



DOI 10.36074/grail-of-science.12.05.2023.096


## РАК ЕНДОМЕТРІЮ В ПОЛІ ОСОБЛИВОЇ УВАГИ

Фартушок Тетяна Володимирівна 

канд.мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Україна

Мельникова Дарина Олексіївна 

здобувач вищої освіти медичного факультету  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Україна

Кисіль Віталія Володимирівна 

здобувач вищої освіти медичного факультету  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Україна

**Анотація.** Рак ендометрію займає третє місце у структурі онкозахворюваності у Сполучених Штатах Америки. Згідно даних Національного канцер-реєстру в Україні у 2020-2021 рр. рак тіла матки займає друге місце у структурі онкозахворюваності. У статті представлено етіопатогенез виникнення гіперплазії ендометрію, раку ендометрію, представлений ризик малігнізації в залежності від гістологічної картини, патогенетичні варіанти раку ендометрію, а також клінічні випадки.

**Ключові:** ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія, гіперплазія, рак, ендометрій

**Актуальність проблеми.** Будь-яка проста гіперплазія, якщо вчасно не встановити діагноз, не лікувати, то вона пройде в атипову і в рак. Буває і самостійний регрес в меншій кількості, якщо ми будемо лікувати. Рак ендометрію випереджає раки інших органів у жінок, хоча є 13 раків, які залежать від ваги, але це є все ж таки такий галопуючий рак і він вважається раком урбанізованих міст [1]. Частота захворюваності на рак ендометрію представлена на рис.1.

Тобто, якщо брати Україну, то в Києві захворюваність завжди буде вища, ніж в Білій Церкві або в інших містах нашої країни, тому, що по-перше коморбідність: є фактори - стресовий фактор, підвищення адренкортикотропного гормону, глюкокортикоїдів – це також дуже важливо. Рак ендометрію займає 1 місце серед гінекологічних раків і 3 місце серед усіх раків у жінок в Україні. В світі займає 2 місце у структурі онкозахворюваності жінок, в Америці -1. Згідно даних бюлетеня національного канцер-реєстру рак ендометрію за 2019 рік займає 3 місце і на 2020-2021 рік вже займає 2 місце (рис.2). Дані Національного канцер-реєстру представлені на рис.2.

## Статистичні дані

### ОНКО Захворюваність серед жінок



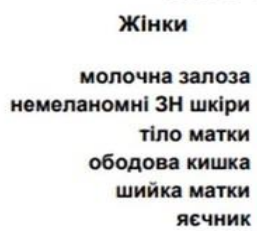
### ОНКО Смертність серед жінок



Рис. 1. Частота захворюваності на рак ендометрію у світі.

## Бюлетень Національного канцер-реєстру

### 2018-2019



### 2020-2021



Рис.2. Дані Національного канцер-реєстру

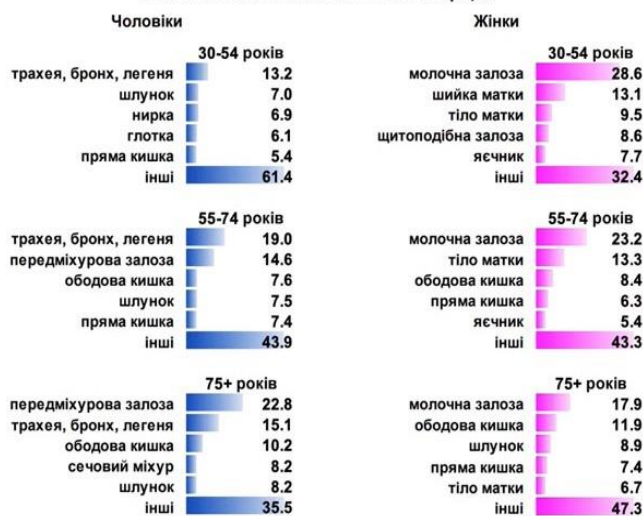
### Етіопатогенез раку ендометрію.

