

**В. А. Осташевский¹, Е. С. Барков², А. В. Герасимов³,
С. Э. Красильников³, Л. Ф. Гуляева¹**

¹ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН
ул. Академика Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия

² Искитимская центральная районная больница
ул. Пушкина, 52, Искитим Новосибирской области, 633209, Россия

³ Новосибирский областной онкологический диспансер
ул. Плахотного, 2, Новосибирск, 630108, Россия

E-mail: ost@soramn.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 167 СЛУЧАЕВ САРКОМЫ МАТКИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

При обследовании 167 женщин с саркомой матки выявлено, что пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 60 лет. В группе больных преобладали лица, занимающиеся умственным трудом, в то время как в контрольной преобладали женщины, занимающиеся физическим трудом (ОШ = 1,83 (1,08–3,12)). Поздние менархе наблюдались у 69,4 % женщин в группе больных и только у 48,2 % женщин в контрольной группе (ОШ = 2,44 (1,44–4,13)). Поздняя менопауза обнаружена у 34,4 % женщин в группе больных и 26,3 % в контрольной (ОШ = 1,47 (0,84–2,56)). В группе больных имели детей 81,2 % женщин, а в контрольной – 94,5 % женщин (ОШ = 0,25 (0,11–0,55)). Не имеющих детей в группе больных было 18,8 % против 5,5 % в контрольной (ОШ = 3,94 (1,82–8,71)). Не имевших беременностей в группе больных – 11,8 % и только 2,0 % – в контрольной (ОШ = 6,62 (2,04–23,19)). Избыточным весом и ожирением в группе больных страдало 74,7 % женщин, в контрольной – 61,8 % (ОШ = 1,81 (1,14–2,93)), из них только с ожирением было 40,6 % лиц в группе больных и 29,6 % в контрольной (ОШ = 2,07 (1,20–3,56)). Предшествующий диагноз миомы матки установлен у 41,3 % женщин больных с саркомой матки. Не выявлено взаимосвязи между саркомой матки и сопутствующими заболеваниями эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Таким образом, факторами риска возникновения саркомы матки можно считать: умственный труд, поздние менархе, избыточный вес и ожирение, отсутствие детей и беременностей, предшествующая миома матки.

Ключевые слова: саркома матки, эпидемиология, факторы риска.

В настоящее время для многих онкологических заболеваний проводятся эпидемиологические исследования с целью выявления их распространенности и наличия возможных факторов риска. Редкая встречаемость, исключительная злокачественность саркомы матки, быстрые темпы прогрессии опухоли, склонность к раннему метастазированию и большая вероятность возникновения местных рецидивов определяют необходимость поиска новых критериев формирования групп риска и ранней диагностики патологии. Ограниченное количество литературы и порой противоречивый характер публикаций, отсутствие исследований по Новосибирской области определяют актуальность этой проблемы.

Саркома матки составляет менее 1 % от всех гинекологических злокачественных опухолей и 3–5 % от всех злокачественных новообразований матки у европеоидной расы

и до 10 % у негроидной расы [1; 2]. Заболеваемость для всех гистологических типов сарком выше у негроидной расы (7,0 случая на 100 000 женщин ежегодно), чем у европеоидной расы (3,5 на 100 000) [3]. Причины расовых различий в заболеваемости саркомой не ясны [4]. Общая заболеваемость составляет 1,7 на 100 000 женщин. По гистологической морфологии саркомы матки подразделяют на три основных класса:

1) гомологические (лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, эндометриальный стромальный миоз, фибросаркома);

2) гетерологические (рабдомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома, липосаркома);

3) смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркома и аденосаркома) [2].

Рецидивы возникают у 44 % больных при гомологических опухолях и у 63 %

лиц – при гетерологических формах саркомы матки.

