



ЭНДОМЕТРИОЗ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ЧТО ОБЩЕГО?

М.М. Сонова

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

ENDOMETRIOSIS AND ENDOMETRIOID CANCER OF THE OVARIES: WHAT IS COMMON TO THEM?

M.M. Sonova

Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State Medical Stomatological University

Genital endometriosis and reproductive system tumors have the similar mechanisms of development, such as invasion, growth, metastasis, diminished apoptosis, and aromatase expression. Despite these similarities, endometriosis is not referred to as malignancy. According to the data available in the literature, the described cases of malignization of endometriosis foci are as high as 5%. This phenomenon is of interest not only from the oncological, but also biological standpoint.

Согласно общепризнанному определению, эндометриоз — гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза. Его сущность заключается в разрастании ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1—5]. Частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста варьирует в достаточно широких пределах — от 1 до 50% [1—3, 6, 7]. По данным различных авторов, эндометриоз встречается у 25—35% женщин с бесплодием [1, 2, 8].

Вопрос о возможности трансформации данного заболевания в злокачественные новообразования является очень важным, так как восприятие эндометриоза как заболевания без учета онкологического аспекта было бы неполным.

Впервые морфологическая взаимосвязь между эндометриозом и эндометриоидным раком яичников была выявлена J.A. Sampson в 1925 г. В последующем на ассоциацию этого заболевания со злокачественным процессом стали обращать внимание и другие исследователи. Опираясь на большой клинико-морфологический материал, Я.В. Бохман предположил, что последовательность событий при малигнизации эндометриоза отчетливо выступает лишь в ранней стадии развития рака, когда удается проследить всю «галерею структур» от эндометриоза до инвазивного эндометриоидного рака. При дальнейшем росте опухоль может полностью занять тот участок, где она возникла, и «поглотить» ткани, которые ей предшествовали [2]. О повышенной способности к малигнизации эктопического эндометрия сообщают S. Ogawa и соавт. [9], Н. Yoshikava и соавт. [10]. Существует мнение, что в эндометриоидном очаге может развиваться практически любой тип злокачественной опухоли, поскольку особенностью эндометрия являются большой потенциал роста и значительный полиморфизм клеток [11, 12].

Наиболее частое сочетание эндометриоза и эндометриоидной аденокарциномы наблюдается в яичниках. На фоне овариального эндометриоза у 0,7—5% женщин отмечается процесс малигнизации [9, 13, 14].

D.H. Barlow [15] в своей работе «Происхождение эндометриоза — все еще загадка» подчеркнул, что сущность этого заболевания изучена недостаточно. Ни одна из предложенных концепций возникновения эндометриоза не может полностью объяснить его патогенез, а также многообразие локализации эндометриоидных очагов. Применяемая в настоящее время гормональная терапия не дает длительного эффекта, а проблема рецидивов заболевания и его ассоциация с онкологической патологией является не решенной и по сей день. Поэтому необходимо дальнейшее углубленное изучение патогенеза эндометриоза.

Указания на эндометриоз как заболевание отмечены еще около 300 лет назад. В конце XVII в. было описано обнаружение перитонеальных язв на поверхности мочевого пузыря, кишечника, матки [3, 6]. В XVIII столетии похожие на эндометриоз признаки отмечали в виде спаек, тканевых дефектов и тазовых болей. Лишь только с развитием микроскопии в XIX в. удалось идентифицировать эктопическую ткань эндометрия. В 1854 г. Muller, а в 1860 г. Van Rokitansky выявили эктопическую локализацию ткани эндометрия у человека. Гистологическая картина внутреннего эндометриоза в 1896 г. впервые была описана Van Rokitansky и им же применен термин «аденомиома», а термин «эндометриоз» предложил еще в 1892 г. В. Bell [1, 2].

Известны многочисленные теории, объясняющие генез эндометриоидных гетеротопий, в частности, около 11 концепций, в которых сделана попытка объяснить возникновение этого заболевания с различных позиций. Тем не менее эндометриоз по-прежнему остается загадкой для исследователей.

Различные гипотезы сводятся к 2 основным утверждениям:

1) происхождение эндометриоза из эндометрия (транспорт—перенос);

2) эндометриоз — локальное новообразование (трансформация—превращение).

Первое утверждение включает теории лимфогенной, гематогенной и ятрогенной диссеминаций, а также ретроградной менструации. Отличает эти теории лишь способ переноса клеток эндометрия за пределы его физиологической локализации. Второе утверждение касается эмбриональной и метапластической теорий.

Наибольшее признание получила имплантационная теория (или теория ретроградной менструации), предложенная J.A. Sampson [16—18] и связанная с ретроградным поступлением через маточные трубы в полость малого таза фрагментов эндометрия, отторгнувшегося во время менструации.

