

Л.И. Воробьева  
Ю.Г. Ткаля

Национальный институт рака,  
Киев, Украина

#### Ключевые слова:

злокачественные опухоли  
яичника, рак яичника,  
гиперпластические процессы  
эндометрия, комплексная  
неатипическая гиперплазия  
эндометрия, выживаемость.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКА

**Цель:** изучить у больных со злокачественными опухолями яичника (ЗОЯ) частоту сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и определить их клиническое значение. **Объект и методы:** проведен ретроспективный анализ историй болезни 303 больных со ЗОЯ I–IV стадии. Охарактеризованы сопутствующие ГПЭ у этих пациенток; в зависимости от морфологических изменений эндометрия определена общая и безрецидивная выживаемость. **Результаты:** сопутствующие ГПЭ выявлены у 60,0% больных со ЗОЯ, у 85,4% пациенток с раком яичника (РЯ), у 74,0% больных со стромальноклеточными опухолями. Комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия, которая является результатом хронических дисгормональных нарушений, отмечена в 65,0% случаев при ЗОЯ и в 79,2% — при РЯ. ГПЭ регистрировали у пациенток всех возрастных групп, с одинаковым распределением в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периоде. У больных РЯ с комплексной неатипической гиперплазией эндометрия определены более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости во всех возрастных категориях по сравнению с больными РЯ без ГПЭ, особенно в перименопаузальном и постменопаузальном возрасте ( $p < 0,05$ ). **Выводы:** полученные результаты подтверждают существование общих факторов риска и гормональных механизмов патогенеза ЗОЯ и ГПЭ. Последние, в свою очередь, могут быть фактором риска развития ЗОЯ. Сопутствующая комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия у больных РЯ перименопаузального и постменопаузального возраста может рассматриваться как предиктивный фактор более благоприятного течения опухолевого процесса.

### ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний репродуктивной сферы женщин в большинстве индустриальных стран мира и являются основной причиной смерти среди больных онкогинекологического профиля. Летальность больных раком яичника (РЯ) на первом году после установления диагноза составляет 35% [1, 2]. В Украине в 2012 г. впервые зарегистрировано 4190 пациенток с новообразованиями яичника, 2378 женщин умерли от этой патологии [3].

Наибольшая роль в патогенезе РЯ (90–95% случаев) в настоящее время отводится гормональным факторам [4, 5], у 1,5–10,0% больных — генетическим [6, 7]. Особенностью ЗОЯ различного морфологического строения является их нередкое сочетание с патологией эндометрия: по данным литературы, у каждой второй пациентки диагностируют ту или иную внутриматочную патологию

[8]. Изменения эндометрия, с одной стороны, могут быть вторичным процессом, с другой — результатом наличия общих факторов риска и звеньев патогенеза рассматриваемых процессов [9, 10]. Факторы риска ЗОЯ включают раннее менархе (до 11 лет), позднюю менопаузу (после 55 лет); отсутствие родов, бесплодие с сохраненной овуляцией, эндокринное бесплодие, сопровождающееся гиперандрогемией; длительный прием препаратов, стимулирующих овуляцию; хроническое воспаление придатков матки; явления окружающей среды [11–13]. По результатам многих исследований, риск возникновения РЯ связан также с ожирением, особенно у женщин в ранний репродуктивный период (РП) и период перименопаузы (ПериМ); при этом течение заболевания у пациенток с высоким индексом массы тела имеет более агрессивный характер [14–16].

Аналогичные факторы риска, согласно эстрогенной концепции патогенеза патологических процес-

сов матки, установлены для различных пролиферативных состояний эндометрия. К ним относятся отсутствие родов, поздняя менопауза, эндокринное бесплодие с частыми ановуляторными циклами, ожирение, при котором отмечается усиленный синтез внегонадных эстрогенов, гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, поликистоз/склерокистоз яичников, для которых характерно избыточное образование андростендиона [17]. Все вышперечисленные факторы лежат в основе развития патогенетического варианта I как гиперплазии, так и рака эндометрия (РЭ), частота которого составляет 70,0% [18].

В патогенезе опухолей яичника и эндометрия участвуют общие факторы (механизмы), среди которых основная роль принадлежит гормональным. Еще в «овуляторной» гипотезе М.Ф. Fathalla (1971) было постулировано, что риск развития РЯ находится в прямой зависимости от числа овуляторных циклов на протяжении жизни женщины [19]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях отмечено, что беременность снижает риск возникновения РЯ, а большое количество беременностей, закончившихся родами, обладает мощным протективным действием [20]. И наоборот, бесплодие повышает риск развития РЯ, а применение в этой ситуации препаратов, стимулирующих овуляцию, в течение более 12 менструальных циклов повышает такой риск в 2–3 раза [21, 22]. В то же время применение комбинированных оральных контрацептивов снижает риск возникновения РЯ [23]. В рандомизированном исследовании, проводившемся под эгидой ВОЗ, относительный риск развития РЯ у женщин, когда-либо принимавших оральные контрацептивы, составил 0,75% [4, 7]. Отмечено, что риск развития РЯ у женщин с мутацией в генах *BRCA1/2* снижается на 14% при приеме оральных контрацептивов, у длительно принимавших указанные препараты — на 38% [24]. В настоящее время доказана взаимосвязь между особенностями метаболизма эстрогенов, а также неклассических фенолстероидов, образующихся путем конверсии андрогенов, и риском возникновения гормонозависимых опухолей, в частности рака молочной железы (РМЖ), РЯ и РЭ [17].

