

9. Vaskivuo T.E., Stenback F., Tapanainen J.S. // *Cancer*. 2002. Vol. 95/7. P. 1463–1472.
10. Marou T. et al. // *Steroids*. 2000. Vol. 170. P. 1361–1363.
11. Graham J.D., Clark C.L. // *Endocrin. Rev.* 1997. Vol. 18. P. 502–515.
12. Сметник В.П. // *Гинекология*. 2002. № 2. С. 133–136.
13. Moller B. et al. // *Hum Reprod*. 2001. Vol. 7. № 1. P. 65–72.
14. Бреусенко В.Г. и др. // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 36–40.
15. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 3. С. 36–40.

Ростовский государственный медицинский университет

2 ноября 2006 г.

УДК 618.14 – 002 – 006.6 – 006.5 – 018

МОРФОГЕНЕЗ КАРЦИНОМ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПОЛИПАХ ЭНДОМЕТРИЯ

© 2006 г. В.В. Волошин

Features of clinic and structure of the 26 carcinoma, arising in polyps of the uterus mucous membrane are investigated. Endometrioid adenocarcinoma (76,9 %) developed in the polyps followed by adenomatosis, metaplasia, epithelium atypia and corresponded to estrogen-dependent neoplasia. Serous adenocarcinoma (23,1 %) embedded in adeno-fibrous polyps accompanied by the atrophy of glandular epithelium and were characterized by a high proliferation activity and corresponded to estrogen-independent carcinoma.

Карцинома эндометрия является наиболее распространенной злокачественной опухолью гениталий. Она представляет гетерогенную группу разных нозологических форм, отличающихся строением, клиническим течением и прогнозом [1].

Вопрос о малигнизации полипов остается предметом многочисленных дискуссий. Некоторые авторы связывают эндометриальные полипы с озлокачествлением. Хотя полипы эндометрия большей частью доброкачественные, в них могут обнаруживаться локусы малигнизации. По данным R. Machtinger et al. [2], 3,2 % кровотечений в менопаузе связаны с предзлокачественными и злокачественными полиповидными образованиями слизистой оболочки тела матки. Полипы эндометрия были найдены в 12–34 % случаев карциномы эндометрия [3]. Злокачественные опухоли были замечены в 3–10,7 % случаев полипов эндометрия у пациенток постклимактерического возраста, которые лечились тамоксифеном по поводу рака молочной железы [4]. Гормональная заместительная терапия (HRT) также ассоциируется со случаями полипов эндометрия [5].

Однако частота встречаемости злокачественных опухолей в полипах меньше 0,8 % [6].

S. Trahan et al. [7] указывают, что серозные папиллярные карциномы, развивающиеся в полипах, очень агрессивны и отличаются ранней инвазией в лимфатические в сосуды. Гиперэкспрессия p52 в серозных аденокарциномах может быть использована как диагностический и прогностический критерий.

P. Hui et al. [8], описывая 40 случаев минимальных серозных карцином матки, указывают, что в 21 наблюдении опухоль была ограничена полипом эндометрия, но в 8 из них (38 %) имелись внematочные метастазы, что обусловило плохой прогноз.

Очень немногие исследователи детально изучали эндометриальные полипы и их патогенез [9]; морфогенез этих опухолей не до конца исследован. Противоречивы сведения об изменениях в окружающем эндометрии, яичниках.

Определение в тканях рецепторов стероидных гормонов повышает точность прогноза, рассматривается как обязательное условие для успешного гормонального лечения [10]. Однако иммуногистохимиче-

ские исследования полипов эндометрия немногочисленны [11]. Публикаций, посвященных раку тела матки, возникающему в полипах, в отечественной литературе мы не обнаружили.

Цель данной работы – изучить особенности клиники и строения карцином, развивающихся в полипах слизистой оболочки тела матки, определить прогностическое значение экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER и PR), пролиферативного маркера Ki-67 и онкопротеина p53.

Проанализированы клинические данные, исследованы соскобы эндометрия и удаленные матки с придатками 26 пациенток, с гистологически верифицированным раком в полипах эндометрия. Использовались стандартные гистологические и гистохимические методы. Иммуногистохимически в парафиновых срезах тканей, фиксированных в нейтральном формалине выявлялись рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), маркеры пролиферации Ki-67 (MIB-1) и апоптоза p53, использовались моноклональные антитела (Dako). Степень экспрессии маркеров ER и PR оценивалась методом H-scoг. Для оценки экспрессии маркеров Ki-67 и p53 определялся процент окрашенных ядер на 300 атипичных клетках, который переводился в баллы (0 – <10 %; 1 – 10–25 %; 2 – 26–50 %; 3 – >50 %).