Чаще всего опухоль возникает у женщин в возрасте, близком к менопаузе, но бывает и у молодых женщин; средний возраст установления диагноза – 60 лет [5]. Новообразование отличается быстрым ростом, его диагностика трудна. Можно заподозрить саркому матки по быстрому росту опухоли, наличию болезненности при обследовании, общему недомоганию, быстрой утомляемости. Однако точный диагноз возможен только на основании гистологического исследования. В возрасте пациенток до 50 лет лейомиосаркома – наиболее часто встречаемый гистологический тип сарком, диагностируются в 62,4 % случаев, эндометриальные стромальные саркомы – в 25,4 %, смешанные мезодермальные опухоли – в 12,2 % случаев. В пожилом возрасте увеличивается частота смешанных мезодермальных опухолей. После 50 лет этот тип составляет 38,3 % случаев, лейомиосаркомы – у 39,1 % лиц, эндометриальные стромальные саркомы – в 22,6 % случаев [3]. Пятилетняя выживаемость при различных гистотипах сарком следующая: лейомиосаркома – 41,2 %, эндометриальная саркома – 57,1 %, смешанные мезодермальные опухоли – 50 % случаев [4].

Среди основных факторов риска возникновения сарком матки исследователи отмечают избыточный вес и ожирение, сопутствующие заболевания эндокринной системы, (в первую очередь сахарный диабет), заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь) [1–3]. Каких-либо особенностей в состоянии менструальной функции у больных саркомой матки различных гистотипов не выявлено. Время наступления менархе колеблется от 11 до 13 лет, время наступления менопаузы в среднем 48 лет, что не отличается от данных в контингенте здоровых женщин [6]. Одним из факторов риска развития саркомы матки исследователи считают предшествующую миому матки. По отношению ко всем гистотипам саркомы сочетание с миомой отмечалось в 57,7 % случаев, у 59 % больных – с лейомиосаркомой, у 23 % – с эндометриальной стромальной саркомой, у 37,3 % лиц – со смешанной мезодермальной опухолью. Детородная функ-

ция у больных с саркомами матки, как правило, снижена, что может быть связано с высокой частотой сочетания с миомой матки [6].

Еще одним из факторов риска развития сарком матки считается предшествующая лучевая терапия по поводу других видов рака матки, в первую очередь, рака шейки матки. Среди больных с саркомой матки предшествующее облучение по поводу рака шейки матки имело место при лейомиосаркомах в 3,3 % случаев, эндометриальных саркомах – в 3,9 %, при смешанных мезодермальных опухолях – в 16,5 % случаев [7]. Представленные данные свидетельствуют о серьезном влиянии облучения органов малого таза на последующее возникновение у некоторых больных саркомы матки, особенно смешанных мезодермальных опухолей. Канцерогенный эффект ионизирующего излучения обычно проявляется через много лет после проведенного облучения. У 7,7 % больных с саркомой матки ранее в сроки от 14 до 34 лет до установки диагноза проводилось облучение таза [8].

Считается, что саркома матки не эстрогензависима, т. е. возможность возникновения ее не зависит от уровня эстрогена в сыворотке крови женщины [2]. Однако недавнее исследование, проведенное в США, показало, что этот факт относится ко всем гистологическим типам саркомы матки, кроме карциносаркомы, при которой эстрогены могут играть причинную роль в патогенезе ее возникновения [9]. Тот факт, что курение снижает риск возникновения саркомы матки, может указывать на возможную связь эстрогенового метаболизма с саркомой матки, так как известен антиэстрогенный эффект курения [3; 10].

К факторам риска развития саркомы матки многие специалисты относят использование антиэстрогенного препарата тамоксифена, применяющегося при гормонотерапии рака молочной железы. Из всех женщин с саркомой матки 30 % использовали ранее тамоксифен при терапии рака молочной железы [11; 12]. Таким образом, необходимость исследований в этой области онкологии бесспорна. Крайняя злокачественность опухолей данного типа обуславливает важность работы по выявлению причин и факторов, приводящих к их возникновению.

Целью работы являлось выявление региональных особенностей возникновения саркомы матки, а также изучение факторов риска этой патологии в Новосибирской области.

