
ЛЕКЦИИ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Н.В. Артымук¹, Л.Ф. Гуляева², Е.В. Иленко¹, Ю.А. Магарилл¹,
Е.Л. Хоботкова¹

*Кемеровская государственная медицинская академия¹,
НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск²*

Проблема патогенеза гиперпластических процессов и рака эндометрия в течение многих лет ассоциируется с развитием «эстрогенной теории» [2]. В настоящее время роль эстрогенов в стимуляции клеточной пролиферации и канцерогенезе доказана. Значение эстрогенов в канцерогенезе обусловлено, с одной стороны, их рецептор-опосредованной гормональной активностью, приводящей к накоплению генетических повреждений, с другой – цитохром Р450-опосредованной метаболической активацией, оказывающей определенный генотоксический эффект метаболитов вследствие увеличения доли мутаций [6, 8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что мутантные варианты генов цитохромов Р450 могут оказывать влияние на частоту возникновения различных форм гормонально зависимого рака, что обусловлено участием продуктов этих генов в метаболизме эстрогенов [4]. Установление взаимосвязи между определенным генотипом и формой заболевания позволит приблизиться к пониманию механизмов гормонально зависимого канцерогенеза, установлению групп риска и созданию системы прогнозирования и профилактики рака эндометрия. Доказано, что около 5 % больных с предраковыми заболеваниями по своим морфофункциональным характеристикам близки к больным раком тела матки и, соответственно, составляют группу повышенного онкологического риска [3]. Общепризнанно, что в эту группу входят больные с нейроэндокринными нарушениями (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) [1]. Однако в современной литературе мало данных об особенностях течения рака эндометрия у этой ка-

тегории больных, отсутствуют сведения о распространенности аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов у этих пациентов.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические особенности ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с нейроэндокринными нарушениями и раком эндометрия. В исследование включено 285 женщин. I (основную) группу составили 78 пациенток с раком эндометрия, страдающих нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома; во II группу (сравнения) вошли 37 женщин с раком эндометрия без нейроэндокринных нарушений; в III группу – 170 женщин без рака эндометрия и нейроэндокринных расстройств. Средний возраст пациенток I группы составил $56,2 \pm 10,0$ лет, II группы – $52,2 \pm 10,0$ лет, III группы – $49,8 \pm 6,9$ года ($p=0,072$; $p=0,051$). Индекс массы тела в I группе был $37,4 \pm 4,3$ кг/м², во II группе – $26,1 \pm 3,4$ кг/м², в III группе – $21,0 \pm 2,5$ кг/м² ($p<0,001$). В структуре соматических заболеваний в I группе преобладали артериальная гипертензия – 76,0 %, сахарный диабет – 19,2 %, ишемическая болезнь сердца – 40,0 %; во II группе данные заболевания встречались соответственно у 46,2, 9,4 и 21,8 % ($p=0,002$; $p=0,05$; $p=0,001$). Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия выявлена у 24,5 % женщин I группы и у 23,4 % пациенток II группы ($p=0,346$); умереннодифференцированная – у 67,5 % и 60,3 % соответственно ($p=0,648$); низкодифференцированная – у 5,1 % и 13,5 % ($p=0,031$).

Проводилось общеклиническое, антропометрическое обследование, генотипирование методом

ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома с использованием подобранных праймеров и соответствующих ферментов рестрикции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Eriб и определением отношения шансов (OR). Значения OR более единицы указывали на возможность признака являться фактором риска.

Частота мутаций SULT1A у пациенток I группы составляла 64,7%, что значительно превышало частоту мутаций генов других ферментов: CYP 1A1 – 25,0%,

CYP 1A2 – 33,0%, CYP 19 – 29,0% ($p < 0,001$). Значения OR более единицы наблюдались у цитохромов SULT1A – 3,0 и CYP1A1 – 1,4 (рис. 1). Частота мутаций SULT1A у пациенток II группы составляла 83,0%, что встречалось также достоверно чаще мутаций других генов: CYP 1A1 – 16,5%, CYP 1A2 – 50,0%, CYP 19 – 33,3% ($p < 0,001$). Значения OR более единицы наблюдались у фермента CYP 19 – 5,0, что было значительно выше, чем в основной группе ($p < 0,001$) и SULT1A – 1,6, что, напротив, было ниже, чем в I группе ($p < 0,001$). У здоровых женщин частота мутаций CYP 19 встречалась достоверно реже, чем у пациенток I группы, – 8% ($p < 0,001$).