У 20 пациенток диагностирована эндометриоидная аденокарцинома. Средний возраст больных – 52,2 года, у большинства (75,0 %) сохранялся менструальный цикл. 85,0 % пациенток страдали ожирением, 75,0 – гипертонзией, 65,0 % – сахарным диабетом. Эндометриальная аденокарцинома в 100 % случаев сочеталась с аденомиозом, лейомиомой тела матки, гиперплазией тека ткани яичников. У 75,0 % больных имелись фолликулярные кисты яичников. В 12 случаях (60 %) эндометриоидная аденокарцинома была высокодифференцированной (G1). 10 наблюдений соответствовали стадии T1a и 2 – T1b.

Атипичные железы с хорошо выраженным просветом, разветвлениями и сосочковыми структурами тесно располагались друг около друга, железистый эпителий был одно-псевдомногорядный цилиндрический с узкой апикальной частью. Клетки расположены перпендикулярно базальной мембране. Ядерный полиморфизм умеренный, наблюдались признаки диска-

риоза и сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения (рис. 1 б).

У четырех больных в стадии T1b отмечена умеренная степень дифференцировки (G2). В железах обнаруживались пласты и гнезда из клеток с выра-

женным ядерным полиморфизмом, четкими нуклеолами и многочисленными митозами.

Стадия T1c отмечена в 4 случаях, у трех больных опухоль была умеренно- (G2), у одного – низкодифференцированной (G3).

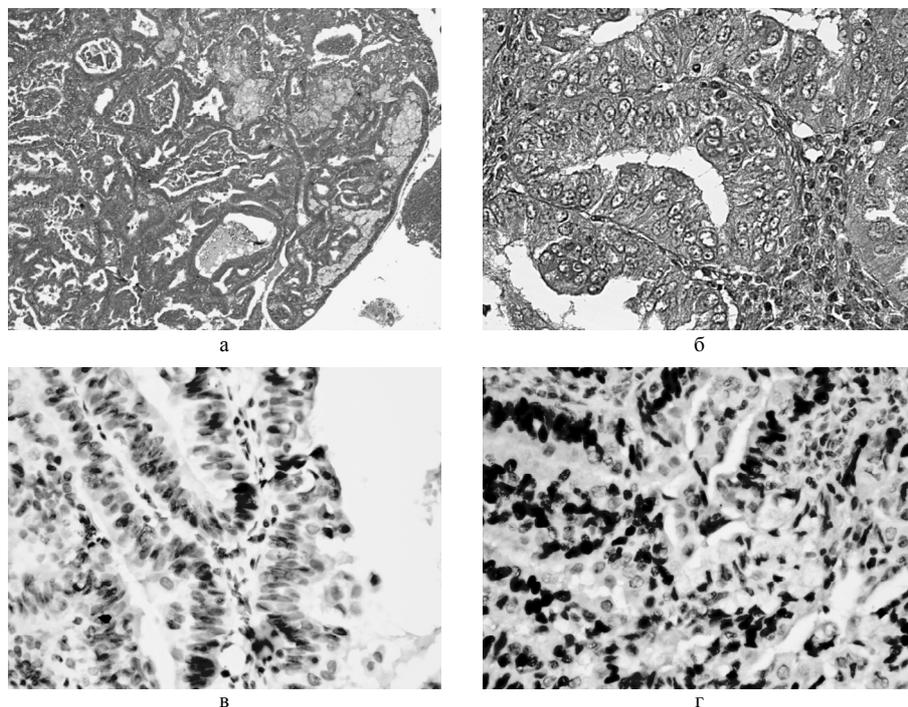


Рис. 1. Эндометриоидная аденокарцинома: а – в поле на фоне атипической гиперплазии желез ($\times 40$); б – высокой степени дифференцировки ($\times 400$); в – экспрессия маркеров рецепторов эстрогенов в ядрах клеток эндометриоидной аденокарциномы высокой степени дифференцировки ($\times 400$); з – экспрессия маркеров рецепторов прогестерона в ядрах клеток эндометриоидной аденокарциномы умеренной степени дифференцировки ($\times 400$)

В шести наблюдениях отмечен вариант с плоскоклеточной дифференцировкой, по одному случаю пришлось на villoglandularный и ресничноклеточный варианты.