Материал и методы

Обследовано 167 женщин с саркомой матки, проходивших лечение в Новосибирском областном онкологическом диспансере за период с 1985 по 2005 г. Средний возраст составил $53,5 \pm 12,1$ года. Группу контроля из 200 человек составили женщины без клинических проявлений заболеваний репродуктивной сферы, проходившие плановый осмотр в гинекологическом отделении центральной районной больницы г. Искитима (Новосибирская область). Средний возраст в контрольной группе составил $60,7 \pm 9,8$ года. На основании разработанного нами вопросника врачами данных медицинских учреждений из историй болезней собирались следующие сведения: возраст, профессия, возраст появления менархе, возраст менопаузы, количество беременностей и их исходы, диагноз и время его установления, вес и рост пациентки, сопутствующие заболевания эндокринной системы и сердечно-сосудистые заболевания. Для оценки избыточного веса и ожирения мы использовали индекс массы тела (ИМТ) [13]. Нормальным ИМТ для женщины считается показатель, не превышающий 25 кг/м^2 , ИМТ в пределах $25,1\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточный вес, ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение [14].

Для выявления в исследуемых группах доли женщин, занимающихся физическим или умственным трудом, нами использовался «Общероссийский классификатор профессий рабочих, должностей служащих и тарифных разрядов» от 1 ноября 1999 г.

О связи учитываемых признаков в сравниваемых группах судили по величине отношения шансов (ОШ), или odds ratio (OR) [15]:

$$\text{ОШ} = (A / B) / (C / D),$$

где A – число людей с признаком в группе «случай» (больные); C – то же в группе «контроль» (здоровые люди); B – число лиц, не имеющих данного признака в группе «случай», D – то же в группе контроля. $\text{ОШ} > 1$ говорит о наличии положительной связи изучаемого признака с заболеванием, $\text{ОШ} < 1$ свидетельствует о наличии отрицательной связи. Для вычисления ОШ использовали 95 % доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий оценивалась по критерию χ^2 с использованием программы EpiInfo 6.

Результаты исследования и обсуждение

Проведенные нами исследования позволили выявить распределение заболеваемости саркомой матки по возрастам (рис. 1). При среднем возрасте $53,5 \pm 12,1$ года в группе больных женщин, пик заболеваемости приходился на промежуток от 40 до 60 лет. Анализ профессиональной принадлежности в группах показал, что доля женщин, занимающихся умственным трудом,

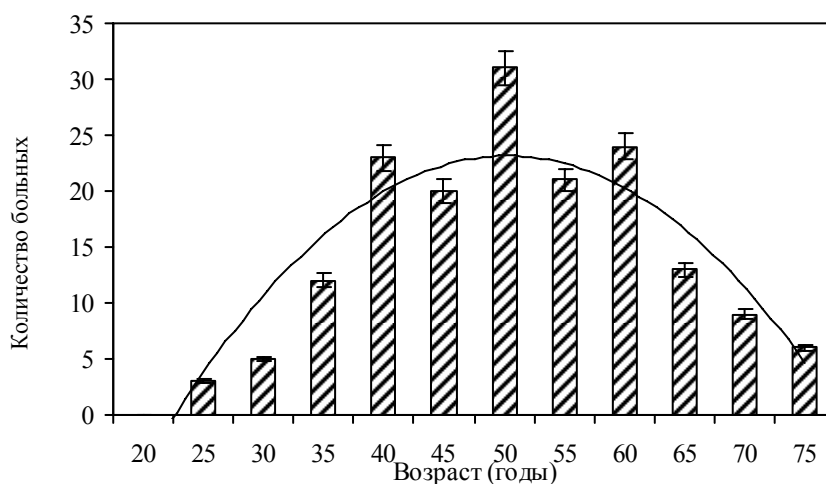


Рис. 1. Возрастное распределение заболеваемости саркомой матки в Новосибирской области.

