

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 2

**Прогнозирование рака тела матки
у женщин с гиперпластическими
процессами эндометрия
в пременопаузальном возрасте**

Данная интернет-версия статьи была размещена с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +74956495495; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

This article has been downloaded from www.gyn.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 IRBIS Publishing House. All right reserved.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Унанян А.Л.¹, Сидорова И.С.¹, Коган Е.А.², Бабурин Д.В.¹

¹ ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Резюме: выделены факторы риска, определена их значимость в развитии онкотрансформации эндометрия на основании математического анализа клиничко-анамнестических данных и молекулярно-биологических показателей. На основании комплекса иммуногистохимических исследований изучены структурно-функциональные и молекулярные механизмы гиперпластических процессов у женщин в пременопаузе. Выявлены особенности экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 в стромальном и эпителиальном компонентах в зависимости от морфологического варианта патологического процесса эндометрия. В результате сопоставительного анализа клиничко-морфологических и молекулярно-биологических исследований предложен новый подход к изучению гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального возраста, позволяющий сформировать группу повышенного риска развития онкопатологии эндометрия и осуществить патогенетически обоснованный дифференцированный подход к терапии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пременопауза, онкотрансформация эндометрия, рак эндометрия, PTEN, Claudin 3, Ki-67, бинарная логистическая регрессия, риск развития рака эндометрия, таргетная терапия.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Частота ГПЭ колеблется в широких пределах (5-55%), при этом наибольшее распространение отмечено у женщин пременопаузального возраста [1,2,12].

Актуальность проблемы ГПЭ у больных пременопаузального возраста не теряет своего значения, прежде всего, с позиций профилактики рака эндометрия. В настоящее время это особенно важно с учетом неуклонного роста заболеваемости раком тела матки [2,11,15].

Однако до настоящего времени вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остается открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, но нет четких критериев в оценке степени атипических изменений и прогнозирования рака эндометрия.

Современный уровень развития молекулярной медицины позволил осуществить значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных в патологических процессах эндометрия и в онкогенезе.

Понимание ключевых молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез ГПЭ, способствует формированию критериев для создания эффективной модели прогнозирования онкопатологии эндометрия, а также выявлению мишеней для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки с целью профилактики рецидивирования и онкотрансформации.

Очевидно, что внедрение в клиническую практику обследования пациенток с ГПЭ иммуногистохимических методов исследования биоптатов позволит существенно повысить точность диагностики, эффективность прогнозирования онкопатологии и адекватность метода лечения.

Взгляды на лечение ГПЭ довольно разноречивы. Аспект проблемы состоит в выборе оптимального метода терапии. Предлагаемые варианты лечения гиперплазии эндометрия весьма разнообразны, начиная с выскабливания слизистой полости матки с последующим динамическим наблюдением и заканчивая пангистерэктомией.

Перспективным направлением в решении указанных проблем является объективное формирование групп онкологического риска.

Изучение индивидуального прогнозирования течения заболевания у пациенток с ГПЭ на современном этапе приобретает все большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза рационального и дифференцированного плана лечения, а также проведения диспансерного наблюдения.

В связи с вышеизложенным провели исследование, целью которого явилась разработка патогенетически обоснованного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска у больных с патологическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте для выработки тактики ведения пациенток. В исследование было включено 147 больных пременопаузального возраста (с 45 лет до менопаузы), направленных в гинекологический стационар. Средний возраст больных составил $48,8 \pm 4,1$ лет. Критерием включения в исследование явился пременопаузальный возраст, морфологически верифицированные случаи патологических процессов эндометрия: простая гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия без атипии; комплексная гиперплазия эндометрия с атипией и рак эндометрия. Критерий исключения – тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый сахарный диабет, почечно-печеночная недостаточность, острый тромбоз и злокачественные процессы (кроме рака эндометрия).

Основными показаниями для госпитализации больных явились: ГПЭ по данным УЗИ – 97 (66,0%), мено- и метроррагии – 40 (27,2), миома и/или аденомиоз – 35 (23,8%).

