

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-08

УДК: 618.14-006.55

АНАЛІЗ ПРИЧИН НЕЕФЕКТИВНОСТІ ГОРМОНОТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ У ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗИ

Громова О.Л.¹, Потапов В.О.², Хасхачих Д.А.², Гапонова О.В.², Кукіна Г.О.²¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, (пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 01601)²ДЗ "Дніпропетровська медична академія" МОЗ України (пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, Україна, 49074)Відповідальний за листування:
e-mail: alex.gynecolog@gmail.com

Статтю отримано 17 серпня 2020 р.; прийнято до друку 1 жовтня 2020 р.

Анотація. Неатипова гіперплазія ендометрія (НГЕ), незважаючи на доброякісну морфологію процесу, може бути нечутливою до гормонального лікування, схильна до рецидиву та в деяких випадках прогресує до атипової гіперплазії або аденокарциноми ендометрію. Метою дослідження було вивчення результатів терапії НГЕ із застосуванням різного типу прогестинів, а також порівняння експресії рецепторів до прогестерону (PGR) та Е-кадгерину при чутливих до гестагенів (НГЕ+) та резистентних (НГЕ-) формах НГЕ. Було проведено проспективне дослідження трьох груп жінок, що отримували гормональну терапію з приводу НГЕ, підтверджену гістологічно: I група - 96 жінок, лікування мікронізованим прогестероном перорально у безперервному режимі 200 мг на добу, II група - 161 жінка, дидрогестерон 20 мг на добу безперервно, III група - 54 жінки, застосовано ВМС з левоноргестрелом 52 мг (ЛНГ-ВМС). Контрольні гістологічні дослідження виконані на 3-му та 6-му місяці від початку лікування. У зразках ендометрію, що отримані до лікування, всіх НГЕ(-) жінок (63 жінки), частини НГЕ(+) жінок (48 жінок) та в контрольних зразках (20 зразків) було визначено інтенсивність експресії PGR та протейну клітинної адгезії Е-кадгерину імуногістохімічним методом. Виявлено, що ефективність різних гестагенів у лікуванні НГЕ відрізняється незначно та складає 75% для мікронізованого прогестерону, 81,4% для дидрогестерону та 83,3% для ЛНГ-ВМС, але ефект швидше настає при використанні ЛНГ-ВМС. Аналіз експресії PGR в ендометрії НГЕ(-) показав, що як в клітинах залоз (50,82±0,73), так і стромі (47,34±0,82), вона була істотно та достовірно нижче, ніж у відповідних структурах ендометрію НГЕ(+) жінок (залози - 183,7±3,1; строма 166,4±2,3; p<0,05), а також, в незміненому проліферативному (відповідно 193,2±8,5 і 178,7±6,3; p<0,05) та секреторному (відповідно 140,2±4,4 і 116,6±3,1; p<0,05) ендометрії. Експресія Е-кадгерину в залозистому епітелії ендометрія НГЕ(-) жінок у більшості випадків (86,4%) була відсутня і лише 13,6% клітин демонстрували слабку його експресію. У НГЕ(+) жінок у більшості клітин в залозистому епітелії визначалась експресія Е-кадгерину, хоч і часто була слабкою (49,2%) та помірною (34,4%) але негативною - лише в 16,4% зразків. Таким чином, призначення гестагенів для лікування НГЕ у жінок з низькою експресією PGR та негативною експресією Е-кадгерину в ендометрії недоцільне. Визначення експресії PGR та Е-кадгерину в ендометрії жінок з НГЕ до початку терапії дає можливість заздалегідь передбачити негативний результат застосування гестагенів та обрати іншу тактику лікування.

Ключові слова: неатипова гіперплазія ендометрія, гестагени, неефективність лікування, рецептори до прогестерону, Е-кадгерин.

Вступ

Гіперплазію ендометрія без атипії або інакше як "неатипова гіперплазія" (НГЕ) відносять до доброякісної патології [27, 34], при якій практикується застосування консервативної тактики [31]. Основу лікування складає рутинна гормональна терапія, ефективність якої, як відомо, остаточно не доведена [15, 18, 28]. Також нечітко визначені також і критерії для застосування деструктивних втручань, таких як абляція ендометрія, досить суперечливі данні стосовно якої можна зустріти в міжнародних керівництвах та клінічних протоколах [7, 8, 20].

Терапевтичні цілі для пацієнтів включають стабілізацію захворювання та зниження ризику розвитку раку ендометрію, частота якого значно зростає останні роки [24]. Сучасні методи консервативної терапії обмежені гормональною терапією, першою лінією якої є гестагени, що мають сприятливий профіль токсичності [18, 25].

