



С. М. Карташов, И. П. Гопыч,
Р. И. Мусаев

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

Харьковский областной
клинический онкологический
центр

© Карташов С. М., Гопыч И. П.,
Мусаев Р. И.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Резюме. Проанализированы морфологические свойства рака эндометрия 360 больных I-IV стадий. Установлено, что карцинома больных репродуктивного возраста отличается от рака пациентов климактерического и менопаузального периодов меньшей митотической активностью и меньшим объемом опухолевой паренхимы. Величина апоптотического индекса не имеет принципиального отличия у больных разных возрастных периодов.

Ключевые слова: рак эндометрия, возраст, морфология.

Введение

В Украине рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [5]. В настоящее время сформулирована концепция метаболического синдрома, согласно которой ожирение, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе являются звеньями единой цепи обменных расстройств предраковых процессов и РЭ [1, 2]. Риск возникновения РЭ на фоне метаболического синдрома возрастает в 2-3 раза [2]. Однако, одинаковые предраковые процессы протекают по разному у женщин разного возрастного периода – репродуктивного, климактерического возраста и периода менопаузы. Такое различие обусловлено метаболическими, гормональными и рецепторными особенностями, свойственными каждому возрастному периоду [1, 4, 6]. Эти особенности, в сочетании с другими канцерогенными факторами, приводят к образованию РЭ, который имеет «возрастные» клинические и морфологические особенности [3, 9]. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, исследования морфологических особенностей РЭ у больных, находящихся в разных возрастных периодах, являются актуальными, поскольку позволят обосновать подходы к формированию групп риска, методам диагностики, лечению и профилактике заболевания.

Цель исследования

Изучить особенности гистологической структуры РЭ у больных разных возрастных групп

Материалы и методы

Проанализированы данные о 360 больных РЭ I-IV ст. (T1a-3vN0-1M0-1) в возрасте от 28 до 89 лет, которые находились на лечении в ХОКОЦ в 2008-2012 годы. Во всех исследуе-

мых случаях диагноз был верифицирован морфологически. Гистологическое исследование тканей проводилось в соответствии со стандартной методикой. Согласно классической гистологической методике обработки тканей применяли фиксацию в 10 % растворе нейтрального формалина, проводку по спиртам возрастающей концентрации, заливку в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. При гистологическом исследовании определяли митотический индекс, количество патологических митозов, тип опухоли, гистологическую структуру, степень дифференцировки и дистрофические изменения в опухоли [7, 8].

Распределение больных РЭ в зависимости от морфологических форм, опухоли и возрастного периода представлено следующим образом: эндометриоидный рак был обнаружен у 325 больных (90,3% случаев), в том числе у 49 пациенток репродуктивного возраста (94,2% в своем возрастном периоде); в климактерическом – у 93 пациенток (88,6%); в менопаузе – у 183 больных (90,3% соответственно в своем возрастном периоде). Неэндометриоидный рак составил соответственно возрастным группам – 3 больных (5,8%); 12 (11,4%) и 20 пациентов (9,9% случаев).

Распределение больных РЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли и возрастного периода представлено следующим образом: репродуктивный возраст – G1 – 33 (63,5%), G2 – 14 (26,9%), G3-4 – 5 (9,6%) больных; климактерический период – G1 – 43 (41,0%), G2 – 38 (36,2%), G3-4 – 24 (22,8%) больных; менопауза – G1 – 80 (39,4%), G2 – 75 (37,0%), G3-4 – 48 (23,6%) больных соответственно группам.

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия χ^2 .