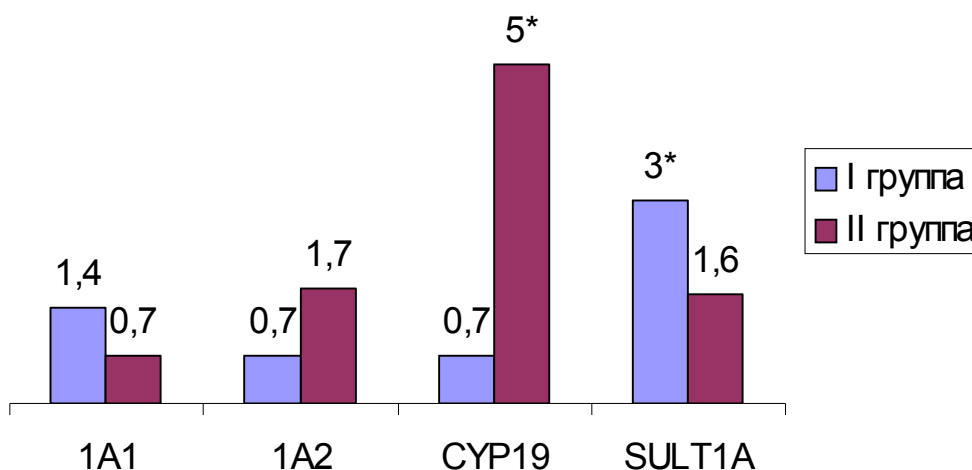


Рис. 1. Отношение шансов для ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия. Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами ($p < 0,05$)

В результате проведенного исследования показано, что для пациенток с раком эндометрия характерно наличие мутаций в генах CYP19 и SULT1A. По данным литературы, пациентки с мутацией в гене ароматазы и сульфотрансферазы имеют изменения в метаболизме эстрогенов, что предполагает гормонально зависимый механизм возникновения опухолей [5, 7]. Ароматаза (CYP19) катализирует превращение андрогенов в эстрогены. Фермент в норме экспрессируется в эстрогенпродуцирующих клетках: клетках гранулезы, желтого тела яичника, жировой ткани, что приводит к увеличению локальной концентрации эстрадиола и усилению клеточной пролифе-

рации. Наличие мутаций в гене ароматазы, вероятно, приводит к изменениям метаболизма эстрогенов. Увеличение активности ароматазы, обусловленное изменениями на уровне транскрипции, трансляции или посттрансляционной модификации, также может способствовать локальной гиперэстрогении и оказывать паракринное действие на ER-позитивные клетки [9].

Из данных литературы известно, что сульфотрансфераза участвует не только в детоксификации эстрогенов и ксенобиотиков, но также в биоактивации потенциальных канцерогенов, таких как ароматические амины и фенолы [5]. Полученные нами результа-

ты исследования свидетельствуют о повышении активности этого фермента у пациенток с гипоталамическим синдромом, что сопровождается повышением содержания активных метаболитов ксенобиотиков, получаемых из окружающей среды, и вовлечении химически индуцированного канцерогенеза в процесс возникновения рака эндометрия. В частности, возможным источником ксенобиотиков у данной категории пациенток при имеющихся нарушениях пищевого поведения и определенных пищевых привычках являе

тся злоупотребление жирной и жареной пищи.

Группа ферментов цитохромов P450 (CYP1A1 и CYP1A2) осуществляет окислительный метаболизм эстрогенов, приводит к их метаболической активации и образованию свободных реакционноспособных радикалов, которые могут вызвать окислительный стресс и повреждение ДНК [4]. У пациенток I группы значимыми являлись мутации гена CYP1A1, катализирующего гидроксилирование эстрадиола по С-2, С-15! и С-6! положениям. У пациенток II группы значимыми являлись мутации гена CYP1A2, катализирующего гидроксилирование эстрадиола по С-2 положению [4]. Увеличение концентрации гидроксилированных эстрогенов (катехолэстрогенов) приводит к повышенному риску раковых опухолей вследствие генотоксического эффекта. Однако данный механизм канцерогенеза для пациенток с раком эндометрия обеих групп менее значим, чем механизм рецептор-опосредованной гормональной активности.

