

بررسی ایمونوهیستوشیمی بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در انواع هیپرپلازی و کارسینوم آندومتریویید آندومتر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۲/۱۳

چکیده

سهیلا سرمدی
نرگس ایزدی‌مود*
بنفشه رجیبیان

گروه پاتولوژی، بیمارستان زنان تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: علی‌رغم این‌که سرطان آندومتر شایع‌ترین بدخیمی دستگاه تناسلی خانم‌ها می‌باشد اما هنوز ابهاماتی در مکانیسم‌های زمینه‌ساز پاتوژنز این بدخیمی وجود دارد. کارسینوم آندومتریویید آندومتر به دو نوع تیپ I که وابسته به استروژن بوده (آندومتریویید آدنوکارسینوم) و تیپ II (غیروابسته به استروژن) تقسیم گردیده، که هورمون استروژن را به‌عنوان القاکننده هیپرپلازی و در نهایت آدنوکارسینوم تیپ I و هورمون پروژسترون را آنتاگونیست این روند به‌عنوان ممانعت‌کننده و حتی درمان‌کننده در این نوع آدنوکارسینوم تلقی می‌کنند. **روش بررسی:** تعداد ۴۷ نمونه کورتاژ آندومتر شامل ۲۳ نمونه انواع آندومتر هیپرپلاستیک (۱۲ مورد هیپرپلازی ساده، پنج مورد هیپرپلازی پیچیده بدون آتیپی و شش مورد هیپرپلازی پیچیده با آتیپی) و ۲۴ مورد کارسینوم آندومتریال انتخاب و رنگ‌آمیزی برای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به‌روش ایمونوهیستوشیمی بر روی بلوک‌های پارافینی صورت گرفت و با توجه به درصد رنگ‌آمیزی مثبت، بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون درجه‌بندی شد. **یافته‌ها:** از ۲۴ مورد کارسینوم آندومتریویید، گیرنده پروژسترون در ۱۸ (۷۵٪) مورد رنگ گرفت و در تمامی ۲۳ (۱۰۰٪) مورد انواع هیپرپلازی گیرنده پروژسترون رنگ گرفت، که تفاوت معنی‌داری در بروز رسپتور پروژسترون بین این دو گروه به‌دست آمد ($P=0/023$). همچنین ۱۸ مورد (۸۵/۷٪) انواع هیپرپلازی دارای شدت رنگ‌پذیری ۳+ برای گیرنده پروژسترون بودند ولیکن در ۱۷ مورد (۷۰/۸٪) موارد کارسینوم آندومتریال شدت رنگ‌پذیری ۳+ به‌دست آمد و این تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/02$). **نتیجه‌گیری:** با توجه به اثرات مهاری پروژسترون و پرولیفراسیون اپیتلیال و افزایش بروز گیرنده‌های پروژسترونی در هیپرپلازی آندومتر در مقایسه با کارسینوم آندومتریال آندومتر استفاده از پروژسترون درمان انتخابی برای هایپرپلازی آندومتر محسوب می‌شود.

کلمات کلیدی: کارسینوم آندومتریویید آندومتر، هیپرپلازی آندومتر، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، ایمونوهیستوشیمی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کریم‌خان زند، خیابان استاد نجات‌الهی شمالی، بیمارستان زنان، بخش پاتولوژی
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۰۶۷۶۷
E-mail: nizadimood@yahoo.com

مقدمه

می‌شود. بر اساس یافته‌های کلینیکی و بیولوژیکی کارسینوم آندومتر به دو دسته اصلی تقسیم می‌شود: تیپ I: وابسته به استروژن و به‌طور عمده در خانم‌های جوان‌تر با بروز گیرنده‌های استروژن (ERS) و پروژسترون همراه بوده و از پیش‌آگهی بهتری برخوردار می‌باشد. تیپ II: غیروابسته به استروژن که در گروه سنی بالاتر با از دست دادن گیرنده‌های استروژن و پروژسترون همراه بوده و پیش‌آگهی بدتر دارد.^{۱،۲،۳}

کارسینوم آندومتر (EC) Endometrial Carcinoma از نظر فراوانی شایع‌ترین سرطان دستگاه تناسلی زنان و چهارمین نئوپلاسم بدخیم در زنان می‌باشد.^۱ این سرطان به‌طور عمده در زنان یائسه دیده می‌شود لیکن در سال‌های اخیر محدوده سنی آن کاهش یافته و در سنین پایین‌تر و بیشتر در خانم‌هایی که مشکل نازایی دارند مشاهده

