

Экспрессия онкомаркеров в очагах аденомиоза: клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Е.А. Коган¹, Т.А. Демура¹, Н.В. Низяева¹, Л.С. Ежова³, А.Л. Унанян², И.С. Сидорова²

¹ Кафедра патологической анатомии леч. фак-та (зав. кафедрой – акад. РАН и РАМН, проф. М.А. Пальцев), ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, 119991, Москва

² Кафедра акушерства и гинекологии №1 леч. фак-та (зав.- член – корр. РАМН, проф. И.С. Сидорова), ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, 119991, Москва

³ ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Росмедтехнологий (директор- акад. РАМН, проф. Сухих Г.Т), 117997, Москва

8-495-622-95-54, моб. 8-926-248-28-93;

e-mail: niziaeva@gmail.com

8-495-622-95-44, моб. 8-926-342-91-97;

e-mail: uursula90@gmail.com

Резюме.

Цель исследования заключалась в изучении морфологических вариантов и молекулярных изменений эпителиального компонента аденомиоза (АМ) при его сочетании с аденокарциномой эндометрия (АКЭ). В качестве первичных антител использовались моноклональные и поликлональные антитела к АроCas, Клаудинам 2, 3, 5, Ki-67, MMP-2,9, TIMP-1, Е-кадгерину, COX-2, EGFR, VEGF. В очагах АМ были выявлены следующие виды изменений эпителия: эпителий, соответствующий стадии пролиферации; гиперплазия эпителия без и с атипией; атрофический эпителий. Отмечалось усиление экспрессии АроCas, Ki-67, MMP-2,9, COX-2, VEGF, EGFR, которая возрастала в ряду от пролиферации до гиперплазии с атипией. Максимальная экспрессия маркеров была в АКЭ. Очаги АМ,

соответствующие гиперплазии эпителия с атипией, характеризовались изменениями онкомаркеров, подтверждающими их злокачественный потенциал: повышение Ki-67, снижение ApoCas, повышение EGRF, снижение E-кадгерина, изменения MMP-2,9, TIMP-1, клаудинов 2,3,5.

Ключевые слова: аденомиоз, клаудины, онкомаркеры, плотные контакты, эндометриальная аденокарцинома

Oncomarkers expression in foci of adenomyosis: Clinicomorphological and immunohistochemical characteristic (analysis).

E.Kogan¹, T.Demura¹, N.Nizyaeva¹, L.Ezova³, A. Unanyan², I.Sidorova²

¹ *Anatomic pathology department (chief department, RAS and RAMS acad., prof. M.Paltchev), Sechenov Moscow Medical Academy, 119991, Moscow,*

² *Obstetric and gynecological department (chief department, RAMS acad, prof. I.Sidorova), Sechenov Moscow Medical Academy, 119991, Moscow*

³ *Research center for obstetric, gynecology and perinatology (director, RAMS acad. prof. H.Sukchikch), 117997, Moscow*

Resume

The aim of our study was to investigate morphological variants and molecular changes in epithelium of adenomyotic foci in combination with endometrial adenocarcinoma (EAC). The study was performed on surgical material of excised uteri from patients with adenomyosis (33 patients) and with combination of adenomyosis and EAC (37). ApoCas, Claudin 2, 3, 5, Ki-67, MMP-2, 9, TIMP-1, E-cadherin, COX-2, EGFR, VEGF.

We found the following changes in epithelium in AM foci: proliferation stage endometrium, hyperplasia with and without atypia and atrophy. ApoCas, Ki-67, MMP-2,9, COX-2, VEGF, EGFR expression increased from epithelium of proliferation stage, to hyperplasia without and with atypia, and it was the highest in EAC. Epithelial foci with atypical endometrial

hyperplasia had increased expression of Ki-67 and EGFR, decreased – ApoCas and E-cadherine, and changes in MMPs, TIMPs and claudins expression patterns.

Obtained results suggest that adenomyotic foci adjacent to EAC may undergo malignant transformation as a result of influence from cytokins of cancer origin.

Key words: *adenomyosis, claudins, oncomarkers, tight junctions, endometrial adenocarcinoma*

Введение.

В последние десятилетия частота эндометриоза и аденомиоза (АМ) значительно возросла и стала являться важной медицинской и социальной проблемой. Частота АМ или внутреннего эндометриоза составляет от 12- 28 % у женщин репродуктивного возраста проблемой [5,6,9,10]. Несмотря на свою распространенность, АМ является заболеванием с неустановленной этиологией и малоизученным патогенезом. Биология АМ представляет интерес из-за инвазии и метастазирования, что сближает его с опухолью. Однако, частота озлокачествления очагов АМ по данным литературы сильно варьирует и составляет от 0,1-0,9% до 11-24%, включая эндометриоидные гетеротопии других локализаций [1,2,5,6]. Сочетание АМ и рака эндометрия разных гистологических типов колеблется от 4,4% до 19,4% [1,2,6], что может быть случайным из-за большой распространенности заболевания или закономерным, обусловленным причинно-следственными связями. Важно подчеркнуть, что АМ характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной симптоматики с прослеживающейся тенденцией в виде активного и неактивного течения патологического процесса [8,9]. На современном этапе изучение молекулярных процессов канцерогенеза невозможно без изучения онкомаркеров. Известно, что злокачественная трансформация характеризуется изменением экспрессии ключевых молекул апоптоза (ApoCas), пролиферации (Ki-67), факторов роста (EGFR, VEGF, COX-2), инвазии (MMP 2,9, TIMP-1), нарушением строения и функции мембран и межклеточных контактов (Е-кадхерин, клаудины 2,3,5) [8,9,12,13]. Важность изучения функции клеточных мембран эпителиальных клеток обусловлена особенностями их строения. В эндометрии эпителиальные клетки связаны между собой плотными контактами (ПК), образованными белками клаудинами и окклюдинами. В области ПК мембранные пространства отсутствуют, а

билипидные слои соседних плазмолемм сливаются в одну общую билипидную мембрану, что обеспечивает прочную механическую связь клеток, препятствует транспорту веществ по межклеточным пространствам, уменьшает подвижность клеток. Изменение плотных контактов и злокачественная трансформация связаны между собой, но взаимосвязь эта недостаточно изучена, данные литературы малочисленны и противоречивы. [12,13].