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от морфологического заключения. 1-ю группу составили 23 женщины без морфологических признаков патологии эндометрия (перенесшие гистерэктомию по поводу миомы матки или подвергшиеся гистероскопии и РДВ в связи с подозрением на патологический процесс эндометрия). 2-я группа – 37 пациенток с простой гиперплазией эндометрия без атипии. 3-я группа – 32 женщины с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии. 4-я группа – 34 больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией. 5-я группа – 21 пациентка с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

При поступлении больных в гинекологическое отделение изучались данные анамнеза с регистрацией всех сведений в разработанную индивидуальную карту обследования. В работе использовались общеклинические методы обследования больных.

Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции, проводили на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М.

Сеченова (зав. кафедрой – д.м.н., проф. В.С. Пауков). Морфологические и иммуногистохимические методы изучения биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством д.м.н., проф. Е.А. Коган.

С целью выявления клиничко-анамнестических особенностей у обследованных больных в зависимости от вида патологического процесса эндометрия провели тщательный анализ полученных клинических показателей в сравниваемых группах пациенток. Для всех клиничко-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия, который представляет собой показатель отношения частоты рака эндометрия среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию факторов риска, и показывает силу связи между воздействием и заболеванием. На основании показателей ОР выделены основные факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые были выбраны согласно следующим критериям: высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p < 0,05$).

Анализ наследственной отягощенности пациенток выявил значительное повышение предрасположенности к опухолевым процессам у больных с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией 14 (41,2%) и раком эндометрия 15 (71,4%) по сравнению с пациентками 1 группы – 2 (8,7%), ($p < 0,05$). Заслуживает внимания тот факт, что в 5-й группе больных у родственников по материнской линии преобладали именно злокачественные опухоли репродуктивной системы: рак эндометрия 4 (19,0%); рак яичников 2 (9,5%), в то время как у родственниц женщин 1-й группы рак эндометрия и рак яичников не встречались. Наиболее высокий показатель ОР оказался у больных 4-й (ОР-7,35) и 5-й (ОР-26,3) групп, а наиболее низкий – в 1-й группе (ОР-2,03) ($p < 0,05$). Согласно мнению многих исследователей [11,15], опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречаются у четверти пациенток с патологией эндометрия.

Показатели ОР инфекционных заболеваний, перенесенных пациентками в детстве, не позволили выявить клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия ($p > 0,05$).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология – это гипертоническая болезнь – 30 (20,4%), частота которой возрастает от 1-й группы – 1 (4,3%) к 5-й группе – 8 (38,1%). Аналогичная тенденция к увеличению частоты отмечена при сахарном диабете (1-го и 2-го типа) – 17 (11,6%): в 1-й группе – 0 (0%); во 2-й – 3 (8,1%); в 3-й – 3 (9,4%), в 4-й – 6 (17,6%), а в 5-й группе – 5 (23,8%) ($p < 0,05$). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни относительного риска имели место при гипертонической болезни (ОР-13,5) и сахарном диабете (ОР-6,88), что обусло-

вило их выбор в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

При исследовании частоты ожирения отмечена стойкая тенденция к ее увеличению от 1–4-й (17,4%) к 5-й группе – 18 (85,7%), показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 5-й группы и составил 9,59 ($p < 0,05$).

Закономерное снижение уровня обменных процессов в пременопаузальном возрасте происходит на фоне неизменяющегося пищевого поведения, что приводит к увеличению индекса массы тела к возможному появлению признаков пременопаузального метаболического синдрома. Согласно данным ряда авторов, при незначительном ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме – увеличивается примерно в 10 раз [3,4,5].

Следует отметить, что триада «сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение» как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия отмечен многими исследователями [4,10,12].

Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующих, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в пременопаузе.

Пременопаузальный возраст характеризуется постепенным физиологическим снижением фертильности вследствие угасания циклического функционирования гонад. Низкий уровень прогестерона, обусловленный ановуляцией, а также относительная гиперэстрогения являются физиологической особенностью перименопаузального периода, в связи с чем женщины данного возрастного периода находятся в группе риска по возникновению и прогрессированию гормон-чувствительных заболеваний матки и в первую очередь ГПЭ. Согласно мнению И.Б. Антоновой (1999), пременопаузальный период требует «прецизионного диагностического сопровождения» в связи с возможностью нарушения естественных механизмов возрастной перестройки нейро-эндокринной системы женщины, что может привести к возникновению рака эндометрия [3].