К факторам прогноза клинического течения ЗОЯ относят стадию опухолевого процесса, гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференциации, объем остаточных опухолей при циторедуктивных операциях. Роль и прогностическая значимость гормональных факторов в клиническом течении ЗОЯ остаются недостаточно изученными, хотя в некоторых исследованиях им придают определенное значение [25].

**Цель исследования** — изучить у больных со ЗОЯ частоту сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и определить их клиническое значение.

Осуществлен ретроспективный анализ историй болезни 303 пациенток со ЗОЯ I–IV стадии, которые находились на стационарном лечении в Национальном институте рака в период 2001–2009 гг. Всем больным проведено лечение по радикальной программе: хирургическое, комбинированное и комплексное (согласно Стандартам диагностики и лечения онкологических больных, утвержденным приказами МЗ Украины от 27.07.1998 г. № 140 и от 17.09.2007 г. № 554). Комбинированное лечение заключалось в сочетании циторедуктивной операции с неоадьювантной полихимиотерапией (ПХТ) или с последующей ПХТ в адьювантном режиме. Комплексное лечение включало оперативное вмешательство, ПХТ и лучевую терапию.

Анализ данных проводили в зависимости от возрастных периодов пациенток. Согласно классификации ВОЗ (1980) [10], выделяли РП — до 45 лет, ПериМ — 46–55 лет, раннюю постменопаузу (РПМ) — 56–60 лет, позднюю постменопаузу (ППМ) — 61 год и более. Учитывали особенности менструальной и репродуктивной функции больных. Клинический диагноз во всех случаях верифицирован с помощью морфологического исследования операционного материала согласно гистологической классификации опухолей яичника ВОЗ (2002); стадию опухолевого процесса оценивали по международной классификации FIGO (2009) [26]. Сопутствующие ГПЭ характеризовали, используя классификацию ВОЗ (1994) [27]. Клиническое течение заболевания, частоту рецидивов анализировали для каждого возрастного периода. Определяли общую и безрецидивную выживаемость (ОВ, БРВ) больных в зависимости от морфологических изменений эндометрия.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической и дескриптивной статистики, включая t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ по В.П. Боровикову [28]. Выживаемость больных анализировали по методу Каплана — Мейера, разницу в выживаемости — с помощью log-rank критерия. Статистически достоверными считали данные при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст включенных в исследование пациенток колебался от 16 до 82 лет (в среднем — 49 лет). Отмечено 3 возрастных (по декадам) пика развития заболевания в интервале 40–69 лет; при этом наибольшее количество больных было в возрасте 50–59 лет (рис. 1). При распределении по возрастным периодам согласно классификации ВОЗ установлено, что количество пациенток в РП, ПериМ и ППМ было одинаковым (27,1–29,7%), в РПМ — в 2 раза меньшим (14,8%) (табл. 1). Общее число больных в постменопаузальный период (РПМ и ППМ) было наибольшим и составило 41,9%, что согласуется с данными литературы [6].

Анализируя результаты морфологического исследования операционного материала, мы выявили сопутствующие ГПЭ у 178 из 303 больных, что стало основанием для разделения всех пациенток со ЗОЯ разного генеза на 2 группы: группа I — 178 (58,7%) пациенток с сопутствующей ГПЭ, группа II — 125 (41,3%) больных без ГПЭ. Согласно данным табл. 2, в группе I отмечены тенденции к увеличению количества больных в РП и ПериМ, тогда как в группе II — относительного количества больных в период постменопаузы (особенно в РПМ). Данные относительно менструального статуса были одинаковыми и соответствовали физиологическим нормам; репродуктивный потенциал был низким в обеих группах, что не противоречит «овуляторной» гипотезе M.F. Fathalla [19].

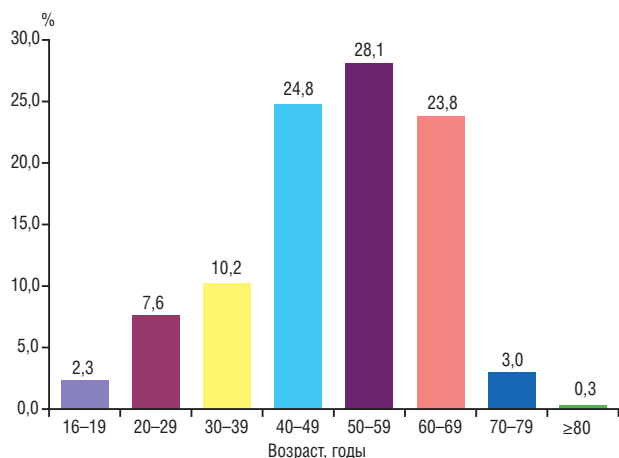


Рис. 1. Распределение больных со ЗОЯ по возрасту

РМЖ [7]. Стромальноклеточные опухоли выявлялись у пациенток во всех возрастных периодах с пиком частоты в постменопаузе, герминогенные опухоли диагностированы у девочек и женщин молодого возраста.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных и гистологическая форма ЗОЯ