Таким образом, результаты исследования показали, что для пациенток с раком эндометрия характерно увеличение частоты мутаций гена фермента

ароматазы, что является наиболее типичным для пациенток без нейроэндокринных нарушений. У женщин с нейроэндокринными расстройствами более часто наблюдаются мутации в гене сульфотрансферазы. Оба механизма предполагают стимуляцию клеточной пролиферации по механизму рецептор-опосредованного канцерогенеза и, как следствие, приводят к развитию гормонально зависимых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. 489 с.
2. Иванова С.В., Бочкарева Н.В. Ароматазная активность при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 1 (107). С. 24–27.
3. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия // Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 22–26.
4. Badawi A.F., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Role of human cytochrome P450 1A1, 1A2, 1B1, and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes // Chem. Res. Toxicol. 1998. Vol. 11. P. 659–665.
5. Coughtrie M.W., Johnston L.E. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases – molecular mechanisms and clinical significance // Drug Metab. Dispos. 2001. Vol. 29. P. 522–528.
6. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal cancerogenesis // Cancerogenesis. 2000. Vol. 21. P. 427–433.
7. Seth P., Lunetta K.L., Bell D.W. et al. Phenol sulfotransferases: hormonal regulation, polymorphism and age of onset of breast cancer // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 6859–6863.
8. Simpson E.R. Sources of estrogen and their importance // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003. Vol. 86. P. 225–230.
9. Simpson E.R., Davis S.R. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis – some new perspectives // Endocrinology. 2001. Vol. 142. P. 4589–4594.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, В.Л. Огрызкова, Н.А. Бабаева, И.О. Басова,
Т.А. Моцкобили, А.А. Мягкова

Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ и СР РФ, г. Москва

Учитывая структурные особенности строения эндометрия, в проблеме раннего инвазивного рака эндометрия существуют два основных фактора, требующих конкретизации. Первый из них связан с идентификацией начала стромальной инвазии, второй – с четким (с точностью до мм, как это имеет место при раке шейки матки) определением глубины миометриальной инвазии, которая может рассматриваться в рамках раннего инвазивного (микроинвазивного) рака. Изучая возможность распознавания высокодифференцированной аденокарциномы и атипической гиперплазии эндометрия, Kurman и Narris (1982) пришли к выводу, что если имеется факт стромальной инвазии, то процесс соответствует высокодифференцированной аденокарциноме, если инвазия стромы отсутствует, то процесс следует трактовать как атипическую гиперплазию.

Следующий критерий, требующий своей конкретизации, – глубина инвазии в миометрий. История этого вопроса свидетельствует о самых разнообразных подходах в трактовке значимости миометриальной инвазии. При этом рассматривались такие варианты, как инвазия половины миометрия, инвазия 1/3 миометрия, инвазия в 1 см и т.д. Авторы в основном эмпирически подходили к решению этого вопроса, тем более что существующие классификации позволяли варьировать в достаточно широком диапазоне в рамках I стадии заболевания. Вполне понятно, что вероятность лимфогенного метастазирования при любом из этих критериев колебалась достаточно широко – 1,5–24 %, что в первую очередь было обусловлено величиной матки (миома, аденомиоз) и, соответственно, различием в толщине миометрия. Целенаправленные исследования по этой проблеме свидетельствуют, что при отсутствии инвазивного роста в миометрий метастазы в тазовые лимфоузлы наблюдаются у 1 % больных, а при инвазии в наружную треть миометрия – у 25 %, причем у 17 % имеются метастазы в поясничные лимфоузлы.

Учитывая вышесказанное, мы пришли к необхо-

димости выделения трех основных критериев, по которым может быть сформирована концепция микроинвазивного рака эндометрия.

1. Глубина (степень) миометриальной инвазии, характеризующая микроинвазивный рак, должна быть независима от толщины маточной стенки.

2. Частота регионарного лимфогенного метастазирования должна быть минимальной (не превышающей аналогичный показатель, например, при микроинвазивном раке шейки матки).

3. При этом уровне инвазии традиционные варианты лечения должны обеспечить максимально эффективное излечение.

Критерии 1 и 2

Доказательная база исследования охватывает результаты лечения 684 больных раком эндометрия за период 1984–2004 гг. Всем пациентам выполнены хирургические вмешательства с удалением лимфатических узлов зон регионарного метастазирования. В зависимости от глубины опухолевой инвазии в миометрий больные были разделены на 4 группы (табл. 1).