Як відомо, прогестерон врівноважує мітогенну дію естрогенів та індукуює секреторну диференціацію, внаслідок якої клітини ендометрія втрачають здібність до мітозу [3, 28]. У клінічній практиці для лікування НГЕ частіше

застосовують такі медикаментозні аналоги прогестерону, як медроксіпрогестерону ацетат, мікронізований прогестерон, дідрогестерон, норетістерон безперервно або циклічно 12-14 днів на місяць протягом 3-6 циклів [18]. Альтернативою прийому пероральних гестагенів є внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), при використанні якої регрес НГЕ спостерігається у 90% хворих [10, 15, 26]. Але на сьогоднішній день ні доза, ні графік прийому гестагенів, не є стандартизованими в опублікованих дослідженнях [13, 15, 18]. Надійні клінічні або гістологічні ознаки, що передбачають ефективність лікування гестагенами та довготривалу відсутність рецидиву також відсутні [16, 29, 33]. Все частіше стали з'являтися повідомлення про окремі невдачі гормонотерапії неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) або прогресування захворювання навіть на тлі лікування [13]. На думку деяких авторів, це може бути пов'язано з низькою експресією рецепторів прогестерону (PGR) в клітинах ендометрію і, як наслідок, недостатньою відповіддю прогестерон-залежних генів, які контролюють

клітинний цикл [2, 12, 23].

Метою даного дослідження стало вивчення результатів терапії НГЕ із застосуванням різного типу прогестинів, а також визначення ролі низької експресії PGR як імовірної причини гормонорезистентності НГЕ.

Матеріали та методи

Було вивчено катамнез 311 жінок з підтвердженим гістологічним діагнозом НГЕ, які знаходилися на диспансерному спостереженні в лікувальних закладах міст Києва та Дніпра у період 2010-2018 рр. Усі жінки протягом 6 місяців після біопсії ендометрія і гістологічного підтвердження діагнозу НГЕ отримували гестагени, залежно від виду котрих вони були розподілені на 3 групи. До I групи було включено 96 жінок, які отримували пероральну форму мікронізованого прогестерону у безперервному режимі (200 мг на добу), до II групи увійшли 161 жінки, котрі аналогічним чином отримували дидрогестерон (20 мг на добу), до III групи були включені 54 жінки, котрим було введено у порожнину матки ВМС з левоноргестрелом 52 мг (ЛНГ-ВМС). Середній вік жінок I групи становив 46,72±1,13 роки, в II групі - 47,36±1,32 і в III групі - 47,48±1,26 роки (p>0,05 між усіма досліджуваними групами). У якості контролю було залучено 20 морфологічних зразків незміненого ендометрію, отриманих у жінок відповідного віку.

Контроль ефективності лікування здійснювали за результатами морфологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих методом пайпель-біопсії або вишкрібання порожнини матки у жінок через 3 і 6 місяців від початку лікування. Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження проводили в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології та імуногістохімії діагностичного центру ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" за стандартною методикою.

ІГХ дослідження ядерних антигенів PGR та трансмембранного глікопротеїна Е-кадгеріну виконували в парафінових зрізах біологічних зразків ендометрію з використанням моноклональних антитіл виробництва компаній "DakoCytomation" (Данія), "ThermoScientific" (США) та використанням системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako) з трактовкою результатів згідно стандартизованих протоколів [1, 4].

Інтенсивність експресії PGR та Е-кадгеріну оцінювали за виявленням кількості клітин з імунозабарвленням внаслідок ІГХ-реакції з використанням наступних її діапазонів (не менш як у 10 полях зору при збільшенні x400): негативна реакція - 0-10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція - більше 10% клітин з імуногістохімічною міткою. Залежно від ступеня забарвлення клітини оцінювали за наступними критеріями: відсутність забарвлення (відсутність експресії), слабе забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія). Середнє значення експресії PGR

(Н-індекс) розраховували напівкількісним методом за формулою: $N = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірною реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин з інтенсивною реакцією} \times 3)$. Значення від 0 до 50 балів за Н-індексом приймали за відсутність експресії PGR, від 50 до 100 - експресію PGR вважали слабо позитивною; від 100 до 300 балів - позитивною [4].

Дизайн дослідження та всі методики, які були використані в дослідженні, схвалені комітетом з біоетики вищезазначених установ і відповідали вимогам Хельсінської декларації.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійної статистичної програми Statistica (версія 6.1; Statsoft, США)

Результати

Отримані результати морфологічного дослідження зразків ендометрія через 3 і 6 місяців від початку терапії гестагенами у жінок з НГЕ представлені в таблиці 1.