Таблица 1. Частота и связь исследуемых параметров в изучаемых группах женщин

| Исследуемый параметр | Контрольная группа (n = 200) | Группа больных (n = 167) | ОШ (95 % ДИ) | p |
|--|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------|
| | % | % | | |
| Умственный труд ¹ | 45,2 | 33,6 | 1,83 (1,08–3,12) | 0,025 |
| Поздние менархе (старше 13 лет) | 48,2 | 69,4 | 2,44 (1,44–4,13) | 0,0005 |
| Поздняя менопауза (старше 50 лет) | 26,3 | 34,4 | 1,47 (0,84–2,56) | 0,148 |
| Роды ² | 94,5 | 81,2 | 0,25 (0,11–0,55) | 0,0001 |
| Не рожавшие | 5,5 | 18,8 | 3,94 (1,82–8,71) | 0,0001 |
| Не имевшие беременностей | 2,0 | 11,8 | 6,62 (2,04–23,19) | 0,0001 |
| Аборты (три и более) | 60,8 | 59,6 | 1,28 (0,79–2,07) | 0,293 |
| Избыточный вес | 32,2 | 34,1 | 1,60 (0,93–2,77) | 0,073 |
| Ожирение | 29,6 | 40,6 | 2,07 (1,20–3,56) | 0,005 |
| Избыточный вес + ожирение (объединенные признаки) | 61,8 | 74,7 | 1,81 (1,14–2,93) | 0,008 |
| Сопутствующие заболевания эндокринной системы | 11,0 | 7,2 | 0,62 (0,28–1,36) | 0,21 |
| Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы | 29,0 | 25,7 | 0,85 (0,52–1,38) | 0,49 |

Примечание: 1 – образ жизни, связанный с гиподинамией; 2 – женщины, имеющие детей.

в группе больных несколько преобладала (33,6 %) над долей женщин, занимающихся физическим трудом (22,1 %). В этой группе 44,3 % лиц были пенсионерами и выявить их профессиональную принадлежность не удалось. В контрольной группе наблюдалась обратная тенденция: 45,2 % женщин занимались умственным трудом и 54,8 % – физическим; ОШ по параметру профессиональной принадлежности (умственный труд) составил 1,83 (1,08–3,12) (табл. 1). Этот факт указывает на то, что в группе больных преобладали женщины, занимающиеся умственным трудом, в то время как в контрольной преобладали женщины, занимающиеся физическим трудом. Отсюда следует, что умственный труд и образ жизни, связанный с гиподинамией, можно рассматривать как один из факторов риска развития саркомы матки.

При анализе возраста появления менархе выяснилось, что у 69,4 % женщин в группе больных событие наступило старше 13 лет, в то время как в контрольной группе таких женщин оказалось 48,2 % (ОШ = 2,44 (1,44–4,13)). Ранее не было выявлено каких-либо особенностей менструальной функции

у больных с саркомой матки по сравнению со здоровыми женщинами [6], однако по нашим данным, поздние менархе можно рассматривать одним из факторов риска данной патологии. Подобный эффект был замечен и при выявлении факторов риска рака эндометрия в группе из 200 женщин Новосибирской области, несмотря на то, что литературные источники указывают на ранние менархе как фактор риска рака эндометрия. По нашим данным, как в случае с раком эндометрия, так и в случае с саркомой матки, в исследованных группах женщин, поздние менархе являлись фактором риска развития этих онкологических заболеваний.

При сравнительном анализе возраста менопаузы не обнаружено существенной разницы в обеих группах. У 34,4 % женщин в группе больных возраст менопаузы превысил 50 лет, в контрольной группе таких женщин оказалось 26,3 % (ОШ = 1,47 (0,84–2,56)). У 55,5 % женщин в группе больных и у 62,6 % женщин из контрольной группы менопауза наступила в обычные сроки (от 40 до 50 лет).