استروژن کاسته شده و همچنین از هیپرپلازی ساده بدون آتیبی به سمت کارسینوم بروز گیرنده‌های پروژسترونی نیز کاسته شده است. هدف از انجام مطالعه تعیین وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون با استفاده از مطالعه ایمونوهیستوشیمی بر روی انواع مختلف هیپرپلازی و کارسینوم آندومتریال آندومتر جهت بررسی نقش هورمون‌ها در روند تغییرات آندومتر به سمت نئوپلازی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه که به روش مقطعی (Cross sectional) صورت گرفت تعداد ۲۳ نمونه هیپرپلازی آندومتر شامل ۱۲ هیپرپلازی ساده، پنج هیپرپلازی پیچیده بدون آتیبی و شش هیپرپلازی پیچیده با آتیبی و ۲۴ نمونه کارسینوم آندومتر از نوع آندومتریوید، مربوط به مدت سه سال ۸۹-۱۳۸۶ از بخش پاتولوژی بیمارستان زنان انتخاب شد. نمونه‌های هیپرپلازی شامل موارد کورتاژ، بیوپسی و یا هیستریکتومی با تشخیص اولیه هیپرپلازی (اعم از ساده، پیچیده با یا بدون آتیبی) بوده ولی در گروه کارسینوم فقط موارد هیستریکتومی انتخاب شدند. کلیه نمونه‌ها از آرشیو بخش پاتولوژی بیمارستان زنان خارج گردید و پس از بازبینی مجدد کلیه لام‌ها و تایید تشخیص اولیه، لام مناسب از نظر کمیت و کیفیت جدا گردید. همچنین مواردی که همراه پولیپ و یا آندومتریوت بود از مطالعه حذف گردید. سپس از هر نمونه یک بلوک پارافینی انتخاب و از هر بلوک پارافینی دو برش با ضخامت دو میکرون داده شده و تحت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی جهت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون (ER و PR) با استفاده از آنتی‌بادی‌های PR (PgR 636) Dako Cytomation, Washington, USA و ER (I D5) Dako Cytomation به ترتیب قرار گرفتند. کلیه لام‌های تهیه‌شده توسط دو پاتولوژیست به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند و درصد و شدت رنگ‌پذیری هسته‌ها درجه‌بندی شد. موارد مثبت زمانی در نظر گرفته شد که بیش‌تر از ۱۰٪ هسته سلول‌ها رنگ گرفته باشند. لذا در صورت رنگ‌پذیری هسته‌ها به مقدار کم‌تر از ۱۰٪ از نظر بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون (ER و PR) منفی در نظر گرفته شد. همچنین براساس شدت رنگ‌پذیری هسته‌ها نیز سه درجه به ترتیب زیر در نظر گرفته شد: ضعیف یا +۱، متوسط یا +۲ و شدید یا +۳.^۳ نتایج حاصله مربوط به رنگ‌پذیری یا عدم رنگ‌پذیری

هیپرپلازی آندومتر به‌عنوان یک تغییر پاتولوژیک پیش‌سرطانی در تیپ I کارسینوم آندومتر تلقی می‌شود و لیکن هنوز ارتباط دقیق مابین هیپرپلازی و کارسینوم آندومتریال آندومتر شناخته شده نیست.^۴ هورمون استروژن باعث تحریک پرولیفراسیون آندومتر گردیده در حالی‌که پروژسترون دارای اثر آنتاگونیست بر روی این واقعه می‌باشد و چنانچه این اثر مهاری پروژسترون وجود نداشته باشد، ساختمان‌های غددی در اپیتلیوم آندومتر پرولیفراسیون یافته و در نهایت منجر به هیپرپلازی آندومتر می‌شود.^۲ همچنین از آنجایی‌که خطر استقرار کارسینوم آندومتر تیپ I به‌طور نسبی با درجه تکثیر غیرطبیعی آندومتر القا شده با هورمون استروژن در ارتباط است بنابراین ضایعات هیپرپلاستیک در آندومتر که در یک طیف وسیع از ساده تا پیچیده و از بدون آتیبی تا همراه با آتیبی قرار گرفته‌اند را می‌توان به‌عنوان مرحله پیش‌بدخیم بالقوه در نظر گرفت.^۵ لذا در جهت ممانعت از پیشرفت فرآیند هیپرپلازی به سمت کارسینوم آندومتریال با دانستن متهم اصلی یعنی هورمون استروژن می‌توان از درمان با هورمون سود جست، به این معنا که با استفاده از پروژسترون (با توجه به اثرات آنتی‌استروژنیک آن) در جهت مقابله با اثر هیپرپلاستیک استروژن بر بافت آندومتر پیشروی فرآیند بدخیمی را متوقف ساخت.^{۶و۷}