Результати гістологічного дослідження зразків ендометрія, взяті із порожнини матки через 3 місяці від початку прийому гестагенів, в якості терапії НГЕ показали (табл. 1), що редукція зміненого ендометрію була досягнута у 40 (41,7%) із 96 пацієток (I група), які приймали мікронізований прогестерон, у 84 (52,2%) з 161 (II група), які отримували дидрогестерон, і у 41 (75,9%) з 54 жінок (III), у котрих в якості лікарського засобу було обрано ВМС з левоноргестрелом. У той же час, майже у кожній другій жінки, які приймали гестагени перорально, зберігалася картина НГЕ, в зв'язку з чим їм було продовжено курс лікування до 6 місяців відповідно до існуючих рекомендацій [18, 33]. Таким чином, за кращі результати терапії на цьому етапі можна було би вважати випадки, де для лікування НГЕ використовувалася ЛНГ-ВМС, але у 1 (1,9%) жінки з цієї групи, після видалення ЛВГ-ВМС з приводу значної кровотечі на третьому місяці, при морфологічному дослідженні зразку ендометрія було виявлено локальну високодиференційовану аденокарциному на тлі НГЕ. Такий випадок

Таблиця 1. Результати морфологічного дослідження зразків ендометрія у жінок з НГЕ після лікування різними гестагенами (n, %).

Морфотип ендометрія	Терміни біопсії, міс.	Групи					
		I (n=96)		II (n=161)		III (n=54)	
		n	%	n	%	n	%
Незмінений	3	40	41,7	84	52,2	41	75,9
	6	72	75,0	131	81,4	45	83,3
НГЕ	3	56	58,3	77	47,8	12	22,2
	6	23	23,9	30	18,6	8	14,8
АГЕ	3	0		0		0	
	6	1	1,1	0		0	
Аденокарцинома	3	0		0		1	1,9
	6	0		0		0	

може бути пояснений як прогресом НГЕ до аденокарциноми, незважаючи на лікування, так і можливою діагностичною помилкою на етапі первинної діагностики, що не є винятковою ситуацією за літературними даними [14, 32].

Контрольне гістологічне дослідження біопатів ендометрія, отриманих через 6 місяців використання гестагенів показало позитивний результат лікування у 72 (75%) пацієток I групи, у 131 (81,4%) пацієтки II групи та у 45 (83,3%) пацієток III групи (табл. 1). Як видно з отриманих даних, частота позитивних результатів у жінок, які приймали пероральні форми мікронізованого прогестерону або дидрогестерон, а також у жінок з ЛНГ-ВМС, достовірно не відрізнялась.

У той же час, персистенція НГЕ на тлі терапії препаратами гестагенів протягом 6 місяців була виявлена у 23 (23,9%) пацієток, які приймали мікронізований прогестерон, у 30 (18,6%) пацієток, які приймали дидрогестерон і у 8 (14,8%) жінок, які використовували в якості внутрішньоматкового депо гестагенів - ЛНГ-ВМС.

Відсутність ефекту від застосування гестагенів у терапії НГЕ у жінок досліджених груп, було підставою для зміни терапії. В якості другої лінії терапії агоністи ГнРГ були призначені на 6 місяців 23 (23,9%) жінкам I групи, 30 (18,6%) жінкам II групи і 8 (14,8%) жінкам III групи. Всі жінки отримали позитивний результат лікування після завершення курсу терапії у вигляді атрофічно зміненого ендометрія. Всі жінки з прогресом захворювання до атипосих форм та аденокарциноми були прооперовані в обсязі тотальної гістеректомії.

Терапевтичні ефекти гестагенів пов'язані, як відомо, з їх біологічним впливом на прогестеронзалежні гени, які контролюють клітинний розподіл і диференціювання. Кульмінаційним кроком на цьому сигнальному шляху є зв'язок гестагену з відповідним ядерним рецептором (PGR). Тому нами було проведено аналіз результатів дослідження експресії ядерних PGR в зразках ендометрія, отриманих на етапі скринінгу перед початком лікування. Ми визначили цей показник у 48 жінок з позитивним за даними морфологічного дослідження результатом лікування гестагенами і у всіх 63 жінок з негативним морфологічним результатом. Результати цього дослідження представлені на рисунку 1.

