

РАК ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМА МАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.Б. Мунтян, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарёва

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Рак тела матки занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения России, составляя 6,4–6,5 % [7] и первое место среди опухолей женских половых органов. Синдром эндокринно-обменных нарушений является одним из проявлений гормонального дисбаланса при раке эндометрия, а также фоном для развития пролиферативных процессов в эндометрии [1, 3, 4, 6]. Несмотря на то, что миома матки традиционно рассматривается как доброкачественная опухоль женской половой сферы, она, так же как и пролиферативные процессы в эндометрии, сопровождается рядом эндокринно-метаболических сдвигов, а пик её заболеваемости приходится на перименопаузальный возраст [3–6, 8]. По данным различных авторов, частота сочетания рака эндометрия и миомы матки по данным операционного материала колеблется от 16,2 до 64 % [3, 6, 11].

Несмотря на патогенетическую неоднородность гиперпластических процессов и рака эндометрия, доказанную роль эстрогенов не только в их развитии, но и миомы матки, высокий удельный вес сочетанной патологии эндо- и миометрия, практически отсутствуют данные об особенностях клиники, системной и локальной гормонемии, синтеза эстрогенов тканями-мишенями, рецепторного статуса при сочетании гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. По мнению ряда учёных, не регрессирующая в постменопаузе миома матки может выступать в роли «маркера онкогинекологической патологии» [3].

Целью исследования явилось изучение клинических, биохимических и гормональных особенностей у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки. Включены результаты исследования 63 больных раком эндометрия, из которых у 50 пациенток рак эндометрия сочетался с миомой матки, у 83 пациенток простая и комплексная гиперплазия эндометрия, у 68 пациенток из них имелась миома матки. Группу контроля составили 54 пациентки без патологических изменений эндометрия. Больные, имеющие миому матки, обследованы в соответствии с отделе-

вым стандартом «Протоколы ведения больных. Общие требования» приказа Минздрава России № 303 от 03.08.99.

Средний возраст больных раком эндометрия без миомы матки составил $55,0 \pm 10,0$ лет, с миомой матки – $56,5 \pm 7,9$ года, больных с типичной гиперплазией эндометрия без миомы матки – $50,0 \pm 7,2$ года, с миомой – $47,0 \pm 5,6$ года. Средний возраст пациенток группы контроля составил – $39,0 \pm 3,5$ года и $46,0 \pm 4,8$ года соответственно.

Обследование больных включало оценку общесоматического и гинекологического статуса, анализ сопутствующей гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний, при раке эндометрия – стадии заболевания, гистотипа, степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли в миометрий. У всех больных проводили эхографию органов малого таза. Для количественной оценки степени ожирения рассчитывали индекс массы тела исходя из роста-весовых показателей по формуле (Brey G., 1978).

Забор материала для морфологического исследования проводился при гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала или при оперативном вмешательстве. Кровь для оценки концентрации половых стероидов в локальном маточном кровотоке забирали во время операции в области восходящей ветви маточной артерии после мобилизации связочного аппарата и сосудистых пучков матки. В сыворотке крови, взятой из локтевой вены и локального маточного кровотока, определяли уровень половых стероидных гормонов (эстрогена, эстрадиола, прогестерона) и глобулина, связывающего половые стероиды (SSBG) с использованием коммерческих наборов для радиоиммунного и радиометрического анализа. Индекс свободных эстрогенов рассчитывался по стандартной формуле (Сметник, 1998). Активность ароматазы оценивалась радиометрическим методом. Активность ароматазы выше 7 фмоль андростендиона/мг белка в час расценивалась как высокая. Уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона определяли традицион-

ным радиолигандным методом. Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows.

Изучение особенностей клинического течения гиперпластических процессов и рака эндометрия в сочетании с миомой и без миомы матки показало, что менометроррагия у больных раком эндометрия с миомой матки встречалась чаще в пери- и постменопаузальном периодах (в 83,3 % и 86,8 % соответственно), чем в репродуктивном периоде (33,3 %, $p=0,009$). Бессимптомное течение рака эндометрия на фоне миомы матки было чаще в репродуктивном периоде (50 %), а гиперпластических процессов – в постменопаузе (22 %, $p<0,05$).