Возраст наступления менархе у обследованных пациенток в группах статистически значимых отличий не имел, что подтвердилось незначимым показателем ОР ($p > 0,05$).

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки 13 (38,2%) и 14 (66,7%) соответственно. Количество аборт в группах статистически не различалось ($p > 0,05$). Расчет ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в развитии рака эндометрия: в 5-й группе – 21, а в 1-й группе – 1,64 ($p > 0,05$), что подтверждается данными, полученными другими исследователями, о связи

между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия [2].

Анализ клинической картины выявил, что в большинстве наблюдений имело место сочетание двух и более клинических симптомов. Исходя из полученных данных, жалобы больных на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности отмечали у 7 (33,3%) пациенток 5-й группы и 6 (26,1%) больных 1-й группы. Психоэмоциональные нарушения проявлялись у 9 (42,9%) пациенток 5-й группы и у 9 (39,1%) женщин 1-й группы. Мено-, метроррагия отмечена у 9 (42,9%) женщин 5-й группы, у 14 (41,2%) больных 4-й группы, у 13 (40,6%) – 3-й группы, у 13 (35,1%) – 2-й группы и у 7 (30,4%) женщин 1-й группы ($p > 0,05$). Однако не удалось выявить строго специфической клинической картины, характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия. Показатели ОР развития рака эндометрия также не позволили выявить клинические значимые факторы риска среди клинической симптоматики. Причем мы не выявили патогномоничных клинических проявлений ГПЭ и не обнаружили связи между морфотипом заболевания и выраженностью его клинических проявлений.

Однотипность симптомов при различной гинекологической патологии позволяет утверждать, что клинические данные, полученные при физикальном обследовании больных с ГПЭ, являются малоспецифичными в отношении гиперплазии эндометрия, поэтому ведущими в установлении предварительного клинического диагноза служат результаты трансвагинального УЗИ, который обладает значительной информативностью в определении состояния эндометрия, достигающей 92–96%.

УЗИ с ЦДК при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях ($V_{max} = 0,35 \pm 0,07$ м/с, $V_{min} = 0,17 \pm 0,1$ м/с). Индекс резистентности (IR med) также статистически отличался только при раке эндометрия ($0,3 \pm 0,04$) по сравнению с аналогичным показателем у больных 1-й группы ($0,57 \pm 0,44$). При оценке интенсивности кровотока статистически значимым оказался выраженный кровоток у пациенток с раком эндометрия – у 16 (47,1%) больных, что подтвердилось высоким показателем ОР – 440 по сравнению с ОР 1-й группы – 1,94 ($p < 0,05$). По данным В.М. Пашкова (2004), УЗИ с ЦДК в сложной клинической ситуации позволяет заподозрить рак эндометрия благодаря обнаружению зон неоваскуляризации в проекции срединного М-эхо, а также уменьшение сосудистого сопротивления в базальных артериях менее 0,4 [12].

Рецидивирование гиперпластического процесса в анамнезе наиболее часто отмечалось у больных 5-й группы – 9 (42,9%) по сравнению с данным показателем у женщин 1-й группы 1 (2,7%) ($p < 0,05$). Способность к рецидивированию, вероятно, свидетельствует о высоком потенциале пролиферативного роста патологического эндометрия. Показатель ОР (рецидивирование) в 5-й группе – 16,5, а в 1-й группе – 0,61

($p < 0,05$), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия. О рецидивировании гиперпластического процесса эндометрия в пременопаузальном возрасте после гормональной терапии и дальнейшей онкотрансформации свидетельствуют работы многих авторов [6,15,21].

В пременопаузальном возрасте помимо развития гормонального дисбаланса пациентки приобретают груз другой гинекологической и соматической патологии, характер течения которой, в свою очередь, индуцирует возникновение и прогрессирование ГПЭ.

