

**О МОДЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО
КАНЦЕРОГЕНЕЗА НА ПРИМЕРЕ ЛЕЙОМИОМЫ
МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ***Много опухолей и много генов*

C. Morton. Many tumours and many genes. Genetics of uterine leiomyomata // Amer. J. Pathology. – 1998. – 153 (4): 1015-20

В статье рассмотрены основные положения прогестероновой гипотезы и роль ауто- и паракринных факторов в патобиологии лейомиомы матки. Названы серьезные аргументы в пользу раннего терапевтического вмешательства с момента выявления опухоли с целью восстановления репродуктивного здоровья женщины. Разобраны основные компоненты стратегии при ЛМ: тактика с момента выявления опухоли, определение возможностей и пределов адьювантного медикаментозного воздействия и оптимальных сроков хирургического вмешательства, ведение больных в пери- и постменопаузе и оценка степени онкологического риска.

Эпиграф к данной статье взят нами из заглавия лекции о генетике лейомиомы матки, прочитанной на Годичном Собрании Американского Общества Патологов 07.04.1997. Эти слова служат образным отражением современных воззрений на природу этой широко распространенной доброкачественной опухоли матки. Экстраполяция данных о молекулярно-генетических детерминантах процесса гормонального канцерогенеза на изучение пато- и морфогенеза лейомиомы матки (ЛМ) во многом способствовала расширению представлений о механизмах ее роста и развития и пересмотру стратегии и тактики при этом заболевании.

В одной из наших последних публикаций детально рассмотрены особенности патобиологии ЛМ – роль эндокринной, ауто- и паракринной систем в регуляции роста и развития опухоли, цитогенетические нарушения, пролиферативный потенциал опухоли и пр. [2]. Среди перечисленных системных изменений основополагающее значение приобретает так называемая прогестероновая гипотеза, в соответствии с которой не только 17β-эстрадиол, но в большей степени прогестерон играют ключевую роль в инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе роста опухоли, и являются «физиологическими» регуляторами этого процесса [7, 15]. Этот постулат перекликается с результатами наших ранних исследований, в которых было показано, что рост и развитие ЛМ чаще происходит в рамках двухфазного цикла с полноценной секрецией прогестерона, и с последующими наблю-

дениями о том, что рецепторы прогестерона содержат большее, чем рецепторы эстрогенов, число узлов опухоли. В фазе роста и созревания фолликула эстрогенные влияния способствуют проявлению некоторых генетически обусловленных эффектов, в физиологических условиях реализующихся в миометрии во время беременности [8]. В течение лютеиновой фазы цикла, особенно у женщин молодого возраста, в ткани ЛМ возрастает митотическая активность, при этом изоформы прогестероновых рецепторов содержатся в большем количестве, чем в неизменном миометрии. Существенным подтверждением прогестероновой гипотезы явились также наблюдения о тормозящем влиянии антагониста прогестероновых рецепторов мифепристона на развитие опухоли.

Следующим принципиальным положением явилось установление сочетанного взаимодействия между прогестероном и эстрогенами в направлении стимуляции пролиферативного потенциала клеточных элементов ЛМ путем индуцирования эпидермального фактора роста и его рецепторов [9]. Наряду с этим при клонировании элементов опухоли выявилась способность прогестерона вызывать значительное число нерандомизированных хромосомных транслокаций. В лютеиновой фазе цикла в ткани ЛМ, в сравнении с прилегающим к опухоли неизменным миометрием, повышено содержание ассоциированного с пролиферативной активностью клеток антигена Ki-67, также как и содержание в них рецепторов прогестерона.

К настоящему времени накапливается все большее количество

фактов о вовлечении ауто- и/или парахринных факторов в осуществление прямого эффекта гонадолиберина (ГнРГ) на миоэктрию и ткань ЛМ. В миоэктрии и ткани ЛМ обнаружены рецепторы ГнРГ, а к числу митогенных факторов роста могут быть отнесены и пролактин, и инсулиноподобные факторы роста, также как и ароматаза 450, по отношению к которым отмечена различная чувствительность этих тканей [17]. В каскаде клеточных процессов, индуцируемых циклическим воздействием эстрогенов и прогестерона, участвуют и прото-онкогены *c-fos* и *c-jun*, степень обнаружения которых различается в ткани ЛМ и миоэктрия, также как и содержание антигена Bcl-2 – фактора торможения апоптоза. Вместе с тем, по мнению большинства исследователей, влияние половых стероидов на рост опухоли реализуется в большей степени путем стимулирования клеточной пролиферации, нежели воздействием на процессы апоптоза.