Особого внимания заслуживает способность как эндометриоза, так и аденокарциномы эндометрия (АКЭ) к проникающему росту в прилежащий миометрий, вплоть до прорастания в соседние органы, а также распространение гематогенным и лимфогенным путем. При этом в очагах аденомиоза, в отличие от рака сохраняются основные структурные и фенотипические компоненты эндометрия – зрелый железистый эпителий и строма [7]. В литературе обсуждается роль ключевых молекул инфильтрирующего роста - металлопротеиназ (MMPs) в ремоделировании стромы, процессах ангиогенеза, а также в регуляции пролиферации и апоптоза клеток. MMPs характеризуются способностью разрушать белки межклеточного матрикса и базальных мембран, коллагенов, протеогликанам, эластина, ламинина, фибронектина и других.

Цель исследования.

Изучение спектра проявлений паренхиматозного компонента очагов АМ у больных карциномой эндометрия и иммуногистохимическая оценка маркеров процессов пролиферации, апоптоза, дифференцировки клеток, ангиогенеза, инвазии и межклеточных контактов.

Материалы и методы.

Исследование выполнено на операционном материале удалённых маток (пангистерэктомии) от пациенток с эндометриальной карциномой тела матки в сочетании с АМ, составивших основную группу в количестве 37 больных, от 35 до 71 года, среднего возраста 55,7 лет. В контрольную группу были включены 33 больных с экстирпацией матки с придатками по поводу АМ без сочетанной патологии 35-78 лет, среднего возраста -48,6 лет. В контрольную группу вошли 33 женщины с АМ. Диагноз был установлен на основании клинико-анамнестических, лабораторно-

инструментальных исследований, данных ультразвукового исследования с ЦДК, гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания с последующим морфологическим исследованием. Все больные репродуктивного возраста страдали нарушениями менструального цикла. Наиболее часто встречающиеся жалобы на меноррагии, гипер или полименорею и метроррагии. Также часто встречались тазовые боли различной интенсивности, психоэмоциональные расстройства, слабость, утомляемость, диспаруния. Многие больные страдали бесплодием. В основной группе 28 больных (78%) имели I стадию заболевания, 9 (22%)- II стадию АКЭ. Гистологический тип опухоли определялся по классификации ВОЗ [14]. Изучался макропрепарат, серийные парафиновые срезы, толщиной 5 мкм, с использованием окраски гематоксилина и эозина.

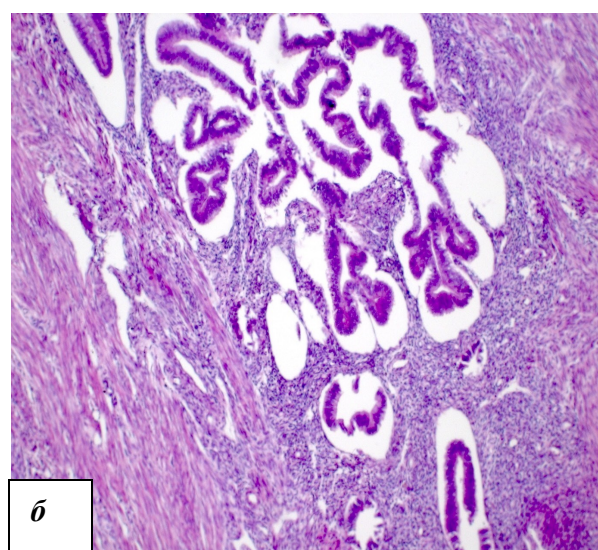
Иммуногистохимические реакции проводились на серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм, расположенных на стеклах, покрытых L-полилизинном. Демаскировка антигенов для ИГХ проводилась в микроволновой печи с использованием цитратного буфера (pH 6,0) и при мощности 600 Вт. В качестве первичных антител применялись моноклональные и поликлональные антитела к AroCas (NOVOCASTRA, Великобритания), Ki-67 (DAKO, Дания), MMP-2,9, TIMP-1 (LAB VISION, США), клаудинам 2, 3, 5 (Zymed, США), E-кадгерину, COX-2, EGFR, VEGF (LAB VISION, США). В качестве вторичных антител смесь противомышиных и противокроличьих со стрептовидин-биотиновым комплексом (SBK KIT DAKO, Дания). Ставили положительные и отрицательные контроли. Результаты ИГХ реакции оценивались полуколичественным методом по количеству позитивно окрашенных клеток в баллах [8]. Для клаудинов отдельно оценивалась как мембранная локализация продукта реакции, так и цитоплазматическая, а также его интенсивность. Оценка экспрессии Ki-67, AroCas осуществлялась путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток. Оценка результата была произведена с использованием количественных и полу- количественных методов, статистических методов с помощью таблицы Excel и Манна-Уитни [3].

Результаты исследования.

В результате проведенного исследования были выявлены 2 типа очагов АМ: активные очаги АМ с преобладанием цитогенной стромы и различными изменениями

железистого эпителия, и очаги неактивного АМ со слабо выраженной стромой и преобладанием склеротических и дистрофических изменений в эпителии и строме [8].

Эпителий очагов АМ был похож на изменения, которые были сопоставимы с изменениями эндометрия: 1. эпителий, соответствующий стадии пролиферации эндометрия; 2. гиперплазия без атипии эпителия; 3. гиперплазия с атипией эпителия; 4. атрофический эпителий. Железы очагов АМ, соответствующие стадии пролиферации эндометрия имели вид прямых структур с узким просветом, отдельные железы могли приобретать извитость. Эпителий желез призматический с округлыми и овальными тёмноокрашенными ядрами и небольшим ободком цитоплазмы, митотическая активность была умеренной. В ядрах клеток иногда содержались мелкие ядрышки. Строма рыхлая состояла из мелких фибробластоподобных клеток с округлыми или вытянутыми ядрами, незначительным количеством цитоплазмы, местами с умеренным отёком (рис. 1а). Очаги АМ, соответствующие стадии пролиферации эндометрия были выявлены в 3 случаях (8,1%) случаев в основной группе и у 8 (24,3%) больных в контрольной (рис.2 а,б ; табл.1).



