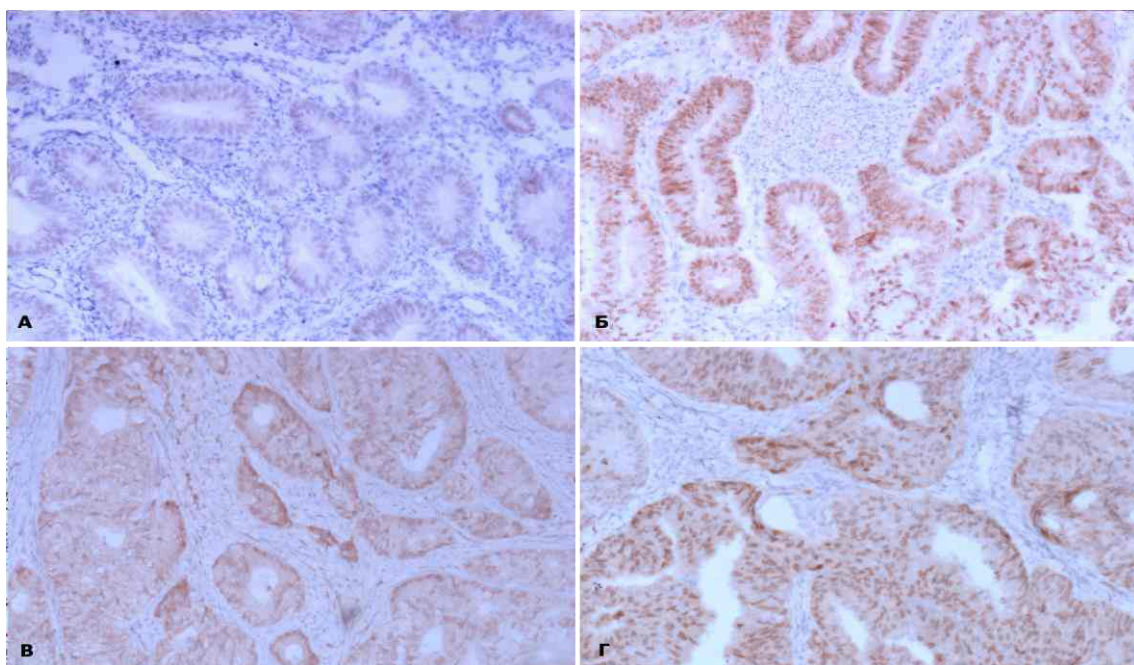


Рис. 4.8. Наявність експресії PAX-8 у А- атиповій гіперплазії ендометрія, Б - EA grade 1, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. А- Г –ІГХ метод збільшення (x200).

Висновки за розділом

Частота позитивної експресії PTEN знизилася від 100,0% у неатиповій гіперплазії ендометрія до 66,7% в атиповій гіперплазії та до 4,3%, 0% і 0% в ендометріюїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 відповідно.

При дослідженні експресії PAX-2 встановлено поступове зниження частоти позитивної експресії маркера при переході від атипової гіперплазії ендометрія до ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня диференціювання. А саме частота позитивної експресії PAX-2 знизилася від 50,0% при атиповій гіперплазії ендометрія до 27,7%, 22,0% та 20,5% при ендометріюїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 відповідно.

PAX-8 характеризується високою чутливістю щодо ендометріального епітелію та може використовуватися як органоспецифічний маркер мюллерового походження, проте не має диференційно-діагностичного значення для розмежування атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Дослідження експресії маркеру PTEN в епітелії показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 66,7% (28 з 42) групи пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія (жінки з збереженням експресії мали медіану вік 42 (39,25; 45,00) роки), і значне падіння експресії у групі пацієнток з ендометріюїдними карциномами ендометрія: у карциномах з grade 1 збереження PTEN мало місце у 4,3% (2 з 47) випадків жінок (жінки з збереженням експресії мали вік 35 та 63 роки), тоді як у підгрупах з grade 2 та grade 3 відбулась його повна втрата (не залежно від віку жінок), що продемонструвало статистично вірогідну різницю між групами дослідження ($p < 0,001$) Зв'язку експресії маркеру PTEN з індексом проліферації Ki-67 не було виявлено ($p < 0,001$), показники мали близькі значення: для контрольної групи середні значення Ki-67 були $5,17 \pm 2,47\%$, для групи пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія - $5,88 \pm 2,32\%$, для групи пацієнток з ендометріюїдною аденокарциномою grade 1 - $6,00 \pm 2,83\%$.

Дослідження експресії маркеру PAX-2 в епітелії показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 50,0% (21 з 42) групи пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 47 (44; 51) роки) , і значе зниження експресії у групі пацієнток з ендометріюїдними карциномами ендометрія: у карциномах з grade 1 збереження PAX-2 мале місце у 27,7% (13 з 47) випадків жінок тоді як у підгрупах з grade 2 та grade 3 відповідало показникам 21,95% (9 з 41) та 20,51% (8 з 39) відповідно що продемонструвало статистично вірогідну різницю між групами дослідження ($p < 0,001$). Попарне порівняння віку між групами EA grade 1, grade 2 та grade 3 за критерієм Манна–Уїтні не виявило статистично значущих відмінностей: $p_{(\text{grade 1/grade 2})}=0,256$; $p_{\text{grade 1/grade 3}}=0,446$; $p_{\text{grade 2/grade 3}}=1,000$).

Середнє значення експресії Ki-67 у випадках з наявною експресією PAX-2 у групі пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія становило $12,4 \pm 2,5\%$, у групі пацієнток з ендометріюїдними карциномами ендометрія: у карциномах з grade 1 - середнє значення експресії Ki-67 становило $18,4 \pm 4,8\%$, у карциномах з grade 2 - $21,4 \pm 7,8\%$, у карциномах з grade 3 – $33,48 \pm 11,3\%$.

Дослідження експресії маркеру PAX-8 в епітелії показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи, у 100% (42 з 42) групи пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія та у 100% (127 з 127) у групі пацієнток з ендометріюїдними карциномами ендометрія, не залежно від віку пацієнток.

Матеріали з даного розділу висвітлені в публікаціях здобувача [7, 8, 10].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ: ЕКСПРЕСІЯ p16, p63 ТА p53 У ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ

У цьому розділі було оцінено ІГХ особливості атипової гіперплазії та ендометріоїдних аденокарцином ендометрія та проведено порівняльний аналіз між групами: проаналізовано рівень експресії маркерів p16, p63 та p53.

5.1 Діагностичне значення характеру експресії p16 у передпухлинних процесах та ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні експресії p16 встановлено збільшення частоти позитивної експресії маркера при переході від атипової гіперплазії ендометрія до ендометріоїдних аденокарцином. Розподіл випадків досліджуваних груп в залежності від експресії p16 наведений на рисунку 5.1.

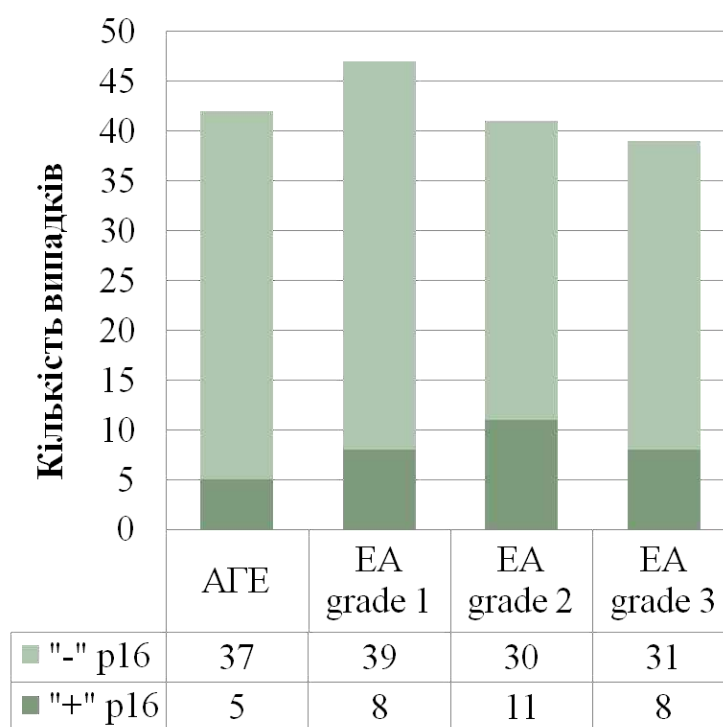


Рис. 5.1. Кількість випадків для з позитивною/негативною реакцією p16 у AGE та AE

У І групі: атипової гіперплазії ендометрія (n=42) слабопозитивна експресія p16 виявлена у 11,9% (n=5) випадках (рис. 5.2А). Середній вік даних пацієнток становив $43,6 \pm 5,2$ роки з медіаною — 42 (39,5; 48,5) роки. Вік пацієнток коливався від 38 до 51 року. Коефіцієнт варіації дорівнював 11,9 %, що свідчить про відносно низьку варіабельність віку пацієнток у досліджуваній групі.

У 88,1% (n=37) випадків І групи виявлена відсутність експресії p16, де середній вік пацієнток дорівнював $45,0 \pm 5,0$ року з медіаною 45 (42; 48) років. Мінімальне значення віку – 35 років, максимальне - 56 років. Коефіцієнт варіації дорівнював 11,0%, що свідчить про відносно однорідний розподіл віку пацієнток у групі. Порівняння віку пацієнток І групи з наявною слабопозитивною реакцією p16 та відсутньою реакцією p16 за допомогою критерію Манна–Уїтні не виявило статистично значущих відмінностей ($U = 75$; $p = 0,52$). Отримані дані за критеріями віку не мали статистичної значущості ($p > 0,05$).

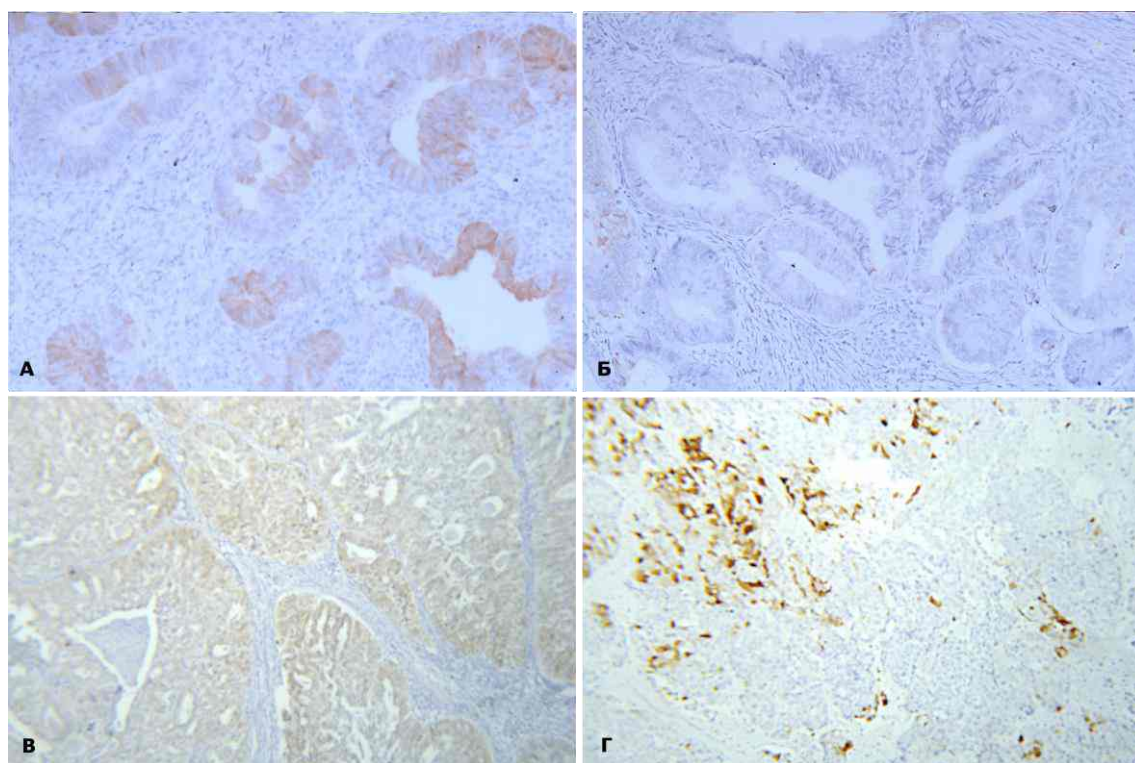


Рис. 5.2. Слабопозитивна реакція p16 у А- атиповій гіперплазії ендометрія, В - EA grade 2, Г - EA grade 3. Б - Відсутність експресії p16 –у EA grade 1. А- Г – ІГХ метод збільшення (x200).

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія слабо позитивна реакція p16 була виявлена у 21,3% (n=27) випадків, середній вік у цій групі становив $58,15 \pm 9,55$ року з медіаною 60 (51,5; 63,0) років. Мінімальний вік сягав 44 років, максимальний – 85 років. У 78,3% (n=100) була відсутня експресія p16, з середнім віком пацієнток $57,24 \pm 12,33$ року, медіана — 57,5 (48,8; 66,0) років, мінімальний вік – 30 років, максимальний – 83 роки. Вікові відмінності у групі з слабопозитивною реакцією p16 та відсутність експресії p16 статистично не значущі (p=0,70).

Серед EA grade 1 (n=47) слабопозитивна експресія p16 визначалась у 17,0% (n=8) випадків, Середній вік пацієнток даної групи становив $65,4 \pm 4,7$ року з медіаною — 63,5 (62; 65) роки. Мінімальний вік був 61 рік, максимальний - 74 роки. Коефіцієнт варіації становив 7,2%, що свідчить про низьку варіабельність віку пацієнток у досліджуваній групі.

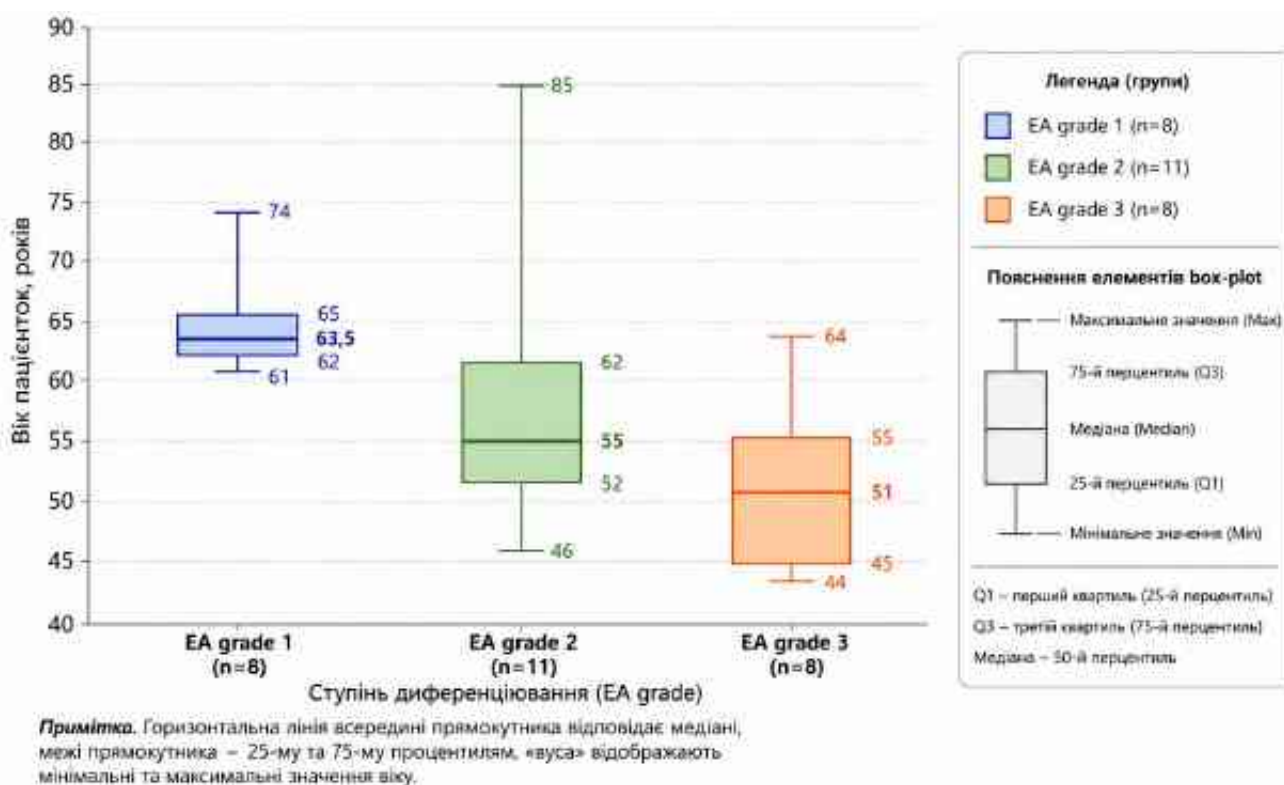


Рис. 5.3. Вікова характеристика пацієнток зі слабо позитивною експресією p16 залежно від ступеня диференціювання ендометріюїдної аденокарциноми

У групі EA grade 2 (n=41) слабопозитивна експресія p16 спостерігалась у 26,8% (n=11) випадків (рис. 5.2В), зі значенням середнього віку $57,3 \pm 10,8$ року. Медіана становила 55 (52; 62) років. 46 років – мінімальний вік для групи, 85 років – максимальний. Коефіцієнт варіації дорівнював 18,9%, що свідчить про помірну неоднорідність вікового складу групи.

У групі EA grade 3 (n=39) слабопозитивна експресія p16 виявлена у 20,5% (n=8) випадків (рис. 5.2Г), з середнім віком пацієнток $52,1 \pm 7,1$ року, медіаною — 51 (45; 55) рік, мінімальним віком – 44 роки, максимальним – 64. Коефіцієнт варіації дорівнював 13,5%, що вказує на помірну неоднорідність вікового складу групи.

Серед EA grade 1 (n=47) негативна реакція — у 39 (83,0%) випадках (рис. 5.2Б),. У групі EA grade 2 (n=41) тоді як відсутність експресії зареєстрована у 30 (73,2%) випадках. У групі EA grade 3 (n=39) а негативна реакція — у 31 (79,5%) випадку. Дані вікового розподілу у пацієнток з відсутньою експресією p16 у ендометріїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 представлені на рисунку 5.4. За критерієм Краскела–Уолліса наявні статистично значущі відмінності у групах ($p=0,032$). Попарний аналіз показав достовірно нижчий вік пацієнток із EA grade 1 порівняно з групою EA grade 2 ($p_{\text{grade 2/grade1}}=0,028$) та групою EA grade 3 ($p_{\text{grade3/grade1}}=0,026$), тоді як між групами EA grade 2 і EA grade 3 статистично значущих відмінностей за віком не було виявлено ($p_{\text{grade3/grade2}}=0,630$).