بسیاری از کارسینوم‌های آندومتریال شبیه آندومتر طبیعی دارای گیرنده‌های استروژن و پروژسترون هستند. به‌نظر می‌رسد که مقدار گیرنده‌ها به‌خصوص در ارتباط با تمایز سلول‌های تومورال مطابق با اشکال هیستوپاتولوژیک مختلف کانسر باشد.^۳ ضایعات بالقوه پیش‌بدخیمی در آندومتر، نظیر هیپرپلازی پیچیده با یا بدون آتیبی، ممکن است دارای سطوح متفاوتی از گیرنده‌های استروژن و پروژسترون باشند که به‌طور مشخص متفاوت از موارد کارسینوم می‌باشد. بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی جهت تعیین سطوح گیرنده‌های استروژن و پروژسترون می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعه‌ای توسط Nunobiki ویژگی وضعیت گیرنده‌های هورمونی در آندومتر طبیعی، هیپرپلاستیک و نئوپلاستیک مورد بررسی قرار گرفت.^۸ نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطوح بالایی از گیرنده استروژن در هیپرپلازی پیچیده و گیرنده پروژسترون در هیپرپلازی ساده بدون آتیبی وجود دارد. ولی با پیشرفت از هیپرپلازی پیچیده بدون آتیبی به سمت کارسینوم آندومتریال از بروز گیرنده‌های

جدول-۱: شدت رنگ‌پذیری ایمونوهیستوشیمی با مارکر گیرنده استروژن (ER) در کارسینوم و هیپرپلازی آندومتر

گروه	ER				مجموع
	-	+۱	+۲	+۳	
کارسینوم	۳ (۱۲/۵٪)	۴ (۱۶/۷٪)	۵ (۲۰/۸٪)	۱۲ (۵۰٪)	۲۴ (۱۰۰٪)
هیپرپلازی	۲ (۸/۷٪)	۲ (۸/۷٪)	۱۲ (۵۲/۲٪)	۷ (۳۰/۴٪)	۲۳ (۱۰۰٪)
مجموع	۵ (۱۰/۶٪)	۶ (۱۲/۸٪)	۱۷ (۳۶/۲٪)	۱۹ (۴۰/۴٪)	۴۷ (۱۰۰٪)

ER: Estrogen Receptor P=۰/۱۷۵ Fisher's exact test آزمون

جدول-۲: شدت رنگ‌پذیری ایمونوهیستوشیمی با مارکر گیرنده پروژسترون (PR) در کارسینوم و هیپرپلازی آندومتر

گروه	PR				مجموع
	-	+۱	+۲	+۳	
کارسینوم	۶ (۲۵٪)	۱ (۴/۲٪)	۰ (۰٪)	۱۷ (۷۰/۸٪)	۲۴ (۱۰۰٪)
هیپرپلازی	۰ (۰٪)	۱ (۴/۸٪)	۲ (۹/۵٪)	۱۸ (۸۵/۷٪)	۲۱ (۱۰۰٪)
مجموع	۶ (۱۳/۳٪)	۲ (۴/۴٪)	۲ (۴/۴٪)	۳۵ (۷۷/۸٪)	۴۵ (۱۰۰٪)

PR: Progesterone Receptor P=۰/۰۲ Fisher's exact test آزمون

بحث

کارسینوم آندومتر شایع‌ترین بدخیمی در دستگاه تناسلی زنان بوده به گونه‌ای که در آمار منتشرشده توسط انجمن سرطان در آمریکا (American cancer society) در سال ۲۰۰۸، ۴۰۱۰۰ مورد جدید و به‌طور تقریبی ۷۴۷۰ مرگ ناشی از آن در آمریکا گزارش شده است.^۴ قسمت اعظم کارسینوم آندومتر مربوط به تیپ I (۸۰-۵۷٪) و وابسته به اثرات هورمونی و یا در ارتباط با چاقی و استفاده خارجی از