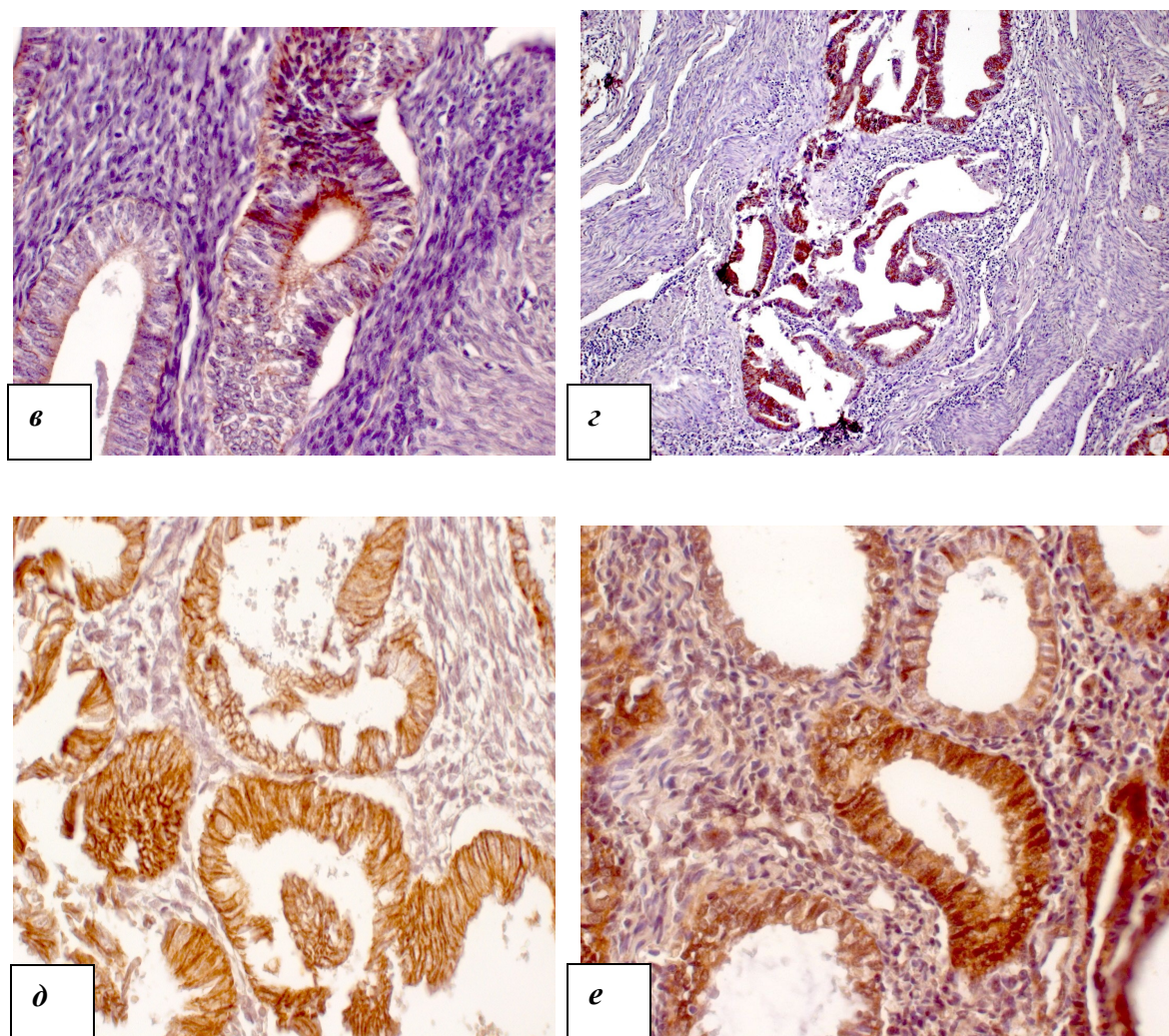


Рис.1 Морфологические и иммуногистохимические характеристики эпителиального компонента очагов аденомиоза.

а- Очаги аденомиоза, соответствующие стадии пролиферации. Окраска гематоксилином и эозином, x400

б- Очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии с атипией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

в- Окрашивание мембран клеток клаудином-3 в очагах аденомиоза, x400.

г-Окрашивание мембраны и цитоплазмы клеток клаудином -5 в очагах аденомиоза, соответствующих гиперплазии с атипией эпителия, x100

д- Цитоплазматическое окрашивание клаудина-5 в участках аденокарциномы эндометрия x400

е- Экспрессия TIMP-1 в очагах аденомиоза, x400

Очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии без атипии эпителия были представлены железами разной величины и формы, включая кистозно расширенные и «ветвящиеся», со складчатостью в направлении просвета железы, с тенденцией к компактному расположению желёз. Клетки железистого эпителия с овальными гиперхромными, темноокрашенными ядрами, базофильной цитоплазмой, местами имелись митозы, но не более 5 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении. Эпителий преимущественно однорядный, местами двухрядный, митотическая активность вариабельная. Строма цитогенная с рассеянной инфильтрацией лимфоцитами и примесью лейкоцитов, богата клетками с овальными ядрами, скудной цитоплазмой.