Все известные причины, провоцирующие эндометриоз, включают экзогенные и эндогенные факторы. К последним относят гормональные, иммунологические, биохимические, генетические и др.

Связь с неблагоприятными экологическими и стрессовыми ситуациями с их влиянием на нервную, эндокринную, иммунную системы, увеличением частоты хирургических вмешательств, возросшей эмансипированностью современных женщин позволила отнести эндометриоз к «новым болезням цивилизации» [1, 2]. В основе реализации эффекта экзогенных «провокаторов» эндометриоза лежит избыточное образование свободных радикалов. Не случайно частота заболевания увеличена в промышленно развитых центрах, где прослеживается определенная зависимость от степени загрязнения окружающей среды. Причем именно в этих неблагоприятных для здоровья экологических условиях особенно часто отмечается злокачественное перерождение эндометриозной ткани [19, 20].

По мнению некоторых ученых, усиление роста гетеротопического эндометрия при эндометриозе может быть обусловлено увеличением продуктов перекисидации липидов (следствие окислительного стресса) в перитонеальной жидкости и связанного с этим роста числа лейкоцитов в очагах поражения, а также макрофагальной активацией и секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов [21, 22]. Считается, что повышение объема перитонеальной жидкости при эндометриозе объясняется действием свободных радикалов на липидную оболочку мембран клеток мезотелия, вследствие которого мелкие молекулы (вода, электролиты) свободно проходят в брюшную полость [23].

Таким образом, окислительный стресс обеспечивает реализацию воспалительного процесса тазовой брюшины, имеющей место при эндометриозе. Кроме того, известно, что РG E2 снижает цитотоксическую активность макрофагов и активирует фермент ароматазу цитохрома P450, превращающую андрогены в эстрогены. Именно ароматазе отводится важная роль в обеспечении так называемой ло-

кальной гиперэстрогении (гормонемии) в микроокружении клеток регургитированного эндометрия, обеспечивающих их выживание [5, 24, 25].

Известно, что фермент ароматаза катализирует конверсию андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Фермент экспрессируется рядом человеческих тканей и клеток, таких как гранулезные клетки яичников, плацентарный синцитиотрофобласт, клетки жировой ткани, и фибробластами кожи, а также мозгом. У женщин репродуктивного возраста яичники — наиболее важное место биосинтеза эстрогенов, который происходит циклически. При повышении связывания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с его рецептором парного G-протеина на мембранах гранулезных клеток начинается рост внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и усиливается связывание двух важных транскрипционных факторов — стероидогенного фактора-1 (SF-1) и цАМФ-ответственного элементосвязывающего протеина (CREB) с промотором гена ароматазы [19, 26]. Тот, в свою очередь, активирует экспрессию ароматазы, и в результате происходит секреция эстрогенов из преовуляторного фолликула [19, 23, 26, 27].

Другой внегонадный процесс образования эстрогенов у женщин в постменопаузе происходит в жировой ткани, коже и др. [28—30]. По сравнению с регуляцией экспрессии ароматазы в яичниках цАМФ этот путь контролируется главным образом цитокинами (интерлейкины — ИЛ-6, -11, фактора некроза опухоли- α) и глюкокортикоидами через альтернативное использование промотора в жировой ткани и фибробластах кожи [27]. Основным субстратом здесь является андростендион надпочечникового происхождения. В постменопаузе у женщин около 2% циркулирующего андростендиона конвертируется в эстрон, далее переходящий в эстрадиол в периферических тканях. Это может значительно повысить уровень эстрадиола, способного привести к гиперплазии или карциноме [29, 30].

Известно, что эндометрий и миометрий содержат самое высокое количество эстрогеновых рецепторов, являясь, таким образом, главной мишенью для эстрогенов. До недавних пор действие эстрогенов рассматривалось только через эндокринные механизмы: за счет циркуляции эстрадиола, который секретируется яичниками или образуется из жировой ткани, обеспечивая эстрогенный эффект после доставки к тканям-мишеням через кровь. Исследования экспрессии ароматазы в опухолях молочной железы показали, что параокринные механизмы играют важную роль в реализации действий эстрогенов в тканях [20]. Эстроген продуцировался путем активации ароматазы фибробластами жировой ткани молочной железы и способствовал росту ее соседних малигнизированных эпителиальных клеток [31]. Следовательно, показан интраокринный эф-



фект эстрогена при лейомиоме матки и эндометриозе, так как эстроген, продуцированный с помощью активации ароматазы в цитоплазме гладкомышечных клеток лейомиомы матки или стромальных эндометриоидных клеток, смог вызвать эти эффекты путем быстрого связывания с их ядерными рецепторами в некоторых клетках [8, 24, 32]. Контрольный эндометрий и миометрий свидетельствовали об отсутствии экспрессии ароматазы [8, 32].

