

Klinika Ginekologii Operacyjnej. Instytut Położnictwa i Chorób Kobięcych. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Henryk Zrubek

Maria GRUDZIEN

Badania estrogenów w moczu kobiet z mięśniakami macicy, z rakiem szyjki macicy i z rakiem jajnika w odniesieniu do kobiet z krwawieniami czynnościowymi okresu przekwitania

Исследования эстрогенов в моче женщин с миомой матки, раком шейки матки и раком яичника по сравнению с женщинами страдающими функциональными кровотечениями климактерического периода

Examination of Urinary Estrogens in the Women with Uterine Myoma, Cervical and Ovarian Carcinomas as Compared with those found in the Women with Functional Bleedings during Climacterium

Do najczęstszych chorób ginekologicznych okresu przekwitania należą nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych tzw. krwawienia czynnościowe, mięśniaki macicy, rak szyjki i trzonu macicy oraz rak jajnika. Wszystkie te stany chorobowe pozostają w związku z czynnością hormonalną jajników i uważane są za schorzenia hormono-zależne, uwarunkowane nadczynnością lub niedoczynnością estrogeną jajników. U kobiet z krwawieniami czynnościowymi okresu przekwitania związanymi z przerostem gruczołowo-torbielowatym *endometrium* stwierdzono niskie i podwyższone wartości estrogenów (9, 10, 17, 19) z przewagą estriolu, jak też znaczne ilości estriolu w błonie śluzowej macicy (17). Rozwój mięśniaków macicy uwarunkowany jest działaniem hormonów płciowych, na co wskazują zmiany morfologiczne stwierdzone w jajnikach kobiet z mięśniakami macicy (14), natomiast badania estrogenów wykazują w tych stanach różne wartości (3, 5, 8, 10).

Bardziej dyskusyjny jest wpływ estrogenów na powstawanie i rozwój raka szyjki macicy (6, 7, 12, 16, 19, 24) i rak jajnika (4, 5, 6, 10). Prace eksperymentalne wykazały wpływ dużych dawek estrogenów egzogennych na powstawanie i rozwój raka szyjki macicy (5, 10), a prace kliniczne są nieliczne i niejednoznaczne (4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 16, 19, 24). Przeprowadzono badania estrogenów wydalanych w dobowym moczu kobiet z krwawieniami czynnościowymi okresu przekwitania, z mięśniakami macicy, z rakiem szyjki macicy i rakiem jajników.

OBSERWACJE I METODA BADAŃ

Badaniem objęto 61 kobiet, w tym: 1) 20 z krwawieniami czynnościowymi okresu przekwitania, 2) 15 kobiet z mięśniakami macicy, 3) 16 z rakiem szyjki macicy I—III^o oraz 4) 10 kobiet z rakiem jajnika III—IV^o. Średnia wieku badanych wynosiła 45,7 lat. Badania histopatologiczne *endometrium* kobiet

z krwawieniami czynnościowymi wykazało przerost gruczołowo-torbielowy. W grupie kobiet z mięśniakami macicy przeważało *endometrium* przerostowe i w 3 przypadkach atroficzne, a badanie materiału pooperacyjnego wykazało: *leiomyoma*. W wycinku z szyjki macicy u kobiet z rakiem szyjki macicy badanie histopatologiczne wykazało: *carcinoma planoepitheliale*. U kobiet z rakiem jajnika materiał pobrany w czasie laparotomii wykazał w badaniu drobnowidowym: *cystadenocarcinoma papillare* i *cystadenocarcinoma serosum*. U wszystkich badanych przed rozpoczęciem leczenia oznaczano frakcje estrogenów w dobowym moczu metodą *l t t r i c h a* (13). Wyniki oznaczeń podano w mg/24 godz. i wyliczono współczynnik estriolowy ($Q = \text{estriol} : \text{estron} + \text{estradiol}$), co przedstawiono w tabeli oraz graficznie na rycinie (tab. 1, ryc. 1).