Показатель	Группа I		Группа II	
	n	%	n	%
Количество больных	178	100,0	125	100,0
<b>Возрастной период</b>				
РП	63	35,4	27	21,6
ПериМ	54	30,3	32	25,6
РПМ	16	9,0	29	23,2
ППМ	45	25,3	37	29,6
<b>Менструальный статус (M ± m / колебания)</b>				
Менархе, годы	13,6±0,1 / 11–19		13,8±0,1 / 11–20	
Менструальный цикл, дни	27,9±0,1 / 18–36		28,1±0,1 / 20–30	
Длительность менструации, дни	5,1±0,1 / 2–14		4,8±0,08 / 3–7	
<b>Репродуктивный потенциал на 1 больную (M ± m / колебания)</b>				
Роды	1,4±0,07 / 0–5		1,6±0,1 / 0–6	
Аборты	1,5±0,15 / 0–10		1,6±0,2 / 0–8	
Выкидыши	0		0,1±0,1 / 0–4	
<b>Стадия заболевания</b>				
I	35	19,6	10	8,0
II	14	7,9	7	5,6
III	122	68,5	100	80,0
IV	7	3,9	8	6,4
<b>Гистологический диагноз</b>				
РЯ (всего), в том числе:	152	85,4	116	92,8
серозный	136	76,4	96	76,8
муцинозный	11	6,2	14	11,2
недифференцированный	3	1,7	3	2,4
светлоклеточный	0	0	3	2,4
эндометриодный	2	1,1	0	0
Злокачественные опухоли стромы полового тяжа (всего), в том числе:	20	11,2	7	5,6
гранулезоклеточный рак	13	10,4	6	4,8
текома злокачественная	6	4,8	0	0
андробластома	1	0,1	1	0,8
Герминогенные злокачественные опухоли (всего)	6	3,4	2	1,6
<b>Ранние рецидивы в зависимости от возрастного периода</b>				
РП	1	1,6	9	14,1
ПериМ	9	14,1	15	23,4
РПМ	5	7,8	2	3,1
ППМ	10	15,6	13	20,3
<b>Поздние рецидивы в зависимости от возрастного периода</b>				
РП	14	7,9	25	14,1
ПериМ	27	15,3	34	19,2
РПМ	11	6,2	17	9,6
ППМ	21	11,9	28	15,8

Примечание. При расчете частоты рецидивов в зависимости от возрастного периода: ранние рецидивы – n=64 (100%), поздние рецидивы – n=177 (100%).

Особый интерес представляют результаты анализа частоты рецидивов у больных со ЗОЯ разного генеза. Суммарное количество рецидивов составило 241 (79,5%), из которых 64 (26,5%) — ранние и 177 (73,5%) — поздние. Из общего числа ранних рецидивов 25 (39,1%) отмечены в группе I, 39 (60,9%) — в группе II; распределение числа поздних рецидивов — 73 (41,2%) и 104 (58,8%) соответственно. В обеих группах наибольшее ко-

Таблица 1  
Распределение больных со ЗОЯ по возрастным периодам

Возрастные периоды	Количество больных		Средний возраст / колебания
	n	%	
РП (до 45 лет)	90	29,7	34,4 ± 0,9 / 16–45
ПериМ (46–55 лет)	86	28,4	50,5 ± 0,3 / 46–55
РПМ (56–60 лет)	45	14,8	57,9 ± 0,2 / 56–60
ППМ (≥ 61 год)	82	27,1	67,0 ± 0,4 / 61–82
<b>Всего</b>	<b>303</b>	<b>100,0</b>	

В обеих группах преобладали пациентки с заболеванием в III стадии, соответственно 68,5 и 80,0%. Ранние стадии опухолевого процесса отмечали в 2 раза чаще у больных группы I. Наиболее часто диагностировали опухоли эпителиального генеза — 268 (88,4%), из них 152 (56,7%) у больных группы I и 116 (43,3%) у пациенток группы II; преобладал серозный рак — 76,4 и 76,8% соответственно (см. табл. 2).

Опухоли неэпителиального генеза (злокачественные опухоли стромы полового тяжа и герминогенные) в 2 раза чаще регистрировали у больных группы I (14,6%), чем у пациенток группы II (7,2%). Этот факт объясняется тем, что представленные опухоли обладают высокой гормональной активностью и проявляются симптомами избытка эстрогенов и/или андрогенов в виде различных ГПЭ и повышенного риска развития

личество и ранних, и поздних рецидивов отмечено в Перим и ППМ. Частота ранних и поздних рецидивов у больных в РП была одинаковой в группе II (по 14,1%). Эти данные позволяют заключить, что в указанные возрастные периоды ЗОЯ имеют агрессивное и неблагоприятное течение (см. табл. 2).

При анализе ГПЭ у 154 больных со ЗОЯ отмечено (табл. 3), что комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия (КНАГЭ), которая, по данным литературы и клинических наблюдений, является результатом хронической абсолютной или относительной гиперэстрогемии, диагностирована в 65,0% случаев. Именно с учетом этого фактора в лечении пациентов с данными видами ГПЭ с успехом применяется гормональная терапия [29]. На втором месте по частоте (17,5%) — простая неатипическая гиперплазия эндометрия, которая является результатом кратковременной гиперэстрогемии. Железисто-кистозные, железисто-фиброзные и атипические полипы, которые выявлены у 22 (14,3%) больных, являются результатом хронического продуктивного воспаления эндометрия, в ходе которого провоспалительные цитокины и факторы роста (эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста) опосредуют влияние эстрогенов на рецепторы клеток эндометрия, усиливая дисбаланс между их пролиферацией и апоптозом [30]. У 4,5% больных группы I обнаружено сочетание атипической гиперплазии эндометрия с атипическими полипами, которые, по данным литературы, в 30–50% случаев (независимо от возраста женщин) являются результатом микросателлитной нестабильности, приводящей к прогрессированию в эндометриоидную карциному. Такие изменения эндометрия в основном не являются гормонозависимыми [27, 31].

