

## РАК ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМА МАТКИ

А.Б. Мунтян, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, С.Л. Стуканов

НИИ онкологии СО РАМН, Томск

E-mail: info@oncology.tomsk.ru

## ENDOMETRIAL CANCER AND UTERINE MYOMA

A.B. Muntyan, L.A. Kolomijets, N.V. Bochkareva, S.L. Stukanov

Institute of Oncology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Приведен анализ клинических параметров, данных гормонального статуса у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без нее. У больных раком эндометрия с миомой матки выявлены более высокие частота и степень выраженности экстрагенитальной патологии, более высокий уровень эстрогена в сыворотке периферической крови и гиперэстрогемия и гиперпролактинемия в локальном маточном кровотоке в сравнении с пациентками без миомы матки. Также изучена активность фермента метаболизма эстрогенов – ароматазы – в опухолях эндометрия, миометрия и ткани узлов миомы с учетом клинико-биохимических параметров. Результаты являются основой для дальнейших исследований клинико-морфобиохимических показателей рака эндометрия и миомы матки.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, миома матки, ароматаза, эстрогены, пролактин.

The paper analyzes clinical parameters and data on hormonal status in patients with cancer of the endometrium concurrent with and without uterine myoma. The patients with endometrial cancer concurrent with uterine myoma were found to have a high incidence of extragenital pathology and its more severity, a higher peripheral serum estrone level and hyperestrogenemia and hyperprolactinemia in the local uterine flow as compared with those without uterine myoma. The activity of the estrogen metabolic enzyme aromatase in endometrial and myometrial tumors and myomatous nodular tissues was also studied, by taking into account the clinical and biochemical parameters. The results serve as a basis for further studies of the clinical, morphological, and biochemical features of concomitant pathology of the endo- and myometrium.

**Key words:** endometrial cancer, uterine myoma, aromatase, estrogens, prolactin.

Рак эндометрия (РЭ) занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения России, составляя 6,4–6,5%, и первое место среди опухолей женских половых органов [7]. Миома матки (ММ) относится к наиболее распространенной патологии женской репродуктивной системы.

Синдром эндокринно-обменных нарушений является одним из проявлений гормонального дисбаланса при РЭ, а также фоном для развития пролиферативных процессов в эндометрии [1, 3, 4, 6]. Несмотря на то, что ММ традиционно рассматривается как доброкачественная опухоль женской половой сферы, она, также как и пролиферативные процессы в эндометрии, сопровождается рядом эндокринно-метаболических сдвигов, а пик ее заболеваемости приходится на перименопаузальный возраст [3–6, 8]. Согласно литературе, частота сочетания РЭ и ММ по данным операционного материала колеблется от 16,2 до 64% [3, 6, 11]. По мнению ряда ученых, не регрессирующая в постменопаузе ММ может выступать в роли “маркера онкогинекологической патологии” [3].

Несмотря на патогенетическую неоднородность гиперпластических процессов и РЭ, доказанную роль эстрогенов не только в их развитии, но и ММ, высокий удельный вес сочетанной патологии эндо- и миометрия, проведенные исследования не в полной мере раскрывают роль ММ среди факторов онкологического риска. Пато-

генетические аспекты участия ферментов метаболизма эстрогенов и рецепции половых гормонов в малигнизированном эндометрии у больных РЭ в сочетании с ММ остаются практически неизученными.

Цель исследования: изучение клинических, биохимических и гормональных особенностей у больных с гиперпластическими процессами эндометрия (ГЭ) и РЭ в сочетании с ММ.

### Материал и методы

В исследование включены результаты обследования 63 больных РЭ, из которых у 50 пациенток РЭ сочетался с ММ; у 83 пациенток была простая и комплексная гиперплазия эндометрия, у 68 пациенток из них имела ММ; у 18 больных – простая и комплексная атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), у 12 из которых была ММ. Группу контроля составили 54 пациентки без патологических изменений эндометрия, у 41 из которых имела ММ. Больные, имеющие ММ, обследованы в соответствии с отраслевым стандартом “Протоколы ведения больных. Общие требования” приказа Минздрава России № 303 от 03.08.1999 г.