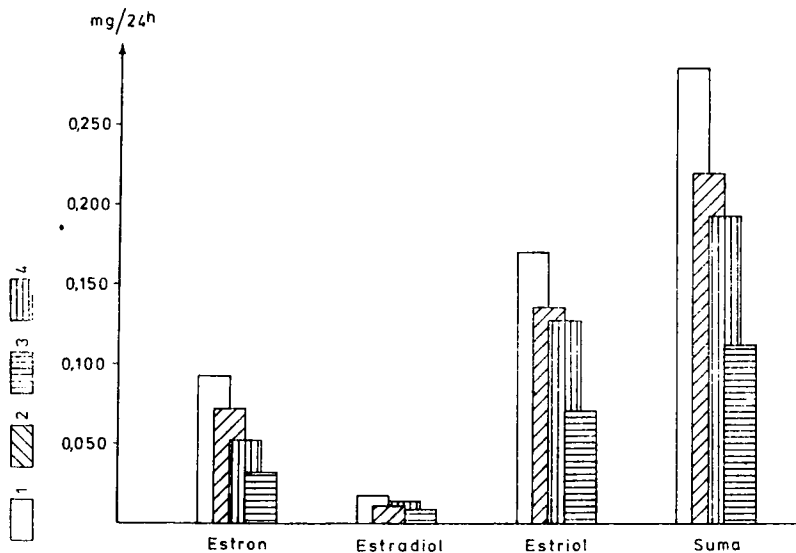
Tab. 1. Analiza statystyczna badań frakcji estrogenów w moczu kobiet badanych grup w odniesieniu do ich wartości u kobiet z krwawieniami czynnościowymi
Statistical analysis of urinary estrogen fraction in the examined female groups as compared with those found in the women suffering from functional bleedings

	Estron	Estradiol	Estriol	Suma	Współ- czynnik estriolowy
Krwawienie czynnościowe (n = 20)	0,094 0,004—0,206	0,018 0—0,046	0,171 0,055—0,300	0,287 0,097—0,494	1,62 0,7—2,1
Mięśniaki macicy (n = 15)	0,072 0,030—0,189	0,012 0—0,035	0,138 0,032—0,300	0,221 0,060—0,494	1,78 1,12—5,9
	t 1,193	1,367	1,184	1,470	0,700
	P —	—	—	—	—
Rak szyjki macicy (n = 16)	0,053 0,000—0,112	0,013 0—0,027	0,129 0,032—0,270	0,195 0,049—0,371	2,75 1,9—1,7
	t 2,450	1,244	1,648	2,314	2,113
	P <0,02	<0,2	<0,1	<0,02	<0,05
Rak jajnika (n = 10)	0,032 0,006—0,053	0,007 0—0,022	0,072 0,032—0,129	0,112 0,049—0,163	2,35 0,8—7,1
	t 3,268	2,142	3,860	4,158	1,318
	P <0,001	>0,05	>0,001	>0,001	—

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Jak wynika z tab. 1, we wszystkich grupach badanych miały miejsce znaczne wahania indywidualne w wydalaniu estrogenów. We frakcjach przeważał estriol, którego odsetek w krwawieniach czynnościowych wynosił 59,5%, w mięśniakach macicy 62,4%, w raku szyjki macicy stanowił 66,1% oraz w raku jajników 64,2% sumy estrogenów, co znalazło odbicie w kształtowaniu się współczynników estriolowych w obserwowanych grupach. W badanych frakcjach estrogenów nie wykryto estriadolu u 2 kobiet z krwawieniami czynnościowymi, u 2 z mięśniakami macicy u 1 z rakiem szyjki macicy nie wykryto estronu i estriolu, wartość estriolu była niska. Analiza porównawcza wydalanych estrogenów przez kobiety z krwawieniami czynnościowymi i mięśniakami macicy nie wykazała statystycznie istotnych różnic, chociaż średnie wartości były niższe u kobiet z mięśniakami.

Zestawienie wyników badań estrogenów wydalanych przez kobiety z rakiem szyjki macicy w odniesieniu do kobiet z krwawieniami czynnościowymi wykazało statystycznie istotne różnice średnich w zakresie estronu ($P < 0,02$), sumy estrogenów ($P < 0,02$) oraz współczynnika estriolowego ($P < 0,05$). Ko-



Ryc. 1. Frakcje estrogenów u kobiet z krwawieniami czynnościowymi, mięśniakami macicy, rakiem szyjki macicy i rakiem jajnika; 1) krwawienia czynnościowe, 2) mięśniaki macicy, 3) rak szyjki macicy, 4) rak jajnika

Fractions of urinary estrogens in the women with functional bleedings, myoma of the uterus, carcinoma of the uterus cervix and carcinoma of the ovaries; 1) functional bleeding, 2) myoma of the uterus, 3) carcinoma of the uterus cervix, 4) carcinoma of the ovaries

biety z rakiem szyjki macicy wydalaly mniejsze ilości estrogenów, statystycznie istotne z przewagą estriolu, którego współczynnik wynosił 2,75.