Следует отметить, что у 10 (5,6%) больных группы I диагностированы РЯ и синхронный РЭ, что может указать на сходство их патогенеза как гормонообусловленных опухолей. Средний возраст этих пациенток составил 54,7 года. Показатели менархе, менструального цикла и длительности менструации соответствовали физиологическим нормам, средний показатель родов — 1,7, аборт — 1,1. Средний возраст пациенток с физиологической менопаузой — 49,6 года, с хирургической менопаузой — 44,8 года. РЯ имел гистологическое строение серозного рака, РЭ — аденокарциномы эндометрия разной степени дифференциации. У 6 больных РЭ развился на фоне КНАГЭ, у 1 — в полипе эндометрия, у 5 женщин диагностирована лейомиома матки, что еще раз указывает на значение общих гормональных нарушений у больных РЯ и РЭ.

Кроме того, у 7 (2,3%) из 303 больных выявили метасинхронный РЯ и РМЖ; средний возраст этих пациенток — 53,9 года. Менструальный статус был без

особенностей; средний показатель родов составил 1,4, аборт — 1,3. Средний возраст при физиологической менопаузе составил 52,7 года, при хирургической — 43,3 года. У этих больных диагностирован серозный РЯ (G3). Морфологическая структура РМЖ была вариабельной: в 3 случаях — инфильтративный дольковый рак, в 2 — инфильтративный протоковый рак, еще в 2 — скirroзный рак (G3). Представленные результаты указывают на наличие общих факторов риска и механизмов развития РЯ и РМЖ.

Таблица 3  
Характеристика ГПЭ у больных со ЗОЯ разного генеза (группа I)

ГПЭ	Количество больных	
	п	%
Простая неатипическая гиперплазия эндометрия	27	17,5
КНАГЭ	100	65,0
Простая атипическая гиперплазия эндометрия	1	0,7
Комплексная атипическая гиперплазия эндометрия	4	2,6
Полипы железисто-кистозные, железисто-фиброзные	19	12,3
Полипы атипические	3	1,9
Всего	154	100

Учитывая факт, что только КНАГЭ является отражением хронических гормональных нарушений в организме больных, мы оценили и сравнили ОВ пациенток с наличием КНАГЭ (группа I) и отсутствием ГПЭ (группа II), независимо от генеза ЗОЯ. Как свидетельствуют данные, представленные на рис. 2, ОВ больных со ЗОЯ оказалась выше, чем у больных с КНАГЭ. Медиана ОВ пациенток, у которых установлена сопутствующая КНАГЭ, составила 63,0 мес, тогда как при отсутствии изменений в эндометрии она была достоверно ниже — 32,0 мес ( $p < 0,05$ ).

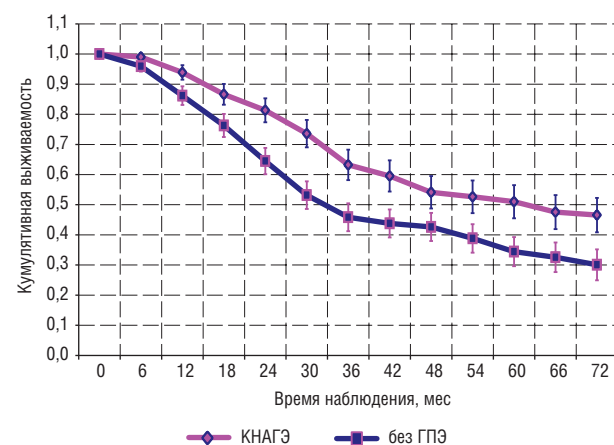
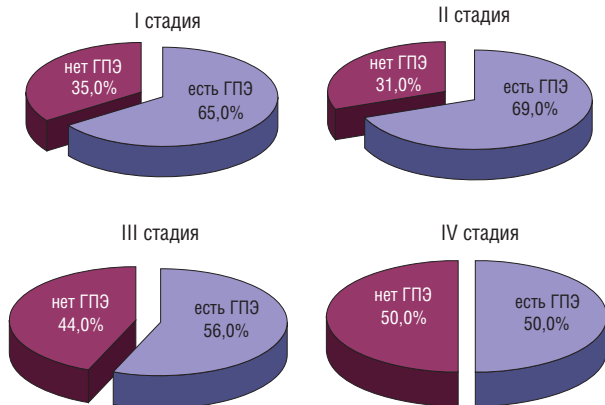


Рис. 2. ОВ (оценка по Каплану — Мейеру) больных со ЗОЯ разного генеза, у которых выявлена КНАГЭ, и пациенток без ГПЭ

