

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

Ю.И. Бородин, А.П. Киясов, И.В. Ключаров

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав.— доц. Ю.И. Бородин), центральная
научно-исследовательская лаборатория (зав.— докт. мед. наук А.П. Киясов)
Казанского государственного медицинского университета*

Опухоль матки, состоящую из гладкой мускулатуры, называют миомой и фибромиомой, причем в практической деятельности термины употребляются как синонимы. Миома матки — распространенное заболевание у женщин детородного возраста. Частота ее выявления без учета возраста — 2,45%. С возрастом ее распространенность возрастает и к 50 годам достигает 8,31%. Оценка конечной вероятности заболеть миомой матки в популяции в течение всей жизни составляет 9,7%. По секционным данным, миома матки, в том числе малые узлы, встречается у 20% женщин. В 50% случаев эти опухоли проявляются клинически выраженными нарушениями, которые приводят женщину к врачу [6].

Особую озабоченность вызывает миома как вариант пограничной опухоли из гладкомышечной ткани со злокачественным перерождением и сочетанием ее с лейомиосаркомой. В 1922 г. В.С. Груздев [3] писал: "Наиболее важное практическое значение имеет, однако,.. именно, злокачественное перерождение,.. которое имеет место в 3—4% всех миом". Е.М. Вихляева, Л.Н. Васильевская [2] указывают, что среди миом различной локализации подслизистый узел является более молодым и склонным к потенциальному росту, более анаплазированным и, следовательно, чаще подвергается злокачественному перерождению, что подтверждается в клинике приблизительно у 5% больных. По данным Г. Чакаловой и соавт. [8], саркома внутри миоматозного узла была обнаружена в 6,8% случаев, а по Я.В. Бохман и соавт. [1], миома матки при исследовании 853 препаратов в 6,6% случаев сочеталась со злокачественными опухолями тела матки.

Кроме лейомиосаркомы, необходимо отличать несколько специфических подтипов миомы, а именно митотически активную, клеточную, геморрагическую клеточную, атипическую (миому с атипическими ядрами), эпителиоидную [10], причудливую, а также миому с неизвестным потенциалом злокачественности [11, 16]. Имеются четкие критерии отличия подтипов миомы матки и лейомиосаркомы друг от друга (табл. 1 и 2). Одним из важных показателей, характеризующих миому, является ее рост.

В 1928 г. А.П. Губарев [4] указывал на то, что злокачественное перерождение фибром, главным образом саркоматозное, определяется исключительно на основании быстрого роста.

По характеру роста миом и морфологическим критериям Е.М. Вихляева и Л.Н. Васильевская [2]

Таблица 1
**Макроскопическое сравнение миомы
и лейомиосаркомы [10]**

Миома	Лейомиосаркома
Обычно множественная	Обычно солитарная
Различного размера,	Большая, часто >10 см
обычно 3—5 см	
Плотная поверхность на	Мягкая, мясистая по-
срезе	верхность на срезе
Белая	Желтая или коричне-
	вата
Кровоизлияния и некроз	Кровоизлияния и нек-
некрасивые	роз часты

Таблица 2

Гистологические критерии для диагностики опухолей матки из гладкомышечной ткани [10]

Фигуры митоза/10 полей зрения	Атипия клеток	Клеточность (плотность упаковки клеток)	Диагноз
0—4	—	гиперклеточность	клеточная миома (cellular leiomyoma)
0—4	+	различная	атипичная миома (atypical leiomyoma)
5—15	—	нормальная	митотически активная миома (mitotically active leiomyoma)
≥ 5	+	гиперклеточность	лейомиосаркома (leiomyosarcoma)
			неизвестный потенциал злокачественности опухоли (uncertain malignant potential leiomyoma)
≥ 5	минимальная	гиперклеточность	

предложили различать простые, пролиферирующие миомы и предсаркомы. По скорости роста дифференцируют медленно и быстро растущие миомы матки. Рост миомы расценивается как истинный, если в его основе лежит пролиферация ее гладкомышечных клеток, и ложный, если увеличение объема опухоли связано с возникновением в ее паренхиме дегенеративных изменений и отека. Возможно и сочетание указанных характеристик миомы.