Porównania średnich wartości frakcji estrogenów w grupie kobiet z rakiem jajnika w stosunku do kobiet z krwawieniami czynnościowymi ujawniły statystycznie wysoce znamienne różnice w zakresie estronu ($P < 0.001$), estradiolu ($P > 0.05$), estriolu ($P > 0.001$) i sumy estrogenów ($P > 0.001$). Kobiety z rakiem jajnika wykazywały znacznie mniejsze wartości estrogenów aniżeli kobiety z krwawieniami czynnościowymi. Również w tej grupie przeważał estriol, który stanowił 64,2% sumy estrogenów i odpowiednio współczynnik estriolowy wynosił 2,35.

Przeprowadzone badania estrogenów wydalanych z moczem przez kobiety z krwawieniami czynnościowymi okresu przekwitania wykazały, że w krwawieniach czynnościowych zachodzą znaczne wahania indywidualne w ich wydalaniu z przewagą estriolu, który uważany jest przez wielu autorów za patognomiczny dla tych stanów (2, 17, 20). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wartościach estrogenów u kobiet z mięśniakami macicy w odniesieniu do grupy kobiet z krwawieniami czynnościowymi, co może łączyć się ze zmianami przerostowymi w *endometrium* i krwawieniami towarzyszącymi mięśniakom i świadczy o podobnym przebiegu klinicznym obu stanów chorobowych. Średnie wartości estrogenów były jednak niższe, chociaż statystycznie nieistotne, w porównaniu z kobietami o krwawieniach czynnościowych. Badania własne zbliżone są do badań innych autorów (1, 2, 3, 8, 11, 14, 18) i potwierdzają stanowisko, że w mięśniakach macicy obserwuje się niskie i podwyższone wartości estrogenów z przewagą estriolu. Wykazane w badaniach statystycznie istotnie niższe wartości estrogenów u kobiet z rakiem szyj-

ki macicy oraz wysokie współczynniki estriolowe wskazują na stan hipohormonalny u kobiet z rakiem szyjki macicy z przewagą estriolu — estrogenu działającego wybiórczo na szyjkę macicy, którego udział w procesach proliferacyjnych jest dyskutowany. Badania innych autorów (5, 6, 7, 12, 16, 22, 23) wskazują na zaburzenia w biosyntezie estrogenów jako pierwotną przyczynę rozwoju stanów dysplastycznych i raka szyjki macicy (5, 10, 21, 23). Niskie wartości estrogenów u kobiet z rakiem jajnika, statystycznie istotnie niższe w porównaniu z wartościami u kobiet z krwawieniami czynnościowymi, są dowodem znacznego uszkodzenia jajników, które zmienione procesem chorobowym wykazują minimalne działanie estrogenne. Wartości estrogenów u kobiet z rakiem jajnika znajdują się poniżej poziomu stwierdzonego u kobiet po menopauzie (9, 15).

Przeprowadzona analiza porównawcza wydalania estrogenów przez kobiety w różnych stanach patologicznych w okresie wygasania czynności generatywnej jajników wskazuje na zaburzoną sterydogenezę, która obok innych czynników doprowadzić może do rozwoju stanów przedrakowych i raka, na co zwracają uwagę inni (5, 7, 10, 12). Na zaburzenia w sterydogenezie jako pierwotną przyczynę rozwoju stanów patologicznych w narządzie rodym i znaczną, bliżej nie określoną rolę estriolu w procesach chorobowych związanych z procesami proliferacji i dysplazji wskazują nieliczne badania (5, 7, 21, 23).