Результаты исследования и их обсуждение

Морфологические показатели РЭ в зависимости от возрастного периода больных представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных объем опухолевой паренхимы достаточно четко коррелирован с возрастным периодом больных РЭ. В частности наименьший объем опухолевой паренхимы (52,4%) был выявлен у пациенток репродуктивного возраста. Пациентки климактерического возраста имели достоверно больший объем паренхимы (67,4 %), а у больных в менопаузе исследуемый показатель был даже несколько ниже (64,8 %). Производная от объема опухолевой паренхимы – показатель соотношения паренхима/строма имел такую же достоверную зависимость от возрастного периода больных и у пациенток молодого возраста был меньше в 2 раза. Такое преобладание паренхимы у больных старших возрастных групп, в сравнении с больными репродуктивного возраста, предполагает большую метаболическую активность новообразований и, следовательно, более агрессивное течение заболевания. С морфологической точки зрения эти данные можно объяснить большей частотой РЭ G3-4, в сравнении с пациентами репродуктивного возраста, у которых преобладают высокодифференцированные опухоли. А вот причина корреляции степени дифференцировки РЭ с возрастным периодом находится, вероятно, в гормональных, иммунологических и генетических факторах, обусловленных самими возрастными особенностями.

Митотическая активность РЭ у больных молодого возраста была умеренной (5,4‰). Переход больных в другой возрастной период – климактерический – сопровождался значительным увеличением (в 2,1 раза) до величины 9,5 ‰ митотической активности опухоли. Опухоли пациенток менопаузального возраста также имели высокий митотический индекс (8,7‰), который был несколько ниже, но не имел принципиального отличия от соответствующего показателя новообразований больных климактерического возраста. Следует отметить, что увеличение митотической активности РЭ коррелирует с возрастным увеличением объема опухолевой паренхимы и пре-

обладанием паренхиматозного компонента над стромой.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что количество патологических митозов меньше всего у больных репродуктивного возраста (40,1 %). В группе пациенток климактерического возраста анализируемый показатель достоверно вырос (52,5 %). У больных РЭ, находящихся в менопаузе, количество патологических митозов было наибольшим из всех анализируемых групп (67,4 %). Увеличение количества патологических митозов может быть обусловлено увеличением митотической активности, которая происходит в условиях худшего кровоснабжения из-за недостаточного роста объема стромы.

Известно, что количество патологических митозов прогрессивно повышается по мере увеличения степени злокачественности, что, скорее всего, влияет и на степень спонтанного повреждения опухоли и на состояние дистрофических изменений в клетках опухоли. У пациенток климактерического возраста количество ПМ достоверно превышает их уровень в опухолях больных репродуктивного возраста, что и создает предпосылки для дальнейшей спонтанной регрессии опухоли, поскольку клетки с ПМ в дальнейшем не вступают в митоз. Этот фактор говорит о повышении биологической агрессивности РЭ, то есть об усилении степени злокачественности карциномы, что подтверждает и глубина инвазии опухоли в миометрий, которая поступательно возрастает по мере снижения степени дифференцировки опухоли. То есть, степень зрелости (дифференцировки) опухоли и характер ее роста влияют на пролиферативную активность новообразований и регрессивные изменения, возникающие в связи с воздействием адаптивных и защитных сил организма. Последние, в значительной степени, коррелируют с возрастом.

Изученные нами морфологические показатели объема опухолевой паренхимы, соотношения паренхима/строма, митотической активности и количества патологических митозов влияют на выраженность дистрофических изменений в клетках опухоли, клеточную реакцию стромы и на степень спонтанного повреждения РЭ (данные представлены в табл. 2).

Таблица 1

Морфологические показатели РЭ в зависимости от возрастного периода больных

Группы больных	Объем опухолевой паренхимы, %	М.И. ‰	П.М. %	Соотношение паренхима/строма
1 35 – 45 лет Репродуктивный, n =52	52,5±4,8	5,4±0,6	40,1±3,2	1,1±0,1
2 46–55 лет Климактерический, n = 105	**1 67,4±5,2	**1 9,5±0,6	**1 52,5±4,1	**1 2,1±0,2
3 Менопауза, n = 203	**1 64,8±3,2	**1 8,7±0,4	**1;2 67,4±3,4	**1 2,0±0,1

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01 различие статистически достоверно по критерию χ^2