Общая частота лимфогенных метастазов составила 12,9 %, что несколько меньше, чем приводимая в госпитальных статистиках, включающих все наблюдения рака эндометрия (Бохман Я.В., 1976). В целом, при начальных вариантах инвазивного процесса (стромальная инвазия и инвазия в миометрий на глубину до 5 мм) частота метастазов в регионарные лимфоузлы невелика – 1,2–2,5 %. По мере увеличения степени инвазии в миометрий (6–10 мм) резко возрастает частота метастазов (10,6 %) в лимфоузлы таза, достигая максимума при IV варианте инвазии. Таким образом, глубина инвазии в миометрий, отвечающая понятию микроинвазивной карциномы эндометрия, соответствует 5 мм. Вероятно, значение этой величины определяется своеобразием лимфатической системы матки, взаимоотношением процесса инвазии и лимфатического коллектора.

Более 300 лет (Нук, 1692) изучается лимфатичес-

Таблица 1

Частота лимфогенного метастазирования при различных вариантах инвазивного рака

Глубина инвазии в миометрий	Число больных	Число больных с метастазами
Отсутствует – I вариант	144	2 (1,2 %)
До 5 мм – II вариант	201	5 (2,5 %)
6–10 мм – III вариант	161	17 (10,6 %)
Более 10 мм – IV вариант	178	64 (36,0 %)
Всего	684	88 (12,9 %)

кая система матки, и все же остается много невыясненных и спорных вопросов. Современная медицина обладает достаточно полными сведениями о направлении внеорганный тока лимфы из матки и её регионарных узлов. Вместе с тем неразрешенным остается вопрос о вариантах лимфатической капиллярной сети эндометрия в различные возрастные периоды и какой путь оттока является основным, какой второстепенным, а какие непостоянными, редкими и необычными. В клинической практике особое значение имеет знание возможных, порой весьма редких анатомо-функциональных характеристик. К сожалению, современная медицина формируется в направлении развития принципов стандартизации, при которых нивелируются и не учитываются редкие признаки или варианты заболевания. Очевидно, что при подобном подходе сужаются границы клинической интерпретации, исключаются или намного снижаются возможности индивидуальной оценки и принятия решений. Как ни парадоксально, но стандартизация привнесла определенные ограничения и в сферу научных разработок, где зачастую весьма прямолинейно трактуется причинно-следственная связь. Об ошибочности подобного подхода предостерегал выдающийся отечественный патолог И.В. Давыдовский (1962), указывая, что «...связь причины и действия – это не линейный, а всегда многосторонний, структурно сложный творческий процесс, отражающий необходимость того или иного закона». Таким сложным и малоизученным процессом является процесс метастазирования. Еще на ранних этапах канцерогенеза в лимфатических капиллярах можно обнаружить отдельные клетки и даже целые опухолевые комплексы, вместе с тем частота реализованных метастазов при начальных этапах злокачественного процесса намного меньше. В этой проблеме приходится больше удивляться отсутствию метастазов при клинически определяемом раке, нежели его наличию.

Характерной особенностью лимфатической системы эндометрия является то, что практически каждая железа окружена сетью лимфатических капилляров не только базального, но и функционального слоя. Первые признаки инволюции лимфатической системы эндометрия начинают проявляться в постменопаузе и напрямую связаны с развитием атрофических процессов не только эндометрия, но и всей стенки матки. В связи с прекращением циклических изменений и обратным развитием маточных желез калибр лимфатических капилляров эндометрия резко уменьшается. Некоторые из них имеют неровные контуры и множество варикозных вздутий и выпячиваний, ограниченных друг от друга резко выраженными переживаниями. Лимфатическое русло эндометрия постепенно редуцируется, а местами полностью исчезает. Совершенно открытым остается вопрос о лимфатическом ангиогенезе в развивающейся опухоли, что, безусловно, имеет клинически важное значение. Таким образом, учитывая различия в лимфатической системе функционирующего и атрофического эндометрия, можно предположить различную вероятность лимфогенного метастазирования при одних и тех же параметрах первичной опухоли. Эта теоретически сформированная точка зрения нуждается в целенаправленном исследовании.

