

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ МАТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Курязова Гуласал Комулжоновна

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.
Бухара, Узбекистан.

Аннотация. Рак тела матки (РТМ) является одним из наиболее распространенных онкогинекологических заболеваний, демонстрирующих постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию частоты во всем мире. Основной причиной роста РТМ, кроме старения женской популяции, считают эпидемию ожирения и связанную с ней гиперинсулинемию. Скрининг при РТМ не разработан. Однако карцинома эндометрия (КЭ) проявляет себя конкретной симптоматикой и клиникой, а методы диагностики доступны, чувствительны и очерчены определенным кругом коморбидных заболеваний. Именно эти факторы делают возможным диагностику КЭ в 80% случаев на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: рак эндометрия, плоскоклеточная метаплазия эндометриоидной аденокарциномы, патогенез.

Актуальность. Рак тела матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Уровень риска возникновения карциномы эндометрия (КЭ) имеет постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию во всем мире и колеблется не только в различных географических зонах, но и в пределах одного региона. Частота регистрации КЭ зависит от уровня социально-экономического развития страны проживания заболевших, уклада жизни, культурных традиций, особенностей питания, наследственных факторов и распространенности коморбидных заболеваний. В Северной Америке и Западной Европе рак тела матки (РТМ) по заболеваемости регистрируется на первом месте, а в Узбекистане КЭ конкурирует по частоте распространения в онкогинекологии с раком шейки матки среди женщин старше 55 лет. За последние 5 лет прирост абсолютного числа заболевших РТМ в Узбекистане увеличился почти на 16% [1,3,5,7,9,11,13]. В этот же период в Корее наблюдается удвоение стандартизованной по возрасту заболеваемости КЭ. При сохранении нынешнего роста заболеваемости РТМ в США к 2030 году число больных КЭ удвоится и достигнет 122 тыс. случаев в год [2].

Основной причиной роста РТМ в своих странах зарубежные авторы считают, кроме старения населения, эпидемию ожирения и вызванную ею гиперинсулинемию. Как известно, РТМ – заболевание преимущественно женщин менопаузального возраста. Однако статистика последних лет показывает, что доля пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста сегодня в РФ составляет 40% общего числа больных КЭ [3]. Особенно тревожным является тот факт, что в мире аденокарцинома эндометрия диагностируется у 10% женщин моложе 40 лет [2,4,6,8,10,12]. Зарубежные исследователи констатируют, что для пациенток, у которых РТМ обнаружен на ранних стадиях, прогноз остается хорошим, но резко снижается для больных с метастатическими или рецидивирующими процессами, для которых медиана общей выживаемости короткая. Что касается относительной выживаемости, то как в США, так и в Европе, за последние 10 лет отмечено ее фактическое снижение [14,15].

Не изучены морфологические и биологические аспекты плоскоклеточного рака эндометрия, что и побудило нас провести данное исследование.

Цель исследования. Сравнительное изучение морфологических особенностей эндометриоидной аденокарциномы, плоскоклеточного рака эндометрия и эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией.

Материал и методы исследования. Материалом для настоящего исследования послужили клинические и лабораторные данные, касающиеся 119 больных с верифицированным РТМ, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии Харезмского онкодиспансера с 2021 по 2024 год.

Диагноз карциномы эндометрия был подтверждён во всех случаях на амбулаторном этапе; гистотип опухоли был утонён после операции в соответствии с международной гистологической классификацией РТМ (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 4-е издание, 2013год).

В исследуемые группы вошли больные с эндометриоидной аденокарциномой $n=62$ и вариант с плоскоклеточной метаплазией $n=57$.

Результаты и обсуждение. Все больные, включенные в исследование, независимо от гистотипа карциномы эндометрия, начинали лечение с хирургического вмешательства. Согласно действующим клиническим рекомендациям, адьювантное

лечение проводили, согласно группам риска PTM, определённых консенсусами ESGO, ESMO, ESTRO.

Сопоставление клинических данных с морфологическим исследованием позволило прийти к выводу, что отдельные очаги, как и диффузный характер плоскоклеточной дифференцировки в эндометриоидной карциноме, имеют существенные отличия от плоскоклеточного рака эндометрия. Именно этот факт позволяет нам предположить, что трансформация эндометрия в аденокарциному с плоскоклеточной дифференцировкой может служить возможным путём последующего канцерогенеза в плоскоклеточный рак. Однако, нельзя исключить возникновение плоскоклеточного рака *de novo*, без этапа типичной плоскоклеточной дифференцировки эндометрия.

Мы изучили особенности иммуногистохимического профиля плоскоклеточной карциномы эндометрия, эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией, в сравнении с эндометриоидной аденокарциномой. Для этого нами были выбраны маркеры пролиферации (Ki-67 и p16), апоптоза (p53 и pRb), а также маркер рецепторов половых гормонов (AR) и онкобелок Her2/neu. При определении экспрессии Ki-67 нами отмечен рост пролиферативной активности опухоли по направлению от эндометриоидной аденокарциномы к плоскоклеточной карциноме.