Критериями быстрого роста миомы матки являются клинические и лабораторные параметры. К первым относится увеличение размеров опухоли за год или более короткий промежуток времени на величину, соответствующую 5-недельной беременности [2, 7]. Критическим моментом является достижение миомы размера 12 недель. В этом случае рекомендуется произвести оценку состояния матки и миомы и определить дальнейшую тактику ведения больной. Оперативные вмешательства по поводу миомы матки с учетом факторов онкологического риска без онкологической патологии шейки и яичников имеют следующий оптимальный объем: в репродуктивном возрасте — консервативно-пластиические операции, в пременопаузе — надвлагалищная ампутация с сохранением придатков, в постменопаузе — экстерирация матки с придатками.

У женщин с ановуляторным циклом при отсутствии высокой локальной гиперэстрогенемии рост опухоли происходит медленно и сопровождается фиброзированием. При двухфазном цикле и недостаточности лютеиновой фазы увеличение опухоли происходит за счет пролиферации гладкомышечных клеток. При двухфазном цикле и достаточной продукции прогестерона более выражен процесс гипертрофии миоцитов [7]. Соответственно при оценке быстрого роста миомы необходимо учитывать возможность сочетания перечисленных механизмов.

Дополнительными методами оценки роста миомы матки и вторичных изменений в ней, а также факторов, влияющих на выбор метода лечения опухоли (среди них скорость увеличения размеров миоматозной матки, локализация опухоли), служат ультразвуковое сканирование и компьютерная томография [9, 12].

Для определения объема миомы с помощью УЗ сканирования Г.А. Савицким [7] предложена следующая формула: $\frac{1}{6} \pi D^3$, где D — диаметр узла. При формуле узла с неравномерным диаметром его объем можно вычислить по формуле: $\frac{1}{6} \pi AB^2$, где A — больший, а B — меньший диаметры узла, или по формуле: $\frac{3}{4} \pi ABC$, где A и B — радиусы поперечного максимального среза эллипса, а C — его продольный размер.

Время удвоения объема опухоли в выбранном масштабе времени (дни, недели, месяцы, годы) рассчитывают с помощью формулы:

$$T = t \frac{\ln 2}{\ln V - \ln V_0}, \text{ где } T \text{ — время удвоения опухоли в выбранном масштабе времени, } t \text{ — время наблюдения за больной, } \ln V_0 \text{ — логарифм начальной величины объема опухоли, } \ln V \text{ — ло-}$$

гарифм конечной величины объема опухоли.

Время удвоения объема опухоли фактически соответствует времени удвоения ее массы (удельная масса миоматозного узла равна 1,014 г) [7], поэтому при невозможности использования точного УЗ сканирования удвоение массы миомы можно с достаточной точностью определить с помощью таблицы [7]. Недостатком этих методов является отсутствие возможности выяснения причины увеличения объема опухоли [7].

В настоящее время существуют различные методы изучения пролиферативной активности клеток эукариот, которые нашли широкое применение в экспериментально-лабораторных исследованиях.

1. Метод подсчета количества митозов используется при градации злокачественности опухолей [10, 14]. Вместе с такими характеристиками, как плотность упаковки клеток (клеточность), клеточная атипия, ядерная атипия, содержание ДНК в ядрах, подсчет количества фигур митоза может быть применен для диагностики и прогноза опухолей из гладкомышечной ткани [10, 11, 17].

2. Метод количественного определения интерфазных областей ядра, окрашенных серебром [14, 18].

3. Метод радиоавтографии — внедрение тимидиновых аналогов в ДНК во время S-фазы клеточного цикла [7, 15]. Совместно с результатами дифференциального окрашивания по Маллори и морфометрией ядер он позволяет оценить наличие или отсутствие дедифференцировки клеток исследуемой ткани [7]. С помощью этого метода установлено наличие корреляции между временем удвоения размера опухоли и содержанием ДНК в ядрах меченых клеток [7]. Данный метод характеризуется высокой трудоемкостью.

4. Метод проточной фотоцитометрии для подсчета ДНК-индекса [7, 14].

5. Метод внедрения бромдезоксиуридина *in vitro* или инфузия бромдезоксиуридина *in vivo* с последующим определением бромдезоксиуридинового меточного индекса, совмещенные с проточной фотоцитометрией ДНК, позволяют проводить уточненные анализы динамики клеток опухоли, однако это исследование доступно только высокоспециализированным центрам [14].

6. Иммуногистохимическое определение белков, связанных с пролиферацией клетки (PCNA, Ki 67) [13].