نمونه‌ها و هم‌چنین درصد و شدت رنگ‌پذیری آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ مورد تحلیل آماری قرار گرفت. جهت مقایسه دو متغیر کیفی از آزمون χ^2 یا آزمون Fisher's exact test استفاده شد و معنی‌دار بودن یا نبودن اختلافات موجود بر اساس P value بیان شد (P=۰/۰۵). لازم به‌ذکر است که از مجموع پنج مورد هیپرپلازی پیچیده بدون آنتیبی، دو مورد به‌دلیل عدم وجود بافت کافی پس از برش بلوک جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی امکان بررسی ایمونوهیستوشیمی برای گیرنده پروژسترون وجود نداشت.

یافته‌ها

از ۲۴ مورد کارسینوم آندومتر یوبید، گیرنده استروژن در (۸۷/۵٪) ۲۱ مورد رنگ گرفت. ۱۰ عدد از ۱۲ مورد هیپرپلازی ساده (۸۳/۳٪)، تمامی پنج مورد هیپرپلازی پیچیده (۱۰۰٪) و در تمامی شش مورد هیپرپلازی پیچیده با آنتیبی (۱۰۰٪) گیرنده استروژن رنگ گرفت. نتایج فوق از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۰۹۰۵). هم‌چنین هر سه گروه هیپرپلازی در هم ادغام و درصد رنگ‌پذیری گیرنده استروژن در گروه کلی هیپرپلازی ۹۱/۳٪ بود که در مقایسه با گروه کارسینوم (۸۷/۵٪) این اختلاف معنی‌دار نبود (P=۱). از ۲۴ مورد کارسینوم آندومتر یوبید، گیرنده پروژسترون در (۷۵٪) ۱۸ مورد رنگ گرفت و در تمامی ۱۲ مورد هیپرپلازی ساده، تمامی سه مورد هیپرپلازی پیچیده بدون آنتیبی و تمامی شش مورد هیپرپلازی پیچیده با آنتیبی گیرنده پروژسترون رنگ گرفت. تفاوت رنگ‌پذیری در این چهار گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۱۵۹). با ادغام کردن سه گروه هیپرپلازی در یک‌دیگر درصد رنگ‌پذیری گیرنده پروژسترون در گروه کلی هیپرپلازی ۱۰۰٪ بود که در مقایسه با گروه کارسینوم (۷۵٪) این اختلافات معنی‌دار بود (P=۰/۰۲۳).

نتایج حاصل از مقایسه شدت رنگ‌پذیری برای گیرنده استروژن در گروه کارسینوم و هیپرپلازی در جدول ۱ آمده است که در مقایسه این دو گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد (P=۰/۱۷۵). هم‌چنین نتایج حاصل از مقایسه شدت رنگ‌پذیری برای گیرنده پروژسترون در گروه کارسینوم و هیپرپلازی در جدول ۲ آمده است که در مقایسه شدت رنگ‌پذیری گیرنده پروژسترون در این گروه اختلاف معنی‌دار به‌دست آمد (P=۰/۰۲).

در کارسینوم آندومتریال بروز داشته‌اند ($P=0/01$)^۵. علاوه بر این در مطالعه‌ای که توسط Uchikawa انتشار یافت سطح بیان رسپتورهای استروئیدی در آدنوکارسینوما در مقایسه با آندومتر نرمال و هیپرپلاستیک کاهش داشته است که با یافته‌های ما مطابقت داشت.^{۱۲} در این مطالعه برای بررسی سطوح گیرنده‌های هورمونی در انواع هیپرپلازی از جهت تعیین تاثیر هورمون درمانی بر آن‌ها، اقدام مقایسه انواع هیپرپلازی شامل ساده، پیچیده با یا بدون آتپبی کردیم. نتایج حاصله حاکی از عدم وجود تفاوت آماری در انواع هیپرپلازی از نظر بروز گیرنده استروژن و پروژسترون بود. به عبارتی با وجود بالاتر بودن درصد بیان گیرنده استروژن در هیپرپلازی پیچیده با یا بدون آتپبی نسبت به ساده، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود و در مورد گیرنده پروژسترون نیز در هر سه گروه ۱۰۰٪ مثبت بیان شد. در مطالعه کنونی ۵۰٪ موارد کارسینوم در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی از نظر بیان گیرنده استروژن به شدت رنگ گرفته بودند (+۳) در حالی که این مقدار در هیپرپلازی ۳۰/۴٪ بود که با وجود عدم معنی‌دار بودن این تفاوت، می‌توان به تشدید رنگ‌پذیری موارد کارسینوم با وجود کم‌تر بودن درصد میان گیرنده استروژن توجه خاصی مبذول داشت.