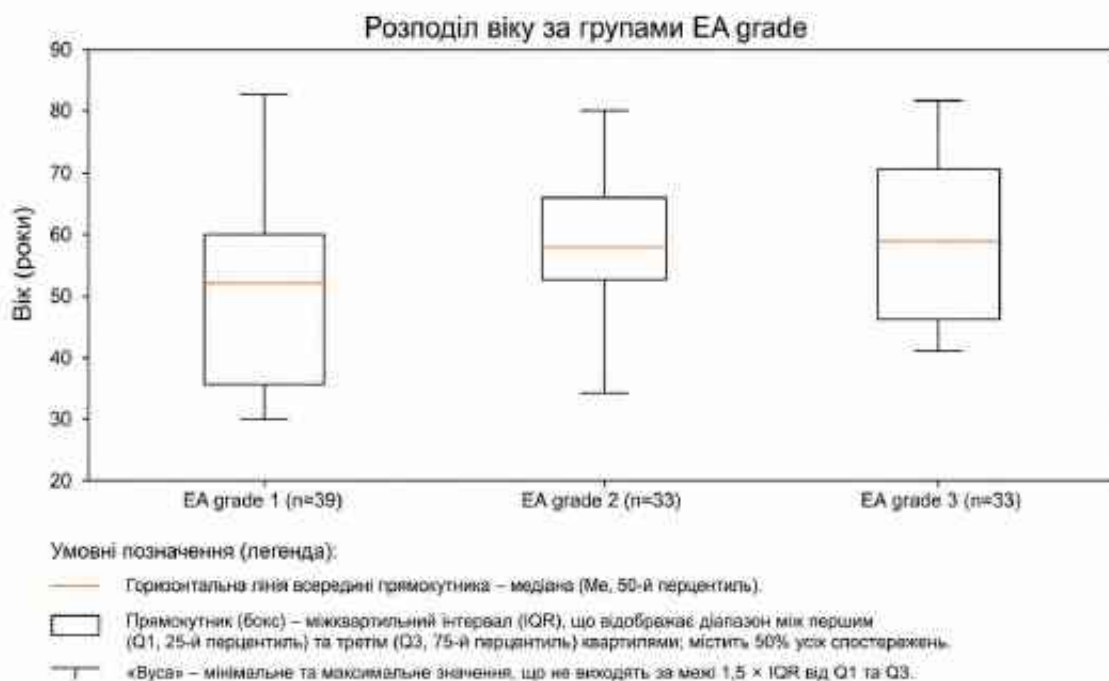


Рис. 5.4. Вік пацієток у групах EA з відсутньою експресією p16.

Таким чином, частота позитивної експресії p16 збільшилась від 11,9% при атиповій гіперплазії ендометрія до 17,0%, 26,8% та 20,5% при ендометріїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 відповідно.

Серед 5 випадків АГЕ з слабкопозитивною реакцією p16 були p53-дикого типу - 3 випадки та p53-мутований - 2 випадки. Серед 8 випадків EA grade 1 з позитивною реакцією p16 були p53- дикого типу - 2 випадки та p53-мутований - 6 випадків. Серед 11 випадків EA grade 2 з позитивною реакцією p16 були p53- дикого типу - 3 випадки та p53-мутований - 8 випадків. Серед 8 випадків EA grade 3 з позитивною реакцією p16 були p53- дикого типу - 0 випадків та p53-мутований - 8 випадків.

Аналіз p53-статусу серед випадків із позитивною експресією p16 показав переважання p53-мutowаного фенотипу в усіх групах ендометріїдних аденокарцином. У групі атипової гіперплазії ендометрія p53 дикого типу визначався у 60,0% (3/5) випадків, тоді як мутований фенотип — у 40,0% (2/5). У групах ендометріїдних аденокарцином частота p53-мутантного фенотипу становила 75,0% (6/8) для Grade 1, 72,7% (8/11) для Grade 2 та 100,0% (8/8) для

Grade 3. Загалом серед усіх p16-позитивних випадків p53-мутантний фенотип виявлявся у 75,0% (24/32) спостережень (Рис.5.5). Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей між групами ($\chi^2=6,76$; $p=0,08$), встановлено тенденцію до зростання частоти p53-мутованого фенотипу зі збільшенням ступеня злоякісності пухлини.

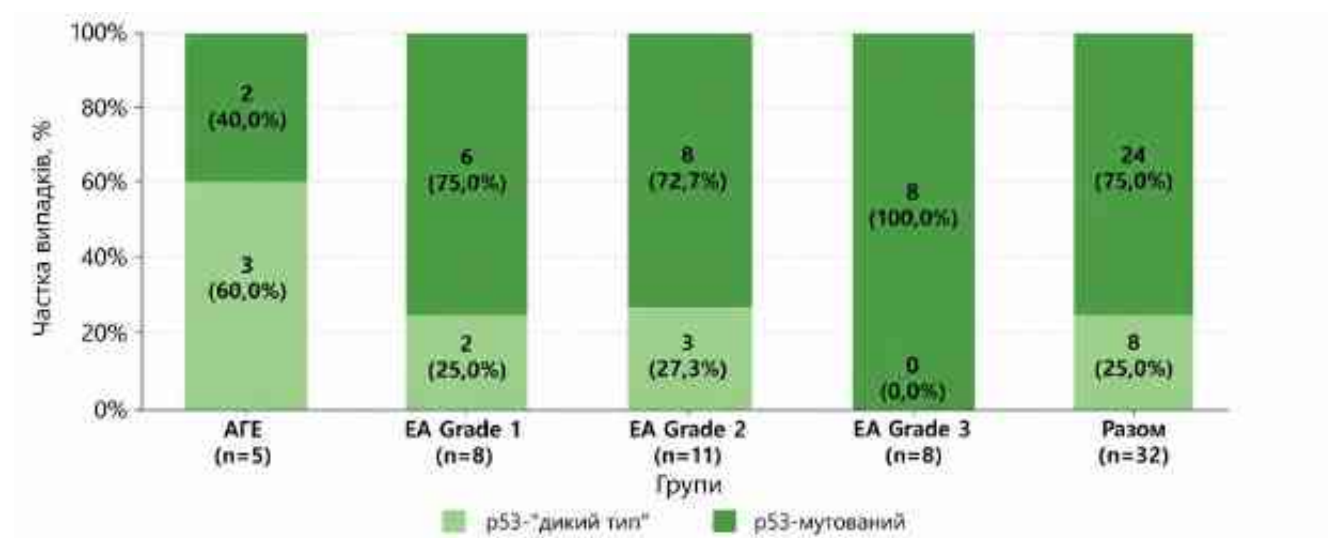


Рис. 5.5. Розподіл p53-статусу(дикий тип та мутований) у p16-позитивних випадках.

5.2 Діагностичне значення характеру експресії p63 у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія

При дослідженні експресії p63 встановлено низьку частоту позитивної експресії маркера в усіх досліджуваних групах.

У I групі: атипова гіперплазія ендометрія (n=42) позитивна експресія p63 виявлена у 2,4% (n=1) випадків, вік пацієнтки складав 42 роки. У 97,6% (n=41) випадків виявлено відсутність експресії p63, середній вік пацієнток був $45,05 \pm 4,89$ років, медіана — 45,0 (42,0; 48,0) років. Мінімальний вік становив 35 років, а максимальний вік у даній групі був 56 років. Коефіцієнт варіації дорівнював 10,85%, що свідчить про відносно низьку варіабельність віку пацієнток та достатню однорідність досліджуваної групи.

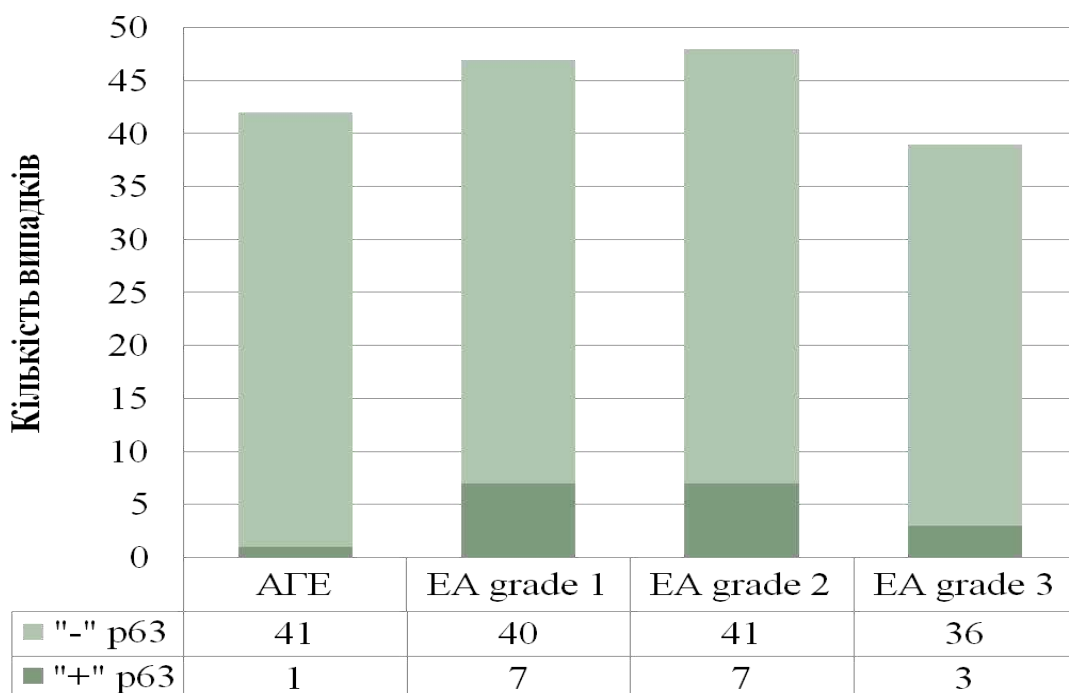


Рис. 5.6. Розподіл кількості випадків з наявністю експресії p63 чи її відсутністю серед досліджуваних груп.

Серед II групи: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія позитивну реакцію p63 було виявлено у 13,4% (n=17) випадків з середнім віком пацієнток $57,1 \pm 12,4$ року, медіана — 57 років (48; 64) роки). Мінімальний вік склав 30 років, максимальний — 83 роки. Коефіцієнт варіації становив 21,7%, що свідчить про помірну варіабельність віку в досліджуваній групі.

Група EA grade 1 (n=47) мали позитивну експресію p63 у 14,9% (n=7) випадків з медіаною віку — 57 (52; 71) роки та середнім значенням - $58,6 \pm 17,1$ років. Коефіцієнт варіації дорівнював 29,2 %, що свідчить про помірну неоднорідність вибірки за віком.

У групі EA grade 2 (n=41) позитивна експресія p63 спостерігалась у 17,1% (n=7) випадках. Вік пацієнток коливався від 46 до 67 років. Середній вік - $58,3 \pm 8,1$ року, медіана — 60 (48; 65) років. Нйбільше значення віку сягало 67 років, найменше становило 46 років. Коефіцієнт варіації склав 13,9 %, що свідчить про відносно однорідний розподіл пацієнток за віком.

У групі EA grade 3 (n=39) позитивна експресія p63 виявлена у 7,7% (n=3)

випадків з середнім значенням віку пацієнток $52,7 \pm 6,7$ роки та медіаною — 51 (47; 60) рік з мінімальним значенням віку 47 років та максимальних – 60 років. Коефіцієнт варіації склав 12,6 %, що свідчить про відносно однорідний розподіл віку в групі.

При порівнянні віку пацієнток між групами EA grade 1, grade 2 та grade 3 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія у 86,6% ($n=110$) була виявлена відсутність експресії p63. Розподіл віку відбувався наступним чином: коливання віку пацієнток були від 30 до 85 років. Середній вік складав $56,92 \pm 12,60$ року, медіана — 56 (48,25; 64,00) років. Дані вікових груп у ендометріюїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 представлені на рисунку 5.7.

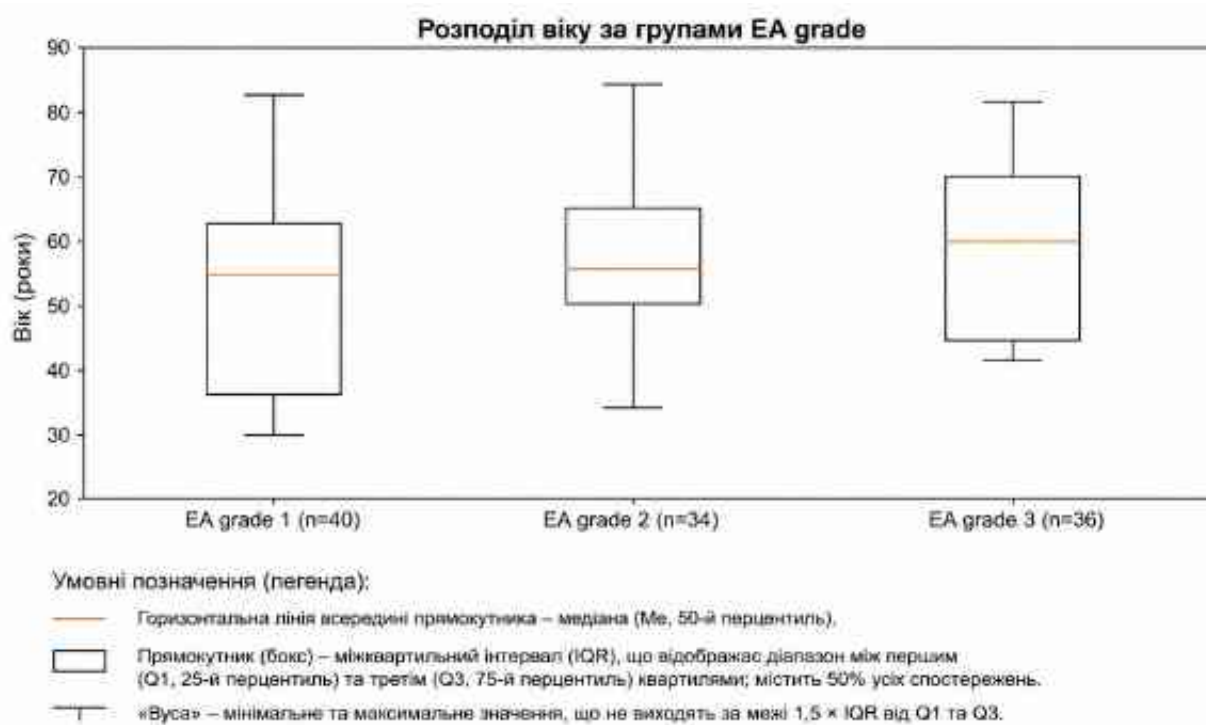


Рис. 5.7. Розподіл віку у групах ендометріюїдних аденокарцином з відсутньою експресією p63.

Безпосередньо для групи EA grade 1 з відсутньою експресією p63 ($n=40$) середній вік був $54,28 \pm 13,23$ року, медіана — 55 (36,0; 63,0) років з мінімальним віком – 30 років та максимальним – 83 роки. Коефіцієнт варіації склав 24,4%, що

свідчить про помірну варіабельність віку пацієнток у досліджуваній групі. Для групи EA grade 2 з відсутньою експресією p63 (n=40) та EA grade 3 з відсутньою експресією p63 (n=36) показники віку наведені у таблиці.

Таким чином, позитивна експресія p63 визначалась лише в поодиноких випадках атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином. Найвища частота експресії спостерігалась у групі ендометріюїдних аденокарцином grade 2 та становила 17,1% (Рис. 5.8).

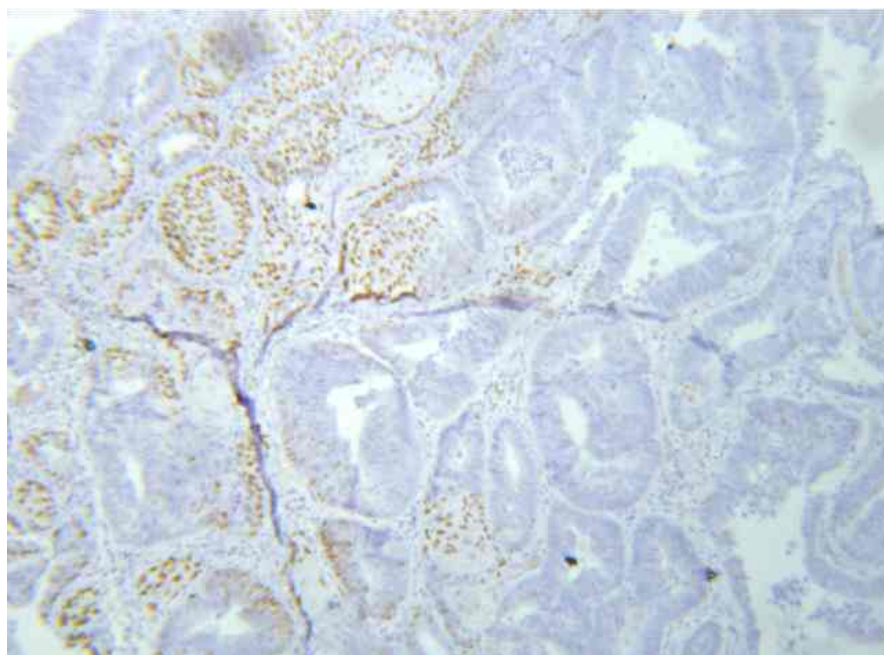


Рис. 5.8. – Експресії p63 у EA grade 1 в ділянках «морульної» метаплазії. ІГХ метод, збільшення (x200).

Повна відсутність експресії p16 або слабо позитивна фокальна експресія підтверджує гістогенез процесу ендометріального походження, виключаючи шийку матки – та серозні аденокарциному ендометрія. Експресія p63 виявлена у вогнищах «морульної метаплазії», яка є більш характерною для ендометріюїдних аденокарцином ніж атипової гіперплазії ендометрія. Таким чином для атипової гіперплазії більш характерний фенотип комплекс p16 «-» / p63 «-» та для ендометріюїдних аденокарцином ендометрія p16 «-» / p63 «+». Всі випадки p53-мутований тип мали p16 – слабо позитивну експресію. Серед p63 «+» не було

виявлено жодного випадка p53-мутованого типу, тож морульна метаплазія характерна для ендометріюїдної аденокациноми ендометрія та може виключати p53-мутований тип ендометріюїдної аденокарциноми. Значна втрата естрогенових рецепторів відбувається у едометріюїдних аденокарциномах grade 2 p53-мутованого типу – майже у 3 рази – у порівнянні з цією ж групою, але p53-дикий тип. Експресія p53 взагалі не корелює з grade ендометріюїдної аденокарциноми.



Рис. 5.9. Розподіл p53-сттусу (дикий тип та мутований) у p63 «+» випадках досліджуваних груп.

