

Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия

Ю.С. Сидоренко, Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова
ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

Контакты: Ольга Геннадьевна Шишкина O-K_@mail.ru

Под наблюдением находились 25 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и 55 больных раком эндометрия (РЭ) I–II стадии. Средний возраст пациенток — $44,3 \pm 2,1$ года. Контрольная группа состояла из 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. До лечения у пациенток исследовано содержание в крови аденокортикотропного гормона и кортизола радиометрическим методом, а также количество экскретируемых за сутки кортизола, кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, 11-окси-17-кетостероидов, эстрона, эстрадиола, эстриола, прегнандиола общепринятыми классическими методами исследования.

Установлено, что у больных с АГЭ и РЭ в 70 % случаев характер нарушения синтеза и метаболизма половых и аденокортикоидных гормонов и степень их выраженности совпадают, что свидетельствует о целесообразности использования этих данных для формирования групп риска развития РЭ у пациенток с АГЭ позднего репродуктивного периода.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, эстрогены, кортикостероиды

Informative value of some endocrine homeostatic parameters in the formation of endometrial cancer risk groups

Yu.S. Sidorenko, E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova

Rostov Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, Rostov-on-Don

Twenty-five patients with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and 90 patients with Stages I–II endometrial cancer (EC) were followed up. The patients' mean age was 44.3 ± 2.1 years. A control group consisted of 20 healthy women matched for age. Before treatment, the authors determined the blood levels of adrenocorticotrophic hormone and cortisol by radiometric assay and the content of daily excreted cortisol, cortisone, tetrahydrocortisol, tetrahydrocortisone, 11-hydroxy-17-ketosteroids, estrone, estradiol, and pregnanediol by the conventional classical studies.

The nature of the impaired synthesis and metabolism of sex and adrenocorticoid hormones and their degree have been found to coincide, which suggest that it is expedient to use these findings to form EC risk groups in patients with AEH in the late reproductive period.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, estrogens, corticosteroids

Введение

К настоящему времени пересмотрена точка зрения на рак эндометрия (РЭ) как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом. По сводным данным Международной организации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летнего излечения при РЭ удается добиться только у 67,7 % больных, в то время как 22,4 % пациенток погибают в первые 5 лет от рецидивов и метастазов опухоли [1, 2].

В перспективе вряд ли наступят существенные сдвиги в снижении смертности от РЭ только за счет совершенствования методов лечения [2]. В связи с этим вопросы этиологии и патогенеза, уточняющего диагноза, дифференциальной диагностики предрака и РЭ вызывают интерес с самых разных позиций изучения данной проблемы. Одной из важных задач является выявление лиц повышенного риска развития РЭ. Особое внимание в этом плане уделяется методам

ранней диагностики таких заболеваний, как атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), очаговый аденоматоз, аденоматозные полипы. Эти заболевания относятся к группе предраковых заболеваний матки. Центральное место среди них занимает АГЭ, являющаяся одним из основных факторов риска развития РЭ [3–6]. Риск малигнизации АГЭ в высокодифференцированный рак составляет 29–57 % [7]. J.V. Lacey et al. [8] прогнозируют относительный риск развития эндометриальной аденокарциномы, классифицируя гиперплазию эндометрия в соответствии со степенью проявления ядерной атипии. По данным этих авторов, риск прогрессирования при простой гиперплазии (без атипии) составляет 2 %, при комплексной (с атипией) — 2,8 %, при АГЭ — от 14 до 48 %. Одновременно результаты исследований I.L. Hecht et al. [9] свидетельствуют о том, что при всех формах гиперплазии эндометрия выявляются очаги интраэпителиальной неоплазии.

плазии: при простой — в 10 %, при сложной — в 27 %, при АГЭ — в 63 % случаев.

Процесс преобразования нормального эндометрия в рак выглядит следующим образом: гиперплазия без атипии → АГЭ → интраэпителиальная гиперплазия → рак [5]. Согласно данной схеме, отражающей последовательность развития гиперплазии, именно цитологическая атипия является значимым индикатором возможности перехода гиперпластических процессов в карциному. Однако ее обнаружение в переходных и сомнительных случаях представляет определенные трудности, что связано с преобладанием в значительном числе АГЭ доброкачественных изменений в тканях эндометрия [10–12].

С учетом сущности основных патогенетических механизмов развития гиперплазии и РЭ, а также взаимосвязи различных гормонов во влиянии на эти процессы интерес представляет изучение особенностей нарушения эндокринно-метаболического статуса, сопоставление характера их проявления и степени выраженности у пациенток с АГЭ и РЭ еще в дооперационном периоде.

При этом не следует забывать, что не только половые стероиды имеют отношение к пролиферативным процессам и изменению их онкогенного потенциала. Не меньшую роль при этом играют адаптационные факторы, и прежде всего — глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников. Они обеспечивают состояние общего гомеостаза, иммуногенеза и стероидного равновесия в организме, контролируют в различных органах и тканях скорость клеточной пролиферации и апоптоза [13, 14].