Невозможность до настоящего времени получения прямой достоверной информации о состоянии регионарных лимфатических узлов диктует необходимость учета косвенных критериев, наиболее важными из которых, как уже сказано, стали глубина миометриальной инвазии и гистологическая дифференцировка опухоли. В этом смысле эти два параметра являются как бы конкурирующими в значимости метастазирования. Обращает на себя внимание, что при G_{1-2} частота лимфогенных метастазов относительно невелика – 4,4–9,3 %. При низкодифференциро-

Таблица 2

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия

Степень дифференцировки опухоли	Число больных	Число больных с метастазами
Высокодифференцированная (G ₁)	252	11 (4,4 %)
Умереннодифференцированная (G ₂)	321	30 (9,3 %)
Низкодифференцированная (G ₃)	111	47 (42,3 %)
Всего	684	88 (12,9 %)

Таблица 3

Соотношение степени дифференцировки аденокарциномы и глубины инфильтрации миометрия при раке эндометрия I стадии

Дифференцировка опухоли	Число больных	Глубина инвазии в миометрий			
		Отсутствует	До 5 мм	6–10 мм	Более 10 мм
G ₁	252	71 (28,2 %)	106 (42,1 %)	55 (21,8 %)	20 (7,9 %)
		177 (70,3 %)			
G ₂	321	62 (19,3 %)	76 (23,7 %)	65 (20,2 %)	118 (36,8 %)
		139 (43,0 %)			
G ₃	111	11 (9,9 %)	19 (17,1 %)	41 (36,9 %)	40 (36,0 %)
		30 (27,0 %)			
Всего	684	144 (21,1 %)	201 (29,4 %)	161 (23,5 %)	178 (26,0 %)
		345 (50,5 %)			

что по современной гистологической классификации (FIGO, 1989) в понятие низкодифференцированного рака включены железисто-солидная и солидная аденокарциномы, что не совсем одно и то же. Вероятно, потенциальные возможности к метастазированию при этих двух гистологических вариантах могут различаться. При железисто-солидном раке имеет место (предполагается) определенный временной этап, в ходе которого формировалась дедифференцировка опухоли. При изначально солидной аденокарциноме более всего приемлем принцип развития злокачественного процесса «de novo», а это уже другое качественное состояние, другая биологическая характеристика опухолевого процесса.

Оценивая зависимость миометриальной инвазии от степени дифференцировки опухоли, вполне логично предположить коррелятивную связь между этими двумя критериями (табл. 3).

Как видим, по мере снижения дифференцировки достоверно нарастает степень миометриальной инвазии: так, при отсутствии миометриальной инвазии

ванной аденокарциноме (G₃) частота регионарных метастазов составила 42,3 % (табл. 2).

Совокупность клинично-морфологических данных свидетельствует, что обнаружение высокодифференцированного железистого рака является отражением медленных темпов роста и инвазии опухоли. И наоборот, снижение дифференцировки опухоли, особенно при низкодифференцированном раке, свидетельствует о быстрых темпах роста и нарастании автономности. Этой особенностью низкодифференцированного рака можно объяснить несоответствие временного фактора (короткий интервал времени между появлением симптомов и диагностикой заболевания) и стадии выявленного процесса, о чем будет идти речь в следующей главе. Учитывая высокую частоту лимфогенного метастазирования низкодифференцированной аденокарциномы, вероятно, необходимо ставить вопрос: насколько справедливо этот вариант аденокарциномы может быть отнесен к раннему раку, даже при минимальном уровне инвазии? Сложность однозначного решения заключена в том,

и инвазии до 5 мм частота высокодифференцированной аденокарциномы составила 70,3 %, против 27,0 % при G₃. Существенной разницы в группах G₂ и G₃ при инвазии свыше 6 мм не обнаружено, в отличие от тех же показателей при G₁ и G₃ (p<0,01). Трактовка этих данных всецело касается аденокарциномы и не может распространяться на другие варианты гистологических типов рака эндометрия. Общеизвестно, что в 10–13 % наблюдений больных раком эндометрия имеют место редкие гистологические типы (такие, как плоскоклеточный, папиллярный серозный, светлоклеточный и недифференцированный рак). Клиническое течение заболевания и прогноз при этих гистологических типах (пятилетняя выживаемость не превышает 33 %) делают невозможным сегодня выделение микроинвазивного рака.

Критерий 3

Перейдем теперь к анализу отдаленных результатов лечения этой группы пациенток (табл. 4, 5). При G₁ 5- и 10-летние результаты хирургического лечения составили 93,8% и 91,7%, соответственно, несмотря на то, что в этой группе имелись больные с глубокой инвазией в миометрий. По мере снижения дифференцировки соответственно падает отдаленная эффективность терапии.