- Короткочасна гіперестрогенемія сприяє розвитку простої гіперплазії ендометрію

- Хронічна (довготривала) абсолютна або відносна гіперестрогенемія (або гіпогестагенемія) зумовлює розвиток комплексної (аденоматозної) гіперплазії

Якщо подивитися на вікову групу, то у молодих жінок віком 30-54 роки рак ендометрію займає 3 місце, у жінок у менопаузі, постменопаузі займає 2 місце, піднімається і навіть у віці 75 років і вище входить у п'ятірку рангових місць. (рис. 3)

### Питома вага 5 основних нозологічних форм в статеві-віковій структурі захворюваності на ЗН населення України ЗН з виключенням немеланомних ЗН шкіри, %



Бюлетень Національного канцер-реєстру № 23 - "Рак в Україні, 2020-2021"

Рис. 3. Вікові групи у структурі захворюваності.

*Позагональний синтез естрогенів*

• Ендометрій – це гормонозалежний орган і зрозуміло звідки береться рак ендометрію, у молодих жінок яєчники працюють, гормони виробляються, а в постменопаузі синтез естрогенів в яєчниках вже не має ніякого значення і переходить в саме синтез жировою тканиною, яка може виробляти до 100% циркулюючих естрогенів.

• І саме цікаве, що вісцеральна жирова тканина виробляє набагато більше естрогену ніж підшкірна клітковина, тобто абдомінальне ожиріння більш важливе, тобто ми не бачимо ожиріння до поки жінка не приходить на прийом і не роздягнеться і ми бачимо абдомінальне та метаболічне ожиріння.

• Утворення естрогену в жировій тканині відбувається завдяки 2 видам ферментних систем – ароматази та стероїдсульфатази

• Андростендіон ароматизується в естроген, активність якої стимулюється глюкокортикоїдами, як результат постменопаузальних порушень в адаптаційному гомеостазі і підвищення секреції адренокортикотропного гормону

• Стероїдсульфатаза здійснює гідроліз естрогенсульфату з утворенням естрогену.

• Позагональний синтез є постійним, не контролюється гонадотропними гормонами гіпофіза, що є небезпечним джерелом гіперестрогенії постменопаузального віку

• Естроген є менш активним ніж естрадіол, але він також зв'язується з естрогеновими рецепторами і перетворюється в естрадіол під дією 17-β гідроксистероїддегідрогенази

• Кількість ідентифікованих естрогенових рецепторів в ендометрії людини проведених методом імуногістохімічного аналізу показала велику залежність від гормонального статусу.

• Максимальна локалізація ER виявлена у зразках у фазі проліферації та у постменопаузі.

• Збільшення гестагенів у постовуляторній фазі або під час вагітності зменшувало експресію ER.

**Гормональний вплив на ендометрій**

• Тканина ендометрію є чутливою мішенню для стероїдних статевих гормонів і змінюється швидко та різноманітно під впливом гормонів.

• Замісна гормональна терапія лише естрогеном може призвести до постійної проліферації ендометрію, гіперплазії та неоплазії.

**Постменопаузальні жінки**

• Проста і комплексна неатипова гіперплазія = GE внаслідок естрогенної стимуляції, добре піддається гормональній терапії – гормонозалежний тип

• Проста і комплексна атипові гіперплазії = ендометріальна інтраепітеліальна неоплазії (EIN) і трактуються як прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом та високим ризиком трансформації в інвазивну карциному.

- Механізмам EIN передують попередні генетичні зміни в ендометрії, які можуть бути наявні впродовж тривалого часу без морфологічного прояву (спадковий рак ендометрію, синдром Лінча, старіння клітин) – **автономний тип**

- Мутантні клони все ж зазнають впливу ендокринних чинників з естрогенною дією, які виступають в ролі промоторів, тоді як прогестини, навпаки справляють супресивну дію.

#### Стероїдні рецептори при атипії ендометрію

- Цікавий факт, що рівні ER підвищувалися в ендометрії та стромі в 1,9 рази.

- Рівні PR знижувались на 30% в ендометрії та на 46% в стромі.