Частота встречаемости ожирения у больных раком эндометрия с миомой матки была выше (82 %), по сравнению с больными без миомы матки (68 %). Анализ частоты артериальной гипертензии показал, что её встречаемость была статистически выше у больных раком эндометрия (64,5 %), по сравнению с контрольной группой (36 %), причём выше у больных раком эндометрия с миомой матки (68 %) по сравнению с больными без миомы (58,6 %). В группе больных железистой гиперплазией эндометрия различия в частоте встречаемости артериальной гипертензии были статистически значимыми (38,5 % и 46,3 %, $p<0,05$). Удельный вес больных с нарушениями углеводного обмена у больных раком эндометрия был выше в подгруппе с миомой матки (30 %) по сравнению с больными без миомы (18 %). Полученные результаты могут свидетельствовать о существовании единых патогенетических моментов в возникновении гиперпластических процессов, рака эндометрия и миомы матки, а также большей глубине эндокринно-метаболических нарушений у пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия.

Заболевания вен нижних конечностей отмечались статистически значимо чаще у больных раком эндометрия (20,5 %), по сравнению с группой больных с железистой гиперплазией эндометрия (7,5 %), особенно при сочетании рака эндометрия и миомы матки (28,6 % – при наличии миомы матки и 7 % – в подгруппе без миомы матки, $p<0,05$). Как известно, явления гиперэстрогении, характерные для рака эндометрия, сопровождаются изменением биохимических, реологических свойств крови, желчи, реализующих-

ся в повышении частоты встречаемости патологии гепатобилиарной системы и гиперкоагуляционного синдрома. В связи с этим можно предполагать большую степень выраженности гиперкоагуляционного синдрома, как следствие большей эстрогенизации, у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки [2, 12].

У больных раком эндометрия миома матки была диагностирована впервые после 40 лет в 87,5 % случаев, а у больных железистой гиперплазией и у пациенток без патологических изменений в эндометрии – в 61 % ($p=0,006$) и 52,5 % ($p<0,001$) случаев соответственно. Возраст первичной диагностики миомы матки у больных раком эндометрия статистически не значимо, но отличался (практически на 10 лет) по сравнению с группой больных железистой гиперплазией эндометрия (52,1 года и 40,1 года соответственно). У 65,3 % больных раком эндометрия возраст выявления миомы матки соответствовал постменопаузальному, а у 82 % пациенток с железистой гиперплазией эндометрия миома матки была выявлена в репродуктивном периоде ($p<0,001$). В соответствии с возрастом выявления длительность анамнеза миомы матки у больных железистой гиперплазией эндометрия была наиболее продолжительной ($6,2 \pm 5,3$ года), а в группе больных раком эндометрия – наименее продолжительной ($4,3 \pm 4,1$ года), что не отличалось от группы контроля.

Наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом рака эндометрия был умереннодифференцированный, удельный вес которого в подгруппе без миомы матки составил 45 %, а в подгруппе с миомой – 34 %. Частота встречаемости высокодифференцированной аденокарциномы у больных с миомой матки была выше, чем в подгруппе без миомы, – 32 % и 21 % соответственно ($p>0,05$). Удельный вес низкодифференцированных аденокарцином эндометрия в обеих группах был примерно одинаков и составил 20 % – в подгруппе без миомы матки и 21 % – в подгруппе с миомой матки. У больных раком эндометрия с миомой матки отмечена тенденция к более частому выявлению рака «in situ» и Ia стадий, по сравнению с больными без миомы матки, и более редкому выявлению II–III стадий, что может свидетельствовать в пользу того, что при миоме матки преимуществом является I патогенетический вариант развития рака эндометрия (рис. 1).

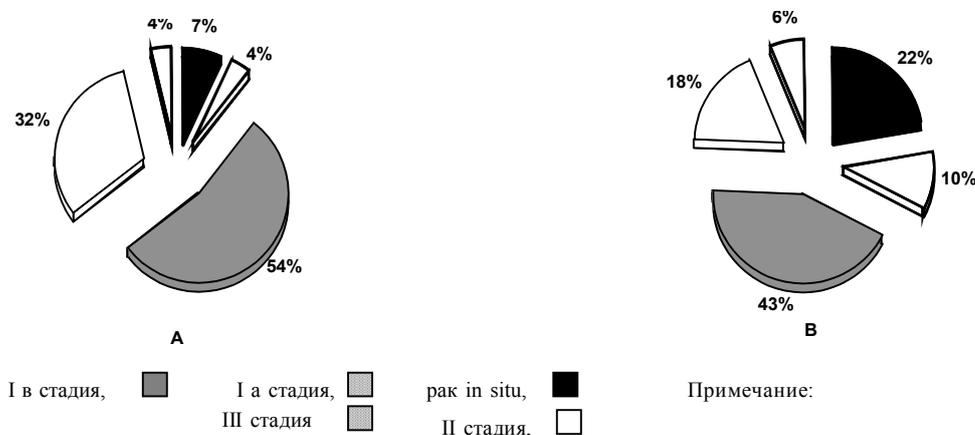


Рис. 1. Удельный вес различных стадий у больных раком эндометрия без миомы (А) и с миомой матки (В)