Кровеносные сосуды распределены неравномерно, с расширенным просветом с явлениями стаза. Частота очагов АМ, соответствующая гиперплазии эндометрия без атипии эпителия, составила 19 пациенток (56,7%) в основной группе и 11 (33,3%) в контрольной (рис.2 а,б; табл.1)

изменения эпителия очагов АМ	основная группа (кол-во больных)	%	контрольная группа (кол-во больных)	%
пролиферация	4	8,1	8	24,3
гиперплазия без атипии	19	51,4	11	33,3
гиперплазия с атипией	7	18,9	0	0
атрофия	8	21,6	14	42,4
всего	37	100	33	100%

Таблица 1. Спектр морфологических изменений очагов АМ в основной и контрольной группе

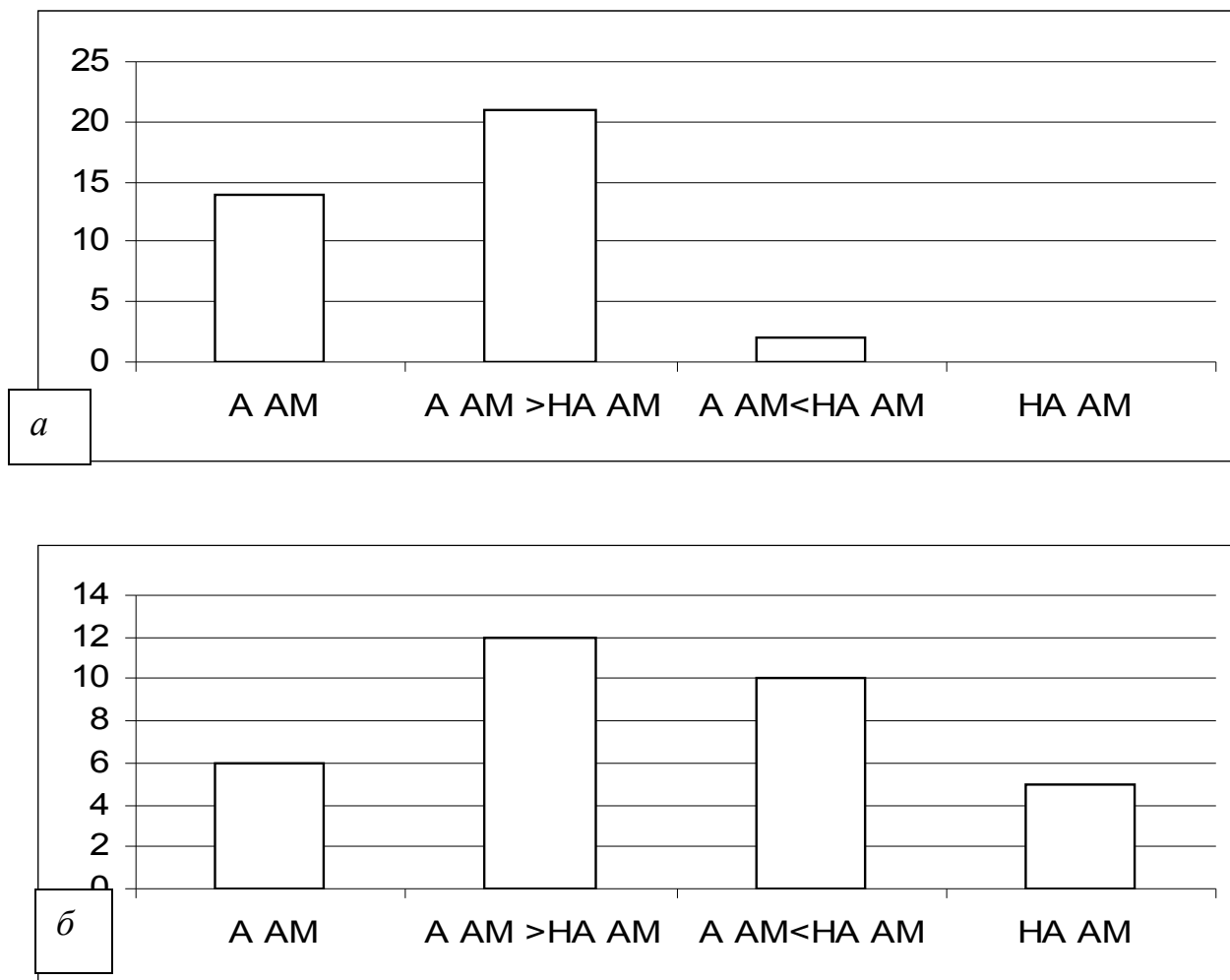


Рис.2. Распределение больных с различными морфологическими вариантами эпителия очагов АМ.