Какой же основной вывод вытекает из этого исследования? Главное это то, что при начальных уровнях инвазивного процесса при раке эндометрия вне зависимости от степени гистологической дифференцировки только хирургическое лечение способно обеспечить благоприятный прогноз. В равной степени при высокодифференцированном варианте аденокарциномы вне зависимости от глубины миометриальной инвазии имеют место высокие показатели 5- и 10-летней выживаемости. Иными словами, при локализации опухоли в пределах слизистой или с незначительной инвазией миометрия после хирургического лечения хороший прогноз не зависит от гистологической дифференцировки. Эта особенность ранних стадий рака эндометрия существенно отличает его от распространенных стадий, где гистологический вариант аденокарциномы имеет первостепенное значение не только из-за появления плохо дифференцированных форм, но и в связи с проявлением специфических черт биологической агрессии всех гистологических вариантов аденокарциномы.

Построение модели раннего рака эндометрия было бы неполным, если мы не поставили бы перед собой вопрос о возможном изменении объемов терапии при раннем инвазивном процессе в сторону

Таблица 4
Зависимость показателей 5- и 10-летней выживаемости у больных раком эндометрия I стадии от глубины инвазии опухоли в миометрий

Глубина инвазии	Число больных	Живы 5 лет		Число больных	Живы 10 лет	
		Абс. ч.	%		Абс. ч.	%
Отсутствует	62	60 (2)	96,8 ± 1,7	48	46 (3)	95,8 ± 2,4
До 5 мм	119	116 (1)	97,5 ± 2,5	69	66	95,7 ± 3,7
6–10 мм	79	58 (3)	73,4 ± 2,7	64	48 (4)	75,0 ± 3,4
Более 10 мм	96	59 (1)	61,1 ± 3,3	38	15 (2)	39,4 ± 9,4
Всего	356	293 (7)	82,3 ± 2,5	219	175 (9)	79,9 ± 6,2

Таблица 5
Зависимость показателей 5- и 10-летней выживаемости у больных раком эндометрия I стадии от степени гистологической дифференцировки опухоли

Дифференцировка опухоли	Число больных	Живы 5 лет		Число больных	Живы 10 лет	
		Абс. ч.	%		Абс. ч.	%
G ₁	128	120 (2)	93,8 ± 1,6	108	99 (5)	91,7 ± 2,9
G ₂	144	117 (3)	81,3 ± 3,2	53	38	71,7 ± 4,2
G ₃	84	56 (2)	66,7 ± 2,7	59	38 (4)	64,4 ± 9,8
Всего	356	293 (7)	82,3 ± 2,5	219	175 (9)	79,9 ± 6,2

Таблица 6

Частота применения различных вариантов лечения у больных раком эндометрия I стадии в зависимости от глубины инвазии в миометрий

Глубина инвазии	Число больных	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
Отсутствует	157	157 (100,0 %)	-
До 5 мм	127	79 (62,2 %)	48 (37,8 %)
6–10 мм	116	71 (61,2 %)	45 (38,8 %)
Более 10 мм	64	49 (76,6 %)	15 (23,4 %)
Всего	464	356 (76,7 %)	108 (23,2 %)

Таблица 7

Частота применения различных видов лечения у больных раком эндометрия I стадии в зависимости от гистологической дифференцировки аденокарциномы

Степень дифференцировки	Число больных	Хирургическое лечение	Комбинированное лечение
G ₁	258	250 (89,9 %)	28 (10,1 %)
G ₂	120	67 (55,8 %)	53 (44,2 %)
G ₃	66	39 (59,1 %)	27 (40,9 %)
Всего	464	356 (76,7 %)	108 (23,2 %)

ком эндометрия I стадии, результаты которого представлены в табл. 6, 7. Следует отметить, что в анализ были включены лишь те наблюдения, которые были прослежены в течение 5 лет. У пациенток, получивших комбинированное лечение, операция сочеталась с послеоперационной лучевой терапией (дистанционная гамма-терапия СОД 40 Гр).

Как видим, доля пациенток, которым применялось комбинированное лечение, весьма невелика – 23,2 %. Если исключение лучевого компонента может быть оправдано в группе больных с начальным инвазивным процессом, то при глубокой инфильтрации миометрия (инвазия более 6 и 10 мм) вряд ли разумно ограничиваться только хирургическим лечением (табл. 6). Вместе с тем, как показывает анализ архивного материала, доля таких пациенток достаточно велика – 61,2 % и 76,6 % соответственно. Совершенно не понятны принципы, по которым выработывалась тактика комбинированного лечения у пациенток с начальной инвазией (до 5 мм) – 37,8 % и у больных с инвазией более 10 мм – 23,4 %. Эти данные свидетельствуют об отсутствии дифференцированного подхода к формированию принципов лечения рака эндометрия I стадии. Аналогичная ситуация прослеживается при анализе вариантов терапии в зависимости от степени дифференцировки опухоли (табл. 7).