При обследовании пациенток в стационаре была обнаружена следующая сопутствующая гинекологическая патология. Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюдались в группах с атипической гиперплазией 17 (50%) и раком тела матки 14 (66,7%), что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующимся через механизмы межклеточных взаимодействий посредством влияния факторов роста. Кисты и/или кистомы яичников также преобладали у пациенток 5 группы – 3 (14,3%). Признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) наблюдались чаще у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (11,9% и 18,2% соответственно) по сравнению с больными 1-й 0 (0%) и 2-й 3 (8,1%) групп. СПКЯ в качестве фактора риска развития ГПЭ и рака тела матки признаны многими учеными [1,10,21]. Доброкачественная патология шейки матки встречалась одинаково часто у пациенток всех групп. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез встречалась несколько чаще при раке тела матки (31,8%), однако различия оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$). Выявление показателей ОР среди сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердило правомочность выбора сопутствующих миомы/или аденомиоза (ОР–2,18), СПКЯ (ОР–6,88), кист/кистом яичников (ОР–7,67) в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия. Согласно мнению ряда авторов, ГПЭ, миома матки, аденомиоз являются взаимопотенцирующими заболеваниями, наличие одного из которых служит мощным фактором риска развития другого [1,5].

После определения основных клинико-anamnestических факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от факторов риска (показатель ОР по группам), что подтвердило правомочность использования вышеперечисленных клинико-anamnestических показателей в качестве статистически значимых факторов риска развития онкопатологии эндометрия. Однако наличие только клинико-anamnestических факторов не позволяет осуществить эффективное прогнозирование рака, что обуславливает поиск дополнительных патогенетических критериев. В связи с этим мы провели исследование по выявлению молекулярно-биологических

факторов риска развития рака эндометрия путем детального анализа выявленных иммуногистохимических показателей с вышеуказанными клиническими факторами риска.

Основной ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остается гистологическое исследование. В то же время морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия во многом субъективны.

В связи с этим были проведены исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия, которые осуществлялись путем иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при простой гиперплазии эндометрия без атипии, комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, высокодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии.

В основе механизма межклеточных связей в эндометрии лежат кадгерин-катениновая система клеток и их плотные контакты, которые обеспечиваются за счет экспрессии клаудинов. Клаудины представляют собой семейство белков, являющихся наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками эпителия.

Уровень экспрессии маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3 в мембранном эпителии у больных 1-й группы составил $4 \pm 1,7$, а в цитоплазматическом эпителии – $0,7 \pm 0,1$. Во 2-й группе показатель экспрессии Claudin 3 составил $3,8 \pm 1,8$ и $0,7 \pm 0,1$ соответственно в мембранном и цитоплазматическом эпителии. Уровень Claudin 3 в 3-й группе – $3,4 \pm 1,7$ в мембранном и $0,8 \pm 0,1$ в цитоплазматическом эпителии. В 4-й группе экспрессия Claudin 3 составила $2,5 \pm 1,5$ в мембранном и $1,5 \pm 0,3$ в цитоплазматическом эпителии. Наименьший показатель экспрессии Claudin 3 ($0,7 \pm 0,1$) оказался в мембранном эпителии у больных 5-й группы, а наибольший его уровень ($3,5 \pm 0,8$) имел место в цитоплазматическом эпителии пациенток той же группы ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin 3 снижается в эпителии мембран клеток и отмечается повышение его цитоплазматического уровня в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия. Согласно мнению Susanne Angelow (2008), изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе [23].

На сегодняшний день фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10),

имеющая, как следует из названия, выраженную структурную гомологию с цитоскелетным белком тензином, считается общепризнанным опухоль-супрессорным белком, регулирующим процессы клеточного деления и апоптоза [6,8,9].

Выявлена выраженная экспрессия PTEN как в строме, так и в паренхиме практически у всех больных первой (100%) и второй ($97\% \pm 3,9$ и $98\% \pm 3,5$) групп. Уровень экспрессии PTEN у больных 3-й группы составил $77\% \pm 3,4$ в строме и $78\% \pm 4,9$ в паренхиме эндометрия. В 4-й группе показатель PTEN в строме составил $45\% \pm 3,5$, а в паренхиме – $46\% \pm 3,1$. Наименьшие уровни экспрессии PTEN отмечены у больных 5-й группы: $10\% \pm 1,3$ и $7\% \pm 1,2$ соответственно в строме и паренхиме ($p < 0,05$).