а- Количество больных основной группы с различными видами очагов аденомиоза

ААМ- наличие только активных очагов аденомиоза

ААМ>НААМ - преобладание активных очагов аденомиоза над неактивными

НААМ<ААМ- преобладание неактивных очагов аденомиоза над активными

НААМ- наличие только неактивных очагов аденомиоза

б- Количество больных контрольной группы с различными видами очагов аденомиоза

ААМ- наличие только активных очагов аденомиоза

ААМ>НААМ - преобладание активных очагов аденомиоза над неактивными

НААМ<ААМ- преобладание неактивных очагов аденомиоза над активными

НААМ- наличие только неактивных очагов аденомиоза

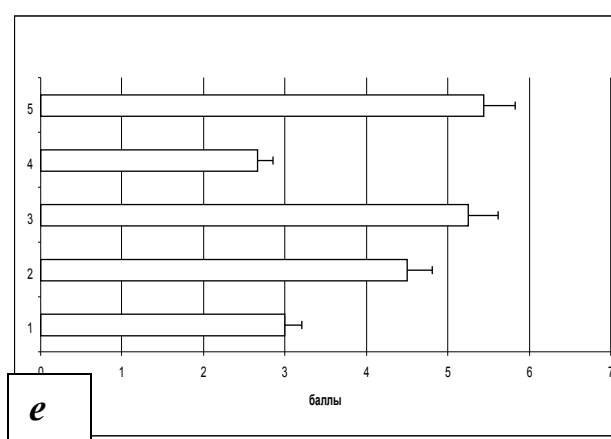
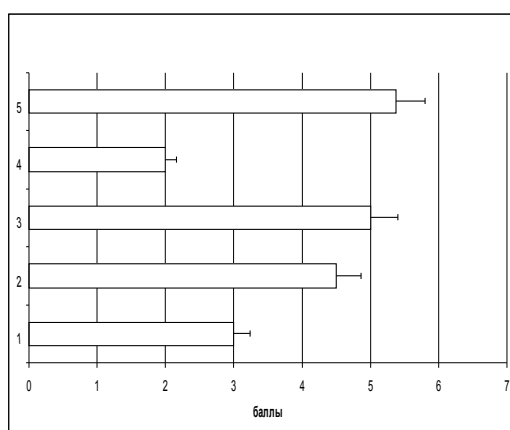
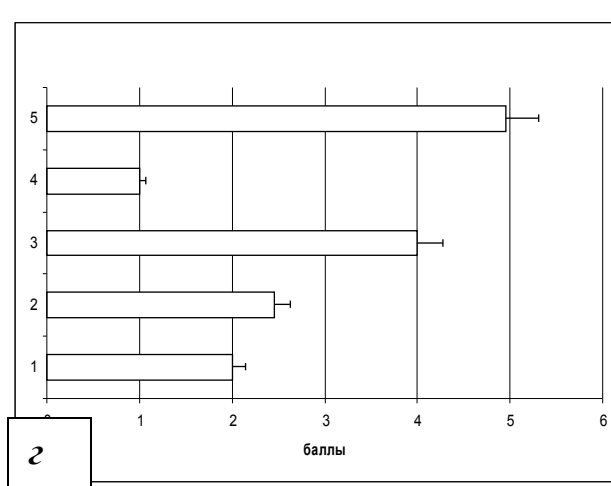
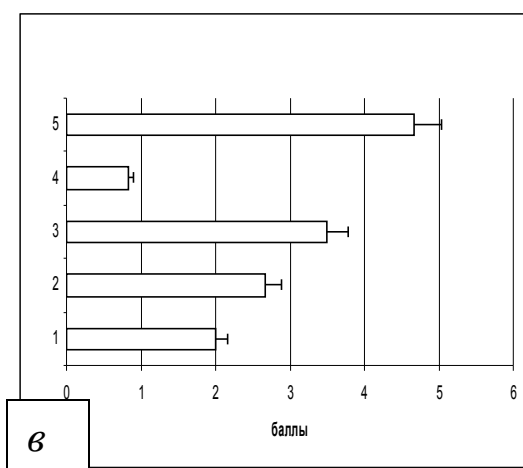
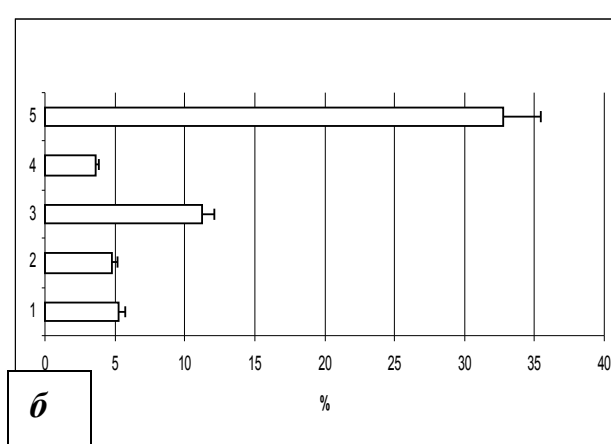
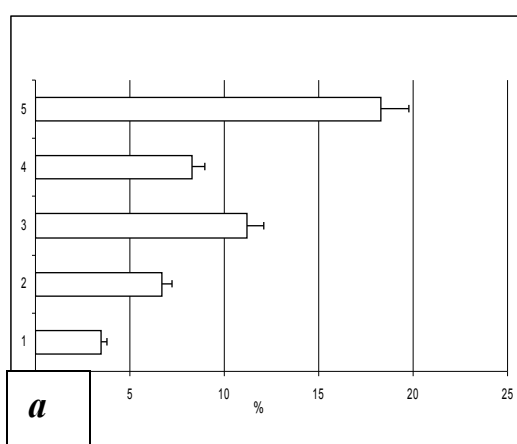
Очаги активного АМ с гиперплазией с признаками атипии эпителия выявлялись только у больных основной группы и характеризовались увеличенным содержанием желёз с тесным расположением их по типу «спинка к спинке». Железы были разнообразной формы и величины, нередко форма их была причудливой с пальцеобразными инвагинациями в направлении просвета и наличием микропапиллярных формирований (рис. 1б). Железистый эпителий многорядный с потерей полярности (радиального расположения клеток) по отношению к базальной мембране. Ядра клеток были увеличены в размере, округлой формы, везикулярного вида с конденсацией хроматина вблизи ядерной мембраны, ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра. Количество митозов повышено, отдельные митозы - патологические. Цитоплазма эпителиальных клеток визуализировалась в виде эозинофильного ободка. Определялись сосуды капиллярного типа. Очаги АМ, соответствующие гиперплазии эпителия эндометрия с атипией, в основной группе выявлены у 7 больных (18,8%), в контрольной группе выявлены не были (рис.2 а,б, табл 1).

Неактивные очаги АМ были представлены атрофичным, часто уплощенным эпителием с наличием дистрофических изменений и склерозом стромы. Очаги АМ также были представлены слоем кубического поверхностного эпителия с дистрофией и незначительным количеством подэпителиальной фиброзной ткани, местами визуализировались отложения солей кальция. Строма между железами была богата коллагеновыми волокнами. Митозы отсутствовали. Изменения эпителия по типу атрофии были зафиксированы в основной группе у 8 больных (21,6%) и в контрольной у 14 (42,4%) (рис.2 а,б ; см. табл.1).

При исследовании эндометрия в группе сочетания рака и АМ и в группе с АМ, было установлено, что в первой группе преобладала сложная гиперплазия с атипией эндометрия у 27 больных (73%), над простой и сложной гиперплазией без атипии, обнаруженная у 2 пациенток (5%). В контрольной группе было выявлено, что эндометрий соответствовал стадиям пролиферации у 16 женщин, секреции у 8 больных и атрофии, обнаруженной у 9 пациенток, однако, у всех женщин репродуктивного возраста выявлялась гиперплазия очаговая или тотальная базального слоя.