هم‌چنین در مورد گیرنده پروژسترون نیز درصد موارد به شدت رنگ گرفته کارسینوم ۷۱٪ بوده که در مقایسه با موارد هیپرپلازی که ۸۶٪ بود تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/02$) و این نتیجه ما نیز با مطالعه Nunobiki هم‌خوانی داشت که در مقاله آن‌ها نیز کاهش بیان گیرنده پروژسترون با پیشرفت از هیپرپلازی ساده بدون آتپبی به سمت آدنوکارسینوما ذکر شده است.^۸ به عبارتی دیگر علاوه بر کاهش ۷۵٪ بروز گیرنده پروژسترون در برابر ۱۰۰٪ موارد مثبت گیرنده پروژسترون در هیپرپلازی با کاهش شدت رنگ‌پذیری نیز در کارسینوم مواجه هستیم که در هر دو مورد تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت. ($P=0/02$)

این یافته می‌تواند دلیلی بر تاثیر محدود هورمون درمانی بر کارسینوم آندومتریال باشد و از طرفی نشان از این‌که در هیپرپلازی بالا بودن پاسخ درمانی با پروژستین بنا بر افزایش قابل ملاحظه گیرنده پروژسترون نسبت با کارسینوم قابل انتظار می‌باشد. با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر در این زمینه و بررسی نقش هورمون درمانی توسط پروژستین، تاثیر مثبت این روش درمانی به عنوان درمان

هورمون‌ها و سطح بالای استروژن در بدن می‌باشد.^۹ هیپرپلازی و کارسینوم آندومتریال آندومتر از غدد آندومتریال برخوردار است و شیوع آن به‌طور مشخص در ارتباط یا در معرض طولانی‌مدت بودن با استروژن می‌باشد. استروژن باعث رشد و تزايد پوشش آندومتریال گردیده در حالی که پروژسترون به‌صورت آنتاگونیست اثرات رشدی استروژن عمل کرده و منجر به مهار این فعالیت‌ها می‌گردد. مکانیسم پیشرفت از هیپرپلازی به سمت کارسینوم آندومتر هنوز به‌طور کامل شناخته شده نیست.^{۱۰}

بررسی‌های ایمونوهیستولوژیکال بر روی نمونه‌های آندومتر نشان می‌دهد که محتوی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در آندومتر رابطه نزدیکی با تحریکات هورمونی و تغییرات هیپرپلاستیک در آندومتر دارد.^۳ پروژسترون به‌علت اثرات مهاری بر پرولیفراسیون اپیتلیالی، درمان انتخابی برای هیپرپلازی آندومتر محسوب می‌شود و این عمل را با کاهش بیان گیرنده‌های استروژن و افزایش کاتابولیسم آن‌ها از طریق تحریک فعالیت آنزیم ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و سولفوترانسفراز اعمال می‌کند و بدین ترتیب در شرایط هیپر استروژنیسم سطوح بالای این هورمون از تاثیر آن بر تکثیر اپیتلیوم می‌کاهد.^{۱۱}

نتایج حاصل از مطالعه ما حاکی از بیان گیرنده استروژن در ۸۷/۵٪ از موارد آدنوکارسینوم و ۹۱/۳٪ از موارد هیپرپلازی بود که با وجود معنی‌دار نبودن آماری این اختلاف، بروز بیش‌تر گیرنده استروژن را در هیپرپلازی آندومتر نشان می‌دهد. هم‌چنین در مطالعه ما ۱۰۰٪ موارد هیپرپلازی پیچیده با یا بدون آتپبی گیرنده استروژن را بروز دادند که در مقایسه با هیپرپلازی ساده که ۸۳/۳٪ موارد گیرنده استروژن داشت بروز بالاتری را نشان می‌دهند ($P=1$). این نتایج می‌تواند نشان‌دهنده سطوح بالاتر هورمون استروژن در شرایط هیپرپلازی پیچیده با یا بدون آتپبی باشد. یافته‌های فوق تاییدی بر مطالعه Nanobiki می‌باشد که علی‌رغم سطوح بالای گیرنده استروژن و پروژسترون در هیپرپلازی پیچیده با آتپبی ولیکن تفاوت آماری چشمگیری بین کارسینوم و هیپرپلازی ساده با آتپبی پیدا نشد.^۸ هم‌چنین در مطالعه Orejuela نیز این کاهش بروز گیرنده‌ها در کارسینوم مشهود است به گونه‌ای که در ۱۰۰٪ و ۹۵٪ موارد هیپرپلاستیک و آندومتر نرمال به‌ترتیب بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون وجود داشته در حالی که تنها ۷۱٪ و ۷۹٪ گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به‌ترتیب