При дослідженні взаємозв'язку між експресією p63 та статусом p53 встановлено, що всі p63-позитивні випадки (n=18) характеризувалися диким типом експресії p53. Випадків поєднання позитивної експресії p63 з мутантним типом p53 не виявлено. Серед p63-негативних випадків (n=151) дикий тип p53 визначався у 127 (84,1%) спостереженнях, тоді як мутантний тип — у 24 (15,9%). Найнижча частота мутантного типу p53 спостерігалась при атиповій гіперплазії ендометрія (4,9%), тоді як при ендометріюїдних аденокарциномах grade 2 та grade 3 вона становила 23,5% та 22,2% відповідно. Незважаючи на те, що позитивна

експресія p63 в усіх випадках поєднувалася з диким типом p53, статистично значущої асоціації між експресією p63 та статусом p53 не виявлено (точний критерій Фішера, $p > 0,05$), хоча спостерігалася тенденція до такого зв'язку.

5.3 Діагностичне значення характеру експресії p53 у передпухлинних процесах та ендометріїдних аденокарциномах ендометрія

Розподіл p53-статусу черед досліджуваних груп представлено на рисунку 5.10.

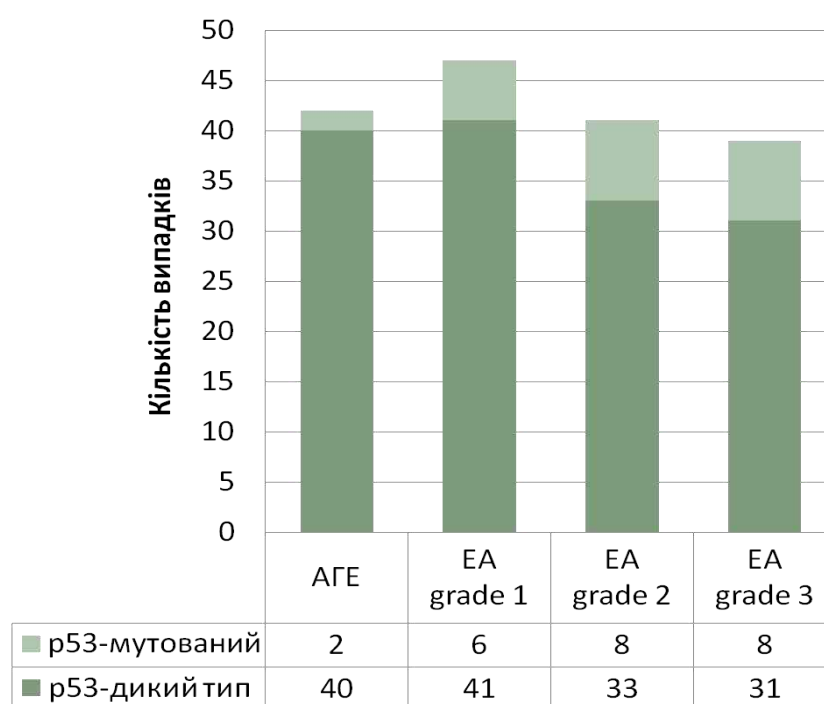


Рис. 5.10. Розподіл кількості випадків p53-дикий тип та p53-мутований тип серед досліджуваних груп

У I групі: атипова гіперплазія ендометрія ($n=42$) p53-дикий тип визначався у 95,2% ($n=40$) випадків з середнім віком пацієнток $45,15 \pm 4,93$ року, медіаною — 45,0 (42,0; 48,0) років, мінімальним віком – 35 років та максимальним – 56 років. Тоді як p53-мутований виявлений лише у 4,8% ($n=2$) випадках, де медіана віку пацієнток була 40,5 (38; 43) років.

У II групі: ендометріїдні аденокарциноми ендометрія p53-дикий тип визначався у 83,7% ($n=105$) випадків, де вік пацієнток варіював від 31 до 83 років.

Медіана віку була 58,5 (43,5; 63,0) років та середній вік - $56,4 \pm 14,1$ років. Коефіцієнт варіації дорівнював 25,0%, що свідчить про помірну варіабельність віку пацієнток у досліджуваній групі.

Було виявлено p53-дикий тип у 87,2% (n=41) випадків EA grade 1 (n=47) , у 80,5% (n=33) випадків EA grade 2 (n=41) та 79,5% (n=31) випадків EA grade 3 (n=39). Розподіл віковий значень представлений на рисунку 5.11.

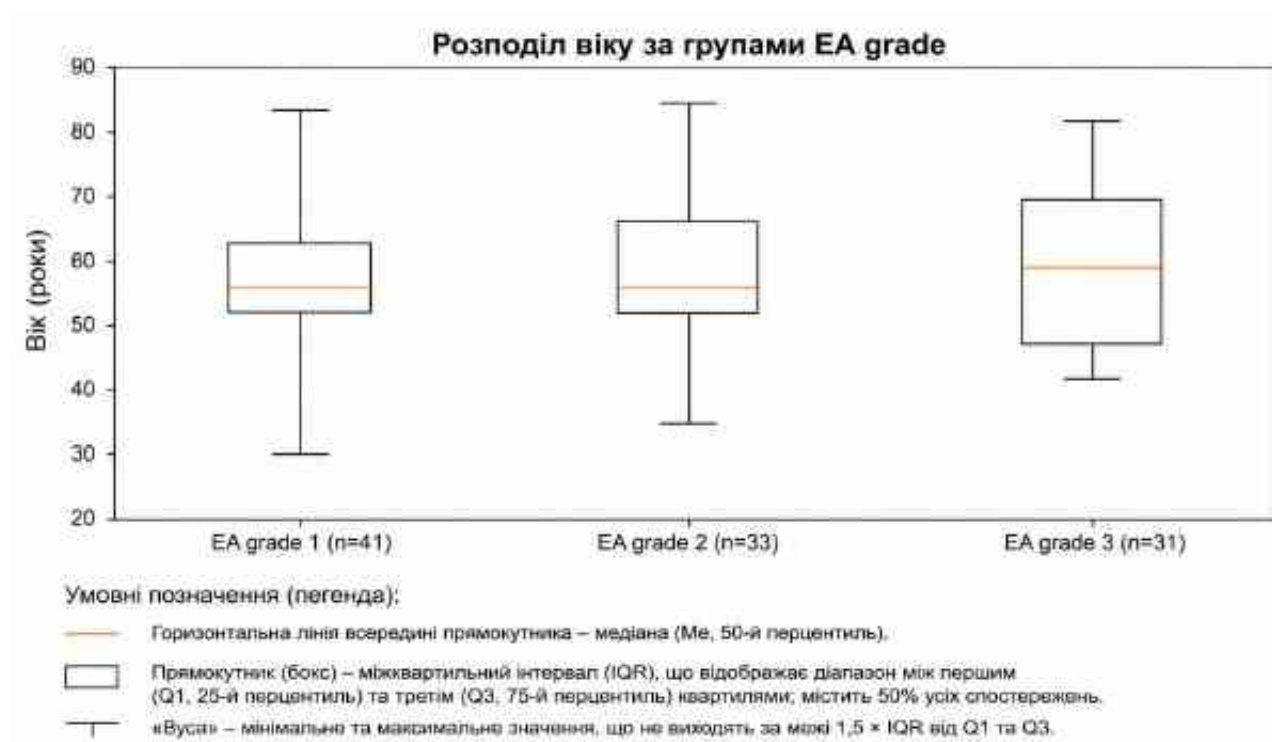


Рис. 5.11. Розподіл віку серед випадків з p53-диким типом серед ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія p53-мутований визначався у 17,3% (n=22) випадків з віковими коливаннями пацієнток від 31 до 83 років. Середній вік - $56,0 \pm 14,2$ року, медіана — 56,5 року (43,0; 63,0) років. Коефіцієнт варіації склав 25,3%, що свідчить про помірну неоднорідність вибірки за віком.

У групі EA grade 1 (n=47) p53-мутований був виявлений 12,8% (n=6) випадків, у групу EA grade 2 (n=41) - у 19,5% (n=8) випадків та 20,5% (n=8)

випадків EA grade 3 (n=39). Дані статистичної обробки віку наведені на рисунку 5.12.

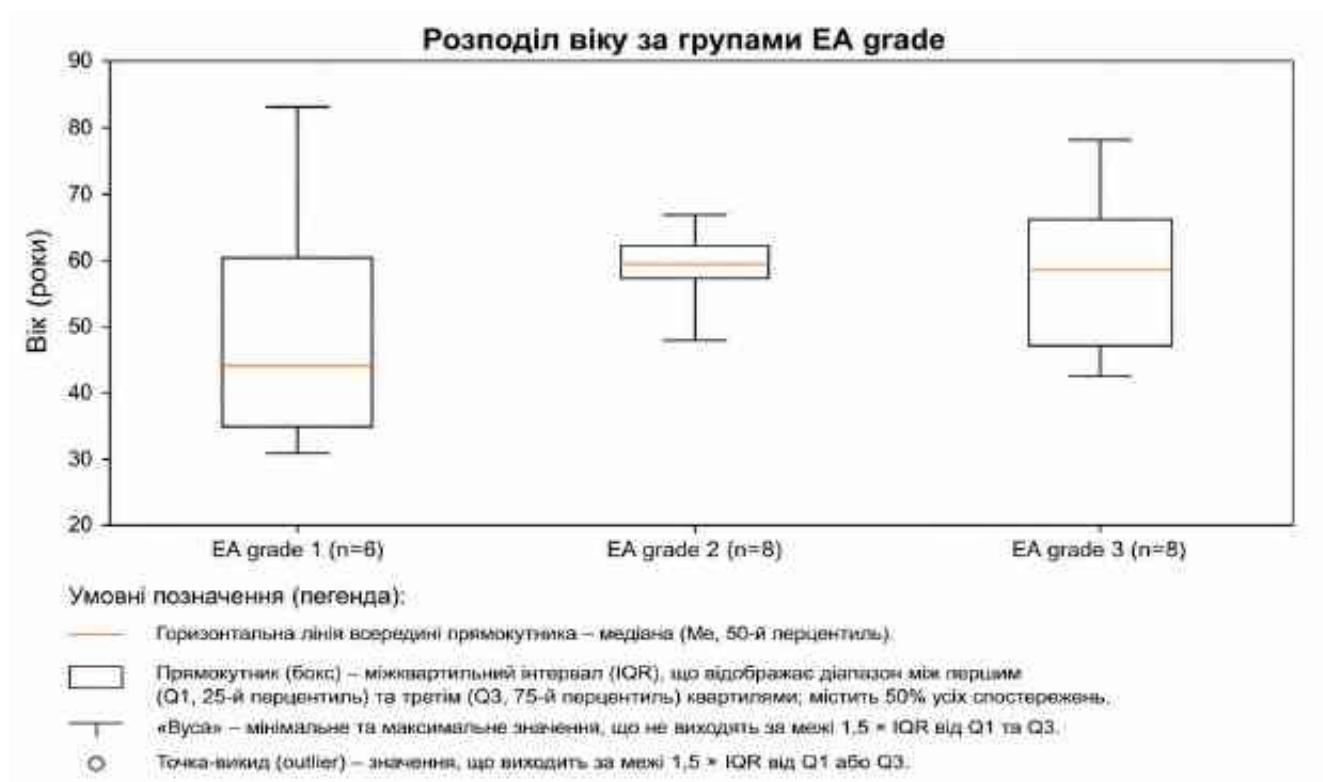


Рис. 5.12. Розподіл віку з p53-мутованих випадків серед ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Таким чином, частота p53-мутованого фенотипу збільшилася від 4,8% при атиповій гіперплазії ендометрія до 12,8%, 19,5% та 20,5% при ендометріюїдних аденокарциномах grade 1, grade 2 та grade 3 відповідно.

При дослідженні експресії p53 встановлено переважання p53-wild type фенотипу в усіх досліджуваних групах. Водночас зі зниженням ступеня диференціювання ендометріюїдних аденокарцином спостерігалось збільшення частоти p53-мутованого фенотипу.

5.4 Порівняльний аналіз характеру експресії естрогенових рецепторів у p53-дикий тип та p53-мутованих випадках ендометріальних аденокарцином ендометрія

Експресія естрогенових рецепторів (ER) демонструвала тенденцію до поступового зниження зі збільшенням ступеня злоякісності пухлини. Найвищі показники H-score ER визначалися при атиповій гіперплазії ендометрія (медіана 192 бали; середнє значення $192,0 \pm 26,9$ бала) та в ендометріюїдних аденокарциномах grade 1 (медіана 183 бали; середнє $181,7 \pm 30,5$ бала).

У пухлинах grade 2 спостерігалось суттєве зниження експресії ER (медіана 55,5 бала; середнє $44,4 \pm 40,2$ бала), тоді як у групі grade 3 експресія була практично відсутньою у більшості випадків (медіана 0 балів; середнє $6,8 \pm 19,1$ бала). У 7 із 8 випадків grade 3 H-score ER дорівнював нулю (Рис.5.13).

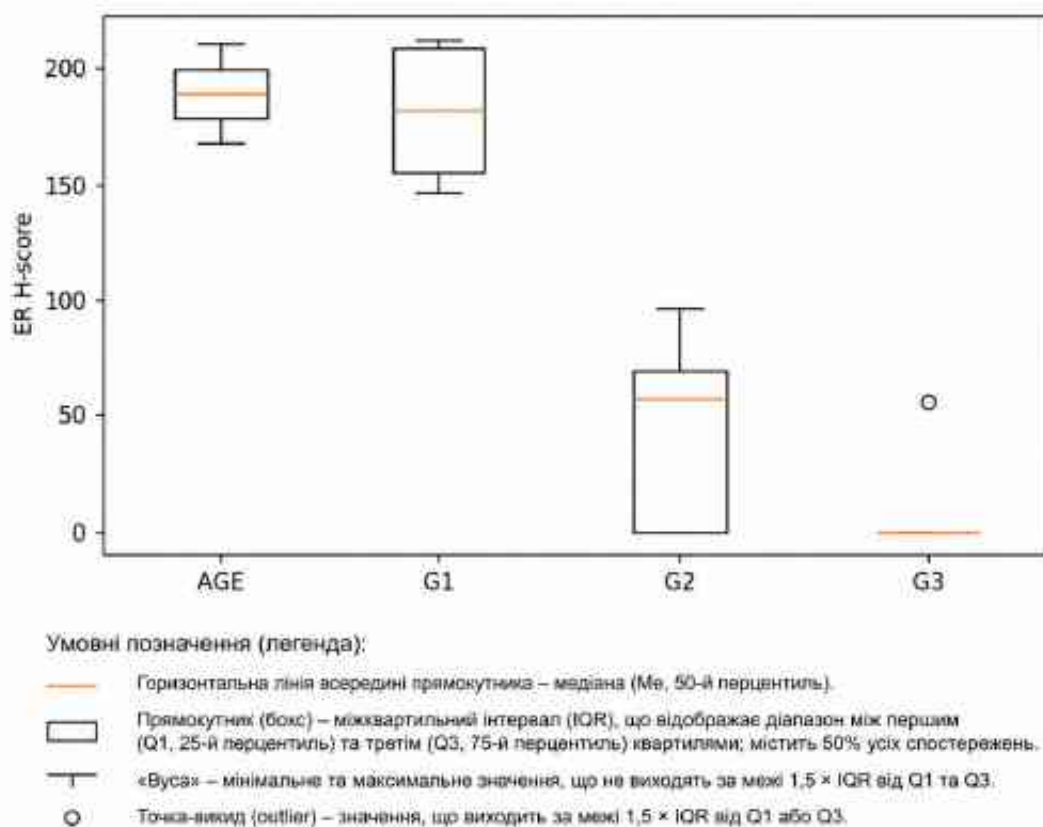


Рис. 5.13 - Розподіл ER (H-score) у випадках ЕА з p53-мутованим типом

Отримані результати свідчать про втрату гормональної чутливості та прогресивне зниження експресії ER у міру зниження диференціювання ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Аналіз H-score естрогенових рецепторів продемонстрував статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (критерій Краскела–Уолліса, $p=0,00036$). Кореляційний аналіз Спірмена виявив сильний зворотний зв'язок між ступенем прогресування патологічного процесу та рівнем експресії ER ($\rho=-0,873$; $p<0,001$), що свідчить про поступову втрату експресії естрогенових рецепторів у міру зниження ступеня диференціювання ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Дані про рівень експресії естрогенових рецепторів у випадках EA з p53-диким типом надані у рисунку 5.14.

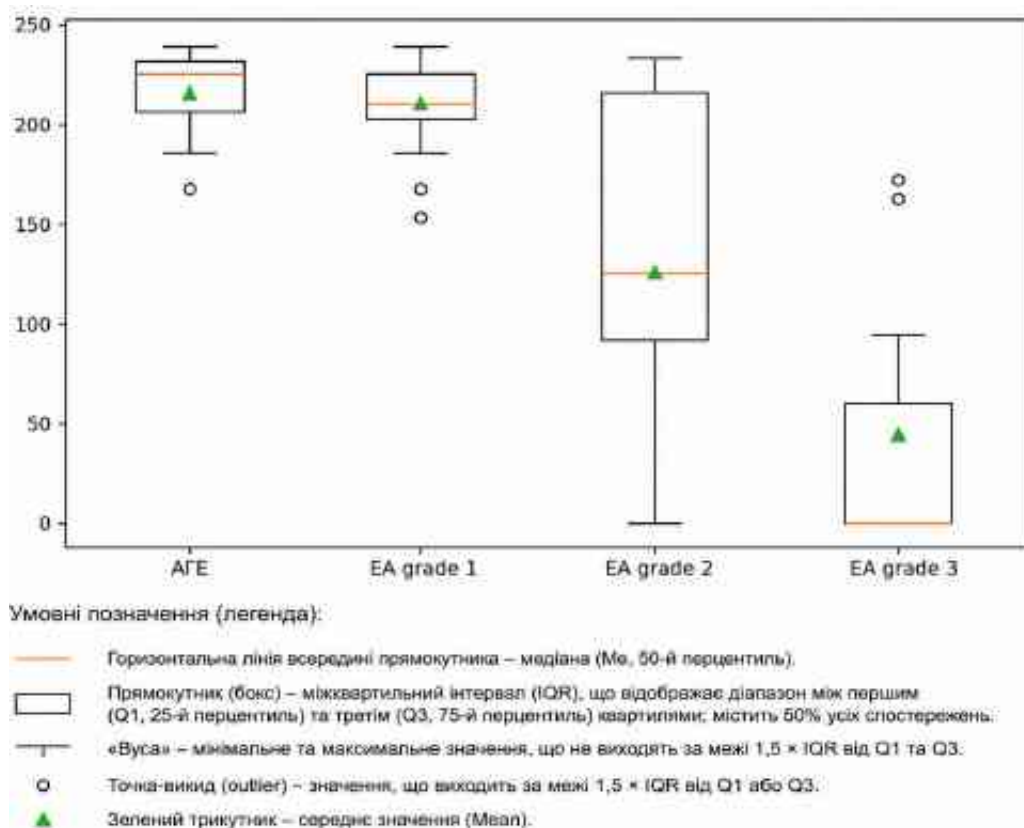


Рис. 5.14 - Розподіл ER (H-score) у випадках EA p53-дикий тип.