Средний возраст больных РЭ без ММ составил 55,0±10,0 лет, с ММ – 56,5±7,9 лет, больных с типичной ГЭ без ММ – 50,0±7,2 лет, с миомой – 47,0±5,6 лет, больных с АГЭ без ММ – 47,0±10,0 лет, с миомой – 49,0±7 лет.

Средний возраст пациенток группы контроля составил соответственно  $39,0 \pm 3,5$  и  $46,0 \pm 4,8$  лет.

Забор материала для морфологического исследования проводился при выполнении гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала или при оперативном вмешательстве. Кровь для оценки концентрации половых стероидов в локальном маточном кровотоке забирали во время оперативного вмешательства в области восходящей ветви маточной артерии после мобилизации связочного аппарата и сосудистых пучков матки. Уровень половых стероидных гормонов (эстрогена, эстрадиола, прогестерона), пролактина и глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG), определяли методами радиоиммунного и радиометрического анализов. Индекс свободных эстрогенов рассчитывался по стандартной формуле (Сметник, 1998). Активность ароматазы оценивалась радиометрическим методом. Уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона определяли традиционным радиолигандным методом.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6,0 for Windows. Использовали методы описательной статистики с вычислением средних тенденций в виде среднего арифметического и его стандартного отклонения для количественных переменных и процентных долей для качественных признаков. Сравнение независимых групп по качественным признакам выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Изучение особенностей клинического течения гиперпластических процессов и РЭ в сочетании с миомой и без ММ показало, что менометроррагия у больных РЭ с ММ 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 РЭ на фоне ММ было чаще в репродуктивном периоде (50%), а гиперпластических процессов – в постменопаузе (22%,  $p<0,05$ ).

Частота встречаемости ожирения у больных РЭ и АГЭ с ММ была выше по сравнению с больными без ММ, что может свидетельствовать о существовании единых патогенетических моментов в возникновении гиперпластических процессов, РЭ и ММ, а также большей глубине эндокринно-метаболических нарушений у пациенток с сочетанием патологии эндо- и миометрия.

Анализ частоты артериальной гипертензии показал, что у больных РЭ она была выше при наличии ММ (68%), чем без миомы (58,6%). Тенденция к большей частоте встречаемости артериальной гипертензии при наличии ММ наблюдалась во всех изучаемых группах, а у больных ГЭ различия были статистически значимыми (38,5 и 46,3%,  $p<0,05$ ), что свидетельствует о том, что сосудистый фактор является одним из компонентов обменно-эндокринного синдрома в развитии РЭ и формировании ММ [3]. Удельный вес больных с нарушениями углеводного обмена у больных РЭ и АГЭ был выше в подгруппе с

ММ (30 и 9%) по сравнению с больными без миомы (18 и 0% соответственно).

Выявлено, что у больных РЭ ММ была диагностирована впервые в возрастной период после 40 лет в 87,5% случаев, а у больных ГЭ и у пациенток без патологических изменений в эндометрии – в 61% ( $p=0,006$ ) и 52,5% ( $p<0,001$ ) случаев соответственно. При этом у больных ГЭ репродуктивного возрастного периода ММ была выявлена в течение текущего года, либо отмечался ее рост в 67,6%; перименопаузального – в 26%; постменопаузального – в 55,6% случаев; а при РЭ – в 67, 83,3 и 67% случаев соответственно ( $p=0,048$  при межгрупповом сравнении пациенток перименопаузального возрастного периода). Выявлено, что ММ в 100% случаев сопутствовала ГЭ в постменопаузе. Возраст первичной диагностики ММ у больных РЭ статистически не значимо, но отличался (практически на 10 лет) по сравнению с группой больных ГЭ (52,1 лет и 40,1 лет соответственно) и на 4 года – с группой больных АГЭ (48,3 года,  $p=0,058$ ). У 65,3% больных РЭ возраст выявления ММ соответствовал постменопаузальному, а у 82% пациенток с ГЭ ММ была выявлена в репродуктивном возрастном периоде ( $p<0,001$ ). В соответствии с возрастом выявления длительность анамнеза ММ у больных ГЭ была наиболее продолжительной ( $6,2 \pm 5,3$  лет), а в группах с АГЭ и РЭ – наименее продолжительной ( $3,0 \pm 2,8$  и  $4,3 \pm 4,1$  лет соответственно), что не отличалось от группы контроля. Таким образом, для больных РЭ характерны менее длительный анамнез ММ и более частое ее выявление в пери- и постменопаузальном возрастных периодах.

Наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом РЭ был умереннодифференцированный, удельный вес которого в подгруппе без ММ составил 45%, а в подгруппе с миомой – 34%. Частота встречаемости высокодифференцированной аденокарциномы у больных с ММ была примерно в 1,5 раза выше, чем в подгруппе без миомы – 32 и 21% соответственно ( $p>0,05$ ). Удельный вес низкодифференцированного РЭ в обеих группах был примерно одинаков и составил 20% – в подгруппе без ММ и 21% – в подгруппе с ММ. Удельный вес редких форм рака эндометрия (железисто-плоскоклеточный, мукоэпидермоидный рак) не превышал 3% в подгруппе без ММ и 6% – в подгруппе с ММ. Кроме того, у больных РЭ с ММ отмечена тенденция к более частому выявлению рака “in situ” и Ia стадий по сравнению с больными без ММ и более редкому выявлению II–III стадий, что не противоречит концепции о патогенетической неоднородности РЭ и может свидетельствовать в пользу того, что при ММ преимущественным является I патогенетический вариант развития РЭ.

Оценка концентрации половых стероидов в системном и локальном кровотоках показала, что уровень эстрадиола в сыворотке крови у больных РЭ без ММ был в 2 раза выше, чем у больных с миомой ( $p=0,013$ ). У пациенток с ГЭ и в группе контроля выявлены аналогичные тенденции. Уровень эстрогена сыворотки крови больных РЭ был выше при наличии ММ, чем у больных без миомы ( $p=0,040$ ), что, возможно, обусловлено как преобладанием больных перименопаузального и постменопаузального периодов, так и большей тяжестью эндокринно-обмен-

ных изменений у больных РЭ с ММ. Поскольку эстрон обладает более низкой гормональной активностью по сравнению с эстрадиолом, но способен на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста, можно предположить, что у больных с ММ с высоким уровнем эстрона существует вероятность реализации событий по II патогенетическому варианту. Индекс свободных эстрогенов оказался наиболее высоким при РЭ и ГЭ, причем у больных РЭ он был выше в подгруппе без ММ ( $p=0,018$ ). Полученные данные не противоречат представлениям о ведущей роли локальных источников синтеза эстрогенов у больных с ММ, к числу которых относится и ткань миомы [2, 8].

При исследовании особенностей локальной гормональной у больных РЭ в сравнении с системным кровотоком были выявлены статистически значимые различия в уровнях эстрона и SHBG. Уровень эстрона в регионарном кровотоке у больных РЭ с ММ был выше, чем в системном ( $59,0 \pm 25,0$  и  $45,1 \pm 25,9$  нмоль/л,  $p=0,015$ ), а уровень SHBG был, наоборот, выше в системном кровотоке, чем в регионарном ( $28,8 \pm 9,5$  и  $22,9 \pm 8,1$  нмоль/л,  $p=0,031$ ). Причем у больных РЭ без ММ уровень эстрона в локальном кровотоке был ниже ( $32,1 \pm 16,9$  нмоль/л,  $p=0,015$ ), чем у больных с ММ. Отмечена также тенденция к более высоким значениям индекса свободных эстрогенов в локальном кровотоке у больных РЭ с ММ ( $1,47 \pm 0,34$  и  $1,27 \pm 0,45$ ,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой концентрации стероидных гормонов в локальном кровотоке при РЭ и ММ. По всей видимости, это обусловлено помимо общепринятых внегонадных источников гиперэстрогении (жировая ткань) существованием локальных источников стероидогенеза (эндометрия, миоэстрогенная 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 активности в эндометрии наблюдался в группах больных РЭ и АГЭ, наименьший – в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Активность ароматазы в группе больных с ГЭ практически не отличалась от уровня при РЭ и АГЭ. Во всех исследуемых группах наблюдалась тенденция к более высокому уровню активности фермента при наличии ММ, однако уровень различий был статистически значимым лишь в группе больных РЭ репродуктивного возрастного периода ( $p=0,041$ ).