На следующем этапе изучались иммуногистохимические особенности аденомиоза.

Наиболее высокая экспрессия маркера апоптоза АроСas наблюдалась в очагах АМ, соответствующих гиперплазии эпителия с атипией, и аденокарциномы эндометрия (АКЭ), с максимальным окрашиванием последнего ($P<0,05$) (рис. 3 а). В очагах АМ с атрофией экспрессия АроСas была снижена. В контрольной группе в целом апоптоз оказался ниже, чем в основной группе. Экспрессия АроСas базального слоя была близка к очагам АМ, соответствующих гиперплазии эпителия без атипии. ($P<0,05$).



Д

Рис.3 Экспрессия ApoCas, Ki-67, EGFR, VEGF, MMP-2,9

а- экспрессия ApoCas в группе аденомиоза и рака

б- экспрессия Ki-67 в группе аденомиоза и рака

в- экспрессия EGFR в группе аденомиоза и рака

г-экспрессия VEGF в группе аденомиоза и рака

д- экспрессия MMP-2 в группе аденомиоза и рака

е-экспрессия MMP-9 в группе аденомиоза и рака

Группа рака эндометрия и аденомиоза

1-очаги аденомиоза, соответствующие стадии пролиферации

2- очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии без атипии эпителия

3- очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии с атипией эпителия

4- очаги аденомиоза с атрофичным эпителием

5- аденокарцинома эндометрия

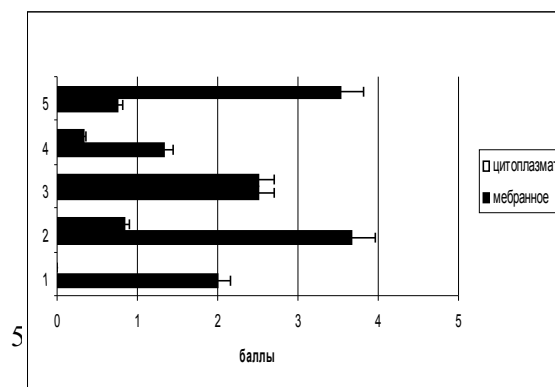
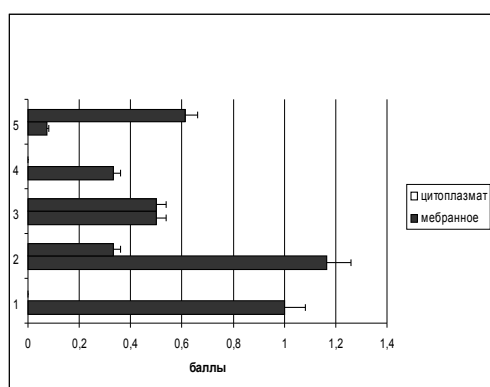
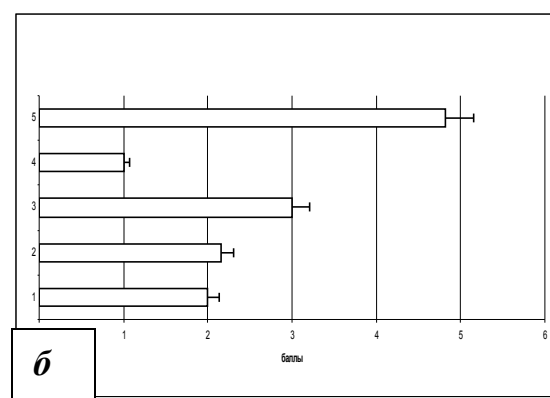
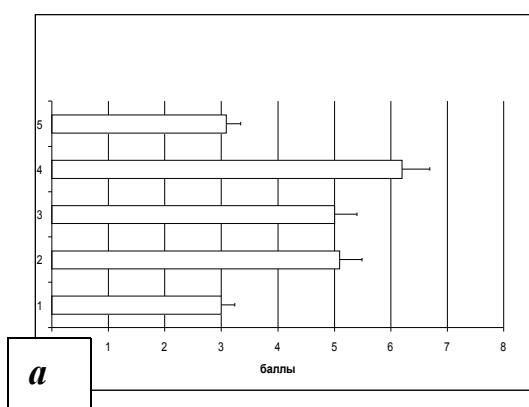
Наиболее выраженная пролиферативная активность эпителия, оцененная по окрашиванию Ki-67, имела место в участках АКЭ. Вторые по значимости изменения были зафиксированы в очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией эпителия. В очагах АМ с атрофичным эпителием окрашивание Ki-67 было минимальным ($P<0,05$) (рис.3 б).

При оценке EGFR было замечено, что в АКЭ экспрессия была наиболее высокой. Очаги АМ, соответствующие гиперплазии с атипией эпителия, также характеризовались повышенным окрашиванием маркера. В очагах АМ с атрофией эпителия экспрессия была минимальна. По окрашиванию EGFR очаги АМ, соответствующие фазе пролиферации и гиперплазии без атипии эпителия занимали промежуточное положение между очагами АМ, соответствующими гиперплазии с атипией, и очагами АМ с атрофией эпителия (рис.3 в).

Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке маркера ангиогенеза VEGF (рис.3 г).