Известно, что детородная функция у больных с саркомой матки, как правило, снижена [6]. По нашим данным, женщин, имеющих детей, в группе больных оказалось 81,2 %, в контрольной группе их было еще больше – 94,5 % (ОШ = 0,25 (0,11–0,55)). Этот факт может свидетельствовать не столько о снижении детородной функции у больных с саркомой матки, сколько о том, что рождение детей может снижать у женщины вероятность возникновения саркомы матки в последующем. Это предположение подтверждает и тот факт, что в группе больных оказалось 18,8 % никогда не рожавших женщин, в то время как в контрольной группе их было всего 5,5 % (ОШ = 3,94 (1,82–8,71)). Но больше всего в пользу высказанного предположения, на наш взгляд, может говорить то обстоятельство, что в группе больных 11,8 % женщин вообще не имели беременностей за всю свою жизнь против 2,0 % случаев в контрольной (ОШ = 6,62 (2,04–23,19)).

На основании этих данных можно сделать вывод, что саркома матки эстрогензависима и, вероятнее всего, возникает при пониженном уровне эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови. При наличии разницы в количестве родов и беременностей в сравниваемых группах важно понять: является ли это следствием пониженной сексуальной активности или большим количеством в группе больных женщин с бесплодием или эффективно использовавших контрацептивные средства.

По количеству абортот нет различий в сравниваемых группах. Женщин, в анамнезе которых было больше 3-х абортот в группе больных 59,6 %, в контрольной – 60,8 % (ОШ = 1,28 (0,79–2,07)).

Очень важными представляются результаты анализа избыточного веса и ожирения в сравниваемых группах. Так как образ жизни, связанный с гиподинамией и передаем (или нерациональным питанием), проще всего поддается коррекции. Для этого мы использовали индекс массы тела. Выяснилось, что с избыточным весом (ИМТ > 25,1 ≤ 29,9 кг/м²) в группе больных было 34,1 % женщин, в контрольной группе – 32,2 % (ОШ = 1,60 (0,93–2,77)), при этом наблюдалось преобладание женщин с нормальным весом (ИМТ ≤ 25 кг/м²)

в контрольной группе: 38,2 % против 25,3 % случаев в группе больных. Только с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в группе больных было 40,6 % и 29,6 % в контрольной (ОШ = 2,07 (1,20–3,56)). Если объединить группы с избыточным весом и ожирением, то получалась величина 74,7 % случаев в группе больных и 61,8 % – в контрольной группе (ОШ = 1,81 (1,14–2,93)). Таким образом, наши данные позволяют утверждать, что избыточный вес и особенно ожирение для женщин среднего и пожилого возраста, проживающих в Новосибирской области, являются факторами риска развития саркомы матки.

Следующая часть наших исследований посвящена анализу сопутствующих и предшествующих соматических заболеваний. Из них, в первую очередь, мы выделяли заболевания эндокринной системы (сахарный диабет и болезни щитовидной железы) и сердечно-сосудистую патологию (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). В группе женщин с саркомой матки сопутствующими заболеваниями эндокринной системы страдали 7,2 % лиц, в контрольной группе таких женщин оказалось 11,0 % (ОШ = 0,62 (0,28–1,36)). В группе больных с саркомой матки и страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями оказалось 25,7 % женщин против 29,0 % в контрольной (ОШ = 0,85 (0,52–1,38)). По этим показателям в исследованной нами группе не обнаружено взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и риском развития саркомы матки.

И наконец, в литературе имеются данные о том, что саркоме матки очень часто предшествует миома матки [6]. Наши исследования полностью подтверждают это положение. У 41,3 % женщин из группы больных саркомой матки ранее диагностировалась миома матки.

Заключение

На основании полученных данных при обследовании группы женщин с саркомой матки и при сравнении ее с контрольной группой здоровых женщин того же возраста можно заключить, что факторами риска возникновения болезни являются: профессия, связанная с умственным трудом, поздние менархе, избыточный вес и ожирение,

отсутствие детей и беременностей, предшествующая миома матки.