Цель исследования — изучение состояния синтеза и метаболизма половых и надпочечниковых гормонов при АГЭ и РЭ, сопоставление сходства и различий в изменении направленности этих процессов и степени выраженности их в сравнении с нормой, оценка информативности полученных данных в формировании групп повышенного риска развития РЭ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 80 пациенток позднего репродуктивного периода (от 36 до 46 лет), средний возраст — $44,3 \pm 2,1$ года. В зависимости от установленного диагноза все обследованные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 пациенток с диагнозом АГЭ, во 2-ю — 55 больных с гистологически верифицированным диагнозом аденокарцинома эндометрия I–II степени. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми женщинами сопоставимого возрастного периода.

У всех больных до лечения изучали содержание надпочечниковых гормонов (АКТГ) и кортизола в периферической крови радиометрическим методом, а также уровни экскретируемых с суточной мочой кор-

тизола, кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, тетрагидро-11-дезоксикортизола, 11-гидроксигидро-17-кетостероидов, эстрогена, эстрадиола, эстриола, прегнандиола, определяемые общепринятыми биохимическими методами. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программ Statistica 6.0, при проведении оценки достоверности руководствовались t-критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа свидетельствуют о том, что РЭ, так же как и АГЭ, у больных позднего репродуктивного периода развивается на фоне ярко выраженного нарушения продукции кортикостероидов и половых гормонов.

Неполноценность синтеза половых стероидов у пациенток обеих обследуемых групп проявляется, в частности, в статистически достоверном снижении по сравнению с данными группы здоровых женщин продукции эстрогенов за счет всех фракций, уменьшении уровня основного андрогенного метаболита — андростерона и главного продукта превращения прогестерона — прегнандиола (табл. 1). При этом следует обратить особое внимание на нарушение существующего в норме соотношения между основными представителями половых стероидов и смещении равновесия между ними. Повышение величины коэффициента эстрадиол/прегнандиол с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) в обеих группах характеризует состояние относительной гиперэстрогемии — основного фактора, который при отсутствии антиэстрогенного влияния прогестерона может служить фоном последовательного развития гиперплазии и рака [15–17].

Кроме того, как при РЭ, так и при АГЭ у большинства обследуемых имеет место нарушение равновесия между отдельными формами женских половых гормонов с преобладанием эстриольной фракции, которая, как известно, в случае повышенного уровня проявляет свойства достаточно активного агониста эстрадиола, поскольку служит стимулятором гиперпластических процессов в эндометрии [18]. Не исключено также, что эстриольная фракция в виде гидроксипроизводного соединения эстрогенов могла включать в свой состав и катехолэстрогены, превращение которых в дальнейшем в катехолэстроген-ортохиноны индуцирует генотоксический вариант гормонального канцерогенеза [19, 20].

Таким образом, в позднем репродуктивном периоде у значительного числа больных РЭ и АГЭ могут иметь место оба варианта эстрогензависимого канцерогенеза: усиление клеточной пролиферации за счет относительного повышения уровня эстрадиола, не имеющего противодействия со стороны прогестерона, и токсического повреждения генетического апоптоза

Таблица 1. Сравнительная оценка уровня половых гормонов у пациенток с АГЭ и РЭ

Гормоны	АГЭ (n = 25)	РЭ (n = 55)	Контрольная группа (n = 20)	
	Фаза овариального цикла			
	без учета фазы	без учета фазы	фолликулиновая	лютеиновая
Эстрогены, нмоль/сут:				
эстрон (Э1)	6,30 ± 0,61 *, **, ***	9,01 ± 0,86 *	17,50 ± 1,79	22,02 ± 2,40
эстрадиол (Э2)	3,87 ± 0,41 *, **	5,30 ± 0,46 *	8,75 ± 0,78	18,70 ± 1,62
эстриол (Э3)	14,30 ± 1,38 **	12,61 ± 1,12 **	14,35 ± 1,46	21,00 ± 2,02
Сумма	24,50 ± 2,60 *, **	26,90 ± 2,30 *, **	41,00 ± 3,80	61,70 ± 5,60
Андростерон (А), мкмоль/сут	4,23 ± 0,39 *, **	5,45 ± 0,51 *, **	10,01 ± 0,90	9,10 ± 0,73
Этиохоланолон (Эт), мкмоль/сут	8,00 ± 0,81	6,63 ± 0,56	8,30 ± 0,76	7,80 ± 0,65
Прегнандиол (Пр), мкмоль/сут	1,30 ± 0,15 *, **	1,06 ± 0,09 *, **	2,36 ± 0,10	6,61 ± 0,62
(Э1 + Э2)/Э3	0,71 ± 0,08 *, **, ***	1,13 ± 0,09 *, **	1,82 ± 0,12	1,93 ± 0,14
Э2/Пр	6,92 ± 0,51 *, **	5,01 ± 0,43 *, **	3,73 ± 0,29	2,83 ± 0,22
А/Эт	0,53 ± 0,06 *, **	0,83 ± 0,06 *, **	1,20 ± 0,10	1,18 ± 0,08

* Достоверность различий с данными нормы фолликулиновой фазы цикла; ** достоверность различий с данными нормы лютеиновой фазы цикла; *** достоверность различий с данными нормы фолликулиновой и лютеиновой фазы цикла.