Итак, уровень экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Мутации и делеции кодирующего PTEN-гена, приводящие к снижению его экспрессии и активности, обнаруживаются во многих опухолях человека, в том числе новообразованиях женской репродуктивной системы, в связи с чем в настоящее время многие исследователи рассматривают опухоль-супрессорный белок PTEN в качестве одного из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [19].

В экспериментах D.M. Dinulescu, T.A. Ince, B.J. Quade et al. (2005), проведенных с использованием современных методов направленного мутагенеза на «генетически сконструированных» экспериментальных животных, была подтверждена значимость гена PTEN для процессов ранней опухолевой трансформации эндометриальных клеток [18].

Согласно мнению Н. Сактак (2009), фосфатаза PTEN и/или кодирующий данный фермент ген являются чрезвычайно перспективными и многообещающими молекулярными мишенями в таргетной терапии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов (ГПЭ, генитальный эндометриоз) и профилактики рака эндометрия [16]. В исследованиях Chen M.L. (2006) при использовании на животной модели рака эндометрия (мыши, гетерозиготные по гену PTEN) специфических ингибиторов активированной (фосфорилированной) формы Akt-киназы, повышающих активность PTEN, удавалось достичь выраженного противоопухолевого эффекта [17].

Основным звеном патогенеза опухолей является повышение пролиферативной активности клеток, и, соответственно, универсальным маркером пролиферации при иммуногистохимических исследованиях является белок Ki-67, поскольку он выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G0 [6,7].

Продукт реакции Ki67 обнаружен в ядрах стромальных, железистых и эпителиальных клеток эндометрия, фибробластов и макрофагов. В 1-й группе уровень

экспрессии Ki-67 в эндометрии (пролиферативная фаза) составил $52\% \pm 3,4$ в паренхиме и $42\% \pm 5,7$ в строме, во 2-й группе показатель экспрессии составил $28\% \pm 2,1$ в паренхиме и $20\% \pm 2,9$ в строме, в 3-й группе – $38\% \pm 2,4$ в паренхиме и $22\% \pm 2,8$ в строме, в 4-й группе $55\% \pm 4,4$ и $45\% \pm 5,4$ соответственно в строме и в паренхиме. Максимальное накопление продукта реакции имело место при высокодифференцированной аденокарциноме эндометрия (5-я группа) $88\% \pm 5,2$ в паренхиме и $47\% \pm 3,7$ в строме эндометрия. Результаты оценки показателя экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при раке эндометрия ($p < 0,05$).

Итак, показатель Ki67 возрастает как в строме, так и в паренхиме в ряду: простая гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия с атипией, рак эндометрия.

Заслуживают внимания данные, полученные Sivridis E. (2004), о том, что в эндометрии здоровых женщин, находящихся в постменопаузе, отмечено высокое содержание Ki-67, что указывает на достаточно высокий патологический пролиферативный потенциал, то есть фенотипически «покоящийся» эндометрий – атрофичный при рутинном морфологическом исследовании – на молекулярном уровне таковым не является и при определенных условиях может реализовать способность к пролиферации [22].

Результаты иммуногистохимических исследований с оценкой уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при нормальном эндометрии, гиперпластических процессах и раке эндометрия свидетельствуют об определенных молекулярно-биологических закономерностях в патогенезе патологических процессов эндометрия, что позволяет их использовать в качестве ранних прогностических патогенетических критериев атипии и рака эндометрия, что подтвердилось высокими показателями ОР (больше 1) и доверительного интервала – 95% ($p < 0,05$).

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия были проанализированы суммарные клинико-молекулярные показатели.