"بررسی بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در انواع هیپرپلازی آندومتر و آدنوکارسینوم آندومتریویید در مدت سه سال در بیمارستان میرزا کوچک‌خان" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۸۸ و کد ۳۰۷۶۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

جایگزین و مطمئن به جای درمان‌های تهاجمی مانند هیستریکتومی چه در موارد هیپرپلازی آتیپیک و چه کارسینوم در مراحل اولیه به‌خصوص برای خانم‌های در سن پایین که قصد حفظ بارداری خود را دارند، تایید شده است. سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان

References

1. Zaino RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill-Livingstone; 2003. p. 445.
2. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(3):537-41.
3. Chakraborty S, Khurana N, Sharma JB, Chaturvedi KU. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(1):17-22.
4. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2010;28(1):81-90.
5. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):483-8.
6. Bese T, Vural A, Ozturk M, Dagistanli F, Demirkiran F, Tuncdemir M, et al. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):809-13.
7. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31(7):988-98.
8. Nunobiki O, Taniguchi E, Ishii A, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura Y, et al. Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Int* 2003;53(12):846-52.
9. Burton JL, Wells M. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1998;33(4):297-303.
10. Bergeron C, Ferenczy A, Toft DO, Shyamala G. Immunocytochemical study of progesterone receptors in hyperplastic and neoplastic endometrial tissues. *Cancer Res* 1988;48(21):6132-6.
11. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D: Oestrogens and proliferation of endometrial cells. *J Cardiovasc Pharm* 1996;28(Suppl 5):24-8.
12. Uchikawa J, Shiozawa T, Shih HC, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, et al. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer* 2003;98(10):2207-13.

Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma

Soheila Sarmadi M.D.
Narges Izadi-Mood M.D.*
Banafsheh Rajabian M.D.

Department of Pathology, Women's
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of
Pathology, Women's Hospital,
Nejatollahi St., Karim Khan Zand Ave.,
Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88906767
E-mail: nizadimood@yahoo.com

Abstract

Received: January 07, 2012 Accepted: March 03, 2012

Background: Endometrial carcinoma (EC) is the most common gynecologic malignancy; however, mechanisms underlying its pathogenesis remain obscure. Endometrial carcinoma has been classified into two major categories: type I (related to estrogen or endometrioid adenocarcinoma) and type II (unrelated to estrogen). Estrogen is the main trigger for the abnormal proliferation in the endometrial epithelium but progesterone can inhibit this process. The aim of this study was to analyze the expression of estrogen and progesterone receptors in all types of endometrial hyperplasia in comparison to endometrioid adenocarcinoma of endometrium.

Methods: Forty-seven specimens including 23 cases of histopathologically confirmed hyperplastic endometrium (12 simple hyperplasia, 5 complex hyperplasia without atypia, and 6 complex hyperplasia with atypia) and 24 cases of endometrial carcinoma were studied. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors was performed in paraffin-embedded blocks and expression of estrogen and progesterone receptors were scored according to the proportion of positive staining cells.

Results: Overexpression of progesterone receptors was seen in 18 (75%) out of 24 cases of endometrial carcinoma and 23 (100%) of all types of endometrial hyperplasia. The aforesaid differences were statistically significant ($P=0.023$). 70.8% of cases with endometrial carcinoma were 3+ for immunohistochemical staining of progesterone receptors as were 85.7% of the cases with endometrial hyperplasia; the difference being also statistically significant ($P=0.02$).

Conclusion: Considering the increased proportion of progesterone receptor expression in all types of hyperplastic endometrium in comparison to endometrial carcinoma, hormonal therapy by progestinal agents is recommended as a treatment of choice.

Keywords: Endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia, estrogen receptor, immunohistochemistry, progesterone receptor.