Полученные результаты могут свидетельствовать о значимости локального синтеза эстрогенов в эндометрии при участии ароматазы у больных РЭ с ММ репродуктивного возрастного периода, что не было встречено в данных литературы, хотя ранее было показано, что высокая активность ароматазы в эндо- и миоэстрогенной способна поддерживать локальный уровень эстрогенов независимо от эстрогенов гонадного происхождения, и тем самым обеспечивать своего рода автономность и самостоятельное существование не только патологически измененного эндометрия, но и миоматозных узлов в миоэстрогенной [2, 10].

Наиболее высоким уровень активности фермента в

эндометрии был у больных РЭ с ММ, диагностированной в период от 30 до 40 лет ( $37,5 \pm 16,8$  нмоль андростендиона/мг белка в час), и наиболее низкий – при выявлении ММ после 40 лет ( $17,7 \pm 18,5$  нмоль андростендиона/мг белка в час  $p=0,044$ ). В группе больных РЭ с ММ активность фермента в опухоли эндометрия была связана отрицательной корреляционной связью с возрастом ( $r=-0,46$ ,  $p=0,005$ ), хотя, по данным литературы, уровень активности ароматазы в новообразованиях у женщин менопаузального возраста без учета факта наличия ММ несколько выше, чем репродуктивного [2]. Полученные данные представляют интерес в значительной степени с точки зрения реальности ММ как фактора локального синтеза эстрогенов и перспективности применения ингибиторов ароматазы в целях гормонотерапии больных РЭ в репродуктивном и перименопаузальном периодах.

Вне зависимости от активности ароматазы в эндометрии активность фермента в миоэстрогенной и миоматозных узлах у пациенток всех клинических групп была высокой и статистически значимо не различалась.

В последние годы появляется все больше исследований, посвященных пролактину, как при РЭ, так и при ММ. Исследуя особенности содержания пролактина при ММ, Е.М. Вихляева и соавт. (1997), Г.А. Паллади (1986) установили, что у больных моложе 40 лет содержание пролактина в плазме находится в пределах доверительного интервала нормы здоровых женщин, а у больных старше 40 лет – в значительной мере превышает ее. Установлено, что клетки ММ также секретируют пролактин. Однако роль этого гормона в патогенезе ММ и его влияние на рост опухоли еще уточняются. По данным ряда авторов, пролактин, наряду с прогестероном, может быть одним из факторов роста миоматозных узлов. Данные в отношении гиперпролактинемии и РЭ весьма противоречивы. В литературе можно найти лишь единичные публикации, описывающие РЭ у женщин с гиперпролактинемией, которые принимали бромкриптин для снижения уровня пролактина [12, 13]. В то же время, по данным отечественных авторов, гиперпролактинемия не отмечена у большинства пациенток с диагностированным РЭ. Хотя некоторые исследователи утверждают, что пролактин является биомаркером для РЭ с чувствительностью и специфичностью, приближающимися к 100% [14].

В нашем исследовании уровень пролактина сыворотки крови у больных РЭ с ММ и без ММ соответствовал  $26,57 \pm 8,61$  и  $20,07 \pm 4,18$  ( $p > 0,05$ ), однако в обеих подгруппах больных РЭ (с ММ и без ММ) были получены статистически значимые различия по содержанию пролактина в локальном и системном кровотоке ( $p < 0,05$ ). Причем, по аналогии с уровнем эстрогенов, уровень пролактина был наиболее высоким у больных РЭ с ММ в локальном кровотоке ( $71,19 \pm 13,49$ ).