Эндометриоидная аденокарцинома развивалась в полипах с диффузной (13) или очаговой (7) атипической гиперплазией желез (рис. 1 а), с трубной, цервикальной, плоскоклеточной метаплазией и дисплазией эпителия I–III ст. В строме 7 полипов отмечались скопления светлых пенистых клеток

В окружающем эндометрии отмечалась диффузная (14) или очаговая (6) атипическая (2), простая (12) и комплексная (6) железистая гиперплазия.

Иммуногистохимическое исследование удалось провести в 10 случаях.

Рецепторы половых гормонов в пролиферирующем эпителии полипов и карциномы экспрессировались в большом количестве. По мере нарастания атипии эпителия содержание ER и, особенно PR, снижались (табл. 1, рис. 1 в, г).

Экспрессия Ki-67, p53 постепенно нарастала и была максимальной в очагах умеренной и низкой дифференцировки (табл. 2).

Серозная аденокарцинома была обнаружена в шести наблюдениях. В трех случаях опухоль в стадии T1a была ограничена полипом (рис. 2 а).

Таблица 1

Экспрессия маркеров ER, PR, Ki-67, p53 в опухолях, развившихся в полипах эндометрия

Аденокарцинома, степень дифференцировки и ее тип	ER	PR	Ki-67	p53
Эндометриоидная (G1) (n = 7)	Высокая (7)	Высокая (6) Умеренная (1)	2 (5) 1 (2)	3 (0) 4 (1)
Эндометриоидная (G2) (n = 3)	Высокая (1) Умеренная (2)	Умеренная (1) Слабая (2)	2 (2) 1 (3)	1 (2) 2 (1)
Серозная папиллярная (n = 3)	0 (2) 1 (1)	0 (3)	2 (3)	3 (3)

Сложные и «лабиринтные» железистые структуры в опухоли сочетались с истинными сосочками с выраженным ветвлением. Покрывающий их эпителий отличался высокой степенью ядерной атипии и плеоморфизмом. Ядра в выскальзывающих клетках округ-

лые с четко контурируемыми ядрышками располагались апикально (рис. 2 б).

У трех женщин опухоль была в T1c, T2 стадии. Возраст больных – 62–75 лет. Клинически заболевание проявлялось кровотечением в менопаузе.

Таблица 2

**Особенности карцином эндометрия,
растущих в пределах полипа**

Возраст больных, лет	Гистологический тип аденокарциномы	FIGO стадия	Строение полипа вокруг опухоли	Строение эндометрия вне полипа
50	Эндометриоидная	1a	ОКАЖГ	ПЖГ
52	Эндометриоидная	1a	ДКАЖГ	КЖГ
49	Эндометриоидная	1a	ДКАЖГ	ПЖГ
60	Эндометриоидная	1a	ОКАЖГ	КЖГ
53	Эндометр. с плоскоклет. диф.	1a	ОКАЖГ	АЖГ
61	Эндометр. с плоскоклет. диф.	1a	ОКАЖГ	ПЖГ
75	Серозная папиллярная	1a	ЖФПБ	КАЭ
69	Серозная папиллярная	1a	ЖФПБ	КАЭ
63	Серозная папиллярная	1a	ЖФПБ	АЭ

Примечание. ПЖГ – простая железистая гиперплазия; КЖГ – комплексная железистая гиперплазия; АЖГ – атипичная железистая гиперплазия; ОКАЖГ – очаговая комплексная атипичная железистая гиперплазия; ДКАЖГ – диффузная комплексная атипичная железистая гиперплазия; ЖФПБ – железисто-фиброзный полип базального типа; АЭ – атрофия эндометрия; КАЭ – кистозная атрофия эндометрия.

Серозная аденокарцинома возникала в железисто-фиброзных полипах, на фоне атрофичной слизистой, кистозной атрофии эндометрия. Признаки атипичной гиперплазии и метаплазии эпителия отсутствовали. Иммуногистохимическое исследование было проведено в трех наблюдениях. Оно не выявило экспрессии маркеров PR в ткани опухоли. Слабо положительная реакция на ER обнаруживалась в одиночных клетках эпителия, стромы карциномы и окружающего полипа. Экспрессия Ki-67 и p53 в клетках опухоли по сравнению с окружающим эпителием полипа и атрофичного эндометрия была достоверно повышена.

В 9 экстирпированных матках нам удалось обнаружить опухоли, локализовавшиеся только в пределах полипов. Сведения о строении таких аденокарцином, изменениях в окружающей ткани полипов и прилежащем эндометрии представлены в табл. 2.