При аналізі H-score p53 дикого типу встановлено статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (критерій Краскела–Уолліса: $H=78,17$;

$p < 0,001$). Найвищі показники експресії визначалися в групах АГЕ та EA grade 1, тоді як у групах EA grade 2 та особливо EA grade 3 спостерігалось виражене зниження H-score із появою випадків нульової експресії.

Кореляційний аналіз Спірмена підтвердив сильний зворотний зв'язок між прогресуванням патологічного процесу (АГЕ $\rightarrow$ grade 1 $\rightarrow$ grade 2 $\rightarrow$ grade 3) та рівнем H-score p53 дикого типу ($\rho = -0,703$; $p < 0,001$). Попарні порівняння Манна–Уїтні з поправкою Бонферроні показали відсутність статистично значущої різниці між АГЕ та grade 1 ($p = 1,000$ після поправки), проте всі інші міжгрупові порівняння були статистично значущими.

5.5 Аналіз дослідження MMR-статусу (експресія MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2) у передпухлинних процесах та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія.

При дослідженні експресії маркерів системи репарації неспарених основ ДНК встановлено статистично значущі відмінності між групами ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня диференціювання.

Розподіл кількості випадків АГЕ, EA grade 1, EA grade 2 та EA grade 3 позитивною реакцією MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 представлено на рисунку 5.15.

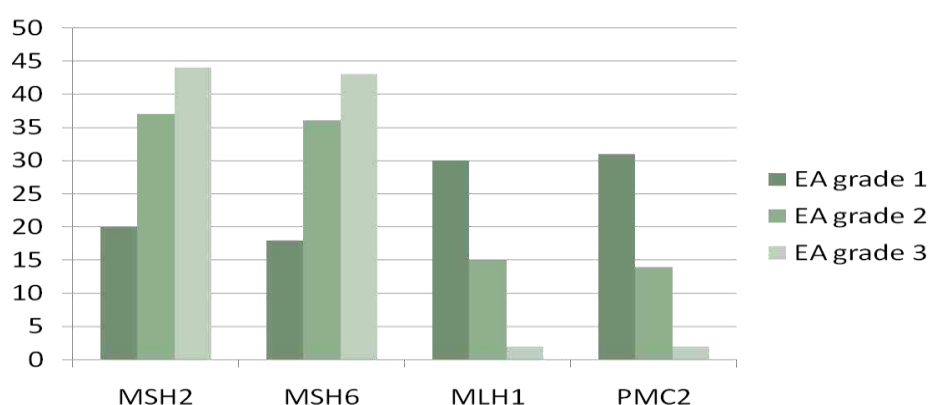


Рис. 5.15. Позитивна реакцією MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 у досліджуваних групах.

У I групі: атипова гіперплазія ендометрія (n=42) експресія MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 була виявлена у 100% випадків.

У II групі: ендометріоїдна аденокарцинома ендометрія (n=127) експресія MSH2 виявлена у 93,7% (n=119) з середнім віком пацієток $57,1 \pm 12,8$ року, медіаною — 57 (48,5; 64,5) років (Рис. 5.18 А, Б). Найбільший показник віку був 85 років, найменший – 30 років. Коефіцієнт варіації становив 22,4%, що свідчить про помірну варіабельність віку в досліджуваній групі.

Розподіл віку у групі з відсутньою експресією MSH2 (n=8) характеризувався середнім віком $56,0 \pm 6,4$ років, медіаною — 55,5 (49,5; 62,5) років. Пацієнтки були віком від 47 до 64 років. Коефіцієнт варіації дорівнював 11,5%, що свідчить про низьку варіабельність віку в досліджуваній групі.

Експресія MSH2 виявлена у 93,6% (n=44) випадків EA grade 1, у 90,2% (n=37) випадків EA grade 2 та у 51,3% (n=20) випадках EA grade 3. Віковий розподіл по групах наведений на рисунку 5.16.

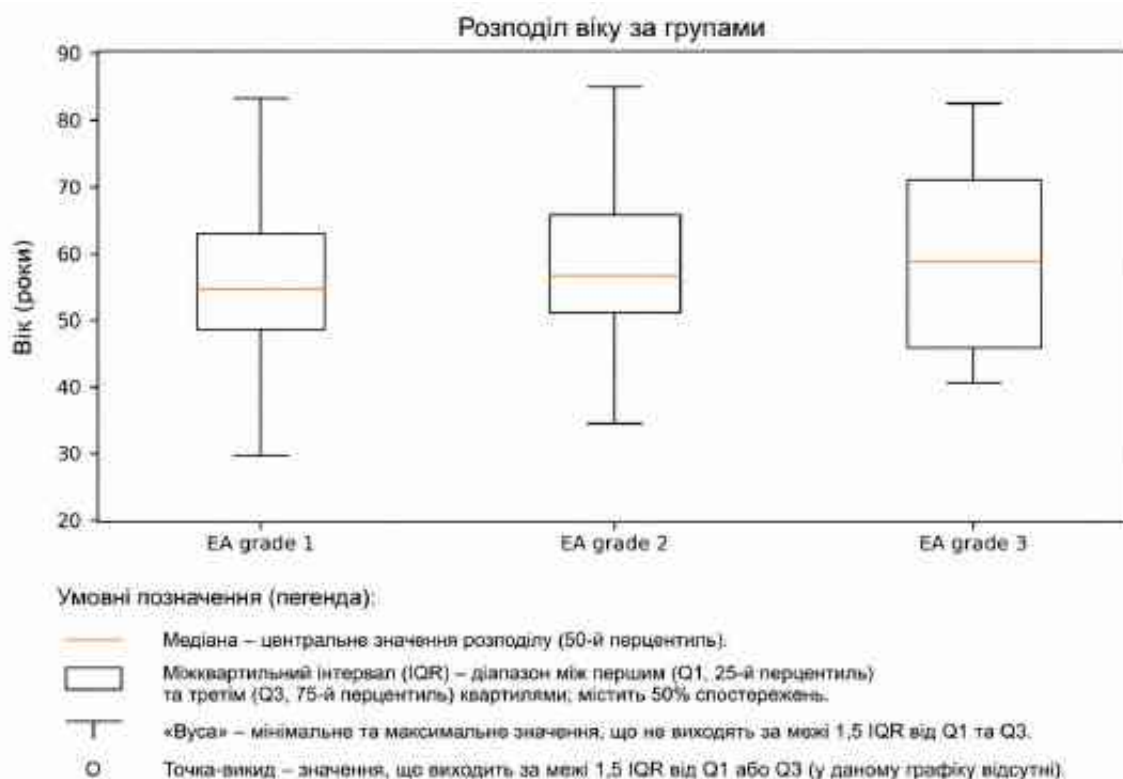


Рис. 5.16. Розподіл віку серед випадків EA з експресією MSH2.

При порівнянні віку пацієнок між групами статистично значущих відмінностей не встановлено (критерій Манна–Уїтні, $p > 0,05$), що свідчить про відносну однорідність за віковим складом у II групі з експресією MSH2 та її відсутністю. Попарні порівняння не виявили достовірних відмінностей між EA grade 1 та EA grade 2 ($p_{\text{grade1/grade2}} = 0,217$), EA grade 1 та EA grade 3 ($p_{\text{grade1/grade3}} = 0,215$), а також EA grade 2 та EA grade 3 ($p_{\text{grade2/grade3}} = 0,838$).

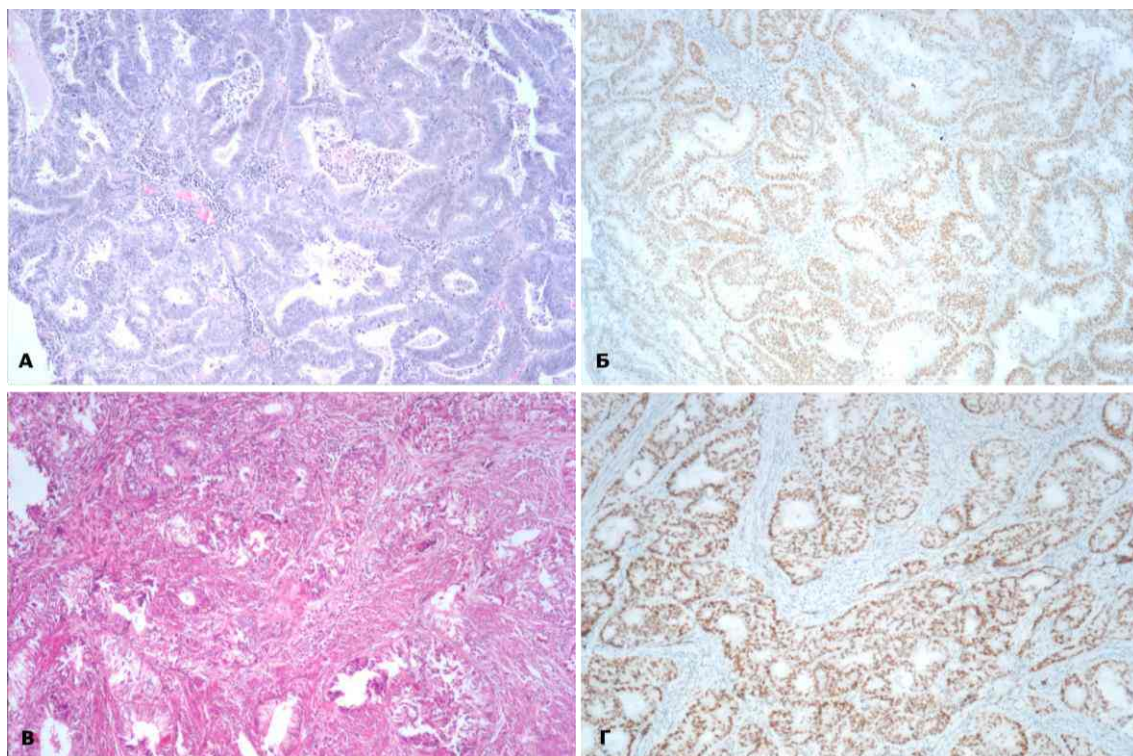


Рис. 5.18 – Едометріюїдна аденокарцинома grade 1: А – Забарвлення гематоксилін-еозином (Г-Е). Б – Експресія MSH2. Забарвлення: ІГХ метод. Едометріюїдна аденокарцинома grade 2: В – Забарвлення гематоксилін-еозином (Г-Е). Г – Експресія MSH6. Забарвлення: ІГХ метод. Зб.: А-Г $\times 200$.

У II групі: ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія ($n=127$) експресія MSH6 виявлена у 76,4% ($n=97$) (Рис. 5.16 В, Г). Середній вік пацієнок у досліджуваній групі становив $56,57 \pm 13,14$ року, медіана —була 56 (49; 63) років та вік варіювався від 30 до 85 років Коефіцієнт варіації склав 23,2%, що свідчить про помірну варіабельність показника віку у вибірці. У 23,6% ($n=30$) II групи була

відсутня експресія MSH6. У даній групі середній вік пацієток - $59,1 \pm 10,9$ року, медіана віку — 59,5 (51,3; 66,8) років. Найменший вік припадав на 42 роки, найбільший на 82 роки.

На рисунку 5.17 продемонстровано дані за показниками віку у групах EA grade 1, EA grade 2 та EA grade 3 з відсутньою експресією MSH6.

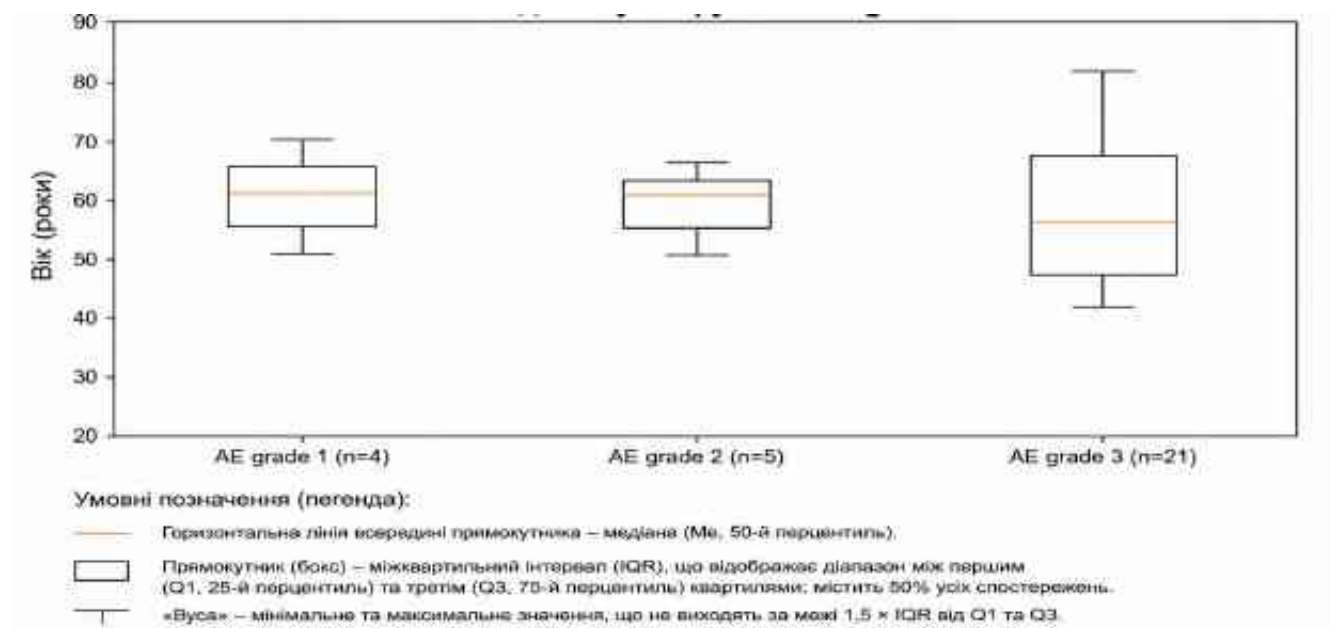


Рис. 5.17. Розподіл віку у випадках з відсутньою експресією MSH6 у ендометріїдних аденокарциномах ендометрія.

У групі EA grade 1 у 91,5% (n=43) випадків була експресія MSH6 з такими показниками віку: середній вік - $54,07 \pm 14,04$ року, медіана — 55 (40; 63) років Коефіцієнт варіації становив 25,97%, що свідчить про помірну неоднорідність вибірки за віком.

У 87,8% (n=36) випадків EA grade 2 (n=41), де була наявна експресія MSH6, середній вік - $58,1 \pm 11,3$ року, медіана віку — 56,0 (52,0; 65,0) років. Варіація віку - від 35 до 85 років. Варіабельність віку була помірною (CV=19,5%).

У 46,2% (n=18) випадків EA grade 3 (n=39) – у групі з виявленою експресією MSH6 – пацієнтки мали середній вік $59,7 \pm 12,7$ року, медіану віку — 59,5 (49,0; 69,5) років Мінімальний вік - 42 роки, максимальний - 82 років Варіабельність показника віку у групі була помірною (CV=21,2%).

У II групі: ендометріоїдна аденокарцинома ендометрія (n=127) експресія MLH1 виявлена у 14,2% (n=18) з середнім значенням віку пацієнток $59,0 \pm 11,3$ років, медіаною — 56,0 (52,5; 65,3) років з віком від 43 до 85 років. Відсутня експресія MLH1 була у 85,8% (n=109) випадків II групи з середнім віком $57,25 \pm 12,21$ років, медіаною — 57,0 (49,0; 64,0) років). Варіабельність показника була помірною (CV = 21,3%), що свідчить про відносно однорідний віковий склад досліджуваної вибірки. Статистично значущих відмінностей за віком у II групі з наявністю та відсутністю експресії MLH1 не виявлено: критерій Манна–Уїтні - $p=0,58$.

Виявлена експресія MLH1 у 2,1% (n=1) випадків у групі EA grade 1 (n=47), у 36,6% (n=15) випадків EA grade 2 (n=41) та у 5,1% (n=2) випадків grade 3 (n=39). Розподіл значень віку у II групі з різними grade наведено на рисунку 5.19.

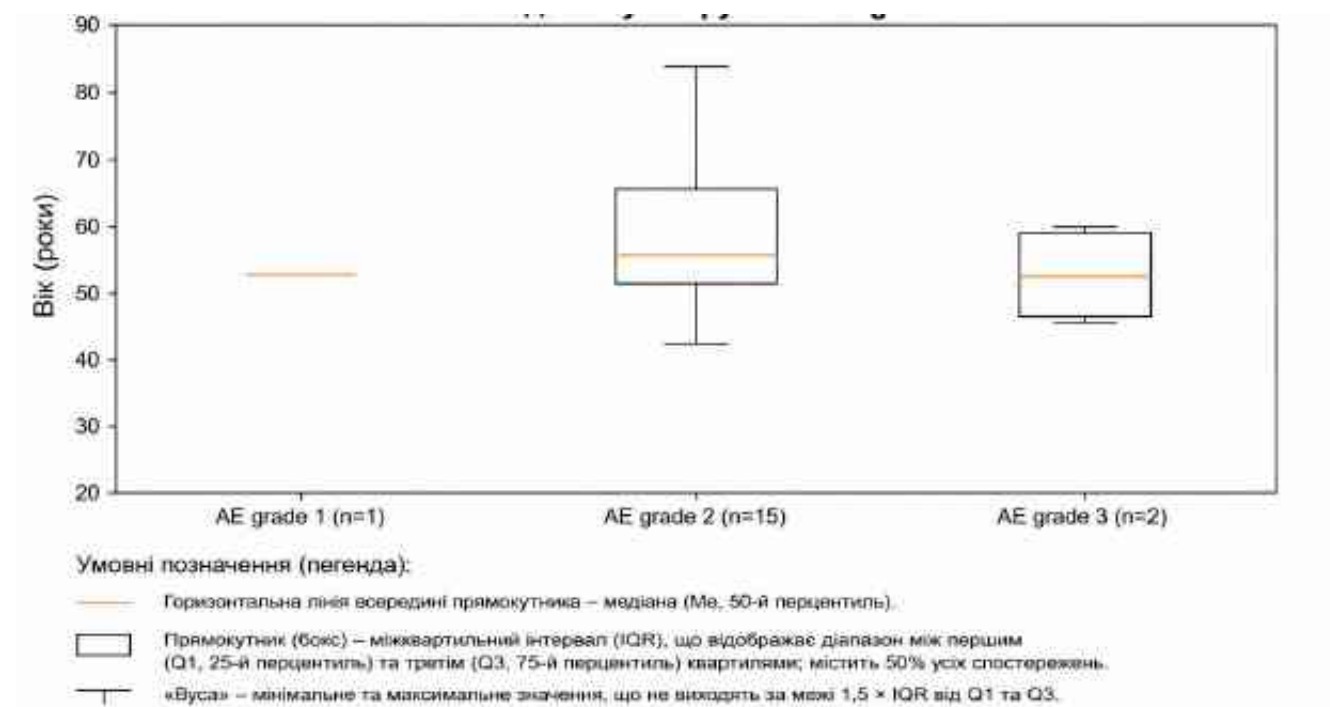


Рис. 5.19. Розподіл віку у ендометріоїдних аденокарцином ендометрія з експресією MLH1.