Przedstawione badania czynności estrogennej jajników u kobiet w stanach chorobowych narządu rodowego w okresie przekwitania wymagają dalszego pogłębienia na większym materiale, jak też powinny być oparte na wieloletnich obserwacjach kobiet z zaburzeniami miesiączkowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Arseniewa M. G., Kanonowa E. S., Sawczenko A. H., Stiepanow G. S.: Akusz. Ginekol., 43, 36—40, 1967.
2. Barlow J., Logan S.: Am. J. Obst. Gyn., 98, 687—689, 1967.
3. Быковская Л. И.: Akusz. Ginekol., 35, 86—94, 1959.
4. Данилов И. В., Слепов М. И., Пароник Л. Д., Мазитов М. И., Новоспиенская Л. В.: Akusz. Ginekol., 45, 22—25, 1969.
5. Diczfalusy E., Lauritzen H.: Oestrogene beim Menschen. Verl. Springer, Berlin 1961.
6. Eubajewa I. O.: Woprosy Onkol., 17, 90—91, 1971.
7. Frazer R., Cudmore D. C., Melanson J.: Am. J. Obst. Gyn., 98, 509—515, 1967.
8. Granjon A., Yannotti S., Cedard L.: La Presse Med., 69, 2191—2193, 1961.
9. Grudzień M.: Pol. Tyg. Lek., 25, 1447—1449, 1970.
10. Ird E. A.: Folikularnyje kisty jajcznikow i disgormonalnyje opucholi. Izd. Med., Leningrad 1966.
11. Kalantarowa N. A.: Akusz. Ginekol., 41, 46—51, 1965.
12. Klimek R., Paradysz A.: Gin. Pol., 42, 1251—1255, 1969.
13. Krawczyński J., Osiński T.: Laboratoryjne metody diagnostyczne. PZWL, Warszawa 1967.
14. Lesakowa A. S., Szirokinskaja O. N.: Akusz. Ginek., 43, 41—45, 1967.
15. Maniułowa I. A.: Niejro-endokrinnyje izmieniennija pri wykluczenii funkcii jajcznikow. Izd. Med., Moskwa 1972.
16. Miezunowa N. N., Orazbajewa L. K.: Akusz. Ginekol., 46, 63—64, 1970.
17. Puck A.: Arch. Gyn., 193, 307—308, 1959.
18. Sieroń G., Buntner B.: Gin. Pol., 42, 343—349, 1971.
19. Slepow M. J.: Akusz. Ginekol., 49, 43—46, 1973.
20. Stiepanow G. S.: Akusz. Ginekol., 38, 54—56, 1962.
21. Szarauchowa K. S., Murawiewa N. I.: Probl. Endokr., 11, 37—41, 1965.
22. Utocznikowa N. S., Sycz L. D.: Akusz. Ginekol., 35, 16—20, 1959.
23. Wolfson H. J.: Genez raka szejki matki i wiagaliszczca. Izd. Med., Leningrad 1970.

РЕЗЮМЕ

При помощи метода Итриха исследовалось выделение эстрогенов в суточной моче 61 женщины. Среди исследованных было 20 женщин с функциональными кровотечениями климактерического периода и железисто-кистозным воспалением слизистой оболочки матки, 15 с миомой матки, 16 с раком шейки матки I—III^o, 10 женщин с раком яичника III/V^o. Средний возраст больных женщин 45,7 лет. Результаты исследований подверглись статистической обработке. При этом сравнивалось выделение фракции эстрогенов у исследованных групп с выделением фракции эстрогенов у группы женщин с функциональными кровотечениями.

Отмечены значительные индивидуальные колебания в выделении эстрогенов, а также расстройство отношения фракции с преобладанием эстриола во всех группах. Не обнаружено существенных различий в количестве эстрогенов, выделенных женщинами с функциональными кровотечениями и с миомой матки. Статистически характерные различия выступали у женщин с раком шейки матки; эти женщины выделяли значительно меньше эстрогенов, чем женщины с функциональными кровотечениями. Самое низкое количество эстрогенов выделяли женщины с раком яичника, что является в высшей степени статистически достоверно по сравнению с женщинами, страдающими функциональными кровотечениями. Проведенные исследования свидетельствуют о значительном расстройстве биосинтеза эстрогенов в яичниках при исследованных болезненных состояниях. Эти расстройства были более отчетливы по мере продвижения болезненного процесса с преобладанием эстриола, роль которого в пролиферационных процессах обсуждается в литературе.

SUMMARY

The examinations of the 24-hour urinary excretion of estrogen fractions in 61 women were carried out by the method of Ittrich. Among the patients there were: 1. — 20 women with functional bleedings during climacterium and cysto-glandular endometrial hyperplasia, 2. — 15 women with myoma uterus, 3. — 16 women with carcinoma of the uterus cervix (I—III stages), and 4. — 10 women with ovarian carcinoma (III—IV stages). The average age of the women was 45.7 years. The obtained results were statistically examined by making a comparison of the excretion of urinary estrogen fractions in all the examined groups with that of the group of the women suffering from functional bleedings during climacterium. The results showed considerable individual variations in the estrogen excretion, an unbalanced relationship of the fractions with estriol prevailing in all the groups. No significant differences were found in the amounts of the estrogen excreted by the women with functional bleedings and those found in the women with myoma of the uterus. Statistically significant differences were found in the women with carcinoma of the uterus cervix in whom the excretion of estrogens was considerably lower than that found in the women with functional bleedings. The lowest amounts of estrogens were found in the women with carcinoma of the ovaries. They were found to be statistically significant when compared with those found in the women with functional bleedings.

The above examinations point to considerable disturbances in the biosynthesis of estrogens in the ovaries in the examined disease units. With an advance of disease process, the disturbances were found to be statistically more significant with estriol prevailing, the role of which is still being discussed in the proliferation process.