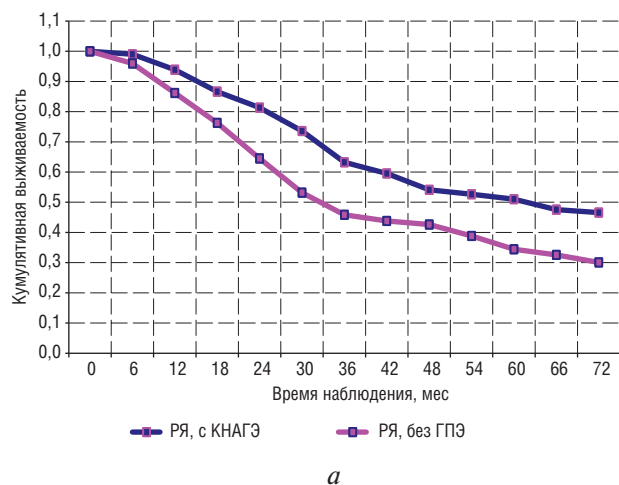
Исходя из этих данных, исследователи сочли целесообразным сравнить показатели выживаемости больных с КНАГЭ и больных без морфологических изменений эндометрия при ЗОЯ одного генеза. Наиболее многочисленной была группа больных РЯ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

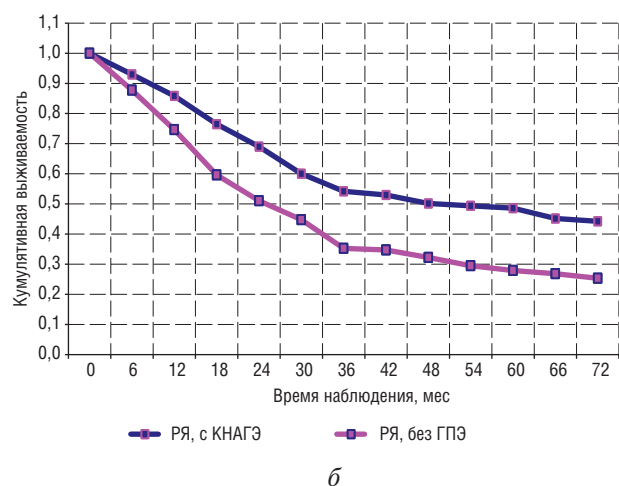
( $n=152$ ). Распределение этих пациенток в зависимости от распространенности опухолевого процесса и наличия/отсутствия ГПЭ представлено на рис. 3. Больше относительное количество больных с ГПЭ отмечено при I и II стадиях РЯ. Анализ ОВ и БРВ больных РЯ в зависимости от наличия сопутствующей КНАГЭ показал, что оба показателя достоверно выше в группе пациенток с КНАГЭ (рис. 4).



**Рис. 3.** Распределение (%) больных РЯ с/без сопутствующих ГПЭ в зависимости от распространенности опухолевого процесса