#### Етіопатогенез GE

- Естроген може передавати сигнал через ER<sup>+</sup> 2 шляхами
- *Геномна передача сигналів* відноситься до дії естрогенів на ER<sup>+</sup> методом транскрипції

- При *негеномній передачі сигналів* естроген зв'язується з ER<sup>+</sup> у мембрані клітини, і активує інші сигнальні шляхи (наприклад, протеїнкінази цАМФ, MAPK) [2]. Це дозволяє отримати більш швидкі відповіді, ніж геномний шлях.

- Негеномна передача сигналів відбувається в матці.

Етіопатогенез ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії представлено на рис.4.

## Етіопатогенез EIN

- **Хронічні запальні захворювання** – іде процес автономної проліферації клітин як реакції на персистуючий подразник → мутація ендометріальних клітин та порушення апоптозу
- Гіперплазія едометрію на тлі **ендометриту** набуває рис ендометріальної інтраепітеліальної гіперплазії (**EIN**) або **навіть раку!!!**
- **Порушення гормонорецепторної системи ендометрію**
  - Аборти
  - Часті зішкріби
  - Хронічне запалення, в тому числі і висхідна інфекція



Рис. 4. Етіопатогенез ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії

Ризик малігнізації в залежності від гістологічної картини становить:

- проста GE – 1-3%
- складна (аденоматозна) GE – 3-10%
- проста атипична GE – 10-20%
- складна атипична GE – 22-57%

**Етіопатогенез патології ендометрію**

• Згідно з результатами систематичного огляду 1067 досліджень було виділено 58 факторів, які чинять суттєвий вплив на розвиток ПЕ, серед яких були виділені:

- абсолютна або відносна гіперестрогенія
- дисбаланс естрогенових (ЕР)/прогестинних (ПР) рецепторів
- **запалення/ендометрит**
- ожиріння/надлишкова маса тіла
- **гіпертензія**
- вік
- **прийом тамоксифену**
- **замісна гормональна терапія**
- цукровий діабет/інсулінорезистентність

**Джерела гіперестрогенії – печінкова недостатність**

• **Гепатити, цироз, ятрогенні та побутові цирози**

• **Порушення функції печінки** – знижується активність ферментів системи цитохрому P450 1A1 і P450 1A2, які забезпечують метаболізацію естрогену у фракцію 2-ОН-естрон (нормальний регулятор клітинного поділу) і перешкоджають утворенню надлишку патологічного метаболіту 16αОН-естрогену – активного стимулятора проліферації

- Порушується процес кон'югації естрогенів з глюкуроновою кислотою

На рисунку представлений малігнізований ендометрій у вигляді горбистої мостової, виражені проліферативні процеси, відшарування так воно повинно було відбуватися не відбувалося, мутовані клітини не реагували на гормональні зміни, втрачається здатність апоптозу, тобто відбуваються постійні гіперпластичні процеси і згодом малігнізація (рис5).

**Етіопатогенез EIN = PE**

- **N = Залозистий епітелій ендометрію проліферує (мітози), секретує та циклічно відшаровується**
- **Мувані клітини втрачають чутливість до гормональних змін та до апоптозу = гіперплазія=малігнізація**

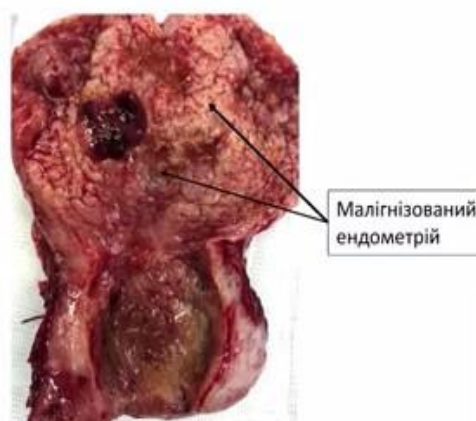


Рис. 5. Етіопатогенез раку ендометрію

І патогенетичний гормонозалежний варіант РЕ добре видно на УЗД у вигляді екзофітної пухлини, жінки рано звертаються з кровотечами, такі пацієнтки будуть дуже добре відповідати на лікування, має благо приємний



прогноз, мають нейроендокринні порушення, тобто це зайва вага, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет (рис.6).