Шесть эндометриоидных аденокарцином в стадии T1a были окружены зоной атипичной гиперплазии, захватывающей весь полип (3 случая) или его часть. Вне зон атипичии железы полипов выстилал пролиферирующий или «индифферентный» эпителий базального типа, отмечался выраженный фиброз стромы. В окружающем полипы эндометрии выявлена атипичная, комплексная и простая очаговая или диффузная железистая гиперплазия эндометрия. При тщательном исследовании инвазии в сосуды в этих опухолях выявлено не было.

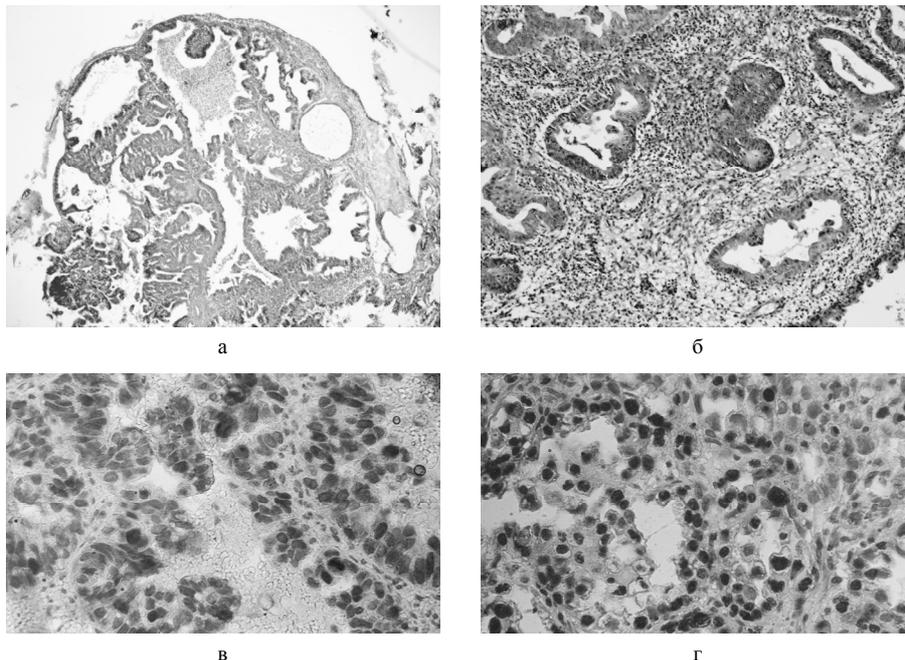


Рис. 2. Серозная папиллярная аденокарцинома: а – серозная аденокарцинома в железисто-фиброзном полипе эндометрия (×400); б – серозная аденокарцинома (×400); в – экспрессия маркера гена пролиферации Ki-67 в ядрах клеток серозной аденокарциномы (×400); г – экспрессия маркера гена активатора апоптоза p53 в ядрах клеток серозной аденокарциномы (×400)

Серозных папиллярных аденокарцином в стадии T1a, ограниченных полипом, было три. По периферии опухоли отмечались структуры соответствующие интраэпителиальной карциноме (рис. 2 б). Атипичной гиперплазии желез, метапластических изменений эпителия выявлено не было. Вокруг карциномы полипы имели строение железисто-фиброзных, базального типа с кистозным расширением просвета части желез и атрофией эпителия. На остальном протяжении в

эндометрии отмечалась кистозная атрофия. Инвазия опухоли в лимфатические сосуды выявлена в одном наблюдении.

В стадии T1c и T2 во всех случаях клетки серозной карциномы обнаруживались в лимфатических сосудах.

Описанные наблюдения ранних раков, локализованных в пределах полипов, подчеркнули закономерности развития, особенности строения и прогноз разных типов карцином эндометрия.

Эндометриоидные карциномы в полипах встречались чаще серозных, что соответствовало результатам работы R. Farrell et al. [12] и другим исследованиям. Они наблюдались в климактерическом периоде и ранней менопаузе. Злокачественная опухоль возникала в полипах на фоне очаговой или диффузной атипической гиперплазии желез с очагами метаплазии эпителия.

Серозная карцинома встречалась реже, в поздней менопаузе.

S. Trahan et al. [7] отметили раннюю инвазию серозных карцином в лимфатические сосуды. Нам также удалось обнаружить опухолевые клетки в сосудах у четырех из 6 исследованных новообразований, причем в одном случае опухоль в T1a стадии была ограничена полипом. Эта закономерность объясняет быструю диссеминацию опухоли и плохой прогноз.