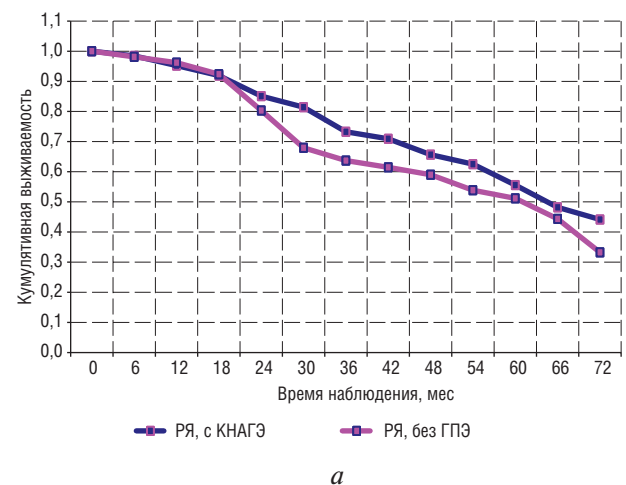
*a*



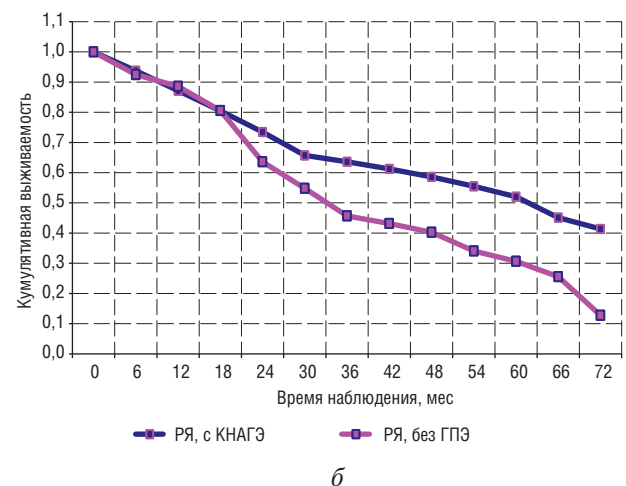
*б*

**Рис. 4.** ОВ (*a*) и БРВ (*б*) больных РЯ с КНАГЭ и при отсутствии ГПЭ. Кривые выживаемости по Каплану — Мейеру

Далее был проведен анализ ОВ и БРВ больных РЯ с КНАГЭ и при отсутствии ГПЭ в зависимости от возрастного периода (рис. 5–7, табл. 4). Самые низкие показатели ОВ и БРВ зарегистрированы у пациенток с РЯ в перименопаузальный период, особенно при отсутствии морфологических изменений эндометрия (рис. 6). При этом наибольшее количество ранних рецидивов у больных с КНАГЭ также отмечено именно в этот возрастной период (рис. 8), что свидетельствует об агрессивном клиническом течении РЯ. Независимо от возрастного периода пациенток, показатели 3- и 5-летней ОВ больных РЯ с КНАГЭ были выше, чем у пациенток без ГПЭ (табл. 4). В подгруппе больных в РП различия были на уровне тенденции ( $p > 0,05$ ). 3- и 5-летняя ОВ больных РЯ с КНАГЭ в перименопаузальный и постменопаузальный период оказалась достоверно выше, чем у больных без ГПЭ ( $p < 0,05$  для всех вариантов сравнения). Следует также отметить, что медиана БРВ пациенток с РЯ с КНАГЭ, независимо от возраста, была достоверно выше, чем у больных без ГПЭ ( $p < 0,05$  для всех вариантов сравнения) (см. табл. 4).

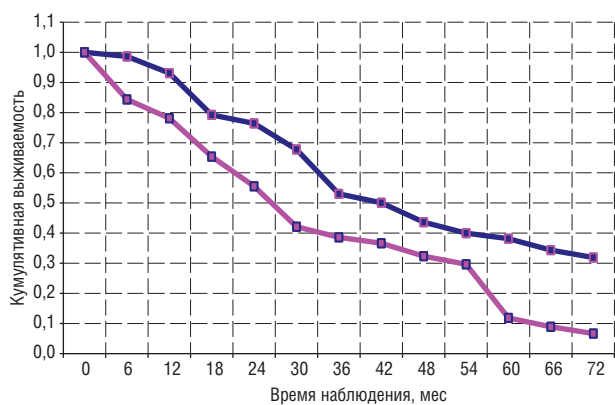


*a*

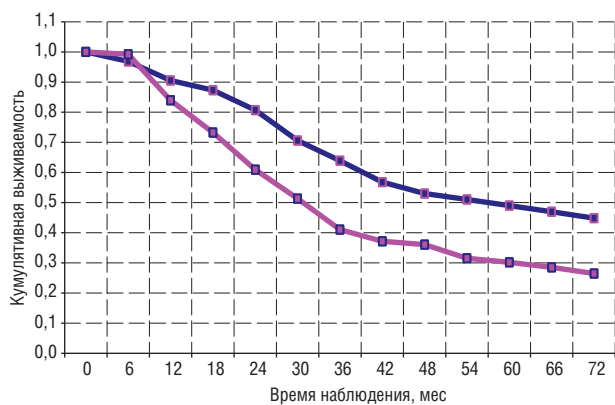


*б*

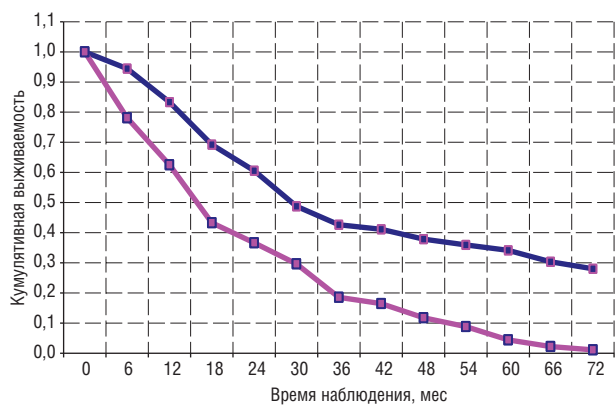
**Рис. 5.** ОВ (*a*) и БРВ (*б*) больных репродуктивного возраста. Кривые выживаемости по Каплану — Мейеру



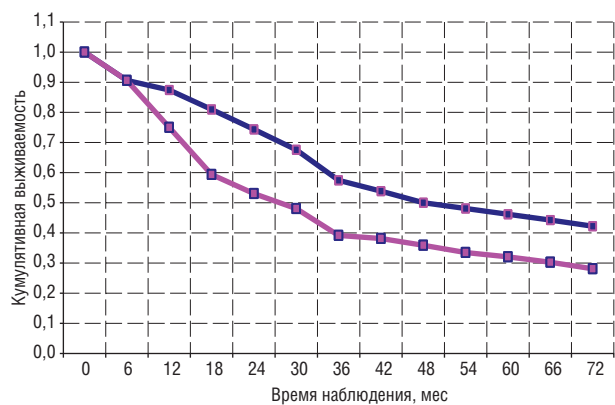
а



а



б



б

Рис. 6. ОВ (а) и БРВ (б) больных РЯ в перименопаузальный период. Кривые выживаемости по Каплану — Мейеру

Рис. 7. ОВ (а) и БРВ (б) больных РЯ в постменопаузальный период. Кривые выживаемости по Каплану — Мейеру