Як випливає з рисунку 1, в ендометрії жінок з НГЕ, резистентних до терапії гестагенами, експресія PGR як в клітинах залоз (50,82±0,73), так і строми (47,34±0,82), була істотно нижче, ніж в відповідних структурах ендометрію жінок з НГЕ з позитивним результатом терапії гестагенами (відповідно 183,7±3,1 і 166,4±2,3; $p < 0,05$), а також, в незміненому проліферативному (відповідно 193,2±8,5 і 178,7±6,3; $p < 0,05$) та секреторному (відповідно 140,2±4,4 і 116,6±3,1; $p < 0,05$) ендометрії. Таким чином, резистентність НГЕ до впливу гестагенів у частки хворих всіх досліджених груп може бути пояснена низькою експресією PGR в клітинах ендометрію ще до початку лікування.

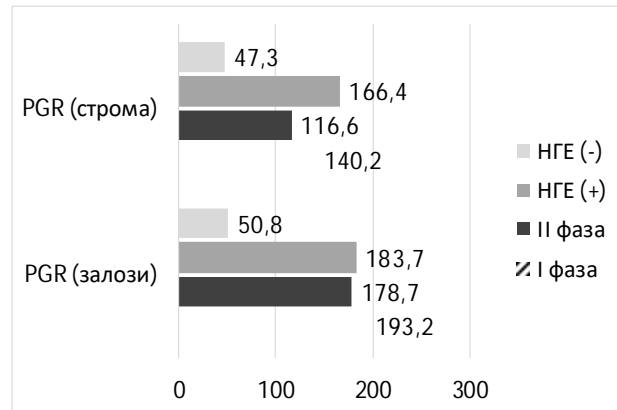


Рис. 1. Показники експресії PGR у клітинах ендометрія при гормонорезистентній (НГЕ -) та чутливій до гестагенів (НГЕ +) формах неатипової гіперплазії ендометрія у порівнянні з нормальним ендометрієм (I і II фази менструального циклу) за Н-індексом.

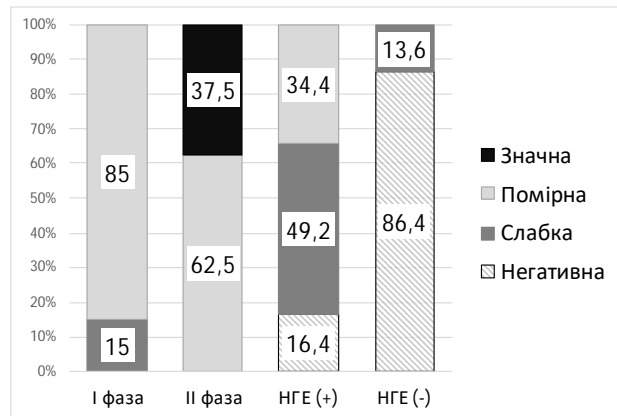


Рис. 2. Показники експресії E-кадгерину в клітинах ендометрія при гормонорезистентній (НГЕ-) та чутливій до гестагенів (НГЕ+) формах неатипової гіперплазії ендометрія у порівнянні з нормальним ендометрієм (I і II фази менструального циклу) (% клітин).

Це демонструють також результати дослідження експресії клітинами ендометрія трансмембранного глікопротеїну E-кадгеріна, який притаманий переважно зрілим епітеліальним клітинам, які закінчили етап диференціювання під впливом прогестерону і втратили здатність до проліферації. Ми також визначили цей показник у зразках ендометрію, що були отримані на етапі скринінгу у 48 жінок з позитивним результатом лікування гестагенами і у всіх 63 жінок з негативним морфологічним результатом, а також в 20 жінок групи контролю. Результати імуногістохімічного дослідження експресії E-кадгеріну представлені на рисунку 2.

На рисунку 2 можна побачити, що епітеліальні клітини у всіх зразках нормального ендометрія в обидві фази менструального циклу є позитивними щодо експресії глікопротеїну E-кадгеріну. Інтенсивність експресії E-кадгеріну була переважно помірною (85% і 62,5% зразків відповідно до I і II фази циклу), а у другу фазу менструального циклу інтенсивність експресії E-кадгеріну зро-

стала навіть до значної у 37,5% випадках.

В зразках ендометрія жінок з НГЕ експресія Е-кадгерину суттєво зменшена, порівняно з незмінним ендометрієм (рис. 2). Але, що важливо, в залозистому епітелії ендометрія жінок з негативними результатами лікування НГЕ у більшості випадків (86,4%) була відсутня експресія Е-кадгерину і лише 13,6% клітин демонстрували слабку його експресію. На відміну від цієї когорти пацієнтів, у жінок з НГЕ позитивною до терапії гестагенами, у більшості клітин в залозистому епітелії визначалась експресія Е-кадгерину, хоч і часто була слабкою (49,2%) та помірною (34,4%) але негативною - лише в 16,4% зразків (рис. 2).