По мере увеличения размеров опухоли в узлах ЛМ возникают разнообразные цитогенетические перестройки, обусловленные, по-видимому, потерей гормональной зависимости и проявляющиеся вторично по отношению к ее развитию. В узлах опухоли диаметром >6,5 см аномальный (немозаичный) кариотип обнаруживается в 2 раза чаще, чем в узлах меньшего размера (75% и 34% соответственно), а наиболее частыми цитогенетическими изменениями в ткани опухоли являются: транслокации и/или делеции хромосомы 7; транслокации, включающие хромосому 12, особенно с хромосомой 14, и структурные aberrации хромосомы 6. В подслизистых узлах ЛМ цитогенетические нарушения встречаются реже (12%), нежели при подбрюшинном (29%) или межмышечном (35%) их расположении.

Детальное рассмотрение молекулярно-генетических характеристик опухолевого роста при лейомиоме матки свидетельствует о

наличии определенной временной связи между глубиной и тяжестью рассмотренных выше изменений и степенью выраженности тенденции к росту опухоли и ее величиной.

Убедительным доказательством подобной зависимости является развитие в процессе роста опухоли феномена локальной гипергормонемии, приобретающего роль самостоятельного фактора патогенеза аналогично тому, как это описано при раке молочной железы. Так, в частности, установлено, что морфофункциональное состояние всех структурных компонентов миоэктозных узлов – макро- и микроциркуляция в гемодинамической и лимфатической системах, интенсивность процессов гиперплазии и гипертрофии, синтез рецепторных белков и т.д. – непосредственно связано с особенностями локального гормонального гомеостаза. В результате возникновения порочного круга с так называемой стимуляцией потреблением все эти изменения прогрессируют по мере увеличения массы опухоли [4]. Таким образом, миоэктомию следует считать патогенетически обоснованным хирургическим вмешательством; раннее ее осуществление, вероятно, может способствовать восстановлению полноценной функции органа.

В свою очередь, установление хронологической зависимости между развитием ЛМ, включением в патобиологию матки перечисленных выше факторов и величиной опухоли дает основание для переосмысливания и возможной переоценки врачебной тактики в отношении основных ее направлений – паллиативного воздействия с использованием адъювантной медикаментозной терапии; миоэктомии с сохранением специфических функций репродуктивной системы и радикального лечебного воздействия. При этом следует принимать во внимание как возможности функциональной хирургии репродуктивной системы с широким использованием совре-

менных технологических средств при преимущественно эндоскопическом доступе [3], так и расширяющиеся возможности современной фармакотерапии [1]. В повседневной практике у женщин репродуктивного возраста все чаще производится миоэктомия с удалением узлов не только значительного, но и малого размера, что способствует предупреждению локальной гипергормонемии и устранению ее стимулирующего воздействия на процессы роста опухоли. Представления о развитии последней по мере роста опухоли становятся все более убедительным аргументом в пользу целесообразности как можно более раннего терапевтического вмешательства, преимущества которого были впервые продемонстрированы нами в рамках одного из многоцентровых рандомизированных исследований.

Последние два десятилетия характеризуются пристальным вниманием к изучению особенностей фармакодинамического эффекта агонистов гонадолиберина (α -ГнРГ) при ЛМ. Проявление тормозящего влияния препаратов этой группы на гипоталамо-гипофизарную систему лишь во время непосредственного воздействия ограничило целесообразность их использования преимущественно периодом предоперационной подготовки. Последняя проводится обычно на протяжении 3-4 месяцев, способствует уменьшению размеров опухоли, ликвидации анемии и в последующем облегчает проведение операции с сокращением объема операционной кровопотери. Существенное уменьшение величины матки и, соответственно, опухоли происходит в течение первого месяца лечения ($-26,5 \pm 10,1\%$), и в несколько меньшей степени в течение второго месяца ($-10,2 \pm 6,5\%$). В течение же третьего ($-3,8 \pm 6,5\%$) и четвертого месяцев воздействия последующего изменения величины опухоли чаще всего не происходит. К подобному же заключению пришли и исследователи, изучавшие эффек-