оказалось, что уровень эстрогена в регионарном кровотоке у больных раком эндометрия с миомой матки был выше, чем в системном ($59,0 \pm 25,0$ нмоль/л и $45,1 \pm 25,9$ нмоль/л, $p=0,015$), а уровень белка, связывающего половые стероиды, был, наоборот, выше в системном кровотоке, чем в регионарном ($28,8 \pm 9,5$ нмоль/л и $22,9 \pm 8,1$ нмоль/л, $p=0,031$). Причём у больных раком эндометрия без миомы матки уровень эстрогена в локальном кровотоке был ниже ($32,1 \pm 16,9$ нмоль/л, $p=0,015$), чем у больных с миомой матки. Выявленные различия в системной и локальной эстронемии у больных раком эндометрия с миомой матки могут быть объяснены только наличием внутритканевого синтеза эстрогенов в опухолевой ткани при участии ферментов: ароматазы и стероид сульфатазы. Отмечена тенденция к более высоким значениям индекса свободных эстрогенов в локальном кровотоке у больных раком эндометрия с миомой матки ($1,47 \pm 0,34$ и $1,27 \pm 0,45$, $p>0,05$). Полученные данные свидетельствуют о высокой концентрации стероидных гормонов в локальном кровотоке при раке эндометрия и миоме матки. По всей видимости, это обусловлено, помимо общепринятых внегонадных источников гиперэстрогении (жировая ткань), существованием локальных источников стероидогенеза (эндометрия, миометрия и миоматозных узлов), в связи с чем была проведена оценка активности фермента ароматазы, катализирующей переход андрогенов в эстрогены в вышеперечисленных тканях [2, 10].

Наиболее высокий уровень ароматазной актив-

Оценка концентрации половых стероидов в системном и локальном кровотоках показала, что уровень эстрадиола в сыворотке крови у больных раком эндометрия без миомы матки был в 2 раза выше, чем у больных с миомой ($p=0,013$). У пациенток с железистой гиперплазией эндометрия и в группе контроля выявлены аналогичные тенденции. Уровень эстрогена сыворотки крови больных раком эндометрия выше при наличии миомы матки, чем у больных без миомы ($p=0,040$), что, возможно, обусловлено как преобладанием больных перименопаузального и постменопаузального периодов, так и большей тяжестью эндокринно-обменных изменений у больных раком эндометрия с миомой матки. Поскольку эстрон обладает более низкой гормональной активностью, по сравнению с эстрадиолом, но способен на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста, можно предполагать, что у больных с миомой матки с высоким уровнем эстрогена существует вероятность реализации событий в эндометрии по II патогенетическому варианту.

Индекс свободных эстрогенов оказался наиболее высоким при раке и железистой гиперплазии эндометрия, причём у больных раком эндометрия он был выше в подгруппе без миомы матки ($p=0,018$). Полученные данные не противоречат представлениям о ведущей роли локальных источников синтеза эстрогенов у больных с миомой матки, к числу которых относится и ткань миомы [2, 8].

При исследовании особенностей гормонемии

ности в эндометрии наблюдался в группах больных раком эндометрия, наименьший – в группе контроля ($p < 0,05$). Активность ароматазы в группе больных с железистой гиперплазией практически не отличалась от уровня при раке эндометрия. При оценке активности фермента в эндометрии больных в зависимости от наличия миомы матки было выявлено, что во всех исследуемых группах наблюдалась тенденция к более высокому уровню активности фермента при наличии миомы матки, однако уровень различий был статистически значимым лишь в группе больных раком эндометрия репродуктивного возрастного периода ($p = 0,041$).

Наиболее высоким уровень активности фермента в эндометрии был у больных раком эндометрия с миомой матки, диагностированной в период от 30 до 40 лет ($37,5 \pm 16,8$ фмоль андростендиона/мг белка в час), и наиболее низкий – при выявлении миомы матки после 40 лет ($17,7 \pm 18,5$ фмоль андростендиона/мг белка в час, $p = 0,044$), что, по-видимому, связано не только с фактором времени воздействия эстрогенов на эндометрий. Выявлена положительная корреляция ароматазной активности в опухоли у больных без миомы матки со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли. Активность ароматазы в опухоли у постменопаузальных больных раком эндометрия с миомой матки была связана положительной корреляционной связью с уровнем глобулина, связывающего половые стероиды, в системном кровотоке.