Таким чином, можна констатувати, що у гестаген-резистентному ендометрії були майже відсутні біологічні реакції клітин, які ми очікуємо при призначенні гестагенів для лікування НГЕ. Можливо саме тому, в проведеному дослідженні через 6 місяців терапії НГЕ ендометрія, в зразках ендометрія жінок, які отримували мікронізований прогестерон (I група) в одному випадку (1,04%) було виявлено атипову гіперплазію ендометрія, а також, в одному випадку (1,8%) - ділянки високодиференційованої аденокарциноми на фоні НГЕ у жінки з ЛНГ-ВМС (III група).

Обговорення

Відомо, що клітинна проліферація в репродуктивних органах пов'язана головним чином із впливом статевих гормонів на геном, опосередкованим через взаємодію з ядерними ER та PGR, від стану експресії яких залежить формування сигнальної відповіді у вигляді активації клітинного циклу [12].

Естрогенна стимуляція ендометрія вважається основним етіологічним фактором ризику розвитку гіперплазії ендометрію при недостатній дії прогестерону, який є антагоністом естрадіолу [3, 33]. Тому лікування НГЕ за допомогою екзогенних гестагенів забезпечує більш високу швидкість регресії захворювання у порівнянні тільки зі спостереженням, і це може зменшити ризик прогресування до раку і потребу в гістеректомії [6, 13, 16, 33]. Окремою проблемою є відбір так званих гарних кандидатів для консервативного лікування. Звісно, що навіть НГЕ може як приховувати в собі ділянки атипової гіперплазії або навіть аденокарциноми ендометрія, так і прогресувати в ці стани навіть під час терапії [13, 14, 32]. В цьому сенсі визначення активності експресії PGR та Е-кадгерину може дати можливість відокремити групу більш активного спостереження та поглибленої діагностики протягом консервативного лікування.

Проведене дослідження довело, що вид гестагену не має суттєвого значення в редукції надлишкової проліферації ендометрія, позитивний результат був досягнутий у більшості хворих при застосуванні як перораль-

них форм гестагенів (мікронізований прогестерон, дидрогестерон) [25], так і при використанні внутрішньоматкових засобів (ЛНГ-ВМС) [11, 17], причому лікування доцільно проводити як мінімум 6 місяців для досягнення максимального позитивного ефекту. В цьому сенсі ЛНГ-ВМС є більш раціональною, оскільки зазвичай використовується до 5 років для зниження ризику рецидиву [5, 9, 19]. Особливе значення має визначення рецепторного статусу ендометрія перед призначенням гестагенів для лікування НГЕ. За отриманими нами результатами визначення експресії PGR та Е-кадгерину в залозистому епітелії ендометрія, можна констатувати, що призначення гестагенів для лікування НГЕ у жінок з низькою експресією PGR дало негативний результат у вигляді відсутності біологічної дії фармакологічних форм гестагенів, наслідком чого стала персистенція або прогресування захворювання. На цей час ті клінічні та морфологічні ознаки, які вивчали стосовно можливих предикторів негативних результатів консервативного лікування, потребують визначення динаміки в процесі лікування та потребують "пробної терапії" [29]. У цьому сенсі можливість передбачити неефективність терапії гестагенами ще "на старті" при відсутності або вкрай низькій експресії PGR та Е-кадгерину здається перспективним шляхом вдосконалення вибору лікувальної тактики [30]. Для більш старших жінок в таких випадках буде розглядатися хірургічне лікування, для зацікавлених у збереженні репродуктивної функції - лікування агоністами ЛГ-РГ [20].

Незважаючи на те, що ризик розвитку раку ендометрія при НГЕ невеликий і становить менше 5% протягом 20 років [22], призначення гестагенів у якості першої лінії терапії у жінок з невизначеним рецепторним статусом до прогестерону, може привести до марної втрати часу щодо прийняття рішення щодо більш раціонального підходу до лікування НГЕ у даного контингенту хворих.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Призначення гестагенів в якості лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з низькою експресією прогестерону в залозистому епітелії ендометрія не є доцільним.

2. Визначення експресії PGR та Е-кадгерину в ендометрії жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія дає можливість заздалегідь передбачити негативний результат терапії при вирішенні питання застосування гестагенів та обрати альтернативну тактику лікування.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розробити тактику диференційованого підходу до лікування жінок з неатиповими формами гіперплазії ендометрію залежно від рецепторного статусу ендометрію та покращити як найближчі, так і віддалені результати.