После определения основных клинико-anamnestических и молекулярных факторов проведен корреляционный анализ Спирмена и определена степень зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от клинико-anamnestических и молекулярных факторов риска (показатель ОР по группам). В целом, отсутствие сильной корреляции между признаками и наличие разных комбинаций клинических и молекулярно-биологических данных позволило использовать вышеперечисленные показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

Были рассчитаны коэффициенты клинических и молекулярных показателей для создания окончательной прогностической формулы.

В результате проведенного многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии нами были получены коэффициенты для достоверной математической модели, позволяющей прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

С помощью метода бинарной логистической регрессии определена вероятность развития онкопатологии пациентки на основании клинико-anamnestических и молекулярно-биологических данных по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где

e – основание натурального логарифма 2,718;

$z = -7,45 + 2,4 \times X_0 + 3,02 \times X_1 + 2,23 \times X_2 + 4,51 \times X_3 + 2,11 \times X_4 + 2,34 \times X_5 + 2,49 \times X_6 + 3,78 \times X_7 + 1,43 \times X_8 + 1,19 \times X_9 + 10,4 \times X_{10} + 1,14 \times X_{11} + 0,12 \times X_{12} + 0,09 \times X_{13}$;

X : X_0 – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией); X_1 – наследственная отягощенность больных онкологическими заболеваниями; X_2 – сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз); X_3 – рецидивирование ГПЭ; X_4 – сахарный диабет; X_5 – кисты и кистомы яичников; X_6 – ожирение; X_7 – СПКЯ; X_8 – бесплодие (первичное и вторичное); X_9 – гипертоническая болезнь; X_{10} – УЗИ с ЦДК (ИР) – низко резистентный и выраженный кровоток; X_{11} – Claudin 3 (мембранный эпителий); X_{12} – PTEN (суммарно паренхима и строма); X_{13} Ki-67 (суммарно паренхима и строма).

В данной формуле учитывались также данные мета-анализа о частоте злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузальном возрасте: $2,4 \times X_0$ – морфотип (1 – простая гиперплазия без атипии, 2 – комплексная гиперплазия без атипии, 3 – комплексная гиперплазия с атипией).

Нами разработана компьютерная программа на основе Excel, показатели в которую вводятся в соответствии с обнаруженными факторами риска (0 при отсутствии фактора, 1 – при его наличии). В итоге мы получили возможность определения риска развития рака эндометрия для конкретной пациентки (низкий, умеренный, высокий). Низкая вероятность развития рака – $p = 0,0-0,29$, умеренная вероятность развития рака – $p = 0,3-0,59$, высокая вероятность развития рака – $p = 0,6-1,0$. Чувствительность у больных 5-й группы составила 100%.

Полученные результаты клинико-anamnestических, диагностических и молекулярных исследований в исследуемых группах больных позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия и соответственно рассчитать степень риска развития рака.

Предложенная модель прогнозирования степени риска развития рака эндометрия позволяет проявлять дифференцированный подход к противорецидивной терапии ГПЭ: определение высокой степени риска разви-

тия рака эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в пременопаузальном возрасте является абсолютным показанием к гистерэктомии, а при низкой и умеренной степени риска необходимо проведение консервативной терапии. Следует отметить, что выявленные молекулярно-биологические особенности патогенеза ГПЭ являются мишенью для фармакологической коррекции патологических процессов эндометрия и разработки таргетных медикаментозных средств.

На сегодняшний день, учитывая выявленные особенности механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, в противорецидивной терапии ГПЭ и в профилактике рака эндометрия наиболее патогенетически обоснованным является воздействие на молекулярные звенья патогенеза. Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции таргетной патогенетической профилактики в гинекологии, которая осуществляет переход на принципиально новый уровень молекулярно-нацеленного действия, точечным, прицельным образом воздействуя на ключевые звенья патогенетической цепи и обеспечивая торможение роста и развития патологических процессов эндометрия.

Заключение

Полученные результаты клинико-anamnestических, диагностических и молекулярных исследований в приведенных группах больных позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия и соответственно рассчитать степень риска развития рака.