По данным нашего исследования, одновременное повышение экспрессии маркеров p16 (>40%) и Ki-67 (>35%) в опухоли пациенток преобладало в группах с наличием плоскоклеточного рака эндометрия, что согласуется с данными исследования о повышении экспрессии p16-антипролиферативного маркера и Ki-67-маркера пролиферации, которые одновременно обнаруживаются в опухоли с плоскоклеточным компонентом (Prigge E.S., Toth C. et.al., 2015). Подобный результат свидетельствует о нарушении регуляции клеточного деления, которое ведет сначала к онкогенной трансформации, а затем – к усилению агрессивности опухоли. Данное положение позволило нам использовать в качестве прогностического теста указанные выше уровни белков Ki-67 и p-16 при плоскоклеточной карциноме эндометрия, на что получено положительное решение ФИПС.

Белок p16 является клеточным маркером повышенной экспрессии факторов белков E6/E7 матричной РНК онкогенного ВПЧ. Экспрессия этого фактора непосредственно связана с действием онкогена ВПЧ. Развитие рака тела матки, так же, как и рака шейки матки, связывают с онкобелком E7 ВПЧ, что обусловлено функциональной инактивацией белка ретинобластомы (pRB) - белка-супрессора

опухоли (Zheng Y., Li X. et.al., 2022). Функциональная инактивация pRb с помощью белка ВПЧ E7 приводит к гиперэкспрессии p16, что в итоге, ведет к неконтролируемой пролиферации и формированию клона опухолевых клеток (Бибнева Т.Н., 2018). Анализируя полученные в процессе исследования результаты, нами было отмечено резкое снижение экспрессии pRb в группе с плоскоклеточной карциномой - до 19%, что свидетельствует о более агрессивных потенциях данной опухоли, по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой и эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией (41,5% и 43,5%, соответственно). Важно отметить, что экспрессия pRb была статистически значимо снижена в опухолях пациенток с наличием плоскоклеточного компонента и аденомиозом. Данный результат можно рассматривать в качестве прогностического фактора.

Таким образом, нами получены результаты, демонстрирующие достоверные различия между эндометриоидной аденокарциномой и плоскоклеточным раком эндометрия. Оба морфотипа являются гормонозависимыми: развиваются на фоне гипопрогестеронемии, но экспрессируют гендерно-противоположные половые гормоны. Эндометриоидная аденокарцинома проявляет выраженную эстрогенную зависимость и фенотипически формирует преимущественно гинеоидный тип ожирения у больных как репродуктивного, так и менопаузального возраста.

По статусу позитивности маркера p53-антионкогена было выявлено, что преобладающее большинство пациенток с позитивным p53 в опухоли определялись в группе с эндометриоидной аденокарциномой (70%) и с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой (58%), в группе же с плоскоклеточной карциномой, напротив, было отмечено большинство пациенток с отрицательным статусом p53 (70%). Достоверных значений участия экспрессии онкобелка Her-2/neu в патогенезе плоскоклеточной трансформации эндометриоидной аденокарциномы выявить не удалось.

Вывод. Рак эндометрия все чаще признается опухолью гетерогенной природы. Для ранних стадий заболевания в настоящее время разработаны и практикуются хирургические вмешательства с последующей лучевой и (или) химиотерапией на основе гистопатологических параметров.

Литература

1. Endometrial cancer of the very elderly: management and survival in the Francogyn population / F.A. Martin, L. Dion, K. N. Timoh [et al.] // Eur J Surg Oncol. – 2023. – Vol. 49 (5). – P. 1023-1030.

2. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Oaknin, T.J. Bosse, C.L. Creutzberg [et al.] // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33 (9). – P. 860-877.
3. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases / A. Jamieson, E.F. Thompson, J. Huvila [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 165 (2). P. 376-384.
4. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in the blood serum of patients with cutaneous leishmaniasis // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2023. - № 5 (55). - P. 638-643.
5. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in the blood serum of women wearing copper-containing intrauterine devices // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2023. - № 6 (56). - P. 2-7.
6. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2023. - № 8 (58). - P. 103-107.
7. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Genetic aspects of genital prolapse in women of reproductive age // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P.420-426.
8. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 201-207.
9. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Efficiency of various methods of treatment of women with genital prolapse // *News of dermatovenerology and reproductive health.* - Tashkent, 2025. - № 2 (109). - P.30-33.
10. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 207-211.
11. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.*-Ташкент.- 2025.- № 2 (109). - P. 12-14.
12. Khamdamova M.T., Umidova N.N. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.*-Ташкент.-2025.- № 2 (109). - P. 33-44.
13. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Генетические аспекты генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста // *New Den Medicine.* - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P. 420-426.

14. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis / J.N. McAlpine, D.S. Chiu, R.A. Nout [et al.] // *Cancer*. – 2021. - Vol. 127 (14). – P. 2409-2422.

15. Exclusion of older adults from cancer clinical trials: review of the literature and future recommendations / I.M. Bumanlag, J.A. Jaoude, M.K. Rooney [et al.] // *Semin Radiat Oncol*. – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 125-134.