Список посилань

1. Антомонов, М. Ю. (2018). *Математическая обработка и анализ медико-биологических данных*. Киев: Мединформ.
2. Татарчук, Т., Коваленко, Е., & Филоненко, Т. (2011). Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и уровень

- эстрогена и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия. *Здоровье женщины*, 62 (6), 105-109. ISSN: 1992-5921 (Print)
3. Пальцев, М. А., Мальцев, М. А., Айламазян, Э. К., Кветной, И. М., & Полякова, В. О. (2017). *Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной системы*. СПб.: Экс-Вектор.
 4. Петров, С. В., & Раихлин, Н. Т. (2012). *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. Казань: Титул. ISBN: 978-5-85247-559-6
 5. Abu Hashim, H., Ghayaty, E., & El Rakhawy, M. (2015). Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213 (4), 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.037>
 6. Abu Hashim, H., Zayed, A., Ghayaty, E., & El Rakhawy, M. (2013). LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *Journal of Gynecologic Oncology*, 24 (2), 128-134. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.2.128>
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. (2015). Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 125 (4), 1006-1026.
 8. Avci, M. E., Sadik, S., & Ucar, M. G. (2012). A prospective study of rollerball endometrial ablation in the management of refractory recurrent symptomatic endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 74(4), 282-287. <https://doi.org/10.1159/000341708>
 9. Baker, J., Obermair, A., Gebski, V., & Janda, M. (2012). Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecologic oncology*, 125 (1), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.043>
 10. Behnamfar, F., Ghahiri, A., & Tavakoli, M. (2014). Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *Journal of Research in Medical sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19 (8), 686-690.
 11. Bian, J., Shao, H., Liu, H., Li, H., Fang, L., Xing, C., ... & Tao, M. (2015). Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reproductive Sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 22 (6), 758-766. doi: 10.1177/1933719114561553
 12. *Cells*. (2006). Ed.: Levin, B., Cassimeris, L., Lingappa, V., & Plotter, G. Jones and Bartlett Publishers. ISBN-10: 0763739057
 13. Doherty, M. T., Sanni, O. B., Coleman, H. G., Cardwell, C. R., McCluggage, W. G., Quinn, D., ... & McMenamin, U. C. (2020). Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15 (4), e0232231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
 14. Dolanbay, M., Kutuk, M. S., Uludag, S., Bulut, A. N., Ozgun, M. T., Ozcelik, B., & Serin, I. S. (2015). Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. *Ginekologia Polska*, 86 (10), 753-758. <https://doi.org/10.17772/gp/57813>
 15. Dolapcioglu, K., Boz, A., & Baloglu, A. (2013). The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 40 (1), 122-126. PMID: 23724525
 16. Gallos, I. D., Ganesan, R., & Gupta, J. K. (2013). Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstetrics and Gynecology*, 121 (6), 1165-1171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828cb563>
 17. Gallos, I. D., Krishan, P., Shehmar, M., Ganesan, R., & Gupta, J. K. (2013). LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human reproduction* (Oxford, England), 28 (11), 2966-2971. <https://doi.org/10.1093/humrep/det320>
 18. Gallos, I. D., Alazzam, M., Clark, T., Faraj, R., Rosenthal, A., & Smith, P. G. J. (2016). *RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Retrieved from <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
 19. Ismail, M. T., Fahmy, D. M., & Elshmaa, N. S. (2013). Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive Sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 20 (1), 45-50. <https://doi.org/10.1177/1933719112459243>
 20. Iversen, M. L., & Dueholm, M. (2018). Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 222, 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>
 21. Koskas, M., Uzan, J., Luton, D., Rouzier, R., & Daraï, E. (2014). Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 101(3), 785-794. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.028>
 22. Lacey, J. V., Jr, Sherman, M. E., Rush, B. B., Ronnett, B. M., Ioffe, O. B., Duggan, M. A. ... & Langholz, B. (2010). Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (5), 788-792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
 23. Lai, H. C., Wang, Y. C., Yu, M. H., Huang, R. L., Yuan, C. C., Chen, K. J. ... & Chao, T. K. (2014). DNA methylation as a biomarker for the detection of hidden carcinoma in endometrial atypical hyperplasia. *Gynecologic Oncology*, 135 (3), 552-559. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.018>
 24. Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Bray, F., & Jemal, A. (2018). International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *Journal of the National Cancer Institute*, 110 (4), 354-361. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx214>
 25. Mentrikoski, M. J., Shah, A. A., Hanley, K. Z., & Atkins, K. A. (2012). Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy. *American Journal of Clinical Pathology*, 138 (4), 524-534. <https://doi.org/10.1309/AJCPM2TSDDF1MHBZ>
 26. Orbo, A., Vereide, A. B., Arnes, M., Pettersen, I., & Straume, B. (2014). Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 121, 477-486. doi: 10.1111/1471-0528.12499
 27. Ordi, J., Bergeron, C., Hardisson, D., & McCluggage, W. G. (2014). Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*, 64 (2), 284-292. <https://doi.org/10.1111/his.12249>
 28. Ozdegirmenci, O., Kayikcioglu, F., Bozkurt, U., Akgul, M. A., & Haberal, A. (2011). Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 72 (1), 10-14. <https://doi.org/10.1159/000321390>