Соматические мутации гена p53 могут быть ранним или поздним этапом канцерогенеза [13]. Сверхэкспрессия онкопротеина p53, свидетельствующая о блокаде апоптоза, отмечается в 13 % эндометриоидных и 90 % серозных карцином [14]. В исследованном материале высокая экспрессия маркеров p53 во всех наблюдениях неэндометриоидных опухолей (рис. 2г).

Рецепторы прогестерона и эстрогенов в серозных карциномах практически не выявлялись. Это подтверждает современное представление о гормональной их независимости, связи онкогенеза с мутацией p53 [8, 14].

В эндометриоидных раках, наоборот, отмечалась экспрессия маркеров ER PR, наиболее выраженная в высокодифференцированных опухолях (табл. 2), что подтверждало их гормонально-зависимый патогенез [15].

Таким образом, из вышеизложенного следует:

1. Раки, возникающие в полипах, морфогенетически неоднородны.

2. В большинстве случаев (76,9 %) это были эндометриоидные аденокарциномы, формирующиеся в полипах на фоне аденоматоза, метаплазии, атипичии

эпителия и соответствующие эстроген-зависимым неоплазиям.

3. Серозные аденокарциномы составили 1/5 наблюдений, развивались в железисто-фиброзных полипах на фоне атрофии эпителия желез, отличались высокой пролиферативной активностью, блокадой апоптоза, быстрой прогрессией и соответствовали эстроген-независимым карциномам.

4. Определение экспрессии маркеров рецепторов половых гормонов ER и PR, p53 может быть использовано в диагностических и прогностических целях.

Литература

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs / Eds. by F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon, 2003. P. 221–232.
2. Machtinger R. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. № 2. P. 325–328.
3. Dal-Cin P., Vanni R., Marras S. // Cancer Res. 1995. Vol. 55. P. 1565–1568.
4. Cohen I. et al. // Gynecol. Oncol. 1999. Vol. 75. P. 136–141.
5. Bosch T. van Den et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. P. 1249–1253.
6. Savelli L. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. P. 927–931.
7. Trahan S., Tetu B., Raymond P.E. // Hum. Pathol. 2005. Vol. 36. № 12. P. 1316–1321.
8. Hui P. et al. // Mod. Pathol. 2005. Vol. 18. P. 75–85.
9. Taylor L.I. et al. // BJOG. 2003. Vol. 110. P. 794–798.
10. Кондриков Н.И. и др. // Мать и дитя: Материалы VI Рос. форума. М., 2004. С. 380, 381.
11. Рудакова Е.Б., Кононов А.В., Акулинина И.Н. // Гинекология. 2001. Т. 3. № 6. С. 1–6.
12. Farrell R. et al. // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 98. № 2. P. 254–262.
13. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза. СПб., 2004. С. 224.
14. Васильева Е.В., Белянин В.Л. // Архив патологии. 2005. Т. 67. № 2. С. 25–27.
15. Пожарисский К.М. и др. // Архив патологии. 2005. Т. 67. № 2. С. 13–17.

УДК 616.329 – 002.44 – 091

ПРОТИВОРЕЧИЯ В УЧЕНИИ О ПИЩЕВОДЕ BARRETT И ОТНОШЕНИИ ЕГО К АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЭТОГО ОРГАНА

© 2006 г. И.С. Держанова, В.Ф. Головицкий

Investigation of 200 esophageal biopsies under GERD shows that squamous epithelium metaplasia of mucous membrane to gastric and intestinal is the consistent stages of the alone adaptive process. As there are many contradictions in the “esophagus Barrett’s” doctrine and its attitude towards esophageal adenocarcinoma it is proposed to return to the first definition – “columnar epithelium lining the distal esophagus”. The other signs – the length, mucus character and dysplastic changes must point out in addition.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об изменении удельного веса наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний. Если XX в. считали веком язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, то XXI в. называют веком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

ГЭРБ – комплекс клинико-морфологических изменений, возникающий в результате заброса содержи-

мо желудка в нижний отдел пищевода. Это заболевание обнаруживается у 20–40 % всего населения, 6–12 % лиц, подвергшихся эндоскопическому исследованию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Причинами ее являются следующие факторы [1]:

1. Снижение эффективности эзофагеального антирефлюксного механизма, особенно нижнего эзофагеального сфинктера – под действием депрессантов центральной нервной системы, при гипотиреозидизме,