его уменьшения. Действительно, до настоящего времени существует довольно широкий разброс мнений в отношении объемов лечения при раке эндометрия I стадии. Вполне очевидно, что принципы лечения при благоприятных факторах прогноза должны быть менее агрессивными. Невозможно представить, чтобы объем лечебных воздействий при высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия с инфильтрацией в миометрий, допустим на 3 мм, был бы таким, как при опухоли G₃ с инвазией до 10 мм. Реализация принципов щадящего и органосохраняющего лечения является логическим продолжением концепции раннего рака эндометрия, и здесь можно выделить три основных направления: сокращение объема хирургического вмешательства, исключение лучевого компонента и гормонотерапия как метод самостоятельного лечения.

Основное усилие в наших исследованиях было направлено на обоснование критериев, при которых возможно сокращение объема хирургического вмешательства и исключение лучевого компонента комбинированной терапии. Но прежде необходимо было проследить, на основании каких принципов формируется принятие решения о выборе варианта лечения рака эндометрия, что потребовало ретроспективного анализа архивного материала 464 больных ра-

по прогностическим критериям и по объемам радикального лечения. Одним из вариантов, требующих подобной дифференциации, является ранний инвазивный рак эндометрия. Аргументация этого положения опирается на выполненное проспективное исследование, которое представлено в табл. 8–11.

Представленные данные иллюстрируют практически одинаковые отдаленные результаты лечения пациенток, у которых инфильтрация миометрия не превышала 5 мм (в среднем – 97,4 %, $p < 0,05$), независимо от объема оперативного вмешательства, что доказывает возможность выполнения более щадящего варианта операции. В группе пациенток с инфильтрацией более 5 мм оправдана тактика расширенных хирургических вмешательств, о чем свидетельствует

Опять же совершенно непонятно, почему при низкодифференцированном варианте аденокарциномы только в 40,9 % наблюдений предпринято комбинированное лечение? Иными словами, в лечении рака эндометрия I стадии отсутствуют дифференцированные стандартные варианты лечения, опирающиеся на значимые прогностические признаки. Подобная ситуация сохраняется до настоящего времени и еще более усугубляется наблюдениями, когда лечение проводится в неспециализированных учреждениях.

Какой основной вывод можно сформулировать из проведенного анализа? Прежде всего, и это совершенно очевидно, в рамках I стадии заболевания необходимо дифференцировать несколько вариантов опухолевого процесса, отличающихся друг от друга

Таблица 8

Показатели 5-летней выживаемости больных раком эндометрия I стадии (с инвазией до 5 мм), получивших хирургическое лечение, в зависимости от объема операции

Вид операции	Число больных	Живы 5 лет
Экстирпация матки с придатками	158	156 (98,7 ± 0,9 %)
Расширенная экстирпация матки с придатками и подвздошной лимфаденэктомией	88	84 (95,7 ± 2,2 %)
Операция Вертгейма	31	30 (97,1 ± 3,0%)
Всего	277	270 (97,4 ± 1,0 %)

Таблица 9

Показатели 5-летней выживаемости больных раком эндометрия I стадии (с инвазией более 5 мм), получивших хирургическое лечение, в зависимости от объема операции

Вид операции	Число больных	Живы 5 лет
Экстирпация матки с придатками	18	13 (72,2 ± 0,8 %)
Расширенная экстирпация матки с придатками и подвздошной лимфаденэктомией	50	41 (82,0 ± 5,4 %)
Операция Вертгейма	11	9 (-)
Всего	79	63 (79,7 ± 4,5 %)

Таблица 10

Показатели 5-летней выживаемости больных раком эндометрия I стадии (с инвазией до 5 мм) в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных	Живы 5 лет
Хирургический (экстирпация матки с придатками)	158	156 (98,7 ± 0,9 %)
Комбинированный (экстирпация матки с придатками + дистанционная гамма-терапия)	53	50 (94,3 ± 3,2 %)
Всего	211	206 (97,6 ± 1,1 %)