29. Penner, K. R., Dorigo, O., Aoyama, C., Ostrzega, N., Balzer, B. L., Rao, J., Walsh, C. S., Cass, I., & Holschneider, C. H. (2012). Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecologic Oncology*, 124 (3), 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.004>
30. Pieczynska, B., Wojtylak, S., Zawrocki, A., & Biernat, W. (2011). Analysis of PTEN, estrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. *Polish Journal of Pathology*, 62 (3), 133-138. PMID: 22102068
31. Sanderson, P. A., Critchley, H. O., Williams, A. R., Arends, M. J., & Saunders, P. T. (2017). New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*, 23 (2), 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
32. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., D'Alessandro, P., Arduino, B., de Placido, G., ... & Zullo, F. (2019). Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 300 (5), 1147-1154. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05299-2>
33. Trimble, C. L., Method, M., Leitao, M., Lu, K., Ioffe, O., Hampton, M., ... & Mutter, G. L. (2012). Management of endometrial precancers. *Obstetrics and Gynecology*, 120 (5), 1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
34. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed.: Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). Lyon: Fr. Int. Agency Res. Cancer Press.
- without atypia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 74(4), 282-287. <https://doi.org/10.1159/000341708>
9. Baker, J., Obermair, A., GebSKI, V., & Janda, M. (2012). Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecologic oncology*, 125 (1), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.043>
10. Behnamfar, F., Ghahiri, A., & Tavakoli, M. (2014). Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *Journal of Research in Medical sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19 (8), 686-690.
11. Bian, J., Shao, H., Liu, H., Li, H., Fang, L., Xing, C., ... & Tao, M. (2015). Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 22 (6), 758-766. doi: 10.1177/1933719114561553
12. *Cells*. (2006). Ed.: Levin, B., Cassimeris, L., Lingappa, V., & Plotter, G. Jones and Bartlett Publishers. ISBN-10: 0763739057
13. Doherty, M. T., Sanni, O. B., Coleman, H. G., Cardwell, C. R., McCluggage, W. G., Quinn, D., ... & McMenamin, U. C. (2020). Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15 (4), e0232231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
14. Dolanbay, M., Kutuk, M. S., Uludag, S., Bulut, A. N., Ozgun, M. T., Ozcelik, B., & Serin, I. S. (2015). Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. *Ginekologia Polska*, 86 (10), 753-758. <https://doi.org/10.17772/gp/57813>
15. Dolapcioglu, K., Boz, A., & Baloglu, A. (2013). The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 40 (1), 122-126. PMID: 23724525
16. Gallos, I. D., Ganesan, R., & Gupta, J. K. (2013). Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstetrics and Gynecology*, 121 (6), 1165-1171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828cb563>
17. Gallos, I. D., Krishan, P., Shehmar, M., Ganesan, R., & Gupta, J. K. (2013). LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28 (11), 2966-2971. <https://doi.org/10.1093/humrep/det320>
18. Gallos, I. D., Alazzam, M., Clark, T., Faraj, R., Rosenthal, A., & Smith, P. G. J. (2016). *RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Retrieved from <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
19. Ismail, M. T., Fahmy, D. M., & Elshmaa, N. S. (2013). Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 20 (1), 45-50. <https://doi.org/10.1177/1933719112459243>
20. Iversen, M. L., & Dueholm, M. (2018). Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 222, 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>
21. Koskas, M., Uzan, J., Luton, D., Rouzier, R., & Daraï, E. (2014). Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical

- hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 101(3), 785-794. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.028>
22. Lacey, J. V., Jr, Sherman, M. E., Rush, B. B., Ronnett, B. M., Ioffe, O. B., Duggan, M. A. ... & Langholz, B. (2010). Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (5), 788-792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
23. Lai, H. C., Wang, Y. C., Yu, M. H., Huang, R. L., Yuan, C. C., Chen, K. J. ... & Chao, T. K. (2014). DNA methylation as a biomarker for the detection of hidden carcinoma in endometrial atypical hyperplasia. *Gynecologic Oncology*, 135 (3), 552-559. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.018>
24. Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Bray, F., & Jemal, A. (2018). International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *Journal of the National Cancer Institute*, 110 (4), 354-361. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx214>
25. Mentrikoski, M. J., Shah, A. A., Hanley, K. Z., & Atkins, K. A. (2012). Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy. *American Journal of Clinical Pathology*, 138 (4), 524-534. <https://doi.org/10.1309/AJCPM2TSSDDF1MHBZ>
26. Orbo, A., Vereide, A. B., Arnes, M., Pettersen, I., & Straume, B. (2014). Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 121, 477-486. doi: 10.1111/1471-0528.12499
27. Ordi, J., Bergeron, C., Hardisson, D., & McCluggage, W. G. (2014). Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*, 64 (2), 284-292. <https://doi.org/10.1111/his.12249>
28. Ozdegirmenci, O., Kayikcioglu, F., Bozkurt, U., Akgul, M. A., & Haberal, A. (2011). Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 72 (1), 10-14. <https://doi.org/10.1159/000321390>
29. Penner, K. R., Dorigo, O., Aoyama, C., Ostrzega, N., Balzer, B. L., Rao, J., Walsh, C. S., Cass, I., & Holschneider, C. H. (2012). Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecologic Oncology*, 124 (3), 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.004>
30. Pieczynska, B., Wojtylak, S., Zawrocki, A., & Biernat, W. (2011). Analysis of PTEN, estrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. *Polish Journal of Pathology*, 62 (3), 133-138. PMID: 22102068
31. Sanderson, P. A., Critchley, H. O., Williams, A. R., Arends, M. J., & Saunders, P. T. (2017). New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*, 23 (2), 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
32. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., D'Alessandro, P., Arduino, B., de Placido, G., ... & Zullo, F. (2019). Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 300 (5), 1147-1154. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05299-2>
33. Trimble, C. L., Method, M., Leitao, M., Lu, K., Ioffe, O., Hampton, M., ... & Mutter, G. L. (2012). Management of endometrial precancers. *Obstetrics and Gynecology*, 120 (5), 1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
34. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed.: Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). Lyon: Fr. Int. Agency Res. Cancer Press.

ANALYSIS OF THE CAUSES OF UNSUCCESSFUL HORMONAL TREATMENT OF NON-ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN

Gromova O., Potapov V., Hasachih D., Haponova O., Kukina G.

Annotation. Non-atypical endometrial hyperplasia (NEH), despite of benign morphology, may be insensitive to the hormonal treatment and has a tendency to recurrence and progression to atypia in some cases. The study purpose was the investigation of different type of progestins treatment results and comparison of progesterone receptors (PGR) and E-cadherin expression in the sensitive NEH(+) and resistant NEH(-) to progestin treatment type of NEH. Prospective study of three groups of women with histologically confirmed NEH, who took different progestins during 6 months was done: I group - 96 women, who took micronized progesterone orally 200 mg per day continually, II group - 161 women, who took dydrogesterone 20 mg per day continually, III group - 54 women, who were inserted LNG-IUD 52 mg. Control histopathological investigations of the endometrial samplings at 3 and 6 months were done. Expression of PGR and E-cadherin by immunohistochemistry were investigated in the start samples of endometrium for all 63 NEH(-) women, 48 NEH(+) women and 20 control samples of normal proliferative and secretory endometrium. In the result of the study only nonsignificant and unreliable differences between different progestins efficacy were found. It was 75% normal endometrium samples till 6 months for micronized progesterone, 81.4% for dydrogesterone and 83.3% for LNG-IUD. Data analysis of PGR expression in the NEH(-) endometrium has shown significantly less week expression as for glandular cells (50.82 ± 0.73), as for stromal cells (47.34 ± 0.82) in comparison to the NEH(+) endometrial samples (glandular - 183.7 ± 3.1 ; stroma 166.4 ± 2.3 ; $p < 0.05$) and normal proliferative (193.2 ± 8.5 i 178.7 ± 6.3 respectively; $p < 0.05$) and secretory (140.2 ± 4.4 i 116.6 ± 3.1 respectively; $p < 0.05$) endometrium. E-cadherin expression in the glandular endometrial cells NEH(-) mostly was negative (86.4%) and 13.6% cells only demonstrated its week expression. NEH(+) women cells predominantly showed a positive reaction. It was often enough week (49.2%) and moderate (34.4%), but only in the 16.4% samples were negative. Thus, the use of progestogens for the treatment of NEH in women with low expression of PGR and negative expression of E-cadherin in the endometrium is inappropriate. Investigations of PGR ma E-cadherin expression in the endometrium of women with NEH before starting treatment may provide an opportunity to predict negative result in advance and chose alternative therapeutical approach.

Keywords: non-atypical endometrial hyperplasia, progestins, unsuccessful treatment, progesterone receptors, E-cadherin.