Морфология РЭ в зависимости от возрастного периода больных

Группы больных		Дистрофия клеток, условн. ед.	Количество опухолевых клеток с дистрофией, %	Клеточная реакция стромы, усл. ед.	А. И., %
1	35 – 45 лет Репродуктивный, n = 52	0,85±0,08	51,0±3,4	2,8±0,25	1,9±0,2
2	46–55 лет Климактерический, n = 105	**1 1,25±0,09	**1 70,3±4,6	*1 2,3±0,16	2,3±0,2
3	Менопауза, n = 203	**1 1,40±0,07	*2,**1 79,6±3,8	*2,**1 1,9±0,09	2,1±0,1

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01 различие статистически достоверно по критерию χ^2

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что спонтанные дистрофические изменения в опухолевых клетках нарастают по мере увеличения возраста больных. Дистрофические изменения можно объяснить тем, что опухоли с большей метаболической активностью пролиферируют более интенсивно, вследствие чего сосуды, питающие опухоли, не успевают расти. Кроме того сам ангиогенез в злокачественных новообразованиях несовершенен, и оба эти фактора приводят к трофическим расстройствам, которые на начальном этапе проявляется дистрофией опухолевых клеток. Полученные нами данные имеет четкую связь с возрастом больных. В частности, РЭ больных репродуктивного возраста имели достоверно меньший уровень дистрофических изменений в опухоли, определяемых нами как по количеству дистрофических клеток, так и в условных единицах. У больных климактерического возраста количество опухолевых клеток с дистрофией возросло до 70,3 % по сравнению с 51,0 % у больных репродуктивного возраста. Аналогичные изменения отмечены нами в дистрофических процессах, определяемых по условным единицам (рост с 0,85 до 1,25 усл. ед.). У больных в менопаузе дистрофические изменения в опухоли были выражены еще больше, чем у пациенток климактерического возраста. Причем количество опухолевых клеток с дистрофией (79,6 %) достоверно превышало аналогичный показатель больных климактерического возраста. Такие изменения могут быть объяснены, с нашей точки зрения двумя факторами. Первый фактор, это различие степени зрелости опухолей у больных разных возрастных периодов и преобладание у пациенток репродуктивного возраста РЭ G1. Второй фактор, это особенности гормонального, иммунного статуса и кровоснабжения матки у пациенток разного возраста. В частности, у молодых пациенток кровоснабжение матки и, следовательно, новообразования более интенсивно, что и приводит к снижению дистрофических изменений. Больные климактерического возраста имеют резкие перепады гормонального статуса, начинает проявляться снижение кровоснабжения матки. С другой стороны у больных РЭ данной воз-

растной категории реже, в сравнении с пациентками репродуктивного возраста, встречаются высокодифференцированные новообразования и чаще опухоли G2 и G3-4. То есть в целом в опухолях больных РЭ климактерического возраста, по сравнению с больными репродуктивного возраста, повышается метаболическая активность, при некотором снижении кровоснабжения матки, что и способствует резкому увеличению дистрофических изменений в опухолях. Эти данные подтверждаются как количеством опухолевых клеток с дистрофией, так и показателем, характеризующим процессы дистрофии в условных единицах.

Клеточные реакции стромы были более выражены у больных РЭ репродуктивного возраста. В климактерическом возрасте выраженность клеточной реакции стромы опухоли достоверно уменьшилась (2,3 усл. ед. в сравнении с 2,8 усл. ед. больных молодого возраста). У больных, находящихся в менопаузе, клеточная реакция стромы опухоли была наименее выраженной (1,9 усл. ед.). Таким образом, лимфоидная инфильтрация опухоли, то есть реакция организма на опухоль, была наиболее выражена в репродуктивном возрасте и наименее у больных в менопаузе. С одной стороны такая зависимость может быть объяснена тем, что организм опухоленосителя активнее реагирует на более дифференцированные карциномы, которых больше у больных репродуктивного возраста. Опухоли G3-4 обладают наименьшей иммуногенностью и, соответственно, характеризуются меньшей лимфоидной инфильтрацией стромы опухоли. РЭ G3-4 чаще встречается у пациентов климактерического и менопаузального возраста. Иммунологические различия опухолевой стромы больных климактерического возраста и периода менопаузы могут быть объяснены именно гормональными и иммунологическими особенностями женщин, обусловленными возрастными особенностями.