## I патогенетичний гормонозалежний варіант РЕ



Складає 70-80%, розвивається повільно, екзофітний тип росту

Гормонозалежний тип раку – аденокарцинома G1, G2.  
Має благоприємний прогноз

ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: ТЕРМІНОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ  
Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., проф; О.В. Голяновський, д. мед. н., проф; І.В. Лопушан, к. мед. н.

Рис. 6. I патогенетичний гормонозалежний варіант РЕ

Інші 20-30% – це автономний варіант, гормонезалежний, погано підлягає лікуванню, погано підлягає діагностуванню, тому що це ендофітні форми раку, у жінок не буде кровотечі, жінка прийде зі скаргами на лімфоррею, тобто руйнування лімфатичних судин в міометрії, при УЗД можна також нічого не побачити: лінійний ендометрій, але буде серозометра – характерна ознака автономного гормонезалежного раку ендометрію II варіанту, який має ендофітний характер росту [3]. Частіше за все це аденокарциноми низького ступеня диференціювання, серозний, світло клітинний рак, мезонефроїдний, плоскоклітинний, лікування буде досить агресивне (рис.7).

## II патогенетичний автономний варіант РЕ



Складає 20-30%, розвивається швидко, має агресивний перебіг

Гормонезалежний тип раку, автономний

Аденокарцинома G3, серозний, світлоклітинний рак, мезонефроїдний, плоскоклітинний

Погано підлягає діагностиці – ендофітний тип росту. Лікування важке, включає декілька методів

ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: ТЕРМІНОЛОГІЯ, ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ  
Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., проф; О.В. Голяновський, д. мед. н., проф; І.В. Лопушан, к. мед. н.

Рис. 7. II патогенетичний автономний варіант РЕ

Сучасний “портрет” РЕ складається з молекулярної діагностики шляхом секвенування по мутаціях визначають пухлинні клітини для визначення прогнозу для пацієнтки [4]. Якщо пул мутації немає, то визначають p53 мутації для визначення мікросателітної нестабільності пухлини і лікування буде більш агресивним і більш об’ємним: хіміотерапія, променева терапія, гормонотерапія в цьому випадку буде неефективною (рис.8).