Предложенная модель прогнозирования степени риска развития рака эндометрия позволяет проявлять дифференцированный подход к противорецидивной терапии ГПЭ: определение высокой степени риска развития рака эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в пременопаузальном возрасте является абсолютным показанием к гистерэктомии, а при низкой и умеренной степени риска необходимо проведение консервативной терапии. Следует отметить, что выявленные молекулярно-биологические особенности патогенеза ГПЭ являются мишенью для фармакологической коррекции патологических процессов эндометрия и разработки таргетных медикаментозных средств.

На сегодняшний день, учитывая выявленные особенности механизмов развития ГПЭ в пременопаузальном возрасте, в противорецидивной терапии ГПЭ и в профилактике рака эндометрия наиболее патогенетически обоснованным является воздействие на молекулярные звенья патогенеза. Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции таргетной патогенетической профилактики в гинекологии, которая осуществляет переход на принципиально новый уровень молекулярно-нацеленного действия, точечным, прицельным образом воздействующая на ключевые звенья патогенетической цепи, обеспечивающего торможение роста и развития патологических процессов эндометрия.

Литература:

- Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В. и др. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия. Проблемы репродукции. 2007; 1: 21-25.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007; 216 с.
- Антонова И.Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 1999; 20 с.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант. 2002; 542 с.
- Гуриев Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Дисс. докт. мед. наук. М. 2005; 294 с.
- Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия. Архив патологии. 2010; 4: 7-2.
- Карселадзе А.И. Современные тенденции и перспективы развития гинекологической онкоморфологии. Акушерство и гинекология. Прилож. 2006.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп. 2005; 348 с.
- Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Мужнейк Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Монография. М.: Медпрактика-М. 2011; 468 с.
- Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. и др. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин. Вопросы онкологии. 2003; Т. 49 (4): 496-501.
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичной гиперплазии эндометрия. Практическая онкология. 2004; Т. 5 (1): 52-59.
- Пашков В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки. Автореферат дис. докт. мед. наук. М. 2004. 48с.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. (4): 38-42.
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Особенности процессов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в клинико-морфологических вариантах миомы матки у больных молодого возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 4.
- Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Дисс. докт. мед. наук. М. 2003; 268 с.
- Çakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis. *Frontiers in Bioscience*. E1. 2009; 429-443.
- Chen M.L., Xu P.Z., Peng X.D. et al. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten+/- mice. *Genes Dev*. 2006; 20: 1569-1574.
- Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J. et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat. Med*. 2005; 11: 63-70.
- Grunwald V., DeGraffenried L., Russel D. et al. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2002; 62: 6141-6145.
- Rubatt J.M., Slomovitz B.M., Burke T.W. et al. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecologic Oncology*. 2005; 99 (2): 472-476.
- Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W. et al. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res*. 2005; 322: 53-61.
- Sivridis E., Giatromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma. *J. Clin. Pathol*. 2004, Aug; 57(8): 840-4.
- Susanne Angelow, Robert Ahlstorm, Alan S.L.Yu. Biology of claudins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2008; 295: P. 867-874.

PREDICTION ENDOMETRIAL CANCER IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN PREMENOPAUSAL

Unanyan A.L.¹, Sidorova I.S.¹, Kogan E.A.², Baburin D.V.¹

¹ GOU VPO First MSMU named after I.M. Sechenov

² Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov

Abstract: we have identified risk factors and determined their significance and relative risk in endometrial oncotransformation based on mathematical analysis of clinical and anamnestic data and molecular-biological indicators. The structural, functional and molecular mechanisms of hyperplastic processes of endometrium in premenopausal women were investigated based on a complex immunohistochemical studies. Our study revealed the features of the expression of tumor suppressor gene PTEN and the marker of tight junctions Claudin 3 and the proliferation marker Ki-67 in epithelial and stromal components based on morphological variant of the pathological process of the endometrium. We have performed a comparative analysis of clinical, morphological and molecular biological studies and as a result suggested a new approach to the study of endometrial hyperplastic processes in premenopausal women, that helps to detect women with increased risk of endometrial oncopathology and gives opportunity to perform pathogenetically based approach to therapy.

Key words: endometrial hyperplasia, premenopausal, oncotransformation of endometrium, cancer of the endometrium, PTEN, claudin 3, Ki-67, binary logistic regression, the risk of developing endometrial cancer, target therapy.