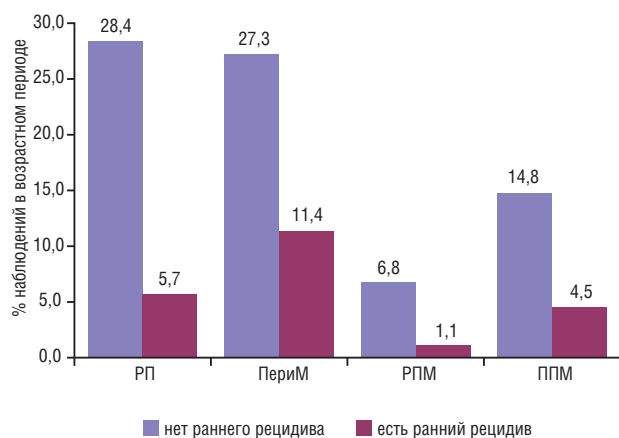


Рис. 8. Распределение больных РЯ с КНАГЭ по возрастным периодам в зависимости от наличия или отсутствия ранних рецидивов

Исходя из представленных данных, можно заключить, что сопутствующая КНАГЭ имеет клиническое значение у больных РЯ преимущественно перименопаузального и постменопаузального возраста и может рассматриваться как предиктивный фактор более благоприятного течения РЯ.

Таблица 4  
Показатели ОВ и БРВ больных РЯ в зависимости от возрастного периода

Возрастной период	ОВ, %				Медиана БРВ, мес	
	РЯ с КНАГЭ		РЯ без ГПЭ		РЯ с КНАГЭ	РЯ без ГПЭ
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя		
РП	73,5	49,0	64,5	45,0	62,5	33,0
ПериМ	53,5	39,0	39,8	18,5	30,0	15,8
Постменопауза	65,0	50,0	41,0	30,5	50,0	27,0

Полученные результаты, с одной стороны, согласуются с данными литературы, в соответствии с которыми в репродуктивном возрасте у больных РЯ и со злокачественными опухолями других гормонозависимых органов (молочная железа, эндометрий) регистрируют менее агрессивное течение заболевания и более высокие показатели выживаемости [4]. С другой стороны, результаты нашего исследования противоречат данным литературы, поскольку самое агрессивное течение и не-

благоприятный прогноз отмечали у больных РЯ перименопаузального возраста, тогда как пациентки в постменопаузальный период заняли промежуточное место по частоте возникновения ранних и поздних рецидивов, а также по показателям ОВ и БРВ.

Согласно современным представлениям, развитие злокачественных опухолей гормонозависимых органов у пациентов репродуктивного возраста и в период Перим связывают с I типом гормонального канцерогенеза, при котором происходит усиленная пролиферация клеток под воздействием классических эстрогенов и/или андрогенов на фоне случайной мутации или влияния какого-либо канцерогенного агента [32]. В постменопаузальный период РЯ имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, поскольку ведущую роль отводят действию периферических менопаузальных неклассических эстрогенов (фенолстероиды (16- $\alpha$  ОНЕ), катехолэстрогены (4-гидроксистероид и 4-гидроксистерон) и их дериваты из класса хинонов и семихинонов) преимущественно внегонадного синтеза [33]. При наличии возрастных эндокринно-обменных изменений у женщин, проявляющихся ожирением, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, образование неклассических эстрогенов и их воздействие на специфические рецепторы различных тканей усиливаются [34]. С вышеизложенными процессами связывают переход промоторного типа гормонального канцерогенеза в генотоксический, что приводит к развитию менее гормонозависимой опухоли, которая характеризуется неблагоприятным течением [33, 35].

Представленные результаты продемонстрировали, что гормональные изменения в организме, проявляющиеся ГПЭ, у больных РЯ могут быть важным прогностическим критерием течения заболевания. При этом эндокринные факторы, являясь весомым элементом патогенеза заболеваний яичников и тела матки, представляют собой лишь часть общего механизма сложных взаимодействий молекулярно-генетических, иммунных, а также гормонально-рецепторных изменений в органах-мишенях. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в указанном направлении, включая изучение гормонально-рецепторного статуса опухолей яичника, а также механизмов взаимодействия стероидных гормонов с рецепторами опухолевых клеток.

## ВЫВОДЫ

Сопутствующие ГПЭ регистрировали у 60,0% больных со ЗОЯ, 85,4% больных РЯ, 74,0% больных со стромальноклеточными опухолями. КНАГЭ, которая является результатом хронических дисгормональных нарушений, выявлена у 65,0% пациенток со ЗОЯ и 79,2% больных РЯ.

ГПЭ диагностировали во всех возрастных периодах у больных со ЗОЯ и РЯ с одинаковой частотой в репродуктивный, перименопаузальный и постменопаузальный период. Полученные результаты подтверждают наличие общих факторов риска и гормонального патогенеза опухолевых процессов яичника и ГПЭ. Последние могут быть фактором риска развития ЗОЯ.

У больных РЯ с КНАГЭ отмечены достоверно более высокие показатели ОВ и БРВ в перименопаузальном и постменопаузальном возрасте по сравнению с пациентками соответственно возраста без ГПЭ.