## Сучасний «портрет» РЕ

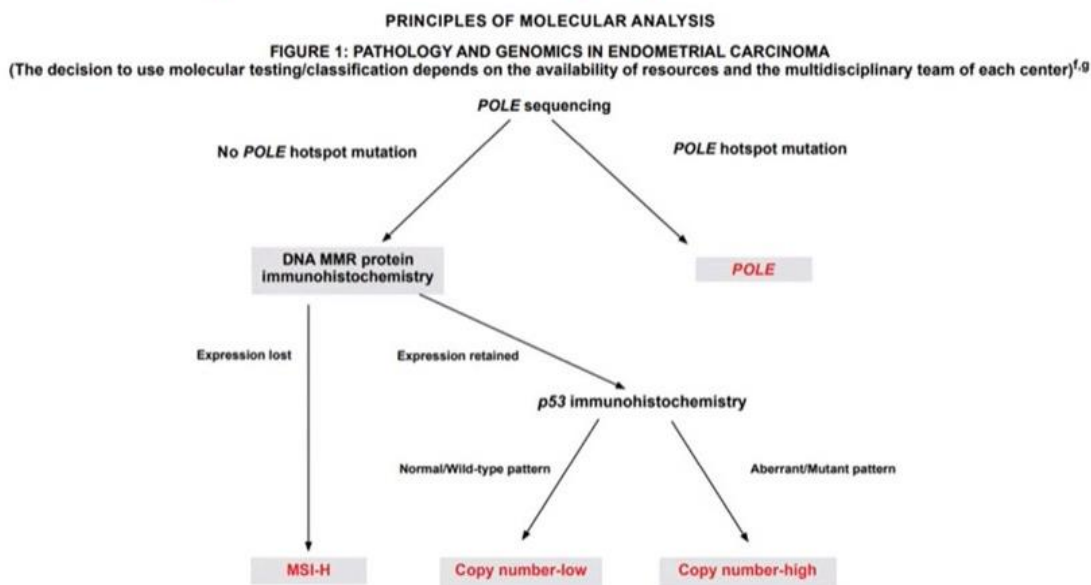


Рис. 8. Сучасний “портрет” РЕ

### Клінічний випадок №1

Пацієнтка В., 59 років

ІМТ=35

Менопауза 9 років

Сімейний анамнез не обтяжений

Пологів – 2

По УЗД М-ехо 11,2 мм, поліп 10 мм

Патогістологічне дослідження після гістероскопії – аденоСа G1

За даними КТ – розповсюдження хвороби не виявлено

З анамнезу – 2 роки назад був виявлений поліп ендометрію

Проведено гістерорезектоскопію

Патогістологічне дослідження 2 роки тому – проста гіперплазія ендометрію, залозисто-фіброзний поліп ендометрію

Лікування не отримувала

7.04.2022 року виконана лапароскопічна тотальна гістеректомія з додатками

ПГД – пухлина ендометрію розміром 1.5 см, аденокарцинома ендометрію G1, інвазія до ½ міометрію. Ш/матки – атрофія, ц/канал – наботові кисти, яєчники – фіброзні тіла.

Направлена на ІГХ-дослідження ER, PR для проведення гормонотерапії.

Діагноз: Аденокарцинома ендометрію G1, ІА стадії.

Така пацієнтка не буде отримувати ні хіміотерапію, ні променеви терапію.

Прогноз сприятливий.

**Клінічний випадок №2**

Пацієнтка П., 36 років

Одружена 3 роки, не користується контрацептивами

Дітей не має

ДРТ – 1,5 роки назад, без ефекту

Чоловічий фактор – доведений

АМГ=2,28

ІМТ =27

Сімейний анамнез – не обтяжений

Лютий 2022 р – проведено гістерорезектоскопію з приводу поліпу ендометрію

ПГД - аденокарцинома ендометрію G1

Перегляд в ОЦ – ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (EIN)

Діагноз аденокарцинома знятий, але в даної пацієнтки є атипова гіперплазія ендометрію.

УЗД від 20.03.2023 – ендометрій 5 мм, ознак поліпу немає через місяць від гістерорезектоскопії

МРТ від 03.04.2023 – поліп ендометрію 5,4x4,3 мм

На рис. Представлено горбистий поліп в правому куті матки.



Рис. 9. МРТ ОМТ – поліп ендометрію

МРТ ОМТ з контрастом – поліп ендометрію

Не відомо чи це рецидив? Чи це залишок не забраного поліпу?

На наступному рисунку він показаний стрілочками і дуже добре видно, що він розташований глибоко в трубному куті.



- МРТ ОМТ з контрастом – Поліп ендометрію
- Рецидив? Залишок?



Рис. 10 МРТ ОМТ з контрастом – поліп ендометрію

На рисунку видно характерний виражений судинний малюнок цього поліпу, що це є малігнізований поліп (рис.11).



Рис. 11 Гістероскопічна картина малігнізованого поліпу ендометрію

Даній пацієнтці було проведено видалення такого поліпу і відправити до репродуктолога для забору яйцеклітин і подальше лікування буде проводитись в залежності від гістологічної відповіді.

#### Список використаних джерел:

- [1] Семенина Г.Б., Фартушок Т.В., Старикович А.В. (2021). Вміст лептину у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням у III триместрі вагітності. *Міжнародний науковий журнал "Грааль науки"*, (1), 449-453. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.19.02.2021.095>
- [2] Фартушок Т.В., Беседін В.М. (2005). Дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком внутрішньоутробного інфікування. *Вісник наукових досліджень*, (2), 42-44.
- [3] Markin L, Fartushok T, Mrochko Y, Pidhirnyj Y. (2022) MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 - OWN EXPERIENCE. *Georgian Medical News*, (323), 38-47.
- [4] Semenyna H. B., Fartushok T.V., Starykovich A.V. (2021) RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND THE RISK OF COMORBIDITIES DISEASES. *Global Issues in Academic Research*, 65-71.