

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: СТАБИЛЬНОСТЬ ИЛИ ЭВОЛЮЦИЯ?

Л.М. Берштейн

Частота заболеваемости раком тела матки, продолжающаяся возрастать в России, может рассматриваться как показатель роли социально-экономических, этнических, генетических и ассоциированных с ними или независимых гормонально-метаболических факторов в патогенезе заболевания. Наряду с отстаиваемым в течение многих десятилетий значением гиперэстрогенизации, в создании условий для развития рака тела матки необходимо отдавать должное также гиперинсулинемии/инсулинорезистентности, избыточной продукции андрогенов и прегенотоксическому сдвигу, связанному, в том числе, с нарушением толерантности к глюкозе. В совокупности это определяет основные мишени для успешной антигормональной профилактики процесса.

Вопрос, вынесенный в заглавие настоящей работы, важен для любого раздела науки и медицинской практики. «Стоит» ли проблема на месте, а, если развивается, то в каком направлении – вот чем определяется решение многих прикладных и повседневных проблем и от чего, в конечном итоге, зависит эффективность диагностических, лечебных и превентивных мероприятий. Наша задача как раз и состоит в том, чтобы оценить, происходят ли или нет в последние годы какие-либо изменения в частоте распространения рака тела матки, а также в представлениях о факторах риска, патогенезе и подходах к предупреждению этого заболевания.

Заболеваемость

Рак эндометрия встречается реже, чем рак молочной железы. Так, в России число заболевших этими новообразованиями во всех возрастных группах в пересчете на 100000 населения равнялось в 2000 г., соответственно, 12,5 и 38,2, а среднегодовой прирост заболеваемости в интервале 1991–2000 гг. находился на уровне 3,13% и 2,63% [15]. Иными словами, относительное увеличение числа впервые выявленных случаев рака тела матки, по крайней мере, не уступало таковому при локализации опухоли в молочной железе. В то же время, по материалам программы SEER, или Surveillance, Epidemiology and End Results (www.seer.cancer.gov), среди женского населения США никакого прироста заболеваемости раком эндометрия за указанный период времени не произошло (24,5 в 1991 г. и 24,4 в 2000 г.). С другой стороны, число заболевших раком молочной железы (прежде всего, за счет женщин постменопаузального возраста), по тем же данным, продолжало расти. Подобные различия между заболеваемостью населения двух стран и между заболеваемостью отдельными новообразованиями (которая в США в этом случае достоверно выше, чем в России) могут быть объяснены как социально-экономическими и этническими факторами, так и определенными отличиями в природе самих этих опухолей и ассоциированных с ними гормонально-метаболических нарушений.

В 2000 г. на долю рака тела матки приходилось 6,5% всех случаев злокачественных новообразований, выявленных среди женского населения России (для сравнения: рак молочной железы – 19,3%, рак шейки матки – 5,3%, рак яичников – 5,0%). Заболеваемость раком эндометрия в возрастном интервале от 40–44 лет до 50–54 лет делает резкий скачок, увеличиваясь примерно в 4 раза, постепенно достигает пика к периоду 60–64 лет, после чего заметно снижается. В возрасте старше 75 лет она составляет примерно половину «пиковых значений», что не характерно ни для рака шейки матки, ни для рака молочной железы [15]. В странах Азии заболеваемость раком тела матки, как правило, ниже, чем на североамериканском континенте и территории Западной и Северной Европы, и возрастает, хотя таких сведений пока относительно немного, у иммигрантов китайского и японского происхождения уже в течение нескольких первых десятилетий [26].

Таким образом, частота распространения рака эндометрия и ее динамика в разных странах, а также под влиянием миграционных процессов и возраста указывают на несомненные специфические особенности заболевания и на зависимость его возникновения от комплекса причин эндогенной и экзогенной природы.

Факторы риска, вопросы патогенеза

Среди факторов риска развития рака тела матки обращают на себя внимание малое число родов или бесплодие, ожирение, поздняя менопауза, в то время как раннее менархе и особенно поздние первые роды далеко не так важны, как это наблюдается в отношении рака молочной железы [5]. Многие исследователи до сих пор отводят основную роль в патогенезе заболевания избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия, сочетающейся с недостаточностью прогестерона и потому получившей название «*unopposed*» (т.е. не испытывающей противодействия). Подобное мнение высказывалось уже свыше 50–60 лет тому назад, и, хотя появился ряд новых фактов, лежащих за пределами такой точки зрения, эстрогенная концепция, тем не менее, сохраняет ведущее значение [22]. С позиций этой концепции могут быть объяснены, например, связь возникновения болезни с бесплодием (через частые ановуляторные циклы), ожирением (через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), поликистозом яичников (через свойственное ему избыточное образование предшественника эстрогенов андростендиона) и т.д., хотя в двух последних случаях патогенетическая связь нередко расценивается и иначе (в частности, через феномен гиперинсулинемии-инсулинорезистентности – см. далее). Как полагают, избыточное влияние эстрогенов в условиях дефицита прогестерона может приводить к гиперплазии эндометрия, которая, несмотря на свою обратимость, способна прогрессировать в атипичический вариант, в 20–25% случаев предрасположенный к превращению в аденокарциному [20]. В то же время, даже те, кто являются сторонниками эстрогенной концепции и придают при этом важное значение эстроген-индуцированному митогенезу, подчеркивают, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного, порогового значения последней и что пролиферация – это еще далеко не злокачественная трансформация [23].