Среди эстрогензависимых заболеваний экспрессия ароматазы при эндометриозе имеет большое значение, доказанное многими авторами [4, 8, 24, 31, 33]. Во-первых, исключительно высокий уровень ароматазы мРНК был найден на имплантатах внеяичникового эндометриоза. Во-вторых, стромальные клетки эндометриоидного происхождения в культуре инкубированных с цАМФ аналогично показали экстраординарно высокий уровень активности ароматазы по сравнению с синцитиотрофобластом [26]. Эти интересные факты привели к исследованию факторов роста, цитокинов и других субстанций, которые могут индуцировать активность ароматазы через цАМФ-зависимые пути патофизиологии эндометриоза. Было выявлено, что PG E2 — наиболее известный индуктор активности ароматазы в стромальных эндометриоидных клетках [26, 28]. Эстрогены повышают образование PG E2 путем стимуляции фермента циклооксигеназы-2 в стромальных клетках в культуре [26]. Таким образом, положительная обратная связь непрерывной локальной продукции эстрогена и синтеза простагландинов способствует пролиферативным и воспалительным характеристикам эндометриоза.

С одной стороны, PG E2 индуцирует поразительную активность ароматазы путем повышения уровней цАМФ в стромальных клетках эктопического эндометрия [8]. С другой — ни аналоги цАМФ, ни PG E2 не были способны стимулировать заметную ароматазную активность в стромальных клетках эутопического эндометрия. Возникает вопрос: каковы молекулярные различия, которые приводят к экспрессии ароматазы в имплантатах и его подавлению в эутопическом эндометрии? Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи решили использовать цАМФ. С этой целью для экспрессии ароматазы *in vivo* в ткани эндометрия был применен индуцированный промоутер [32]. Затем было выявлено, что фактор стимуляции транскрипции SF-1 и воспалительный фактор, куриный промоутер фактора транскрипции (COUS-TF), являются конкурентными для связывания с областью промоутера ароматазы. COUS-TF экспрессировался как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии, в то время как SF-1 экспрессировался специфически в эндометриозе, но не в эутопическом эндометрии и связывался с промоутером ароматазы более активно, чем COUS-TF [32].

Таким образом, SF-1 и другие транскрипционные факторы активируют транскрипцию в эндометриозе, в то время как COUS-TF, который блокирует участок ДНК в эутопическом эндометрии, подавляет этот процесс [32]. Можно предположить, что одним из молекулярных повреждений, приводящим к локальной экспрессии ароматазы в эндометриозе в отличие от нормального эутопического эндометрия, является нарушенная продукция SF-1 стромальными клетками эндометриоза, которые преодолевают защитное подавление в норме COUS-TF в эутопическом эндометрии [32].

Ароматаза была выделена в образцах эутопического эндометрия с серьезными формами эндометриоза при отсутствии в контроле, хотя в намного меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [20, 31]. Это предполагает наличие генетического дефекта у женщин с эндометриозом, который выявляют в эутопическом эндометрии. Можно полагать, что когда дефективный эндометрий с низкими уровнями нарушенной экспрессии достигает тазовой брюшины путем ретроградной менструации, это приводит к воспалительной реакции. Она, в свою очередь, повышает локальную ароматазную активность, т.е. образование эстрогенов, индуцированных напрямую или непрямо простагландинами и цитокинами [19, 24, 25, 33].

Доказательством важности ароматазной активности в патофизиологии эндометриоза служит успешное подавление уровня эстрадиола с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) или индуцированной хирургической менопаузой. Купирование боли в области малого таза агонистами ГРГ обычно достигается уже в процессе лечения или сразу после него, в то время как боль, ассоциированная с эндометриозом, рецидивирует более чем в 75% случаев [4, 27, 34]. Существует множество причин для неудачного использования агонистов, например, присутствие значительной продукции эстрадиола, содержащегося в жировой ткани, коже, имплантатах в процесс лечения агонистами. Следовательно, блокада ароматазной активности в экстраовариальных местах с ингибитором ароматазы может приводить к ремиссии в течение продолжительного времени у некоторых пациентов. Положительное влияние на болевой синдром при эндометриозе под действием ингибиторов ароматазы объясняется резким снижением эстрадиола и отсутствием вследствие этого стимуляции локального синтеза простагландинов [4, 26].

В недавних публикациях показано, что пациентки с эндометриозом в периоде перименопаузы успешно лечатся комбинацией ингибитора ароматазы с гестагеном. При этом ранее у этих женщин радикальная хирургия или медикаментозная терапия были причиной для многократного рецидивирования или персистенции боли в процессе лечения. После 6 мес лечения летрозолом и норэтиндрон ацетатом большая

часть пациенток отмечала облегчение боли и уменьшение лапароскопически выявляемого эндометриоза [4, 7, 34]. Об улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения при тяжелых формах эндометриоза в случае комбинации с агонистом ГРГ анастрозолом на этапе десенситизации гипофиза свидетельствуют К.В. Краснополяская, А.С. Калугина [8].