Відсутня експресія MLH1 у групі EA grade 1 (n=47) була у 97,9% (n=46) з середнім віком пацієнток $54,54 \pm 14,18$ року, медіаною віку — 55 (40,5; 63,0) років. Достовірна варіабельність показника була помірною (CV=26,0%). У групі

EA grade 2 (n=41) на випадки з відсутньою експресією MLH1 припало 63,4% (n=26), де середній вік становив $57,04 \pm 10,09$ року, медіана була 56,5 (52,5; 63,0) років. Про відносно однорідний віковий склад у групі EA grade 2 свідчить невисока варіабельність показника (CV=17,7%). 94,9% (n=37) випадків групи EA grade 3 (n=39) характеризувалися відсутністю експресії MLH1 зі значеннями середнього віку пацієнток $60,14 \pm 13,17$ року, медіаною — 59 (45; 71) років. Розподіл пацієнток за віком у даній групі був достатньо однорідний (CV=21,9%).

У II групі: ендометріюїдні аденокарциноми ендометрія (n=127) у 14,2% (n=18) випадків виявлено експресію PMS2, де середній вік пацієнток в групі складав $58,39 \pm 11,66$ років, медіана — 57,5 (52,0; 64,0) років. Розподіл кількості випадків та віку серед 3-х груп EA представлений на рисунку 5.20

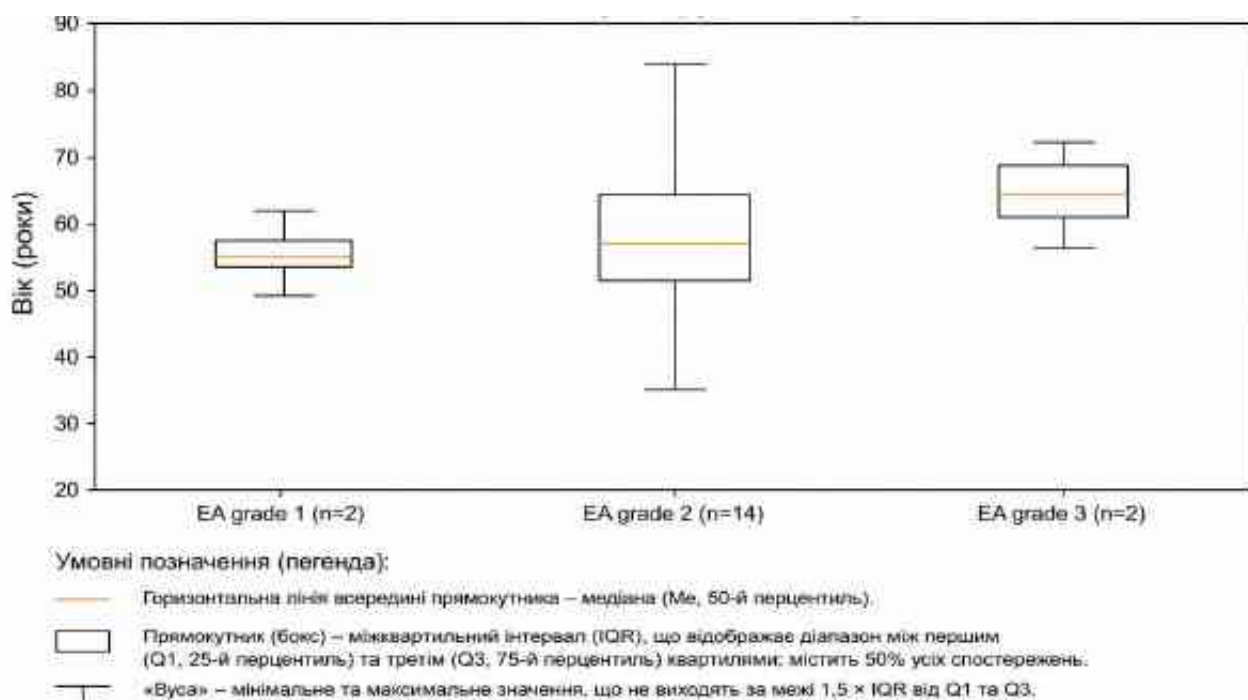


Рис. 5.20. Розподіл віку у ендометріюїдних аденокарцином ендометрія з експресією PMS2.

Найбільша кількість випадків у II групі була без експресії PMS2 – 85,8% (n=109), де вікові показники розподілились наступним чином: Середній вік становив $56,75 \pm 12,63$ року, медіана — 56,0 (48,0; 64,0) років. Розподіл кількості випадків та віку пацієнток у II групі за grade представлено у таблиці

Статистичний аналіз виявив достовірні відмінності для всіх досліджених маркерів системи репарації ДНК: MSH2 ($\chi^2=27,733$; $p<0,001$), MSH6 ($\chi^2=28,662$; $p<0,001$), MLH1 ($\chi^2=48,285$; $p<0,001$) та PMS2 ($\chi^2=51,960$; $p<0,001$).

Для MSH2 та MSH6 статистично значущих відмінностей між grade 1, grade 2 та grade 3 не виявлено ($p>0,05$). Експресія цих білків не залежала від ступеня диференціювання пухлини.

Для MLH1 виявлено статистично значущий зв'язок між експресією маркера та ступенем диференціювання пухлини ($\chi^2=25,16$; $p<0,001$). Сила зв'язку була помірною (Cramer's $V=0,445$).

Для PMS2 також встановлено статистично значущий зв'язок з grade пухлини ($\chi^2=19,87$; $p<0,001$) при помірній силі асоціації (Cramer's $V=0,396$).



Рис. 5. 21 Значення віку у випадках ЕА з відсутньою експресією PMS2

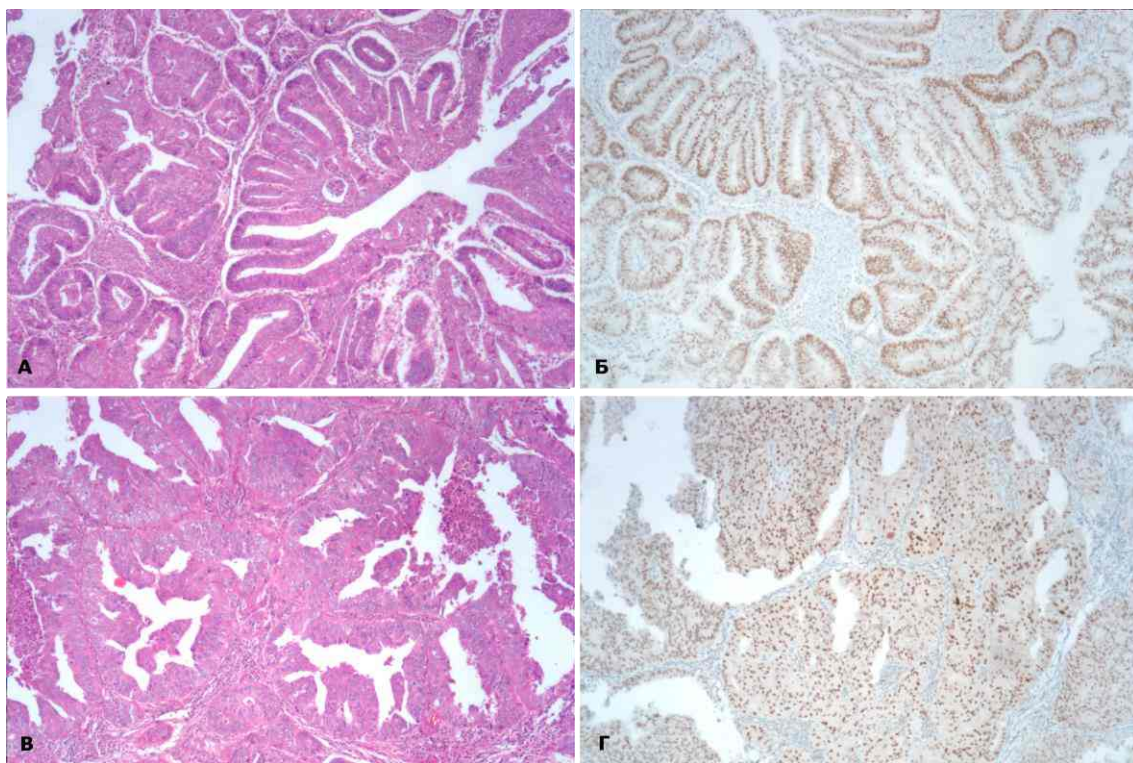


Рис. 5.18 – Едометріюїдна аденокарцинома grade 2: А – Забарвлення гематоксилін-еозином (Г-Е). Б – Експресія MLH1. Забарвлення: ІГХ метод. Едометріюїдна аденокарцинома grade 3: В – Забарвлення гематоксилін-еозином (Г-Е). Г – Експресія PMS2. Забарвлення: ІГХ метод. Зб.: А-Г $\times 200$.

Висновки за розділом

Серед ендометріюїдних аденокарцином експресія p16 зустрічалась частіше, ніж у атиповій гіперплазії ендометрія. Тож можна використовувати у панелі для диференціювання предраку та вже злоякісного процесу. Для ендометріюїдних аденокарцином grade 2 та grade 3 був характерний p53-мутований варіант. Тож при прогресуванні пухлини рідше за все можна буде зустріти p53-дикий тип. p63 як індикатор морульної метаплазії частіше за все експресувався у ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія. Тож комбінація p16 «+» /p63 «+» найбільш характерна для ендометріюїдної карциноми з p53-мутованим.

Дослідження експресії маркеру p16 в епітелії показало його збереження (слабопозитивну реакцію) у 6,67% (2 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 11,9% (5 з 42) групи пацієнток з атиповою гіперплазією

ендометрія (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 60 (51,5; 63,0) років і слабопозитивну експресію у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія 21,26% (27 з 127): у аденокарциномах з grade 1 збереження p16 має місце у 17,02% (8 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 63,5 (62; 65) років), у підгрупах з grade 2 - 26,83% (11 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55 (52; 62) років), та у grade 3 – 20,51% (8 з 39) відмічається фокально збережена експресія. (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 51 (45; 55) років).

Дослідження експресії маркера p63 в епітелії показало його експресію у 3,3% (1 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 2,4% (1 з 42) групи пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія (вік пацієнтки був 42 роки), і значне підвищення експресії у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія: у аденокарциномах з grade 1 експресія p63 мала місце у 14,9% (7 з 41) випадків жінок (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 57 (52;71)), у аденокарциномах з grade 2 експресія p63 мала місце у 17,1% (7 з 47) випадків жінок (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 60 (48; 65)), у аденокарциномах grade 3 експресія p63 мала місце у 7,7% (3 з 39) випадків жінок (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 51 (47; 60)). При порівнянні віку пацієток серед груп ендометріюїдних аденокарцином ендометрія статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Зв'язок з експресії маркера p63 з експресією p53-дикий тип та p53-мутований. Серед 14 випадків p63 – «+»позитина реакція ендометріюїдних аденокарцином ендометрія та 1 випадку p63 – «+»позитина реакція у атиповій гіперплазії ендометрія – 100% (15 з 15) мали p53-дикий тип. Серед групи ендометріюїдних аденокарцином ендометрія з відсутньою експресією p63 p53-дикий тип був виявлений у 4,9% (2 з 42) випадків атипової гіперплазії ендометрія, 15,0% (6 з 47) випадків ендометріюїдної аденокарциноми grade 1, 23,5,0% (8 з 41) випадків ендометріюїдної аденокарциноми grade 2 та 22,2% (8 з 39) випадків

ендометріоїдної аденокарциноми grade 3. Зв'язок з експресії маркеру p53 з маркером p63 статистично недостовірний ($p > 0,05$).

Дослідження експресії маркеру MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 була виявлена у 100% (30 з 30) випадків контрольної групи та 100% (42 з 42) випадків групи атипової гіперплазії ендометрія.

Позитивна експресія MSH2 у групі пацієток з ендометріоїдними аденокарциномами ендометрія 93,7% (119 з 127): у аденокарциномах з grade 1 експресія MSH2 має місце у 93,6% (44 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55,0 (49,8; 63,0) років), у підгрупах з grade 2 - 90,2% (37 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 57 (52; 66) років), та у grade 3 – 51,3% (20 з 39) відмічається збережена експресія (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 51 (45; 55) років). Зв'язок з експресії маркеру MSH2 та віком не був виявлений ($p > 0,05$).

Позитивна експресія MSH6 у групі пацієток з ендометріоїдними аденокарциномами ендометрія 76,4% (97 з 127): у аденокарциномах з grade 1 експресія MSH6 має місце у 91,5% (44 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55,0 (40,0; 60,0) років), у підгрупах з grade 2 - 87,8% (36 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 56,0 (52,0; 65,0) років), та у grade 3 – 46,2% (18 з 39) відмічається збережена експресія (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 59,5 (49,0; 69,5) років). Зв'язок з експресії маркеру MSH6 та віком не був виявлений ($p > 0,05$).

Позитивна експресія MLH1 у групі пацієток з ендометріоїдними аденокарциномами ендометрія у 14,2% (18 з 127) випадків. Відсутність експресії MLH1 у групі пацієток з ендометріоїдними аденокарциномами ендометрія: у аденокарциномах з grade 1 відсутність експресії MLH1 має місце у 97,9% (46 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55,0 (40,5; 63,0) років), у підгрупах з grade 2 - 63,4% (26 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 56,5 (52,5; 63,0) років), та у grade 3 – 94,9% (37 з 39) відмічається збережена експресія (жінки зі збереженням експресії

мали медіану віку 59,0 (45,0; 71,0) років). Статистично значущий зв'язок з експресії маркеру MLH1 та віком відсутній ($p > 0,05$).

Позитивна експресія MLH1 у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія у 14,2% (18 з 127) випадків з медіаною віку пацієток – 56,0 (52,5; 65,3) років. Відсутність експресії MLH1 у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія: у аденокарциномах з grade 1 відсутність експресії MLH1 має місце у 97,9% (46 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55,0 (40,5; 63,0) років), у підгрупах з grade 2 - 63,4% (26 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 56,5 (52,5; 63,0) років), та у grade 3 – 94,9% (37 з 39) відмічається збережена експресія (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 59,0 (45,0; 71,0) років). Статистично значущий зв'язок з експресії маркеру MLH1 та віком відсутній ($p > 0,05$).

Позитивна експресія PMS2 у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія у 14,2% (18 з 127) випадків з медіаною віку пацієток 57,5 (52,0; 64,0). Відсутність експресії PMS2 у групі пацієток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія: у аденокарциномах з grade 1 відсутність експресії PMS2 має місце у 95,7% (45 з 47) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 55,0 (52,0; 63,0) років), у підгрупах з grade 2 - 65,9% (27 з 41) випадків жінок (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 56,5 (53,0; 64,0) років), та у grade 3 – 94,9% (37 з 39) відмічається збережена експресія (жінки зі збереженням експресії мали медіану віку 59,0 (47,0; 68,0) років). Статистично значущий зв'язок з експресії маркеру PMS2 та віком відсутній ($p > 0,05$).

Матеріали з даного розділу висвітлені в публікаціях здобувача [9, 11, 12].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У групі контролю - неатиповій гіперплазії ендометрія (n=30) експресія естрогенових рецепторів була виявлена у всіх випадках і мала середні показники за H-score з медіаною 222 (198,0; 249,0). Виявлявся високий рівень експресії до прогестеронових рецепторів з медіаною 198 (178,0; 219,0). Індекс проліферації за Ki-67 сягав максимально 10% і мав мінімальне значення 2%. PTEN та PAX-8 експресувався у всіх випадках (n=30), що підтверджує гістогенез з мюллерівського епітелію. На відміну від PTEN та PAX-8, лише у 63,3% (n=19) випадків НаГЕ була виявлена експресія PAX-2, решта (n=11), з відсутньою експресією PAX-2, може свідчити про більш високий потенціал трансформації у атиповий гіперпластичний процес ендометрія. У 53,3% (n=16) випадків p-53-дикий тип, так 44,7% випадків характеризувались відсутністю експресії p-53, та жодного варіанта p-53-мутований. У контрольній групі відсутня була експресія маркерів p16 та p63. Мікросателітний комплекс із 4 маркерів: MSH2 MSH6 MLH1 PMS2 мав експресію кожного маркеру у 100% (n=30) випадків.

У АГЕ зберігався високий рівень естрогенових рецепторів з медіаною. Прогестеронові рецептори мали ширший діапазон мінімальних та максимальних значень в цілому з подібним значенням медіани. Для АГЕ характерне значне підвищення рівня експресії індексу проліферації Ki-67 з рівнем медіани майже в 3 рази. У порівнянні з контрольною групою 33,33% (n=14) випадків не мали експресії PTEN. Для маркеру PAX-2 випадки з відсутньою експресією збільшились до 50%. Експресія PAX-8 залишалась стабільно у 100% (n=30) випадків. Було виявлено у 4,8% (n=2) p53-мутований тип, на 95,2% (n=40) випадків припав p53-дикий тип. У 11,9% (n=5) було виявлено слобопозитивну експресію p16 та у 88,1% (n=40) була відсутня експресія. Експресія p63 була виявлена лише у 1 випадку, що складав 2,4% всіх випадків АГЕ.

Для EA grade 1 рівень естрогенових рецепторів залишається майже на такому ж рівні, як і у АГЕ. Але ось індекс проліферації за Ki-67 за показниками медіани зростає майже у 3,5 рази. Прогестеронови рецептори мають незначне зменшення у порівнянні з АГЕ. Майже тотальна відсутність експресії PTEN – лише у 4,3% (n=2) випадків була виявлена експресія. Зменшується експресія PAX-2 у порівнянні з відсотком експресії у АГЕ – з 50% у АГЕ до 27,7% EA grade . PAX-8 проявляє експресію у 100% випадків, підтверджуючи гістогенез пухлини. Тож від 100% експресії усіх 3х маркерів: PTEN, PAX-2 та PAX-8 відбувається відсутність експресії PTEN у 95,7% (n=45) випадків, майже вдвічі зменшення експресії PAX-2 та стабільно зберігається експресія PAX-8. (Рис.) слабо позитивна експресія p16 була виявлена меше, ніж в 5й частині випадків EA grade 1. p16 «+» реакція у EA grade 1 комбінувалась як з p53-диким типом так і p53-мутованим.