тивность α -ГнРГ на протяжении более длительного периода времени – до 6 месяцев. В одном из этих наблюдений, осуществленных до лапароскопического удаления межмышечных и/или подбрюшинных миоматозных узлов диаметром 4-10 см, уменьшение величины опухоли на $35\% \pm 2,4\%$ отмечено у большего числа больных в течение первых 3-4 месяцев лечения. Вместе с тем, у части больных этот эффект отсутствовал [6]. По мнению авторов, предоперационное медикаментозное воздействие α -ГнРГ оправдывает себя при энуклеации узлов ЛМ значительной величины и узлов, расположенных вблизи сосудистых пучков и трубных углов матки. Вместе с тем определенные затруднения возникают у больных с множественными узлами опухоли небольших размеров, так как после проведения предоперационной подготовки α -ГнРГ не всегда удается идентифицировать эти узлы с помощью УЗИ непосредственно перед оперативным вмешательством. Наш опыт свидетельствует о преимуществах в этих условиях 6-месячной предоперационной подготовки гестагенами норстероидного ряда, что способствует более четкому выделению узлов опухоли от интактного миометрия и в некоторых случаях их миграции в эксцентрическом направлении [1].

Результаты изучения локального гистопатологического эффекта α -ГнРГ при ЛМ несколько вариабельны и противоречивы, что может быть обусловлено различиями как в химической структуре препаратов, так и в гормональной чувствительности опухоли. Вместе с тем наиболее значимые изменения в образцах опухоли, в сравнении с полученными у нелеченых до хирургического вмешательства женщин, характеризуются существенным уменьшением количества клеточных элементов, возрастанием степени гиалиноза и коллагеноза, утолщением стенок сосудов, скоплениями ядерных элементов, а на ультраструктурном

уровне значительным повреждением клеток с разрывом клеточных мембран, сморщиванием цитоплазмы и интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией. Стереологическое измерение толщины стенок артериол на электронно-микроскопическом уровне выявило существенное ее увеличение в сравнении с контролем и соответствие таковой у женщин постменопаузального возраста, что обусловлено гиперплазией гладкомышечных клеток сосудистой стенки и приводит к снижению кровотока в опухоли [14]. В ткани ЛМ под влиянием α -ГнРГ отмечается угнетение клеточной пролиферации и транзитное усиление апоптоза, хотя строгой корреляции между клеточной пролиферацией и уменьшением величины опухоли не наблюдается. Высказывается предположение о том, что степень уменьшения величины опухоли частично связана с уровнем содержания в ткани опухоли свободных гормональных рецепторов.

Существенным преимуществом фармакодинамического эффекта α -ГнРГ является отсутствие значительного повреждения клеточных элементов миометрия, что, с одной стороны, обуславливает восстановление размеров опухоли после отмены препарата, но с другой – служит гарантией восстановления функции интактного миометрия после консервативно-восстановительного лечения.

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования данной группы препаратов в качестве самостоятельного метода лечения. Ответом на него в некоторой степени могут служить данные об их влиянии на показатели минеральной плотности костей у больных ЛМ. После 6 месяцев лечения среднее снижение показателя минеральной плотности костной ткани в поясничной области составляет 2,4% без изменения его в области тазобедренных суставов [16]. Таким образом, при наличии соответствующих показаний больным могут быть назначены прерывистые кур-

сы лечения с соответствующей антирезорбтивной медикаментозной коррекцией.

Проблема лапароскопической миомэктоми, также как и удаление узлов опухоли при чревосечении, перекликается с вопросом о восстановлении репродуктивной функции после хирургического вмешательства. Как известно, почти у половины больных с ЛМ и бесплодием имеет место сочетание опухоли с другими нарушениями репродуктивной системы – генитальным эндометриозом, трубноперитонеальным фактором и/или пороками развития матки. В результате целенаправленного воздействия с учетом этиологии бесплодия и состояния репродуктивной системы способность к зачатию восстанавливается у 45,5% больных. У каждой третьей из числа пролеченных женщин беременность завершается родами (34,5%), у 10,9% – абортотом. Течение и исход беременности в значительной степени определяются характером сопутствующего заболевания [5]. Аналогичные результаты получены при двухлетнем наблюдении за женщинами после миомэктоми – показатель спонтанного наступления беременности составляет 43,9% и не зависит от возраста пациенток и продолжительности бесплодия. Вместе с тем лапароскопическая миомэктомия действительно эффективна у больных с ЛМ без других факторов бесплодия. В данной серии исследований частота наступления беременности составила 69,9% (при 95% С.И. 50,3-89,5%), тогда как при наличии ассоциированных с ЛМ факторов бесплодия – 31,5% (95% С.И. 18,4-44,6%) [10].

В связи с гетерогенностью нарушений репродуктивной функции, развивающихся у больных ЛМ, особенно важное значение приобретает дифференцированное применение адъювантной терапии и как можно более раннее удаление миоматозных узлов с расширением спектра лечебного воздействия, направленного на индуцирование

овуляции с целью повышения эффективности восстановления детородной функции. Значительно расширяются эти возможности при доклиническом выявлении опухолей у ближайших родственниц пробандов в семьях с одним или несколькими случаями заболевания [2].