Таким образом, анализ клинических, гормональных и биохимических особенностей выявил, что у больных РЭ с ММ выше частота выявления и степень выраженности экстрагенитальной патологии, чем без миомы. Наличие ММ у больных РЭ сопровождается повышением уровня эстрогена сыворотки периферической крови и гиперэстрогенией и гиперпролактинемией в локальном маточном кровотоке. У пациенток с гиперпластическими

процессами и РЭ в сочетании с ММ доминирует ароматаза-зависимый путь синтеза эстрогенов. Наиболее высокий уровень активности фермента в малигнизированном эндометрии отмечен у больных РЭ и ММ репродуктивного возрастного периода. Ткань миометрия и миоматозных узлов обладает высоким потенциалом к синтезу эстрогенов из андрогенов вне зависимости от морфологического состояния эндометрия. В связи с выявленными особенностями гормонемии у больных с длительным анамнезом ММ и выраженными эндокринно-обменными нарушениями, возможно, существует не меньшая вероятность развития событий в эндометрии по второму (генотоксическому) патогенетическому пути по сравнению с больными с непродолжительным анамнезом миомы матки, больными без миомы и с невыраженными эндокринно-обменными нарушениями.

Учитывая выявленные особенности, можно предположить, что по своим клинко-гормональным и биохимическим характеристикам РЭ с ММ существенно отличается от РЭ без ММ и гиперплазии эндометрия, сочетающейся с ММ, что и диктует необходимость проведения дальнейших исследований клинко-морфобиохимических особенностей этих заболеваний. Высокий уровень гормонемии в локальном маточном кровотоке, а также высокая активность ароматазы в опухоли эндометрия, миометрии и ткани миоматозных узлов у больных РЭ в сочетании с ММ позволяет предположить их значимость в качестве источников локальной гиперэстрогемии и гиперпролактинемии. Вероятно, ММ при наличии клинических проявлений обменно-эндокринного синдрома, может выступать в качестве фактора риска ГП и РЭ.

## Литература

1. Артымук Н.В., Магарилл Ю.А. Ожирение и онкологические заболевания женских половых органов // Медицина в Кузбассе : матер. научно-практич. 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. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 768 с.
5. Гаврилов А.С., Мерекина Л.И., Семенов С.В. Сочетание миомы матки и рака эндометрия в онкогинекологической практике // Сиб. мед. журнал [Томск]. – 2002. – № 4. – С. 34–35.
6. Мезинова Н.Н., Патрушева А.С. Факторы риска развития рака эндометрия при миоме матки // Вопр. онкол. – 1985. – Т. 31, № 6. – С. 60–63.
7. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 136 с.
8. Савитский Г.А. Локальная гиперэстрогемия матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопр. онкол. – 1991. – Т. 91, № 2. – С. 179–184.
9. Сидорова И.С. Миома матки. – М. : Медицинское информационное агентство, 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, No. 6. – P. 18311–18314.
11. Koshiyama M., Morita Y., Fujii H. et al. Gynecologic malignancies accompanied by benign hormonedependent diseases // Menopause. – 2001. – Vol. 8. – P. 149–150.
12. Barnes A.E., Crissman J.D., Azoury R.S. et al. Association of a prolactin-secreting pituitary microadenoma and endometrial carcinoma // Obstet. Gynecol. – 1981. – Vol. 58. – P. 391–394.
13. Dexeus S., Barri P.N. Hyperprolactinemia: an inductor of neoplastic changes in endometrium? A report of two cases // Gynecol. Endocrinol. – 1998. – Vol. 12. – P. 273–275.
14. Yurkovetsky Z., Ta'asan S., Skates S. et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107, No. 1. – P. 58–65.
15. Potischman N., Hoover R.T. Case-control study of endogenous steroid hormones metrial cancer // JNCI. – 1996. – No. 28. – P. 1127–1135.

Поступила 10.09.2010