Маркеры плотных межклеточных контактов- клаудины 2,3,5 визуализировались в виде двух вариантов окрашивания эпителиальных клеток: мембраны и цитоплазмы

клеток (рис. 1*в*,1*г*,1*д*). Данные два вида окрашивания неодинаково выявлялись в разных морфологических вариантах эпителия АМ. Так в очагах АМ, соответствующих пролиферации и атрофии эпителия, а также в эндометрии базального и функционального слоя контрольной группы было выражено окрашивание мембран клеток. В очагах АМ, соответствующих гиперплазии без атипии эпителия преобладало мембранное окрашивание и незначительное цитоплазматическое. В очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией эпителия, мембранное и цитоплазматическое окрашивания были обнаружены примерно поровну. В АКЭ цитоплазматическое окрашивания преобладало над мембранным, последнее было слабо выражено или отсутствовало. При сравнении экспрессии клаудинов 2,3,5 нами было замечено, что клаудины 3, 5 показали, в целом, более интенсивное окрашивание эпителиальных клеток, по сравнению с клаудином -2 (рис.4 *в*, 4 *г*, 4 *д*). Возможно, для практических целей клаудины 3,5 использовать предпочтительнее. Интересно отметить, что клаудины 3,5 в базальном эпителии эндометрия контрольной группы показали как мембранное, так и цитоплазматическое окрашивание, что по экспрессии этих маркёров их очень сближает с очагами АМ, соответствующими гиперплазии без атипии эпителия и подтверждает результаты морфологического исследования базального слоя эндометрия у больных АМ с обнаружением очаговой или тотальной гиперплазии базального слоя эндометрия.



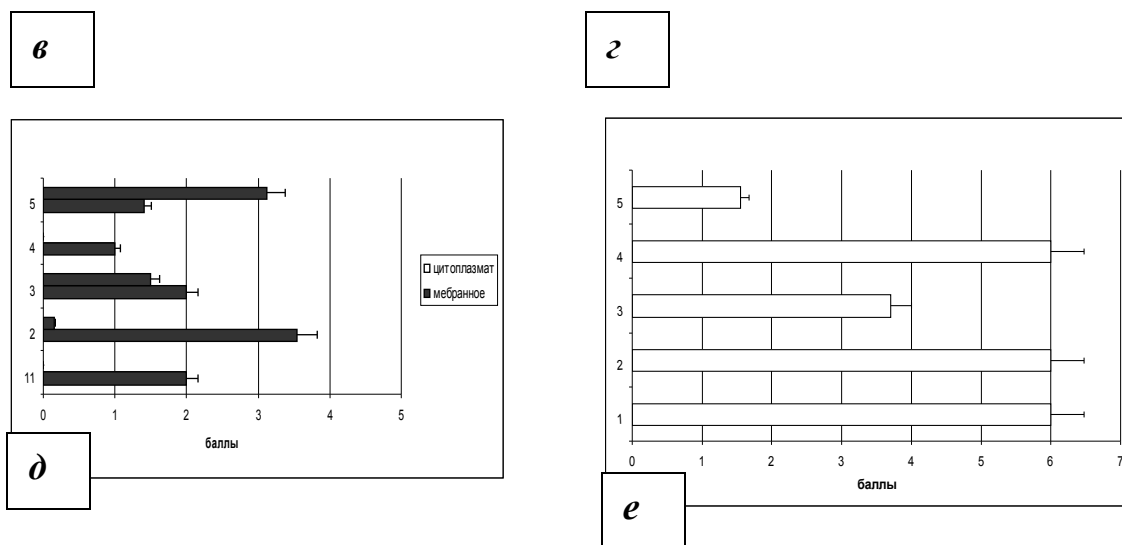


Рис.4. Экспрессия TIMP-1, COX-2 , клаудина-2 , 3,5, E-кадхерина

а- экспрессия TIMP-1 в группе аденомиоза и рака

б- экспрессия COX-2 в группе аденомиоза и рака

в- экспрессия клаудина-2 в группе аденомиоза и рака

темные столбики- окрашивание мембраны клетки,

светлые - окрашивание цитоплазмы

г-экспрессия клаудина-3 в группе аденомиоза и рака

темные столбики- окрашивание

мембраны клетки, светлые - окрашивание цитоплазмы

д- экспрессия клаудина-5 в группе аденомиоза и рака

темные столбики- окрашивание

мембраны клетки, светлые - окрашивание цитоплазмы

е-экспрессия E-кадхерина в группе аденомиоза и рака

Группа рака эндометрия и аденомиоза

1-очаги аденомиоза, соответствующие стадии пролиферации

2- очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии без атипии эпителия

3- очаги аденомиоза, соответствующие гиперплазии с атипией эпителия

4- очаги аденомиоза с атрофичным эпителием

5- аденокарцинома эндометрия

В норме клаудины выявляются только в цитоплазматической мембране эпителиальных клеток, где они выполняют свою функцию – создания опорного каркаса между клетками. Наличие цитоплазматического и слабого мембранного окрашивания, а также его отсутствие в эпителии свидетельствует о неэффективности ПК, что согласуется с данными литературы при раке пищевода. [4].

Снижение адгезивных свойств эпителиальных клеток в очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией, и АКЭ подтверждает экспрессия Е-кадгерина. Максимальная экспрессия, равная 6 баллам, была выявлена в эпителии очагов АМ, соответствующих пролиферации, атрофии, гиперплазии без атипии, а также в эндометрии функционального и базального слоя контрольной группы. Снижение адгезивных свойств карциномы и атипической гиперплазии и сохранение их в эпителиальном компоненте очагов АМ, соответствующих пролиферации, гиперплазии без атипии и атрофии, подтверждает разный тип роста очагов АМ и рака эндометрия (рис. 4 е).

При исследовании инвазивных свойств АМ и карциномы эндометрия были оценены металлопротеиназы 2,9, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1). Эти маркеры имеют разные функции: MMPs повышают инвазивные свойства тканей; тканевые ингибиторы металлопротеиназ, соответственно, снижают. MMP 2,9 и TIMP-1 были повышены как в очагах АМ, соответствующих фазе пролиферации, гиперплазии без атипии эпителия, атрофии, так и в базальном, а также функциональном слое эндометрия контрольной группы (рис. 1 е, 3 д, 3 е, 4 а). В АКЭ и в очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией, выявлялось, напротив, повышение экспрессии MMP 2,9 и снижение TIMP-1 в эпителиальных клетках.