Самостоятельное значение имеет вопрос о тактике ведения больных пре- и перименопаузального возраста в связи с потенциальной возможностью ускорения и/или хронологического совпадения эффектов адъювантной терапии с ходом естественной инволюции гормональной активности репродуктивной системы. Наш личный опыт в этом направлении основан на рандомизированном проспективном сравнительном изучении фармакодинамического эффекта антигонадотропного препарата Данатрола и антигестагена Гестринона у больных перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями при умеренном увеличении размеров матки и сочетанных гиперпластических изменениях эндометрия. Клинический эффект этих препаратов при 6-месячном курсе лечения оказался идентичным с преимущественно благоприятным воздействием на величину и продолжительность менструальной кровопотери и состояние эндометрия. Однако тормозящее влияние на секрецию ЛГ, ФСГ и E_2 отмечается лишь в процессе лечения, а в цикле отмены содержание этих гормонов в плазме периферической крови возвращается к исходному уровню. Величина же опухоли к 12-му месяцу по окончании лечения не изменилась у половины женщин, тогда как у остальных имело место некоторое уменьшение ее размеров или даже наблюдался ее рост. В эти же сроки у 21% женщин наступила менопауза, у 40% имела место ремиссия заболевания, 15% было показано проведение повторного курса лечения, а каждая четвертая пациентка подверглась гистерэктомии [1].

При неуспехе медикаментозного воздействия для лечения больших ЛМ в последние годы стали прибегать к одно- или двусторонней эмболизации маточных артерий. Большинство исследователей отмечают благоприятное влияние на клиническое течение заболевания: отчетливую тенденцию к уменьшению размеров опухоли к 6-му месяцу наблюдения (у 47,5% пациенток) и исчезновение меноррагий в условиях длительного проспективного наблюдения на протяжении 12-24 месяцев (в 88,5% наблюдений). И хотя этот метод лечения используется преимущественно у женщин перименопаузального возраста, описано несколько случаев наступления беременности с благоприятными исходами после подобного воздействия у женщин детородного возраста. При количественной оценке эффективности данной процедуры через 3 месяца после лечения отмечено уменьшение величины матки на 33,3% и размеров опухоли на 40,4% [13]. При этом оценка степени кровоснабжения опухоли с помощью ЯМР играет важную роль в прогнозировании эффекта. По мере накопления опыта на фоне первого увлечения этой процедурой начали выявляться и некоторые ее недостатки, такие как сроки пребывания в стационаре, необходимость обезболивания и удлинение, в сравнении с предполагаемым вначале, продолжительности периода восстановления после вмешательства.

Рассмотрение молекулярно-генетических особенностей роста ЛМ с выявлением четкой зависимости между величиной опухоли и включением патогенетических механизмов, обуславливающих необратимость постепенной потери ее гормональной зависимости, свидетельствует о том, что сохранение репродуктивного здоровья данного контингента больных в значительной степени определяется своевременностью и сроками выявления опухоли.

Результаты выполненных в последние годы многочисленных

исследований в этой области способствовали развитию новых перспективных направлений лечебного воздействия, подобно тому как это осуществляется в онкологической практике при гормонозависимом раке молочной железы путем применения ингибиторов ароматазы. Развитие этих направлений экспериментальной фармакотерапии ЛМ основано на попытках вмешательства в отдельные звенья ее патогенеза – воздействия на селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, X-рецептор ретиноида, ангиогенный фактор [7, 11, 12, 18].

Повседневные клинические наблюдения свидетельствуют о нередком сочетании ЛМ с другими патологическими состояниями, в том числе и опухолевыми процессами репродуктивной системы женщины. В этом ракурсе особое значение приобретает проблема онкологической настороженности, которая в соответствии с современной стратегией должна сопутствовать всем этапам ведения данного контингента женщин, начиная от момента выявления опухоли до постменопаузального периода вне зависимости от факта проведения и объема хирургического вмешательства [1, 2].

Таким образом, основными компонентами стратегии при ЛМ служат: тактика с момента выявления опухоли, определение возможностей и пределов медикаментозного воздействия и оптимальных сроков хирургического вмешательства, ведение больных в перименопаузе и оценка степени онкологического риска.

Литература

1. Вихляева Е.М. Адъювантная терапия при миоме матки // Вестник РАМН. – 1997. – № 2. – С. 16-20.
2. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии при лейомиоме матки // Вопросы онкологии. – 2001. – 47 (2-3): (в печати).