клетки (возрастание коэффициента (Э1 + Э2)/Э3 выше нормы в среднем в 1,7–2,6 раза). Отклонение метаболизма от нормы у пациенток обеих групп наблюдалось и со стороны андрогенов: соотношение между андростероном и этиохоланолоном было смещено в сторону последнего. Одновременно нарушение продукции половых стероидов и их метаболизма у большинства обследуемых больных независимо от наличия у них АГЭ или РЭ сопровождалось состоянием гиперкортицизма. Это состояние в обеих группах характеризовалось повышением в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой содержания кортизола в периферической крови и в 1,5 раза — в суточной моче, возрастанием в среднем в 2–2,6 раза ($p < 0,01$; $p < 0,001$) количества непосредственного предшественника кортизола в цепи его синтеза — 11-дезоксикортизола, который мы определяли в виде его тетрагидроформ, увеличением в среднем в 1,8 раза абсолютного содержания свободных форм 17-окси-

кортикостероидов, а также статистически достоверным ($p < 0,05$) усилением при РЭ и тенденцией к повышению при АГЭ — АКТГ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствовали также о замедлении трансформации кортизола в кортизон в обеих группах, неполном использовании 11-дезоксикортизола для синтеза кортизола, на что указывали снижение более чем в 1,5 раза коэффициента F/THS ($p < 0,005$) и повышение уровня свободных 17-оксикортикостероидов, что согласно современным представлениям связано с недостаточной активностью сульфотрансферазы и глюкуроналтрансферазы [20].

Некоторые показатели гипотиз-адренкортикальной системы по направленности отклонений от нормы или по степени их выраженности сопряжены с характером патологического процесса. Так, достоверное повышение концентрации в крови АКТГ отмечено только при РЭ. Абсолютное количество кортизона при РЭ было выше ($p < 0,01$), а у больных

Таблица 2. Сравнительная оценка уровня гормонов гипофиз-адренкортикальной системы у пациенток с АГЭ и РЭ

Гормоны	АГЭ (n = 25)	РЭ (n = 55)	Контрольная группа (n = 20)
В крови:			
АКТГ, пг/мл	99,00 ± 7,30 $p_N > 0,05$; $p_I > 0,05$	115,80 ± 7,00 $p_N < 0,05$	80,00 ± 6,80
Кортизол (F), нмоль/л	474,00 ± 48,00 $p_N < 0,05$; $p_I > 0,10$	479,70 ± 38,10 $p_N < 0,05$	371,20 ± 20,30
В моче, мкмоль/сут:			
Кортизол (F)	0,99 ± 0,08 $p_N < 0,01$; $p_I > 0,10$	1,13 ± 0,09 $p_N < 0,001$	0,68 ± 0,05
Кортизон (E)	0,67 ± 0,05 $p_N < 0,01$; $p_I < 0,001$	1,16 ± 0,10 $p_N < 0,01$	0,84 ± 0,06
Тетрагидрокортизол (THF)	4,00 ± 0,31 $p_N < 0,01$; $p_I > 0,10$	3,30 ± 0,31 $p_N > 0,05$	2,70 ± 0,20
Тетрагидрокортизон (THE)	5,56 ± 0,51 $p_N > 0,10$; $p_I > 0,10$	5,80 ± 0,50 $p_N > 0,10$	5,30 ± 0,46
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	1,31 ± 0,11 $p_N < 0,01$; $p_I > 0,10$	1,64 ± 0,15 $p_N < 0,001$	0,64 ± 0,05
11-окси-17-кетостероиды (11-ОН-17-КС)	3,15 ± 0,11 $p_N > 0,10$; $p_I < 0,05$	4,38 ± 0,36 $p_N < 0,001$	2,80 ± 0,20
Дегидроэпиандростерон (ДЭА)	3,53 ± 0,30 $p_N > 0,10$; $p_I > 0,10$	4,20 ± 0,45 $p_N > 0,10$	3,70 ± 0,36
17-ОКС сумма	19,80 ± 1,90 $p_N > 0,05$; $p_I > 0,10$	18,10 ± 1,60 $p_N > 0,05$	15,00 ± 1,20
17-ОКС свободные	1,77 ± 0,15 $p_N < 0,01$; $p_I > 0,10$	1,65 ± 0,12 $p_N < 0,001$	1,01 ± 0,10
F/E	1,48 ± 0,15 $p_N < 0,001$; $p_I < 0,01$	0,98 ± 0,05 $p_N < 0,05$	0,81 ± 0,07
F/THF	0,25 ± 0,02 $p_N > 0,10$; $p_I < 0,01$	0,34 ± 0,02 $p_N < 0,01$	0,25 ± 0,02
E/THE	0,12 ± 0,02 $p_N > 0,05$; $p_I < 0,01$	0,20 ± 0,02 $p_N < 0,05$	0,15 ± 0,01
F/ДЭА	0,28 ± 0,02 $p_N < 0,01$; $p_I > 0,10$	0,26 ± 0,03 $p_N > 0,05$	0,18 ± 0,02
F/THS	0,75 ± 0,05 $p_N < 0,05$; $p_I > 0,10$	0,68 ± 0,07 $p_N < 0,01$	1,05 ± 0,10
17-ОКС (свободные) 17-ОКС (сумма)	9,00 ± 0,85 $p_N < 0,05$; $p_I > 0,10$	9,10 ± 0,74 $p_N < 0,05$	6,70 ± 0,05