Список литературы

1. *Gynecologic cancer in the elderly* / W. Termrungruanglert, A. P. Kudelka, C. L. Edwards et al. // *Clin. Geriatr. Med.* 1997. Vol. 13. P. 363–379.

2. *Tumors of the uterine corpus* / S. P. Reddy, A. P. Kudelka, C. Gonzalez de Leon et al. // *Medical oncology: a comprehensive review* / Ed. R. Pazdur. Houston, 1997.

3. *Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2 677 cases of uterine sarcoma 1989–1999* / S. E. Brooks, M. Zhan, T. Cote et al. // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 93. P. 204–208.

4. *Sherman M. E., Devesa S. S.* Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus // *Cancer.* 2003. Vol. 98. P. 176–186.

5. *Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy* / R. L. Giuntoli, D. S. Metzinger, C. S. DiMarco et al. // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89. P. 460–469.

6. *Бохман Я. В., Рыбин Е. П.* Полинеоплазии органов репродуктивной системы / СПб., 2001. С. 240.

7. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002. С. 544.

8. *Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival* / A. Gad-

ducci, F. Landoni, E. Sartori et al. // *Gynecol. Oncol.* 1996. Vol. 62. P. 25–32.

9. *Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors* / A. Zelmanowicz, A. Hildesheim, M. E. Sherman et al. // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 69. P. 253–257.

10. *Purdie D. M., Green A. C.* Epidemiology of endometrial cancer // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2001. Vol. 15. P. 341–354.

11. *Wisowski D. K. et al.* Uterine sarcoma associated with tamoxifen use / D. K. Wisowski, S. F. Honig, J. Beitz // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1832–1833.

12. *Associated of tamoxifen and uterine sarcoma* / D. L. Wickeham, B. Fisher, N. Wolmark et al. // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2758–2760.

13. *Peto J.* Cancer epidemiology in the last century and the next decade // *Nature.* 2001. Vol. 411. P. 390–395.

14. *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe* / A. Bergström, P. Pisani, V. Tenet et al. // *Int. J. Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 421–430.

15. *Pearce N.* What does the odds ratio estimate in a case-control study? // *Int. J. Epidemiol.* 1993. Vol. 22. P. 1189–1192.

Материал поступил в редколлегию 27.04.2006

V. A. Ostashevsky, E. S. Barkov, A. V. Gerasimov, S. E. Krasilnikov, L. F. Gulyaeva

Epidemiological analysis of 167 cases of uterine sarcoma in Novosibirsk region

167 women diagnosed with uterine sarcoma were in the case group. The incidence peak was in the range of 40–60 years of age. Women involved in mental work prevailed in the case group, while manual labor predominated in control group occupations, OR = 1.83 (95%CI 1.08–3.12). Late menarche was observed in 69.4% women in case group and only in 48.2% women in control group, OR = 2.44 (1.44–4.13). Late menopausal age was observed in 34.4% cases versus 26.3% in controls, OR = 1.47 (0.84–2.56). 81.2% of women in case group and 94.5% in control group had children, OR = 0.25 (0.11–0.55). Nonparous women made up 18.8% in cases and 5.5% in controls, OR = 3.94 (1.82–8.71). Percentage of women never having pregnancy was 11.8% in case group and only 2.0% in control groups, OR = 6.62 (2.04–23.19). 74.7% women in case group and 61.8% in control group suffered from overweight and obesity, OR = 1.81 (1.14–2.93). The ratio of obesity itself was 40.6% and 29.6%, correspondingly, OR = 2.07 (1.20–3.56). 41.3% women with uterine sarcoma had preceding diagnosis of uterine myoma. No correlation between uterine sarcoma and contiguous endocrine or cardiovascular diseases was observed. Thus, the following can be considered as risk factors for uterine sarcoma: mental work; late menarche; overweight and obesity; nulliparity and preceding myoma of the uterus.

Keywords: uterine sarcoma, epidemiology, risk factors.