Таблица 11

Показатели 5-летней выживаемости больных раком эндометрия I стадии
(с инвазией более 5 мм) в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных	Живы 5 лет
Хирургический (экстирпация матки с придатками)	59	41 (69,5 ± 6,0 %)
Комбинированный (экстирпация матки с придатками + дистанционная гамма-терапия)	55	45 (81,8 ± 5,2 %)
Всего	114	86 (75,4 ± 4,0 %)

Мы рассмотрели три основных критерия, позволяющих обосновать концепцию микроинвазивного рака эндометрия. Согласно этим критериям в границах I стадии рака эндометрия целесообразно выделить варианты опухолевого процесса, имеющие благоприятные прогностические факторы. Основным критерием, определяющим благоприятный прогноз, следует считать величину миометриальной инвазии, не превышающую 5 мм, при котором сохраняется невысокая потенция к лимфогенному метастазированию. Именно при этом объеме опухолевого процесса можно достичь высоких отдаленных результатов излечения, используя простую гистерэктомию. Экстраполируя модель раннего рака шейки матки, вполне уместно вариант раннего инвазивного рака эндометрия обозначить как микроинвазивный.

Таким образом, микроинвазивному раку эндометрия соответствует опухолевый процесс, инфильтрующий миометрий на глубину до 5 мм вне зависимости от степени гистологической дифференцировки аденокарциномы. Учитывая структурные особенности строения эндометрия, необходимо различать две фазы развития злокачественного процесса в рамках раннего инвазивного рака:

I – фаза стромальной инвазии;

II – фаза ранней миометриальной инвазии (инфильтрация миометрия не более 5 мм).

Данная концепция раннего инвазивного рака является отражением нашего принципиального взгляда на этапность процесса развития злокачественного процесса:

1. Дисплазия как предрак.
2. Преинвазивный рак.
3. Преинвазивный рак с очагами вероятной микроинвазии.
4. Инвазивный рак.

10 % разница в результатах 5-летней выживаемости ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация складывается при сравнительном изучении отдаленных результатов в группах с хирургическим и комбинированным вариантами лечения (табл. 10, 11).

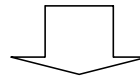
Разница между показателями 5-летней выживаемости в этих группах небольшая: при хирургическом лечении – 98,7 %, при комбинированном – 94,3 %. В то же время несомненно преимущество комбинированного лечения при инвазии более 5 мм, учитывая, что оно позволяет добиться 5-летних результатов, равных 81,8 %, по сравнению с 69,5 % при хирургическом лечении. Сравнительный анализ показателей выживаемости при расширенных вариантах оперативных вмешательств и комбинированном лечении не выявил явного преимущества какого-либо метода у больных с инвазией до 5 мм. Подобные варианты лечения могут быть методом выбора при более глубоком уровне инвазии аденокарциномы эндометрия и/или при низкодифференцированном раке. Уже сам факт почти предельных (более 95 %) и идентичных показателей 5-летней выживаемости при различных вариантах хирургического и комбинированного лечения свидетельствует о том, что многие больные получили более агрессивное лечение, чем это необходимо при начальной инвазии.

Резюмируя результаты 5-летнего лечения больных ранним инвазивным раком эндометрия с использованием различных видов хирургического и комбинированного лечения, можно вполне определенно отказаться от расширенных вариантов операций и лучевой терапии как этапа комбинированного лечения. Для этих форм рака эндометрия достаточным объемом лечения может быть простая экстирпация матки с придатками.

По отношению к раку эндометрия эта этапность может быть представлена в следующей хронологии:

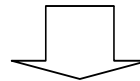
– атипическая гиперплазия эндометрия
I и II степени

1. Дисплазия как предрак



– атипическая гиперплазия эндометрия
III степени

2. Преинвазивный рак (Ca in situ)



– ранний инвазивный рак эндометрия:
а) фаза стромальной инвазии;
б) фаза ранней миометриальной инвазии
(инфильтрация до 5 мм) – **микроинвазивный рак**

3. Преинвазивный рак с очагами
вероятной микроинвазии

Что касается ранней диагностики, то диапазон интересов в рамках раннего выявления заболевания располагается в границах атипической гиперплазии I–II степени до раннего инвазивного (микроинвазивного) рака.

В представленной хронологии этапов ранней онкологической патологии эндометрия раннему раку соответствует лишь второе звено изложенной цепи – атипическая гиперплазия эндометрия III степени, окончательно регистрируемая только морфологом.