Для EA grade 2 помічена тенденція до зниження показника медіани естрогенових рецепторів порівняно з EA grade 1 майже у 2 рази, прогестеронови рецептори лише незначно втрачаються, медіана індексу проліферації Ki-67 майже така ж як і EA grade 1. На відміну від АГЕ та EA grade 1 для EA grade 2 була характерна відсутність експресії PTEN у 100% випадків. Лише у 22,0% була експресія PAX-2, що є в 2 рази менше показника АГЕ та майже такий же відсоток експресії PAX-2 у EA grade 1. Позитивна реакція PAX-8 продовжує зберігатися у 100% випадків. Таку EA grade 2 p16 «+» випадках превалював p53-мутований.

У EA grade 3 всі p16 «+» випадки мали p53-мутований. Для EA grade 3 спостерігалось подальше зниження рівня експресії гормональних рецепторів. Медіана експресії естрогенових рецепторів була найнижчою серед усіх досліджуваних груп, що свідчить про поступову втрату гормональної чутливості пухлини зі зниженням ступеня диференціювання. Аналогічна тенденція відзначалася і для прогестеронових рецепторів, експресія яких була меншою порівняно з АГЕ та високодиференційованими ендометріюїдними аденокарциномами.

Індекс проліферації Ki-67 досягав найвищих значень серед усіх досліджуваних груп, що підтверджує високу проліферативну активність низькодиференційованих пухлин та їх більш агресивний біологічний потенціал (Рис. 6.1).

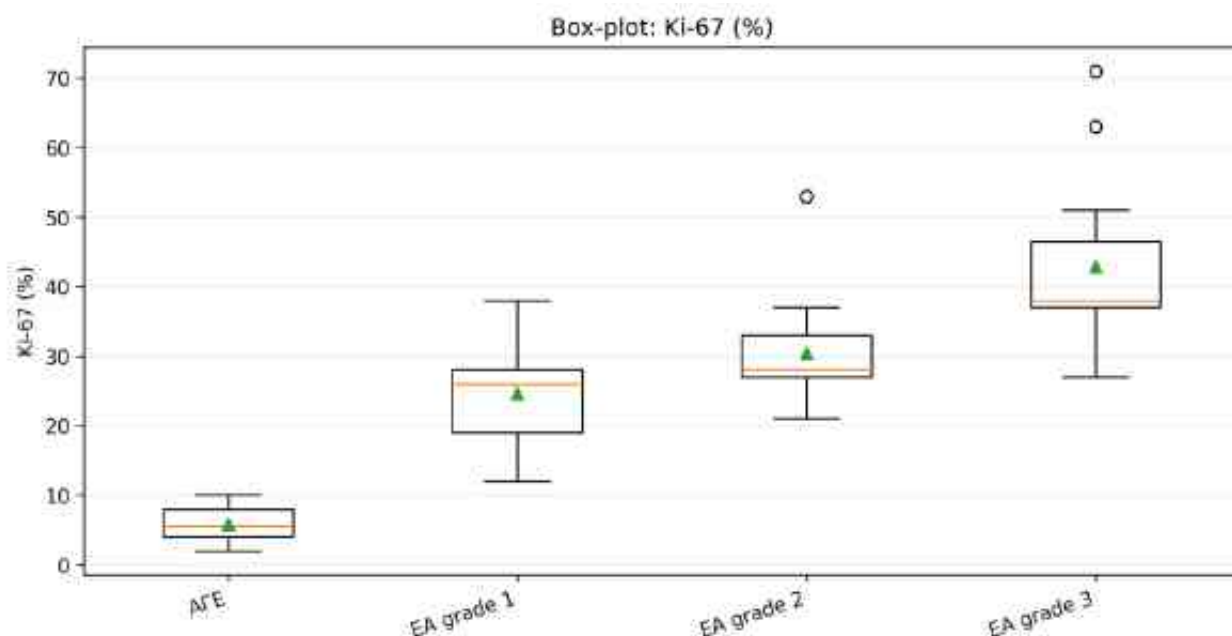


Рис. 6.1. Експресія індексу проліферації Ki-67 у досліджуваних групах.

Експресія PTEN була відсутня у 100% випадків EA grade 3, що підтверджує важливу роль втрати функції даного пухлинного супресора в канцерогенезі ендометріюїдних аденокарцином ендометрія. Експресія PAX-2 зберігалася лише у поодиноких випадках та демонструвала подальше зниження порівняно з EA grade 1 та EA grade 2. Натомість експресія PAX-8 стабільно визначалася у всіх випадках EA grade 3, що підтверджує мюллерівське походження пухлини незалежно від ступеня її диференціювання.

Серед випадків EA grade 3 експресія p16 виявлялася частіше, ніж у попередніх групах. Важливо, що всі p16-позитивні випадки характеризувалися p53-мутованим типом експресії. Це може свідчити про накопичення генетичних порушень та формування більш агресивного молекулярного фенотипу пухлини при прогресуванні захворювання.

Аналіз експресії p53 показав збільшення частки p53-мутованого типу від АГЕ до ЕА grade 3. Якщо для АГЕ переважав p53-дикий тип, то для низькодиференційованих аденокарцином характерною була значно більша частка випадків із патологічною експресією p53. При цьому p53, як і в інших групах, виявлявся лише у поодиноких випадках та не мав суттєвого діагностичного значення для стратифікації пухлин за ступенем диференціювання.

Оцінка MMR-статусу показала наявність як MMR-профіцитних, так і MMR-дефіцитних випадків у всіх групах ендометріюїдних аденокарцином. Водночас достовірної залежності між ступенем диференціювання пухлини та втратою експресії білків MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 встановлено не було, що свідчить про незалежний характер порушень системи репарації неспарених нуклеотидів від гістологічного grade пухлини.

Таким чином, послідовний перехід від неатипової гіперплазії ендометрія через атипову гіперплазію до ендометріюїдної аденокарциноми супроводжується поступовою втратою експресії PTEN та RAX-2, підвищенням проліферативної активності за Ki-67, збільшенням частоти p53-мутованого фенотипу та зниженням експресії гормональних рецепторів. При цьому експресія RAX-8 залишається стабільною на всіх етапах пухлинної трансформації, підтверджуючи мюллерівське походження неопластичного процесу.

Отримані результати загалом узгоджуються з даними сучасних досліджень, присвячених молекулярним механізмам канцерогенезу ендометрія. Зокрема, численні автори відзначають, що втрата експресії PTEN є однією з найраніших молекулярних подій у розвитку ендометріюїдного раку ендометрія та може виявлятися вже на стадії атипової гіперплазії. За даними різних досліджень, частота втрати експресії PTEN при атиповій гіперплазії становить від 30 до 65%, а при ендометріюїдній аденокарциномі досягає 70–90%, що відповідає отриманим у нашому дослідженні результатам, де частота втрати PTEN послідовно зростала від АГЕ до ЕА grade 3.

Подібна тенденція була виявлена і для PAX-2. Відомо, що поступова втрата експресії PAX-2 розглядається як один із ранніх маркерів неопластичної трансформації ендометрія. За даними Monte та співавт., відсутність експресії PAX-2 виявляється приблизно у половині випадків атипової гіперплазії та більшості ендометріюїдних карцином. У проведеному дослідженні частка випадків без експресії PAX-2 також збільшувалася від НаГЕ до ЕА grade 3, що підтверджує його значення як маркера прогресії пухлинного процесу.

Стабільна експресія PAX-8 у всіх випадках АГЕ та ендометріюїдних аденокарцином узгоджується з результатами інших авторів, які вказують на високу чутливість цього маркера для пухлин мюллерівського походження. За даними літератури, позитивна реакція PAX-8 визначається більш ніж у 90–95% ендометріюїдних карцином ендометрія незалежно від ступеня диференціювання.

Виявлене підвищення проліферативної активності за Ki-67 від НаГЕ до ЕА grade 3 також відповідає сучасним уявленням про біологію пухлин ендометрія. У роботах Singh та співавт., Raffone та співавт. [56] показано, що значення Ki-67 достовірно зростають при переході від доброякісних та передпухлинних процесів до інвазивних карцином і корелюють зі ступенем злоякісності пухлини. Отримані нами дані щодо максимальних показників Ki-67 у низькодиференційованих аденокарциномах підтверджують ці спостереження.

Щодо гормональних рецепторів, результати дослідження узгоджуються з даними міжнародної літератури, згідно з якими високодиференційовані ендометріюїдні карциноми характеризуються високою експресією ER та PGR, тоді як зі зниженням ступеня диференціювання рівень експресії поступово зменшується (Рис. 6.2 та 6.3). За даними Talhouk та співавт. [87], зниження експресії прогестеронових рецепторів є одним із факторів несприятливого прогнозу та асоціюється з більш агресивною поведінкою пухлини.

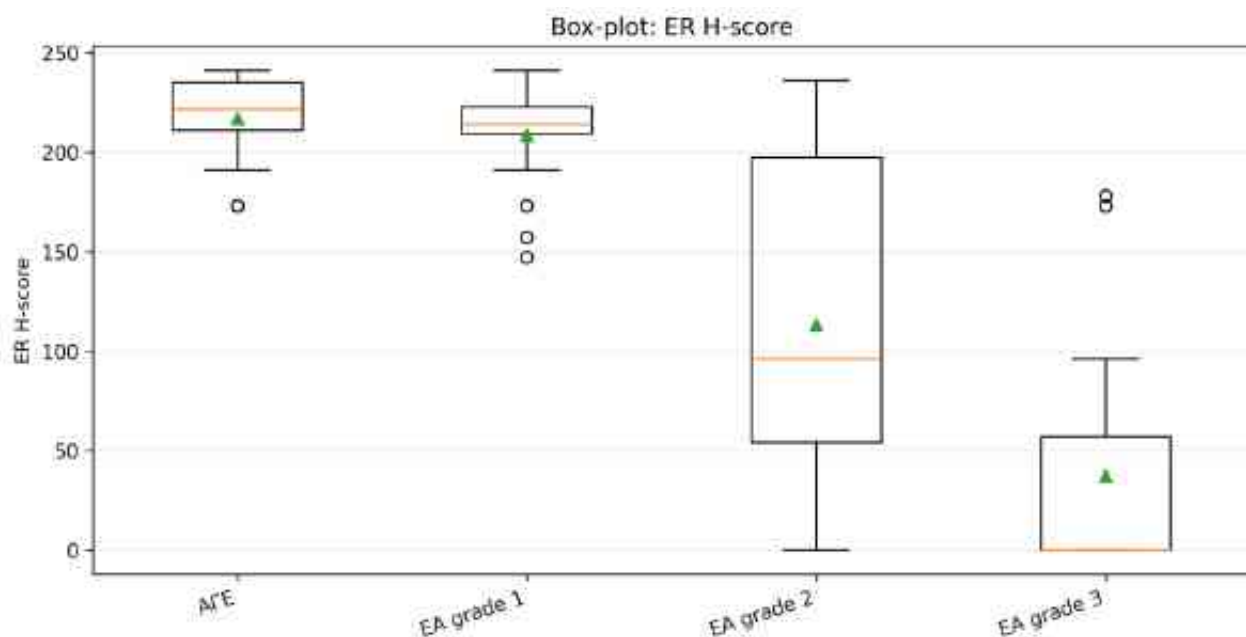


Рис. 6.2. Рівень ER у досліджуваних групах.

Виявлена у нашому дослідженні тенденція до збільшення частоти p53-мутованого фенотипу зі зростанням grade пухлини також відповідає результатам сучасних молекулярних досліджень. Відповідно до класифікації TCGA та рекомендацій ESGO/ESTRO/ESP, аномальна експресія p53 частіше зустрічається у високоагресивних пухлинах та асоціюється з несприятливим прогнозом. Разом із тим у нашому дослідженні статистично значущої залежності між p53-статусом та гістологічним grade не було встановлено, що може бути пов'язано з особливостями вибірки та неоднорідністю молекулярних підтипів ендометріюїдних карцином.

Аналіз експресії білків системи репарації неспарених нуклеотидів (MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2) продемонстрував результати, що загалом узгоджуються з даними сучасних досліджень. За даними Léon-Castillo та співавт. (2020) [57], Loukovaara та співавт. (2021) [59], а також Concin та співавт. (ESGO/ESTRO/ESP, 2021) [38], частка MMR-дефіцитних ендометріюїдних карцином становить у середньому 20–35%, що відповідає результатам, отриманим у нашому дослідженні. Автори зазначають, що втрата експресії білків MSH2, MSH6, MLH1 або PMS2 є однією з ключових молекулярних характеристик ендометріюїдного

раку ендометрія та має важливе значення для молекулярної стратифікації пацієнток.

У проведеному дослідженні не було встановлено статистично значущої залежності між MMR-статусом і ступенем гістологічного диференціювання пухлини. Подібні результати наведені у роботах Loukovaara та співавт. (2021) [60], Talhouk та McConechy (2022) [139] та Björge та співавт. (2023) [22], які показали, що MMR-дефіцит може визначатися як у високо-, так і у низькодиференційованих ендометріюїдних карциномах (grade 1, grade 3). Це пояснюється тим, що порушення системи репарації неспарених нуклеотидів є насамперед молекулярною характеристикою пухлини, а не показником її гістологічного грейду.

Отримані результати також повністю відповідають сучасній молекулярній класифікації TCGA, згідно з якою MMR-дефіцитні пухлини (MMRd) формують окремий молекулярний підтип ендометріального раку незалежно від ступеня диференціювання. Саме тому визначення експресії білків MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 має важливе значення не лише для морфологічної діагностики, а й для молекулярної класифікації, прогнозування перебігу захворювання та вибору сучасної терапевтичної тактики.

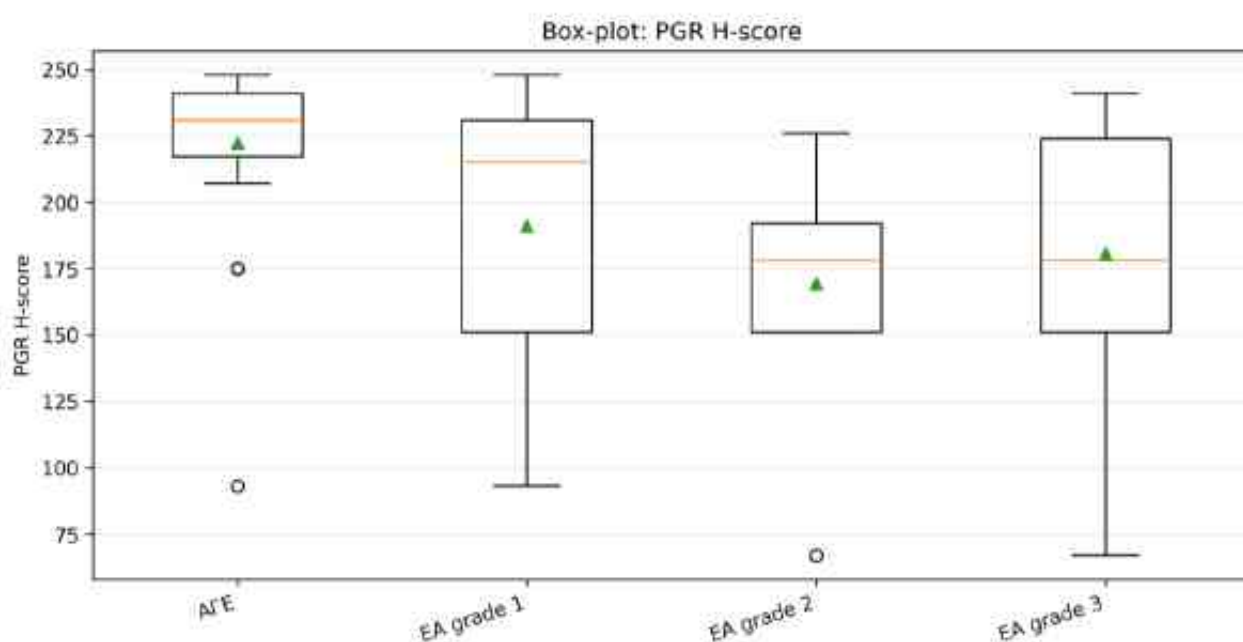


Рис. 6.3. Рівень PGR у досліджуваних групах.

Таким чином, результати проведеного дослідження не лише підтверджують сучасні уявлення про послідовність молекулярних змін під час прогресії ендометріюїдного канцерогенезу, але й демонструють високу діагностичну цінність комплексної оцінки маркерів PTEN, PAX-2, PAX-8, Ki-67, ER, PGR, p53 та MMR-статусу для диференційної діагностики передпухлинних процесів і ендометріюїдних аденокарцином ендометрія.

Відомо, що атипова гіперплазія ендометрія найчастіше діагностується у жінок перименопаузального віку, тоді як ендометріюїдна аденокарцинома переважає серед пацієнток у постменопаузальному періоді. У нашому дослідженні встановлено, що вік пацієнток поступово збільшувався зі зменшенням ступеня ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрія. Серед пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія медіана віку становила близько 45 років, що відповідає перименопаузальному періоду. У групах ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія середні та медіанні показники віку були вищими та коливалися в межах 55–59 років залежно від ступеня диференціювання пухлини.

Зокрема, для EA grade 1 середній вік становив $55,17 \pm 12,92$ року, для EAE grade 2 – $57,82 \pm 11,44$ року, а для EAE grade 3 – $59,23 \pm 12,26$ року. Незважаючи на тенденцію до збільшення віку пацієнток зі зниженням ступеня диференціювання пухлини, статистично значущих відмінностей між групами grade 1, grade 2 та grade 3 не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність прямої залежності гістологічного grade пухлини від віку пацієнток. Так, Farzaneh та співавт. (2024) повідомили, що середній вік жінок із гіперплазією ендометрія становив близько 45 років, що практично повністю відповідає показникам, отриманим у нашому дослідженні [54].

Схожі закономірності описують також Singh та співавт. (2024), які зазначають, що атипова гіперплазія є переважно патологією перименопаузального віку, тоді як розвиток ендометріюїдної аденокарциноми найчастіше відбувається

після менопаузи на тлі тривалого впливу факторів ризику, насамперед естрогенної стимуляції [127].

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, середній вік пацієнток із раком ендометрія становить близько 62 років, а найбільша кількість випадків припадає на віковий інтервал 50–65 років. У нашому дослідженні середній вік пацієнток був дещо нижчим. Це, ймовірно, пов'язано з включенням значної кількості жінок репродуктивного та перименопаузального віку, а також із більш раннім виявленням патології завдяки широкому використанню сучасних морфологічних та імуногістохімічних методів діагностики.

Важливим є й те, що вік розглядається як незалежний предиктор наявності злоякісної трансформації при атиповій гіперплазії ендометрія. Зокрема, у моделі прогнозування, запропонованій Li та співавт. (2024), встановлено, що вік $\geq 53,5$ року асоціюється з більш ніж чотириразовим підвищенням ризику виявлення раку ендометрія (OR=4,307; 95% ДІ 2,018–9,192). Автори також показали, що поєднання старшого віку, менопаузального статусу та тяжкої атипової гіперплазії суттєво збільшує ймовірність виявлення карциноми [82].