Сопутствующая КНАГЭ у больных РЯ перименопаузального и постменопаузального возраста может рассматриваться как предиктивный фактор более благоприятного течения опухолевого процесса.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. GLOBOCAN 2008. Available at <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed March 8, 2011.
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; **95** (1): 161–9.
3. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України, 2013; (14): 52–53.
4. Урманчеева АФ, Кутушева ГФ, Ульрих ЕА. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Н-Л, 2012. 68 с.
5. Сапен СС. Mechanisms of hormone-mediated carcinogenesis of the ovary. Toxicol Pathol 2004; **32**: 1–5.
6. Воробьева ЛИ. Практическая онкогинекология. К: 2012. 228 с.
7. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical Oncologic Gynecology (3) (перевод с англ. под ред.: ЕГ Новиковой). М: Рид Элсивер, 2012. 346 с.
8. Воробьева ЛИ, Свиницкий ВС, Ткаля ЮГ. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормональной терапии в лечении больных раком яичника. Клин онкол 2013; **1** (9): 56–64.
9. Вихляева ЕМ. Руководство по эндокринной гинекологии. М: МИА, 2002. 768 с.
10. Манухин ИБ, Тумлович ЛГ, Геворкян МА. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: МИА, 2003. 119, 201 с.
11. Горбунова ВА. Диагностика и лечение рака яичников. М.: МИА, 2011: 248 с.
12. Landen JCN, Birrer MJ, Sood AK. Early stages of the pathogenesis of ovarian cancer. J Clin Oncol 2008; **26** (6): 149–60.
13. Altinoz MA, Korkmaz R. NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenase inhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen- and NSAID-prevention of the ovarian cancer. Neoplasma 2004; **51**: 239–47.
14. Olsen CM, Green AC, Whiterman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer. Eur J Cancer 2007; **43** (4): 690–709.
15. Olsen CM, Nagle CM, Whiterman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes. Endocr Relat Cancer 2013; **20** (2): 251–62.
16. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2008; **17** (4): 902–12.

## THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF RELATED HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM OF PATIENTS WITH OVARY MALIGNANT TUMORS

L.I. Vorobyova, J.G. Tkalia

17. Урманчеева АФ, Тюляндин СА, Моисеенко ВМ. Практическая онкогинекология: избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.

18. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с.

19. Fathalla MF. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; **2** (7716): 163.

20. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, *et al.* Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; **156**: 363–73.

21. Tashiro H, Katabuchi H, Begum M, *et al.* Roles of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in anchorage-dependent and -independent growth in human ovarian surface epithelial cell lines. *Cancer Sci* 2003; **94**: 953–9.

22. Ji Q, Liu PI, Chen PK, *et al.* Follicle stimulating hormone-induced growth promotion and gene expression profiles on ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer* 2004; **112**: 803–14.

23. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, *et al.* Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006; **247**: 4–21.

24. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, *et al.* Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Br J Cancer* 2004; **91** (11): 1911–5.

25. Винокуров ВЛ. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: Фолиант, 2004. 336 с.

26. Пузин СН, Паяниди ЮГ, Огай ДС и др. Медицинская экспертиза в онкогинекологии. *Онкогинекол* 2012; **2**: 60–7.

27. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Коцей НК. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *Репродуктивная эндокринология* 2012; **1** (3): 5–13.

28. Боровиков ВП. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003; **2**: 129 с.

29. Сидорова ИС, Унанян АЛ и др. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии. *Врач* 2011; **3**: 40–2.

30. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ. Полипы эндометрия. Нужна ли противорецидивная терапия? *Репродуктивная эндокринология* 2013; **2** (10): 69–75.

31. Щербина НА, Карташова МА. Применение гормонотерапии при атипичной гиперплазии эндометрия у больных, имеющих микросателлитную нестабильность и метилирование гена *ESR*. *Межд мед журн* 2012; **4**: 82–5.

32. Берштейн ЛМ. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез. *Вопр онкол* 2001; **47** (2): 148–54.

33. Берштейн ЛМ. Колчан и стрелы — проканцерогенная роль маммарного жира. *Природа* 2010; **12**: 13–9.

34. Дильман ВМ. Четыре модели медицины. Л: Медицина, 1987. 288 с.

35. Берштейн ЛМ. Гормональные и прогенотоксические аспекты *BRS1*-ассоциированного канцерогенеза. *Вопр онкол* 2007; **53** (6): 642–52.

**Summary. Objective** — to examine the frequency of concomitant hyperplastic processes of endometrium in patients with ovarian malignant tumor (OMT) and to determine its clinical significance. **Materials and methods:** retrospective analysis of 303 patients with histories OMT stage I–IV. **Results:** associated hyperplastic processes of endometrium was observed in 60% of patients OMT, 85,4% — of patients with ovarian cancer (OC), 74%, — of patients with stromal cell tumor of the ovary. Complex non-atypical endometrial hyperplasia, which is a result of chronic dishormonal violations detected in 65% of patients OMT and 79.2% of patients OC. Hyperplastic processes of endometrium were observed in all age periods OMT patients and OC with equal distribution of patients in the reproductive, perimenopausal and postmenopausal periods. In patients OC complex non-atypical endometrial hyperplasia endometrial high rates of relapse-free and overall survival in all age periods in comparison with patients OC without hyperplastic processes of endometrium, especially in perimenopausal and postmenopausal age ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** the results support the common risk factors and hormonal processes ovarian tumor pathogenesis and hyperplastic processes of endometrium. Hyperplastic processes of endometrium may be a risk factor for the development of malignant tumors of the ovary. Related complex non-atypical endometrial hyperplasia in patients with OC perimenopausal and postmenopausal age can be considered as a predictive factor is more favorable course of cancer.

**Key words:** malignant ovarian tumor, ovarian cancer, hyperplastic processes of endometrium, complex non-atypical endometrial hyperplasia, survival.

### Адрес для переписки:

Воробьева Л.И.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: j.tkalya@gmail.com

Получено: 2.08.2013