Активность ароматазы в эндометрии коррелировала с размерами миоматозно изменённой матки при раке ($r = 0,60$, $p = 0,023$) и железистой гиперплазии эндометрия ($r = 0,33$, $p = 0,046$). При изучении активности ароматазы в миометрии у больных с миомой матки оказалось, что она была практически одинаково высокой как при раке или железистой гиперплазии эндометрия, так и у пациенток без патологических изменений эндометрия. Активность фермента в тканях миомы также не зависела ни от характера изменений в эндометрии, ни от размеров миомы, что согласуется с данными S.E. Bulun [10].

Таким образом, анализ традиционных клинических параметров показал, что у больных раком эндометрия с миомой матки менометроррагия в пери- и постменопаузальном периодах наблюдалась чаще (в 83,3 % и в 86,8 %), чем в репродуктивном (33,3 %, $p = 0,009$), а бессимптомное течение рака эндометрия

было чаще в репродуктивном периоде ($p < 0,05$). Выявлено, что у больных раком эндометрия с миомой матки выше частота ожирения (82 %), в том числе III–IV степеней (34 %), и заболеваний вен нижних конечностей (28,6 %), чем у больных без миомы (68 %, 21,5 и 7 % соответственно, $p < 0,05$), а миома матки чаще выявляется в постменопаузе (65,3 %). У больных с железистой гиперплазией эндометрия с миомой матки артериальная гипертензия наблюдается чаще (46,3 %), чем у больных без миомы матки (38,5 %, $p < 0,05$), а миома матки чаще выявлялась в репродуктивном периоде (82 %, $p < 0,001$).

Полученные данные также позволяют расширить представление о роли показателей системного и локального гормонального гомеостаза и эндокринно-обменных нарушений в развитии гиперпластических процессов и рака эндометрия в сочетании с миомой матки. У больных с миомой матки можно предполагать усиление не только пролиферативного воздействия эстрогенов на эндометрий – за счёт интенсификации процессов ароматизации в миометрии, ткани миомы, эндометрии, жировой ткани и эстрогенов гонадного происхождения, но и усиление генотоксического воздействия эстрогенов на эндометрий – за счёт увеличения уровня эстрадиола, эстрона и их производных – катехолэстроген-ортохинонов. При выявлении миомы матки в период постменопаузы, наличии эндокринно-обменных нарушений в виде ожирения, гипертриглицеридемии, заболеваний вен нижних конечностей, гепатобилиарной системы, высоком уровне эстрона и индекса свободных эстрогенов более 1,2 сыровотки крови необходимо проведение морфологического исследования эндометрия с целью своевременного выявления рака этой локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Магарилл Ю.А. Ожирение и онкологические заболевания женских половых органов // Медицина в Кузбассе: Материалы науч.-практ. межрегион. конф. Ленинск-Кузнецкий, 2004. № 11. С. 27–28.
2. Берштейн Л.М., Максимов С.Я. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 199 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
4. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2000. 768 с.
5. Гаврилов А.С., Меркина Л.И., Семенов С.В. Сочетание миомы матки и рака эндометрия в онкогинекологической практике // Сиб. мед. журнал. 2002. № 4. С. 34–35.

6. Мезинова Н.Н., Патрушева А.С. Факторы риска развития рака эндометрия при миоме матки // Вопр. онкол. 1985. Т. XXXI, № 6. С. 60–63.

7. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. 136 с.

8. Савитский Г.А. Локальная гиперэстродиолемия матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопр. онкол. 1991. Т. 91, № 2. С. 179–184.

9. Сидорова И.С. Миома матки. М.: МИА, 2002. 256 с.

10. Bulun S.E., Economs K., Simpson E.R. Aromatase cytochrome P450 gene expression in human malignant endometrial tumors // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994. Vol.79, № 6. P. 18311–18314.

11. Koshiyama M., Morita Y., Fujii H. et al. Gynecologic malignancies accompanied by benign hormone-dependent diseases // Menopause. 2001. Vol. 8. P. 149–150.

12. Potischman N., Hoover R.T. Case-control study of endogenous steroid hormones metrial cancer // JNCI. 1996. № 28. P. 1127–1135.