Подібних висновків дійшли Giannella та співавт. (2024), які відзначили, що вік пацієнток є одним із провідних клінічних факторів, пов'язаних із ризиком наявності прихованої ендометріоїдної карциноми при атиповій гіперплазії ендометрія. При цьому автори підкреслюють, що сам по собі вік не визначає біологічну агресивність пухлини, а лише відображає накопичення молекулярних порушень у процесі канцерогенезу [47].

Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують загальновизнану закономірність: зі збільшенням віку зростає частота виявлення ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія, однак достовірного зв'язку між віком пацієнток і ступенем гістологічного диференціювання пухлини не встановлено. Це свідчить, що прогресування пухлинного процесу визначається переважно молекулярно-генетичними механізмами, тоді як вік є важливим фактором ризику виникнення захворювання, але не його гістологічної градації.

ВИСНОВКИ

1. У групі пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія середні значення ER демонстрували $216,96 \pm 21,07$ балів та PGR $222,38 \pm 27,69$ балів (за шкалою H-score), що статистично не відрізнялось від групи контролю ($p > 0,05$); ці показники припадали на 5-ту декаду життя пацієток, медіана віку 45 (42,0; 48,0). Ендометріюїдні карциноми характеризувалися зменшенням середніх значень ER - $208,47 \pm 24,58$ балів та PGR $191,11 \pm 53,73$ бала, що статистично відрізнялось від групи пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія ($p_{ER} = 0,033$; $p_{PGR} < 0,001$ відповідно) та групи контролю ($p_{ER} = 0,059$; $p_{PGR} < 0,001$ відповідно). Аналіз розподілу груп дослідження за рівнем індексу проліферації продемонстрував збільшення експресії Ki-67 від 5,5% у атиповій гіперплазії ендометрія до 38% у ендометріюїдній аденокарциномі grade 3 ($p < 0,001$), також був знайдений обернено пропорційний зв'язок між рівнем експресії Ki-67 та ступенем диференціювання пухлин ($p < 0,001$, $r_s = -0,68$).

2. Дослідження експресії маркеру PTEN в епітелії залоз показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 66,7% (28 з 42) групи пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 42 (39,25; 45,00)), і значне падіння експресії у групі пацієток з ендометріюїдними карциномами ендометрія; у підгрупах з grade 2 та grade 3 відбулась його повна втрата (не залежно від віку жінок), що продемонструвало статистично вірогідну різницю між групами дослідження ($p < 0,001$). Зв'язку експресії маркеру PTEN з індексом проліферації Ki-67 не було виявлено ($p > 0,05$).

Дослідження експресії маркеру PAX-2 в епітелії залоз показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи (не залежно від віку), у 50,0% (21 з 42) групи пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія (жінки з збереженням експресії мали медіану віку 47 (44; 51)), і значне зниження експресії у групі пацієток з ендометріюїдними карциномами ендометрія, що

довело статистично вірогідну різницю між групами дослідження ($p < 0,001$). Попарне порівняння віку між групами аденокарцином ендометрія grade 1, grade 2 та grade 3 за критерієм Манна–Уїтні не виявило статистично значущих відмінностей: $p_{(\text{grade 1/grade 2})} = 0,256$; $p_{(\text{grade 1/grade 3})} = 0,446$; $p_{(\text{grade 2/grade 3})} = 1,000$, відповідно). Середнє значення експресії Ki-67 у випадках з наявною експресією PAX-2 було найвищим у групі пацієнток з ендометріюїдною аденокарциномою ендометрія grade 3 – $33,48 \pm 11,3\%$. Дослідження експресії маркеру PAX-8 в епітелії показало його збереження у 100% (30 з 30) випадків жінок контрольної групи, у 100% (42 з 42) групи пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія та у 100% (127 з 127) у групі пацієнток з ендометріюїдними карциномами ендометрія, не залежно від віку пацієнток ($p > 0,05$).

3. Дослідження експресії маркеру p16 в епітелії виявило слабкопозитивну експресію у групі пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія 21,26% (27 з 127), жінки зі збереженням експресії p16 мали медіану віку 51 (45; 55) років). Дослідження експресії маркеру p63 в епітелії визначило його значне підвищення у групі пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія з найбільшою кількістю випадків у аденокарциномах grade 2 – 17,1% (7 з 47), жінки з збереженням експресії мали медіану віку 60 (48; 65). При порівнянні віку пацієнток серед груп ендометріюїдних аденокарцином ендометрія з позитивною експресією p63 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Зв'язок з експресії маркеру p53 з маркером p63 статистично недостовірний ($p > 0,05$).

4. Дослідження експресії маркерів MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 визначило, що у 100% (30 з 30) випадків контрольної групи та 100% (42 з 42) випадків групи атипової гіперплазії ендометрія експресія вищезазначених маркерів була позитивно ($p > 0,05$). Позитивна експресія MSH2 у групі пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія була виявлена у 93,7% (119 з 127), вік припадав на початок 6-ї декади життя. Зв'язок експресії маркеру MSH2 та віком пацієнток не був виявлений ($p > 0,05$). Позитивна експресія MSH6 у групі пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія мала місце у 76,4%

(97 з 127), вік жінок наближався до кінця 6-ї декади: Зв'язок з експресії маркеру MSH6 та віком не був виявлений ($p > 0,05$). Відсутність експресії MLH1 та PMS2 у групі пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами ендометрія виявилась однаковою у 85,8,2% (109 з 127), вік жінок припадав на кінець 6-ї декади. Статистично значущий зв'язок експресії маркерів MLH1 та PMS2 та віку був відсутній ($p > 0,05$).

5. Проводячи аналіз використання комплексу імуногістохімічних маркерів можна виділити наступні фенотипи для атипової гіперплазії ендометрія та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія різного ступеня диференціювання:

- для атипової гіперплазії ендометрія характерним є фенотип зі збереженою гормональною чутливістю (ER«+++», PGR«+++»), низьким рівнем проліферативної активності за Ki-67 (медіана – 5,5%), PTEN«+», PAX2«+», PAX8«+» (42 із 42, 100%), p16«-» (37 із 42; 88,1%), p63«-» (41 із 42; 97,6%), p53 «дикий тип» (40 із 42; 95,2%); MSH2 «+» (42 із 42; 100%), MSH6 «+» (42 із 42; 100%), MLH1 «+» (42 із 42; 100%), PMS2 «+» (42 із 42; 100%);

- ендометріюїдні аденокарциноми grade 1 характеризуються імунофенотипом зі збереженою гормональною чутливістю (ER«++» PGR«++»), суттєвим підвищенням індексу проліферації Ki-67 (медіана 26,0%), PTEN«-» (45 із 47; 95,7%), PAX2«-» (34 із 47; 72,3%), PAX8«+» (47 із 47; 100%), p16«-» (39 із 47; 83,0%), p63«-» (40 із 47 (85,1%), p53 «дикий тип» (41 із 47; 87,2%); MSH2 «+», MSH6 «+», MLH1 «-», PMS2 «-»;

- ендометріюїдні аденокарциноми grade 2 демонструють проміжний молекулярно-біологічний фенотип, ER«+» / ER«-» PGR«++», підвищення рівня проліферативної активності за Ki-67 (медіана 28,0%), PTEN«-» (41 із 41; 100%), PAX2«-» (32 із 41; 78,0%), PAX8«+» (41 із 41; 100%), p16«-» (30 із 41; 73,2%), p63«-» (34 із 41; 82,9%), p53 «дикий тип» (33 із 41; 80,5%) / p53 «мутований» (8 із 41; 19,5%); MSH2 «+», MSH6 «+», MLH1 «-», PMS2 «-» або MSH2 «-», MSH6 «-», MLH1 «+», PMS2 «+»;

- для ендометріюїдних аденокарцином grade 3 характерний імуногістохімічний фенотип з майже повною відсутністю експресії естрогенових рецепторів (ER«-» PGR«++»), найвищими значеннями індексу проліферації Ki-67 серед інших груп (медіана – 38,0%), PTEN«-» (39 із 39; 100%), PAX2«-» (39 із 39; 100%), PAX8«+» (39 із 39; 100%), p16«+» (31 із 39; 79,5%), p63«-» (36 із 39; 92,3%), p53 «дикий тип» (31 із 39; 79,5%) / p53 «мутований» (8 із 39; 20,5%), MSH2 «-», MSH6 «-», MLH1 «+», PMS2 «+».

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Для підвищення точності діагностики атипової гіперплазії ендометрія та ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія доцільним є комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження з використанням маркерів ER, PR, Ki-67, p53, PTEN, p16 та MMR-білків.

2. Оцінку експресії ER, PR, Ki-67 та p53 рекомендовано використовувати для визначення біологічних особливостей пухлини, прогнозування перебігу захворювання та вибору індивідуалізованої тактики лікування.

3. Дослідження MMR-білків (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) доцільно проводити для виявлення MMR-deficient пухлин та можливого синдрому Лінча, що має значення для прогнозу та подальшого генетичного консультування пацієнток.

4. У практичну діяльність патологоанатомічних лабораторій рекомендовано впроваджувати сучасні молекулярно-патогенетичні класифікації ендометріоїдних аденокарцином ендометрія (TCGA/ProMisE) для покращення стратифікації ризику та оптимізації лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України №2 [Електронний ресурс] / Федоренко З.П. та ін. / за ред..д.м.н. О. О.Колеснік / Київ. - "Рак в Україні, 2019-2020". - 2021. - С.52-53. Доступно на http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
2. Бюлетень національного канцер-реєстру України №2 [Електронний ресурс] / Федоренко З.П. та ін. / за ред..д.м.н. О. О.Колеснік / Київ. - "Рак в Україні, 2021-2022". - 2023. - С.25-26. Доступно на http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
3. Бюлетень національного канцер-реєстру України №2 [Електронний ресурс] / Федоренко З.П. та ін. / за ред..д.м.н. О. О.Колеснік / Київ. - "Рак в Україні, 2021-2022". - 2023. - С.25-26. Доступно на http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
4. Бюлетень національного канцер-реєстру України №2 [Електронний ресурс] / Федоренко З.П. та ін. / за ред..д.м.н. О. О.Колеснік / Київ. - "Рак в Україні, 2022-2023". - 2024. - С.33-34. Доступно на http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
5. Бюлетень національного канцер-реєстру України №2 [Електронний ресурс] / Федоренко З.П. та ін. / за ред..д.м.н. О. О.Колеснік / Київ. - "Рак в Україні, 2023-2024". - 2025. - С.6-7. Доступно на http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
6. Савченко П.В., Шпонька І.С., Гриценко П.О., Савченко О.А. Проліферативна активність та гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріюїдної аденокарциноми ендометрію. Pathologia [Інтернет]. 22 квітня 2024;21(1):51-6. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/299170>.
7. Савченко, П., Шпонька, І. та Гриценко, П. (2024). Імуногістохімічний профіль ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня морфологічного атипізму. Морфологія / Morphologia / Morfologiâ , 18 (3), 110–116.

<https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

8. Савченко П.В. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 при гіперпластичних процесах ендометрію та ендометріюїдних аденокарциномах тіла матки. Pathologia [Інтернет]. 30 квітня 2026 р. [цитовано 8 червня 2026 р.];23(1):29-35. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/356262>
9. Савченко П. (2026). Особливості експресії маркерів MMR (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія. Морфологія / Morphologia / Morfologiâ , 20 (1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>
10. Савченко П.В., Савченко О.А. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 у злоякісних новоутвореннях ендометрія. Новини і перспективи медичної науки: матеріали XXVI наукової конференції студентів та молодих учених (м. Дніпро, квітень 2026 р.). Дніпро, 2026. С. 43-44. Дисертанту належить відбір матеріалу, аналіз та зіставлення клініко-морфологічних та гістологічних даних, проведення імуногістохімічних досліджень, статистична обробка даних, написання тез та підготовка доповіді.
11. Савченко П.В., Савченко О.А. Аспекти морфологічної діагностики злоякісних новоутворень. *Теорія та практика сучасної морфології*: матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.). Дніпро, 2023. С. 98.
12. Anca-Stanciu, M. B., Manu, A., Olinca, M. V., Coroleucă, C., Comandașu, D. E., Coroleuca, C. A., Maier, C., & Bratila, E. (2025). Comprehensive Review of Endometrial Cancer: New Molecular and FIGO Classification and Recent Treatment Changes. *Journal of clinical medicine*, 14(4), 1385. <https://doi.org/10.3390/jcm14041385>

13. Avesani G, Sala E, Rockall AG, et al. 2023 FIGO Staging System for Endometrial Cancer. *Radiographics*. 2024;44(10):e240084. doi:10.1148/rg.240084.
14. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Cibula D, Colombo N, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383–394. doi:10.1002/ijgo.14923.
15. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12–39.
16. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025;26(8):e423–e435. doi:10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
17. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12–39.
18. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412–1428. doi:10.1016/S0140-6736(22)00323-3.
19. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159–2170.
20. Galant N, Van Gorp T, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Treatment. *Cancers (Basel)*. 2024;16(11):2035.
21. Genovesi L, et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines 2025 vs 2021: reclassifying endometrial cancer risk groups. *Int J Gynecol Cancer*. 2026.
22. Kumari A, et al. Molecular Classification of Endometrial Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2025.
23. Makker V, Colombo N, Casado-Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437–448.

24. McCluggage WG, Singh N. Endometrial carcinoma pathology in the era of molecular classification. *Histopathology*. 2022;81(1):3–20.
25. Menendez-Santos M, Alcazar JL, Pascual MA, et al. Endometrial Cancer: 2023 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers (Basel)*. 2024;16(10):1888. doi:10.3390/cancers16101888.
26. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145–2158.
27. Oaknin A, Bosse TJN, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–877.
28. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1715–1722.
29. Olawaiye AB, Matias-Guiu X, Berek JS. 2023 FIGO staging for endometrial cancer, a look at both the forest and the trees. *Gynecol Oncol*. 2024;184:12–17.
30. Palmieri E, Betella I, Bogani G, et al. The new 2023 endometrial cancer FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer*. 2025;35(6):1023–1030.
31. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular testing in endometrial carcinoma: p53, MMR and POLE. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(7):803–818.
32. Sehnal B, Fischerova D, et al. New FIGO 2023 Staging System of Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;17(6):1034.
33. Yang Y, et al. Molecular subtypes of endometrial cancer: implications for clinical practice. *Int J Gynecol Obstet*. 2024.
34. Aguilar M, Chen H, Rivera-Colon G, Niu S, Carrick K, Gwin K, Cuevas IC, Sahoo SS, Li HD, Zhang S, Zheng W, Lucas E, Castrillon DH. Reliable Identification of Endometrial Precancers Through Combined Pax2, β -Catenin, and Pten Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(3):404–414. doi:10.1097/PAS.0000000000001810.

- 35.Aguilar M, Chen H, Sahoo SS, Zheng W, Grubman J, SoRelle JA, et al. β -catenin, Pax2, and Pten Panel Identifies Precancers Among Histologically Subdiagnostic Endometrial Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(5):618–629. doi:10.1097/PAS.0000000000002034.
- 36.Ali A, Epstein JI, Netto GJ. PAX8 Expression in Gynecologic Neoplasms: Diagnostic Utility and Pitfalls. *Pathol Res Pract*. 2021;227:153644.
- 37.American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometrial intraepithelial neoplasia or atypical endometrial hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):735–744. doi:10.1097/AOG.0000000000005297.
- 38.Andrade DAP, et al. Implementation of the ProMisE classifier and validation of its clinical performance in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(24):4157.
- 39.Aro K, Loukovaara M, Bützow R, et al. HER2 amplification and HER2-low expression in endometrial carcinoma: prevalence across molecular, histological and clinicopathological risk groups. *BJC Reports*. 2025;3:8. doi:10.1038/s44276-025-00125-6.
- 40.Baak JPA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia and atypical hyperplasia: diagnostic criteria and progression risk. *Int J Gynecol Pathol*. 2021.
- 41.Backes FJ, Leone Roberti Maggiore U, et al. Hormonal therapy and receptor status in recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2022;42:101025.
- 42.Bellone S, Bignotti E, Lonardi S, et al. Polymerase epsilon mutations in endometrial cancer: clinical and biological significance. *Gynecol Oncol*. 2021;160(2):354–362.
- 43.Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383–394. doi:10.1002/ijgo.14923.
- 44.Boureka E, et al. Management of endometrial hyperplasia: a comparative review of international guidelines. *Cancers (Basel)*. 2025.

- 45.Buza N. HER2 testing in endometrial carcinoma: current recommendations and future directions. *Mod Pathol*. 2024;37(4):100392.
- 46.Casanova J, et al. Molecular classification of endometrial cancer in clinical practice. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611806.
- 47.Castrillon DH, Zheng W, Sahoo SS. Diagnostic Immunohistochemistry of Endometrial Intraepithelial Neoplasia: PTEN, PAX2 and Beyond. *Diagn Histopathol*. 2023;29(6):251–259.
- 48.Chen J, et al. Ki-67 expression and prognosis in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021.
- 49.Chen W, Frankel WL. A practical approach to mismatch repair-deficient endometrial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(7):790–802.
- 50.Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):402.
- 51.Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025;26(8):e423–e435. doi:10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
- 52.Cortés-Salgado A, León-Castillo A, Bosse T, et al. HER2 expression in a molecularly defined cohort of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2025;178:95–103.
- 53.Del Mundo MM, Lucas E, Zheng W, Castrillon DH. β -Catenin, PAX2, and PTEN Aberrancy Across the Spectrum of Ovarian Endometrioid Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2025;44(1):90–99.
- 54.Diver EJ, Foster R, Rueda BR, Growdon WB. The Therapeutic Challenge of Targeting HER2 in Endometrial Cancer. *Oncologist*. 2015;20(9):1058–1068. doi:10.1634/theoncologist.2015-0116.
- 55.El-Anwar N, et al. OCT4, Ki-67 and VEGF as prognostic factors in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *J Cancer Biomed Res*. 2021.

- 56.El-Rayes D, et al. The pitfalls of p16 immunohistochemistry in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Lab Invest*. 2025;105 Suppl:S977.
- 57.Ettorre VM, Santin AD, Buza N. HER2/neu as a Signaling and Therapeutic Marker in Uterine Serous Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2025.
- 58.Evrard C, Alexandre J, Azuar P, et al. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5965.
- 59.Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in HER2-positive uterine serous carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928–3935.
- 60.Firat A, et al. Microsatellite instability and p16/p53 protein status in endometrial carcinoma. *Turk Patoloji Derg*. 2023.
- 61.Galant N, Van Gorp T, et al. Molecular classification of endometrial cancer and its impact on treatment. *Cancers (Basel)*. 2024;16(11):2035.
- 62.Gee-Rodriguez K, Fader AN, Buza N, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 targeted agents in gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2025;35(7):1140–1152.
- 63.Gehrig PA, Filiaci V, Tewari KS, et al. Hormone receptor status and molecular classification in endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2023;171:28–36.
- 64.Guo M, et al. Diagnostic utility of p63 and p40 in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2021.
- 65.Gupta S, Sharma A, Singh P, et al. Study of frequency and prognostic significance of HER2 in high-risk endometrial carcinoma. *Cancer Res Stat Treat*. 2024;7(3):245–252.
- 66.Hacker KE, McConechy MK, Bosse T, et al. HER2 expression in an endometrial cancer cohort: prevalence and molecular associations. *Gynecol Oncol*. 2025.
- 67.Hurmuz I, et al. Prognostic impact of POLE exonuclease-domain mutations in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2026.