Ki67 и PCNA определяют два независимых друг от друга внутриядерных протеина, связанных с пролиферацией клеток. Антилена к Ki67 обычно применяются на срезах замороженных тканей, а PCNA выявляется на парафиновых срезах. Данный метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, хорошей воспроизводимостью, простотой исполнения, а также прогностической ценностью. Число клеток, экспрессирующих названные белки, может коррелировать с гистологической стадией опухоли и предсказывать клиническое поведение опухоли [9, 14].

7. Метод гибридизации *in situ* для выявления мРНК гистона Н3 и/или Н4 [9].

В клинической практике широко применяется лишь подсчет количества митозов. Митоз занимает очень короткий промежуток клеточного цикла, поэтому для точной диагностики пролиферативной активности предпочтение должно быть отдано более чувствительным методам, в первую очередь иммуногистохимическому.

Нами были обследованы 50 пациенток, у которых в последующем была удалена матка по поводу миомы и ее осложнений. Из удаленной матки производился забор образцов исследуемых тканей, которые в дальнейшем подвергали фиксации, проводке, заливке в парафин. Диагноз миомы матки подтверждался результатами гистологического исследования. Пролиферативную активность ткани миомы и неизмененного миометрия изучали двумя методами: подсчитывали количество фигур митоза на препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, и иммуногистохимическим непрямым иммунопeroxидазным методом выявления PCNA.

Подсчет индекса PCNA и количества фигур митоза производили под световым микроскопом ($\times 400$). Данные обрабатывали на ЭВМ с помощью статистического пакета "Statgrafiks". Получены следующие результаты: среднее арифметическое PCNA index миомы — 9,064/1000 ядер, среднее арифметическое PCNA index субмукозной миомы — 16,0/1000 ядер; среднее арифметическое PCNA index неизмененного миометрия — 0,551/1000 ядер. Данные достоверны при $P < 0,01$ и $P < 0,05$. Количество фигур митоза в исследованных препаратах было единичным. В то же время индекс PCNA достигал 74/1000 ядер, то есть был более информативным, чем подсчет фигур митоза, что позволяет рекомендовать иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности как более чувствительный метод.

В настоящее время нами отрабатываются критерии количественной оценки пролиферативной активности гладкомышечных клеток миометрия по индексу PCNA, соотносимые со временем удвоения размеров опухоли, которые позволили бы прогнозировать рост миомы и проводить диффе-

ренциальную диагностику злокачественности и доброкачественности опухолей миометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахман Я.В., Ткешелашвили В.Т., Вишневский А.С., Волкова А.Т.// Акуш. и гин. — 1987. — № 7. — С. 12—16.
2. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. — М., 1981.
3. Груздев В.С. Гинекология. — Казань, 1922.
4. Губарев А.П. Оперативная гинекология. — М., 1928.
5. Кленицкий Я.С. Фибромиома матки (глава в книге: многотомное руководство по акушерству и гинекологии). — М., 1962.
6. Курбанова М.Х., Королева А.Г., Сергеева А.С./Генетика. — 1989. — № 10. — С. 1896—1898.
7. Савицкий Г.А. Миома матки. — СПб, 1994.
8. Чакалова Г., Карагъозов А. И. др. // Вопр. онкол. — 1991. — № 2. — С. 235—237.
9. Bacchi C.E., Gown A.M.// Braz. J. Med. Biol. Res. — 1993. — Vol. 26. — P. 677—687.
10. Ch. Zaloudek et al. Mesenchimal tumours of the uterus from Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. — 1995.
11. Downes K.A., Hart W.R.// Am. J. Surg. Pathol. — 1977. — Vol. 21. — P. 1261—1270.
12. Friedman A.J., Haas S.T.// Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 168. — P. 751—755. Am. J. Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 170. — P. 258—259.
13. Hall P.A. Assessment of cell proliferation markers with particular emphasis on Ki-67 and PCNA. A report for DAKO A/S. — London, 1993.
14. Martin H.// Zentralbl. Pathol. — 1994. — Vol. 140. — P. 15—22.
15. Poupeye E.M., Goethals P.P. et al.// Nucl. Med. Biol. — 1993. — Vol. 20. — P. 359—362.
16. Shi Y.F., Xie X., Zhao C.L.// Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih. — 1994. — Vol. 29. — P. 201—204, 251.
17. Soumakis S., Panayiotides J. et al.// Eur. J. Gynecol. Oncol. — 1997. — Vol. 18. — P. 203—207.
18. Zaczek M., Dabros E., Maciejowski J., Szot W.// Patol. Pol. — 1994. — Vol. 45. — P. 35—38.

Поступила 26.08.99.