Что касается индекса апоптоза, то при РЭ он весьма невысок. Но, тем не менее, мы можем отметить, что его величина не имеет принципиального отличия у больных репродуктивного возраста от пациентов климактерического и менопаузального возрастных периодов.



В опухолях молодых женщин апоптотический индекс несколько снижен (1,9 %). Некоторое превосходство показателя апоптоза у больных РЭ более старшего возраста можно объяснить слабостью данного механизма защиты при РЭ — малыми цифрами, то есть математической погрешностью. А колебания анализируемого показателя, скорее всего, можно объяснить биологическими особенностями опухоли, чем возрастными факторами опухоленосителей.

Выводы

1. РЭ у больных репродуктивного возраста отличается от рака пациентов климактерического

и менопаузальных периодов меньшей митотической активностью, меньшим объемом опухолевой паренхимы и количеством патологических митозов.

2. Дистрофические изменения опухолевых клеток возрастают, а клеточная реакция стромы опухоли снижается с увеличением возраста пациентов, что может быть обусловлено гормональными и иммунологическими особенностями женщин, связанных с возрастными особенностями.

3. Апоптотический индекс при РЭ невысок, а его величина не имеет принципиального отличия у больных разных возрастных периодов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия: дисс. д-ра мед. наук. / Н. В. Бочкарева - Томск., — 2007. — 40 с.
 2. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? / Л. М Берштейн // Практическая онкология. — 2004. — № 1. — С. 1–8.
 3. *Взаимосвязь* апоптоза и неоангигенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия / Н. В. Бочкарева, И. В. Кондакова, Л. А. Коломиец, и др. // Российский Онкологический журнал, №1. — 2008. — С. 18–23.
 4. Казубская Т. П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований: дис. ... док. мед. наук. / Т. П. Казубская. — М., 2010. — 36 с.

5. Седаков І. Є. Щодо проблем онкологічної служби України / І. Є. Седаков //Новоутворення. — 2011. — № 2 (8). — С. 3–9.
 6. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. Я. Пшеничникова. — М. : Медицина, 2008. — 178 с.
 7. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц; пер. с англ. — М. : Лабинфо, 1997. — 942 с.
 8. Якимова Т. П. Морфологические критерии оценки эффективности лучевого лечения и прогноз при раке молочной железы . [Информ.письмо]. / Т. П. Якимова. — К. : — 1986. — 3 с.
 9. Чехун В. Ф. Функціональний онкогеном — основа сучасної діагностики та нової стратегії протипухлинної терапії / В. Ф. Чехун // Онкологія. — 2003. — № 2 (8). — С. 96–101.

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЇ
РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ
У ХВОРИХ РІЗНИХ
ВІКОВИХ ГРУП**

*С. М. Карташов, І. П. Гонич,
Р. І. Мусаєв*

Резюме. Проаналізовано морфологічні властивості раку ендометрія 360 хворих I-IV стадій. Встановлено, що карцинома хворих репродуктивного віку відрізняється від раку пацієнтів клімактеричного і менопаузального періодів меншою митотичною активністю і меншим об'ємом пухлинної паренхіми. Величина апоптотичного індексу не має принципової відмінності у хворих різних вікових періодів.

Ключові слова: рак ендометрію, вік, морфологія.

**THE MORPHOLOGY OF
ENDOMETRIAL CANCER
IN PATIENTS DIFFERENT
AGE GROUPS**

*S. M. Kartashov, I. P. Gopych,
R. I. Musayev*

Summary. Analyzed the morphological properties of 360 endometrial cancer patients of stages I-IV. Found that cancer patients of reproductive age is different from cancer patients climacteric and menopausal period at the mitotic activity and the smaller volume of the tumor parenchyma. The value of the apoptotic index has no fundamental differences in patients of different age periods.

Key words: endometrial cancer, age, morphology.