В различных исследованиях установлено важное значение ароматазы в генезе и других неестественных пролиферативных заболеваний, в том числе и злокачественных. Так, S.E. Bulun и соавт. [5] сообщают о значимой роли ароматазы в генезе рака молочной железы и эндометрия, а также об успешном использовании ингибиторов ароматазы в комплексном их лечении. Локальная гиперэстрогения, создающаяся в условиях патологической экспрессии ароматазы, способствует установлению определенной «автономности» очага, за счет

чего поддерживается пролиферация ткани. Это свойство, присущее злокачественным заболеваниям, имеет место и при эндометриозе [4, 7, 25].

Было бы наивно полагать, что нарушенная экспрессия ароматазы является самым важным молекулярным механизмом в развитии и росте эндометриоза, поскольку существует множество других биомолекулярных механизмов, способствующих его развитию: нарушенная экспрессия энзимов-протеиназ, которые ремоделируют ткани, или их ингибиторов (MMP), цитокинов (ИЛ-6, RANTES) и факторов роста (EGF) [1, 2]. К тому же, не совсем ясна роль защитных механизмов организма, ответственных за имплантацию и отторжение несвойственных данной локализации эндометриальных клеток. Однако значение исследуемых ароматаз, безусловно, велико в этиологии эндометриоза и, вероятно, эндометриоидного рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л, 2002.
3. Бурлев В.А., Шорохова М.А., Самойлова Т.Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. Репродуктивное здоровье женщины. Consil med 2007;9(6).
4. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. Hum Reprod Update 2000;5(5):413—8.
5. Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:736—43.
6. Стрижаков А.М., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996.
7. Attar E., Bulun S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translations aspects. Hum reprod 2006;12(1):49—56.
8. Краснополяская К.В., Калугина А.С. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия. Пробл репрод 2001;6(6):24—8.
9. Ogava S., Kaku T., Kobayashi H. et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. Gynecol Oncol 2000;77:298—304.
10. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. Gynaecol Obstet Invest 2000;50(1):11—7.
11. Husslein H. Die medicamentöse Behandlung der Endometiose. Arch Gynakol 1969;207(1—2):265—71.
12. Eifel P., Ross J., Hendrickson M. et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: Treatment comparisous. Cancer 1983;52:1026—31.
13. Erzen M., Kovacic G. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19:553—5.
14. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. et al. Malignancy in endometriosis. Fegvancy and comparison of ovarian and extraovarian types. Int J Gynaecol Pathol 2001;20:133—9.
15. Barlow D.H. International congress on endometriosis with advanced endoscopic course. М., 1996. p. 43—7.
16. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch Surg 1921;3(3):245—323.
17. Sampson J.A. Benign and malignant endometrial implantats in the peritoneal cavity and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet 1924;38:287.
18. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649—64.
19. Johnston J.O. Aromatase inhibitors. Crit Rev Biochem Mol Biol 1998;33(5):375—405.
20. Simpson E., Rubin G., Clyne C. et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. Endocr-Relat Cancer 1999;6:131—7.
21. Murphy A.A. Clinical aspects of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2002;955:1—10.
22. Посисеева Л.В., Назарова А.О., Назаров С.Б. Значение оксида азота в патогенезе бесплодия при наружном генитальном эндометриозе. Акуш гинекол 1999;6(6):37—40.
23. Wang Y., Sharma R.K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. Fertil Steril 1997;68:826—30.
24. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr-Relat Cancer 1999;6:293—301.
25. Bulun S.E., Mahendroo M.S., Simpson E.R. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or deciduas. J Clin Endocrin Metab 1993;76:1458—63.
26. Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2 gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. Proc Am Soc Reprod Med Meeting S5, 1996 (abstr).
27. Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. J Clin Endocrin Metab 1996;81:174—9.
28. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E(2) stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrin Metab 1997;82:600—6.
29. Pagidas R., Falcone T., Hemmings R. et al. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with in vitro fertilisation-embryo transfer. Fertil Steril 1996;6(4):791—5.
30. Ryan I.P., Taylor R.N. Endometriosis and infertility: new concepts. Obstet Gynecol Surv 1997;52:365—71.
31. Suratman R.B., Jacobs T.Z., Cornain S. The use of immunohistochemical aromatase P450 in biopsied endometrium for detection of pelvic endometriosis in women with suspected endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005. S35.
32. Zeitoun K., Takayama K., Michael M.D. et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element. J Mol Endocrinol 1999;13:239—53.
33. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K., Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. J Mol Endocrinol 2000;25:35—42.
34. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions — old answers? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;122 (2):144—50.