Циклооксигеназа -2 (COX-2) – мембранный протеин, участвующий в цикле арахидоновой кислоты и вовлеченный во многие клеточные процессы. COX-2 способствует синтезу простагландина E₂ из арахидоновой кислоты, который в свою очередь активирует ароматазу, переводящую андрогены в эстрогены, стимулирует факторы роста блокирует апоптоз [11]. COX-2 была повышена в очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией эпителия, и АКЭ (рис. 4 б). Данный маркер

свидетельствует о наличии аутокринного механизма эстрогенной стимуляции и подчёркивает возможность автономного роста рака эндометрия и очагов АМ.

Обсуждение результатов исследования.

В представленном исследовании была предпринята попытка анализа морфологии и молекулярно-биологических особенностей АМ у больных карциномой эндометрия. В результате проведенного исследования нами было установлено, что очаги АМ могут повторять изменения эндометрия и соответствовать стадии пролиферации эндометрия, гиперплазии без и с атипией эпителия, а также с атрофическому эпителию. В литературе нам удалось встретить лишь единичные данные о наблюдениях разного типа эпителия желез в очагах АМ, в том числе, очаги АМ с наличием гиперплазии с атипией эпителия [15]. Изменений очагов эндометрия по секреторному типу не было отмечено ни в одном случае, хотя по данным литературы секреторная трансформация очагов АМ была описана Куценко А.Н. (1995) [5]. В нашем исследовании гиперплазия с атипией эпителия в очагах АМ была обнаружена только в группе аденомиоза и рака, и ни в одном случае контрольной группы. Высокая частота сочетания эндометриоидной карциномы (эстрогензависимого рака I типа) свидетельствует, что описанное сочетание рака и АМ не является случайным. Данную патогенетическую связь также подчёркивает высокий процент атипической гиперплазии эндометрия в основной группе и наличие очаговой или тотальной гиперплазии базального слоя эндометрия у больных с сохраненной репродуктивной функцией. При оценке клаудинов 2,3,5, особенно клаудинов 3 и 5, нами было обнаружено мембранное окрашивание в очагах АМ и эндометрии базального и функционального слоя контрольной группы и преобладание цитоплазматического окрашивания в очагах АМ, соответствующих гиперплазии с атипией эпителия, с максимальным цитоплазматическим окрашиванием в участках АКЭ. Разный тип роста рака и аденомиоза показывает и экспрессия Е-кадгерина, COX-2, что также способствует автономной эстрогенной стимуляции как очагов АМ, так и АКЭ.

Развитие гиперплазии с атипией в очагах АМ, вероятно, позволяет рассматривать АМ с точки зрения позиций канцерогенеза. Противоречивость данных о злокачественной трансформации очагов АМ позволяет одним авторам практически полностью отрицать возможность малигнизации, другим утверждать о высокой частоте

озлокачествления [2,6,10]. В практической работе морфолога достаточно сложно отдифференцировать развитие карциномы из очагов АМ от вторичного прорастания опухоли в очаги АМ. К сожалению, в большинстве источников литературы не рассматривается вопрос о возможности синхронного развития карциномы из эндометрия и из очагов АМ. Чтобы избежать предвзятости мы не рассматривали случаи обнаружения нами аденокарциномы в очагах АМ, поэтому в нашей работе мы использовали признак развития гиперплазии с атипией эпителия в очагах АМ как возможный предиктор злокачественной трансформации. Мы полагаем, что развитие гиперплазии с атипией эпителия в очагах АМ у 7 больных из 37 (18%) позволяет нам говорить о развитии в очагах АМ предраковых изменений, исходя из аналогии с гиперплазией эндометрия.

Заключение

Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что сочетание АМ и АКЭ не случайно, что подтверждается как высоким процентом сочетаемости эстрогензависимого рака I типа и АМ, так и самим фактом обнаружения гиперплазии с атипией эпителия в очагах АМ только у больных раком тела матки. Данный феномен, возможно, объясняется выработкой цитокинов раковыми клетками, которые способствуют злокачественной трансформации очагов АМ.

Литература:

1. *Абдуллаева Г.М.* Редкие формы рака тела матки (клиническое течение и факторы прогноза) Автореф. дисс. ... канд. мед. наук // М.-2009.- 28 с.
2. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии // М.- 1989-463с.
3. *Герасимов А.Н.* Медицинская статистика / Учебное пособие // М.- 2007.-480с.
4. *Демура Т.А., Коган Е.А., Склянская О.А. и др.* Роль клаудинов плотных контактов в морфогенезе аденокарциномы на фоне пищевода Барретта //Арх. патол.- 2008.- №5.- С. 20-24.
5. *Дамиров М.М.* Аденомиоз: Клиника диагностика и лечение // М.,Т.-2002-294 с.

6. *Иванян А.Н., Абузяров Р.Р., Бельская Г.Д.* Эндометриоз /Учебно-методическое пособие // Смоленск.- 2002- 71 с.
7. *Коган Е.А., Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др.* Участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе аденомиоза и возможные пути его фармакологической коррекции // Молекулярная медицина. – 2007. – №2. – С. 20–25.
8. *Коган Е.А., Унанян А.Л., Демура Т.А. и др.* Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты аденомиоза //Арх.пат.- 2008.-№5.- С.8-12.
9. *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) /под ред. И.С. Сидоровой* // М.- 2004.- 256с.
10. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты // М.- 1995.-330с.
11. *Banu S.K., Lee J.* Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms // Endocrinology.-2008.- Vol.149-№3.- P.1180-9.
12. *Konecny G., Agarwal R., Keeney G.* Claudin -3 and claudin-4 expression in serous papillary, clearcell and endometrioid endometrial cancer // Gynecol Oncol.-2008.-Vol.-109.-№2.-P.263 -9.
13. *[Pan](#) X., [Wang](#) B., [Che](#) Y. et al.* Expression of claudin-3 and claudin-4 in normal, hyperplastic, and malignant endometrial tissue // [Int. J Gynecol Cancer](#). -2007.- Vol.17.- №1.- P.233-41.
14. *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. /edited by Tavassoli F., Devilee P.*//Lyon.- 2003.-432 p.
15. *Robboy`s pathology of the female reproductive tract /edited by Robboy S.J., Mutter G.L., Prat J. et al.*// 2 edition 2009.- P.450-453.