- 68.Huvila J, Pors J, Thompson EF, Gilks CB. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *J Pathol.* 2021;253(4):355–365. doi:10.1002/path.5608.
- 69.Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; updated 2021.
- 70.Jia H, Wang J, Zhang X, et al. p53 immunohistochemistry staining patterns and prognosis in non-endometrioid endometrial cancer. *Front Oncol.* 2024;14:1437255.
- 71.Jia M, et al. The potential value of Ki-67 in prognostic classification in low-risk endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2023.
- 72.Jiang P, Li Y, Ma X, et al. Prognostic value of Ki67 in patients with stage 1–2 endometrial cancer: validation of the cut-off value of Ki67 as a predictive factor. *Onco Targets Ther.* 2020;13:10841–10850.
- 73.Jumaah AS, Salim MM, Al-Haddad HS, et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med.* 2021;55(5):311–323.
- 74.Kim WY, Lee JH, Park SY, et al. The Expression and Amplification of HER2 Has a Prognostic Impact in Endometrial Carcinoma. *J Clin Med.* 2024;13(8):2158. doi:10.3390/jcm13082158.
- 75.Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, et al. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod Pathol.* 2017;30(3):459–468.
- 76.Kluk A, et al. Hereditary endometrial cancer: Lynch syndrome, mismatch repair deficiency and clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2026.
- 77.Köbel M, Ronnett BM, Singh N, et al. Interpretation of p53 immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S123–S138.

78. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180–1188. doi:10.1093/annonc/mdy058.
79. □ Krakstad C, Hoivik EA, Trovik J, et al. Frequency of ERBB2-low expression in endometrial cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(9):1238–1244.
80. Krakstad C, Tangen IL, Hoivik EA, et al. Hormone receptor expression remains prognostically relevant in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(12):1451–1460.
81. Kumari A, et al. Molecular classification of endometrial carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2025.
82. Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A Comprehensive Analysis of PAX8 Expression in Human Epithelial Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(4):505–514.
83. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2020;250(3):323–335.
84. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388–3397. doi:10.1200/JCO.20.00549.
85. Li Y, Zhang J, Wang H, et al. Estrogen receptor expression and prognosis in endometrial carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:890244.
86. Liu C, Zhang Y, Li X, et al. Traditional and new views on MSI-H/dMMR endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;17(20):3354.
87. Liu H, Wang Y, Zhang X, et al. Exploring the Current State and Research Innovation in Endometrial Cancer Screening and Biomarkers. *Onco Targets and Therapy*. 2025.
88. Liu Y, et al. p16 expression in endometrial carcinoma and relationship with tumor grade and p53 status. *Pathol Res Pract*. 2022.
89. 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):1019–1026. doi:10.1097/PAS.0000000000002076.
- 90.Luijten MMW, van Weelden WJ, Werner HMJ, et al. Hormone Receptor Expression and Activity for Different Treatment Strategies in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(11):2084. doi:10.3390/cancers16112084.
 - 91.Matson DR, Yang Y, Siziopikou KP, et al. A “null” pattern of p16 immunostaining in endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(6):559–566.
 - 92.McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects by molecular subtype in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;160(2):327–333.
 - 93.McCluggage WG, Singh N. Endometrial carcinoma pathology in the era of molecular classification. *Histopathology*. 2022;81(1):3–20.
 - 94.Mollova-Kyosebekirova A, Dimitrova V, et al. Diagnostic Value of Pax2 and PTEN Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia in the Bulgarian Population. *Onco*. 2026;7(1):5.
 - 95.Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Mutter GL. Joint Loss of PAX2 and PTEN Expression in Endometrial Precancers and Cancer. *Cancer Res*. 2010;70(15):6225–6232. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0149.
 - 96.Mutter GL, Monte NM, Neuberg D, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: diagnostic criteria and biomarkers. *Mod Pathol*. 2021.
 - 97.Mutter GL, Monte NM, Neuberg D, et al. PTEN Inactivation and Endometrial Carcinogenesis: From Precancer to Carcinoma. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1667–1678.
 - 98.Niu S, Aguilar M, Lucas E, Carrick K, Gwin K, Zheng W, et al. Expression Characteristics of 3-Marker Panel (PAX2, PTEN and β -Catenin) in Secretory Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2025;17(9):1495. doi:10.3390/cancers17091495.

99. Oaknin A, Bosse TJN, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–877.
100. Ocak B, et al. The impact of Ki-67 index, squamous differentiation, and other clinicopathologic parameters on recurrence in low- and intermediate-risk endometrioid endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2021.
101. Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, et al. Diagnostic Biomarkers in Endometrial Hyperplasia and Endometrioid Intraepithelial Neoplasia. *Virchows Arch*. 2022;481(3):345–357.
102. Ordi J, Bergeron C, Hardisson D, et al. Diagnostic biomarkers in endometrial hyperplasia and endometrioid intraepithelial neoplasia. *Virchows Arch*. 2022;481(3):345–357.
103. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX8 Expression in Endometrial Carcinoma and Differential Diagnostic Utility. *Mod Pathol*. 2021;34(8):1541–1550.
104. Paleari L, Rutigliani M, D'Ecclesiis O, Gandini S, Briata IM, Webber TB, et al. Exploring the prognostic and predictive roles of Ki-67 in endometrial cancer. *Int J Transl Med*. 2023;3(4):479–486. doi:10.3390/ijtm3040033.
105. Pallatt S, et al. A brief review of Lynch syndrome: understanding the dual burden of colorectal and endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2025.
106. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular testing in endometrial carcinoma: p53, MMR and POLE. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(7):803–818.
107. Plotkin A, Buza N, Rabban JT, et al. Implementation of HER2 Testing in Endometrial Cancer: A Multicenter Experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(8):1010–1019.
108. Post CCB, Stelloo E, Smit VTHBM, et al. Prevalence and prognosis of Lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(9):1212–1220.

109. Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Biomarkers of Endometrial Precancer: Current Diagnostic Applications of PTEN and PAX2. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41(5):421–430.
110. Rabban JT, Garg K, Crawford B, et al. Cytoplasmic pattern p53 immunoexpression in pelvic and endometrial carcinomas with TP53 mutation. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(9):1211–1221.
111. Rabban JT, Plotkin A, McCluggage WG. HER2 immunohistochemistry and molecular testing in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2025;44(2):101–114.
112. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;161(1):252–259.
113. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, et al. Microsatellite instability and mismatch repair deficiency in endometrial cancer: clinical and prognostic significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3791.
114. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, et al. Progesterone receptor expression and prognosis in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1894.
115. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diagnostic Accuracy of PTEN Loss for Detecting Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2026.
116. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021.
117. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Prognostic significance of estrogen receptor expression in endometrial carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1035.
118. Ran X, Wang X, et al. Molecular classification in patients with endometrial cancer and its clinical application. *Front Oncol*. 2022;12:859750.

119. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2006;19(8):1091–1100.
120. Rewcastle E, Varhaugvik AE, Baak JPA, Janssen EAM. Assessing the Prognostic Value of PAX2 and PTEN in Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Pathol*. 2024.
121. Ryan NAJ, McMahon R, Tobi S, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review. *Genet Med*. 2019;21(10):2167–2180.
122. Saharti S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma using MMR and p53 immunohistochemistry. *Int J Gynecol Pathol*. 2025.
123. Sahin Z, Bayraktar B, Karadeniz T, Sancı M. The impact of p53 and Ki67 expression in endometrial cancer and its effect on survival. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2021;27(1):82–88.
124. Sahoo SS, et al. p63 expression in endometrial carcinoma and premalignant lesions. *Diagn Pathol*. 2021.
125. Salakphet T, et al. Molecular classification and clinical outcomes in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2026.
126. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232–254.
127. Santin AD, Bellone S, Roman JJ, et al. HER2 overexpression in aggressive endometrial carcinomas: biological significance and therapeutic implications. *Gynecol Oncol*. 2021;161(3):748–756.
128. Santoro A, Angelico G, Travaglini A, et al. p16 expression patterns in endometrial carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023.
129. Vermij, L., León-Castillo, A., Singh, N., Powell, M. E., Edmondson, R. J., Genestie, C., Khaw, P., Pyman, J., McLachlin, C. M., Ghatage, P., de Boer, S. M., Nijman, H. W., Smit, V. T. H. B. M., Crosbie, E. J., Leary, A., Creutzberg, C.

- L., Horeweg, N., Bosse, T., & TransPORTEC consortium (2022). p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 35(10), 1475–1483. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01102-x>
130. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336–345.
 131. Smith D, Stewart CJR, Clarke B, et al. ER and PR expression and survival after endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):258–266.
 132. Lin, Z., Liu, M., Li, Z., Kim, C., Lee, E., & Kim, I. (2006). DeltaNp63 protein expression in uterine cervical and endometrial cancers. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 132(12), 811–816. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0130-8>
 133. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv249. doi:10.1093/jnci/djv249.
 134. Stoian SC, et al. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 and clinicopathological parameters. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):631–636.
 135. Tacha D, Zhou D, Cheng L. Expression of PAX8 in Normal and Neoplastic Tissues: A Comprehensive Immunohistochemical Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2021;29(6):425–432.
 136. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299–310. doi:10.1038/bjc.2015.190.
 137. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. doi:10.1038/nature12113.

138. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. p16 immunohistochemistry in endometrial carcinoma: diagnostic and prognostic implications. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):943.
139. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):577–583. doi:10.1016/j.ygyno.2021.02.014.
140. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Risk of progression of endometrial hyperplasia to carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022.
141. van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, et al. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(4):407.e1–407.e16.
142. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol*. 2022;35(10):1475–1483.
143. Wang C, Tran DA, Fu M, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in endometrial cancer. *J Cancer*. 2020;11(7):1693–1701. doi:10.7150/jca.38094.
144. Westin SN, Fellman B, Sun CC, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial carcinoma and clinical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2021;162(2):412–419.
145. Yaginuma Y, Aoki D, Susumu N, et al. Estrogen and progesterone receptor expression according to histologic grade in endometrioid endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;42(4):351–360.
146. Yoon H, Han YB, Suh DH, et al. Evaluation of HER2 status in endometrial carcinoma using endometrial, gastric and breast cancer criteria: focus on HER2-low. *J Gynecol Oncol*. 2026;37:e86. doi:10.3802/jgo.2026.37.e86.
147. Zhang Y, et al. Ki-67 proliferation index in endometrial carcinoma: association with grade and prognosis. *Diagn Pathol*. 2021.

148. Zhang, Y., Zhao, D., Gong, C., Zhang, F., He, J., Zhang, W., Zhao, Y., & Sun, J. (2015). Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 13, 208. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0619-1>
149. Zhang, Z., Karim, T. A., Cheng, L., Singh, K., & Quddus, M. R. (2026). ER, PR, and HER2 triple positivity and triple negativity are associated with adverse prognostic significance in endometrial serous carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 10.1007/s00428-026-04553-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00428-026-04553-8>

ДОДАТКИ
Додаток А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

Савченко П.В., Шпонька І.С., Гриценко П.О., Савченко О.А. Проліферативна активність та гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріюїдної аденокарциноми ендометрію. *Pathologia*. 2024;21(1):51-6. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/299170>.

Савченко, П., Шпонька, І. та Гриценко, П. (2024). Імуногістохімічний профіль ендометріюїдних аденокарцином різного ступеня морфологічного атипізму. *Морфологія / Morphologia / Morfologiâ*, 18 (3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>.

Савченко П.В. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 при гіперпластичних процесах ендометрію та ендометріюїдних аденокарциномах тіла матки. *Pathologia*. 30 квітня 2026 р.;23(1):29-35. Доступно за посиланням: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/356262>

Савченко П. (2026). Особливості експресії маркерів MMR (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія. *Морфологія / Morphologia / Morfologiâ*, 20 (1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

- 1) Савченко П.В., Савченко О.А. Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 у злоякісних новоутвореннях ендометрія. Новини і перспективи медичної науки: матеріали XXVI наукової конференції студентів та молодих учених (м. Дніпро, квітень 2026 р.). Дніпро, 2026. С. 43-44. *Написання тез та доповідь.*
- 2) Савченко П.В., Савченко О.А. Аспекти морфологічної діагностики злоякісних новоутворень. *Теорія та практика сучасної морфології*: матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.). Дніпро, 2023. С. 98. *Написання тез.*
- 3) Пославська О.В., Савченко П.В. «Діагностичні виклики у гістологічній оцінці карцином ендометрія: імуногістохімічні та молекулярно-генетичні аспекти» на конференції «Теорія та практика сучасної морфології» 6 листопада 2025 м. Дніпро *Усна доповідь*

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
комунального некомерційного
підприємства
«Міська клінічна лікарня №4»
Дніпровської міської ради
Наталія БУТ
« 22 » 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. Найменування пропозицій для впровадження: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Грищенко П.О., Савченко О.А.

1.3. Джерела інформації: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P. O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>

Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>

Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker expression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoma of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

4. Місце впровадження: патологоанатомічне відділення комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради.

5. Строки впровадження: вересень 2025 - березень 2026 року.

6. Кількість пацієнтів: 31 особа.

7. Результати впровадження: підвищення рівня діагностики передпухлинного процесу та аденокарциноми ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму.

8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідуючий патологоанатомічного відділення
КНП «МКЛ №4» ДМР

Ігор КУЖЕВСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор



Валентин ДВОРНИК
2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. Найменування пропозицій для впровадження: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Грищенко П.О., Савченко О.А.

3. Джерела інформації: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P.O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>

Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>

Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

4. Місце впровадження: кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету.

5. Строки впровадження: вересень 2025 - березень 2026 року.

6. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів вищої освіти та лікарів-курсантів про діагностичні критерії передпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Пропозиція обговорена і затверджена на кафедральному засіданні № 16 від 30.04.2026р.

Відповідальний за впровадження
т.в.о. завідувача кафедри патологічної
анатомії та судової медицини ПДМУ
к.мед.н., доцент

Наталія РОЙКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,

д. мед. н., професор

Томаш КОЗАНЬ

«_____» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.

3. Джерела інформації: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P. O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>
Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>

Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

4. Місце впровадження: кафедра патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Строки впровадження: вересень 2025 - березень 2026 року.

6. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів освіти про діагностичні критерії передпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –

завідувач кафедри патологічної анатомії ІФНМУ

д. мед. н., професор

Ельвіра КІНДРАТІВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету
д. мед. н., професор
Валерій ТУМАНСЬКИЙ
2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. *Найменування пропозиції для впровадження*: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометриодних аденокарциномах ендометрія).
2. *Установа-розробник*: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.
3. *Джерела інформації*: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P.O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>
Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>
Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>
Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>
4. *Місце впровадження*: кафедра патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. *Строки впровадження*: вересень 2025 - березень 2026 року.
6. *Результати впровадження*: поглиблення знань здобувачів освіти про діагностичні критерії передпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму
7. *Зауваження та пропозиції*: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження, проф.

С.І.Тертишний

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету,

д. мед. н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН

2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу**

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.

3. Джерела інформації: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P.O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>

Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>

Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

4. Місце впровадження: кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

5. Строки впровадження: вересень 2025 - березень 2026 року.

6. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів освіти про діагностичні критерії передпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму

7. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –

Професор кафедри патологічної

анатомії, судової медицини та

патологічної фізіології, д. мед. н.

Олександра ПОСЛАВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Кіровоградська обласна
 лікарня КОР»
 Лариса АНДРЕЄВА
 «___» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія).
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.
3. **Джерела інформації:** Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P.O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>
 Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>
 Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>
 Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>
4. **Місце впровадження:** патологоанатомічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградська обласна лікарня Кіровоградської обласної ради».
5. **Строки впровадження:** вересень 2025 - березень 2026 року.
6. **Кількість пацієнтів:** 32 осіб.
7. **Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики предпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач патологоанатомічним відділенням
 КНП «Кіровоградська обласна лікарня КОР»

Сергій НЕМАЗЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Вінницьке обласне
 патологоанатомічне бюро ВОР»
 Михайло ГРЕСЬКО
 _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія).
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.
3. **Джерела інформації:** Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P.O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>
 Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>
 Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>
 Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>
4. **Місце впровадження:** головне відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно - генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро ВОР».
5. **Строки впровадження:** вересень 2025 - березень 2026 року.
6. **Кількість пацієнтів:** 32 осіб.
7. **Результати впровадження:** підвищений рівень діагностики предпухлинних процесів та аденокарцином ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 медичний директор КНП «ВОПАБ ВОР»

Любов ХОЛОД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. начальника
Комунального некомерційного
підприємства «Дніпропетровське
обласне патолого-анатомічне бюро»
Дніпропетровської обласної ради
Олег ГРЕК
_____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. Найменування пропозицій для впровадження: використання імуногістохімічної панелі маркерів (ER, PGR, Ki-67, PAX-2, PAX-8, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в діагностиці передпухлинних та пухлинних процесів ендометрія (атипової гіперплазії та ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія).

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автори – Шпонька І.С., Савченко П.В., Гриценко П.О., Савченко О.А.

1.3. Джерела інформації: Savchenko, P. V., Shponka, I. S., Hrytsenko, P. O., & Savchenko, O. A. (2024). Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathologia*, 21(1), 51–56. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299170>

Savchenko, P. V., Shponka, I. S., & Hrytsenko, P. O. (2024). Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinomas of various degrees of morphological atypism. *Morphologia*, 18(3), 110–116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.110-116>

Savchenko, P. V. (2026). Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body. *Pathologia*, 23(1), 29–35. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2026.1.356262>

Savchenko, P. V. (2026a). Features of MMR marker sexpression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinoms of the endometria. *Morphologia*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>

4. Місце впровадження: відділення онкопатології Комунального некомерційного товариства «Дніпропетровське обласне патолого-анатомічне бюро» Дніпропетровської обласної ради.

5. Строки впровадження: вересень 2025 - березень 2026 року.

6. Кількість пацієнтів: 29 осіб.

7. Результати впровадження: підвищення рівня діагностики передпухлинного процесу та аденокарциноми ендометрія з використанням імуногістохімічного алгоритму

8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідуючий відділенням онкопатології
КНП «ДЮПАБ» ДОР



Борис КОРНІЛОВ