Примечание. p_N — достоверность различий с нормой; p_I — достоверность различий между АГЭ и РЭ.

АГЭ ниже ($p < 0,01$) нормы, величина ТНФ у больных РЭ находилась в пределах колебаний нормы, а при АГЭ превышала ее ($p < 0,001$). Уровень экскреции 11-оксигенированных форм 17-кетостероидов у больных РЭ в среднем был более чем в 1,5 раза ($p < 0,001$) выше нормы, а при АГЭ — находился в пределах нормы. Соотношение F/FHS при РЭ — выше нормы, а у пациенток с АГЭ — соответствовало норме.

Тем не менее из 17 изучаемых нами показателей, характеризующих гипотиз-адренокортикальную систему, 12 по среднему уровню у больных обеих групп статистически не различались ($p > 0,1$).

Среди параметров, характеризующих содержание половых гормонов в суточной моче и состояние их метаболизма при РЭ и АГЭ, из 10 по абсолютному

уровню совпадает 7. Иными словами, абсолютный уровень изучаемых гормонов и характер их изменения по отношению к показателям контрольной группы при РЭ и АГЭ совпадает в 70 % случаев.

Заключение

Полученные данные отражают наличие общих патогенетических факторов со стороны изменения уровня половых стероидов и гормонов гипотиз-адренокортикальной системы в формировании и развитии РЭ и АГЭ и свидетельствуют о целесообразности использования этих данных одновременно с клиническими показателями для формирования групп риска развития РЭ в позднем репродуктивном периоде среди пациенток с АГЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия. Материалы 5-й Российской онкологической конференции, Москва, 27–29 ноября 2001. Российский онкологический www-сервер. Конференция <http://www.rosoncweb.ru/conference.htm>
2. Озолина Л.А., Финковская А.В., Коваленко Ф.Ф. Генетические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Рос вестн акуш-гинекол 2003;(6):23–6.
3. Ковязин В.А. Иммунохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия 2000;65(1):5–33.
5. Пронин С.П., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. и др. Клиническая значимость морфологической классификации интрапластических процессов эндометрия. Рос онкол журн 2010;(6):49–51.
6. Horn L.C., Schnurbusch W., Hentschel B. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004;14(2):348–53.
7. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
8. Lacey J.V. Jr., Jogged O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. Br J Cancer 2008;98;1:45–53.
9. Hecht I.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J Clin Oncol 2006;24(29):4783–91.
10. Духин А.О., Хачатрян Л.Т., Шапиевский Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде. Акуш гинекол 2008;(5):359–67.
11. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования при морфологическом исследовании. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
12. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005.
13. Moran T., Rug S., Mikosz C.H. et al. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. Cancer Res 2000;60(4):867–72.
14. Xu-Ming-Jung, Fang Geno-En, Zin Vu-Sian, Song Ziang-Nian. Effect of glucocorticoid on proliferation differentiation and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3 AO. Acta Pharmacol Sci 2002;23(9):819–23.
15. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002.
16. Вихляева Е.А. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006.
17. Cavalieri E.L., Rogan E.C., Chakrarti J. Inhibition of cancer and other diseases by catechol orthoquinones: a unifying mechanism. Cell Moll Life Sci 2002;59:665–81.
18. Katzenellenboger B.S. The structural pervasiveness of estrogenic activity. Environ Health Perspect 1995;103:99–101.
19. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Пустыльник В.О. и др. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин, больных раком эндометрия, с различной массой тела. Акуш гинекол 2008;(6):49–53.
20. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007.