С другой стороны, существенно, что, несмотря на примерно одинаковую степень риска возникновения рака

молочной железы и тела матки при повышении уровня эстрогенов в менопаузе [29], эстрогенозависимость нормального и малигнизированного эндометрия по ряду признаков выше, чем соответствующих тканей молочной железы. Как отмечалось ранее ([2]; табл. 1), данное обстоятельство является одним из многих свидетельств того несходства, которое существует между этими тканями и исходящими из них злокачественными новообразованиями. Часть подобных различий (реакция на эстрогензаместительную терапию в менопаузе, наличие переломов шейки бедра в анамнезе, величина митотического индекса в фолликулярную и лютеиновую фазу менструального цикла, роль курения как модификатора заболеваемости и т.п.) может быть на самом деле связана с особенностями эстрогенной стимуляции или с ее ограничением, в то время как другие (например, прием пероральных контрацептивов как фактор антириска рака тела матки, но не рака молочной железы), вероятно, обусловлены совсем другими причинами. Действительно, в ткани рака эндометрия выявлены рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ), и в их присутствии стимулируется рост клеточных линий этой опухоли [24], что может быть поставлено в связь с возможным антигонадотропным механизмом профилактического эффекта стероидных контрацептивов. В то же время, по нашим данным, активность ароматазы (эстрогенсинтазы) в ткани рака тела матки коррелирует с концентрацией ЛГ в крови больных [3] и, следовательно, роль эстрогенного компонента нельзя полностью недооценивать и в данном случае.

Говоря о роли эстрогенов и гиперэстрогенизации, следует напомнить, что одним из серьезных доказательств их значения в патогенезе рака эндометрия служат хорошо известные сведения о повышении частоты обнаружения этого заболевания у женщин постменопаузального возраста, в течение длительного времени получавших заместительную терапию (ЗГТ) эстрогенсодержащими препаратами. Такое осложнение ЗГТ проявляется, преимущественно, у некурящих женщин, что может быть связано и с «антиэстрогенным» эффектом табачного дыма и с его влиянием на метаболизм эстрогенов [2]. В период,

Таблица 1
Некоторые отличия рака тела матки и молочной железы и соответствующих нормальных тканей

Признак	Рак тела матки (эндометрий)	Рак молочной железы (маммарный эпителий)
Реакция на эстрогензаместительную терапию в менопаузе	Выше	Ниже
Частота эстрогендефицитных переломов шейки бедра в анамнезе	Ниже	Выше
Митотический индекс	Выше в фолликулярную фазу цикла	Выше в лютеиновую фазу цикла
Влияние тамоксифена	Как правило, эстрогенный эффект	Антиэстрогенный эффект
Тканевая концентрация эстрогенов (абсолютные значения)	Выше	Ниже
Влияние курения на заболеваемость («антиэстрогенный» эффект)	Выражено	Не выражено
Профилактический эффект приема пероральных стероидных контрацептивов	Выражен	Не выражен
Применение прогестинов в терапии	Первая линия	Вторая-третья линия
Применение ингибиторов ароматазы в терапии	Пока практически не используются	Распространено и эффективно

когда эстрогены принимались в «чистом виде» (т.е. без комбинирования с прогестинами), риск возникновения рака тела матки, по имеющимся данным, возрастал в 4–8 раз, был способен сохраняться на этом уровне на протяжении 3–5 лет после прекращения приема, а затем снижался. К числу потенциальных источников экзогенной эстрогенной стимуляции относятся также фитоэстрогены (содержащиеся в некоторых продуктах питания, например, в сое) и ксеноэстрогены типа органогаденов, возникающие в результате промышленной деятельности, при производстве полимеров и в ряде других ситуаций. На практике оказывается, однако, что повышенное потребление фитоэстрогенов, скорее, относится к числу факторов, снижающих риск возникновения рака эндометрия (возможно, потому, что спектр их действия значительно более широк, чем это следует из названия), а надежные сведения о связи ксеноэстрогенов с развитием этого заболевания пока не представлены. Добавим, что весьма обширная литература свидетельствует о повышении риска развития рака тела матки у больных раком молочной железы, длительное время с лечебной целью принимавших тамоксифен. Полагают, что речь идет об остаточном эстрогенном эффекте данного лекарственного средства, относящегося к разряду селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (SERM). Хотя в абсолютном выражении доля больных раком эндометрия, относящихся к этой группе, естественно, невелика, представляет важность, каков в этом случае механизм канцерогенного действия тамоксифена и сводится ли он только к проявлению эстрогенных свойств препарата или основан и на генотоксическом/ДНК-повреждающем эффекте; окончательного ответа на этот вопрос пока не представлено [32].

Наряду с более или менее значимыми внешними источниками эстрогенизации, продукция эстрогенов в организме как потенциальный суррогатный маркер риска развития рака тела матки оправданно привлекает к себе еще большее внимание. Обычно принято считать, что основные события при этом разворачиваются в менопаузе и, соответственно обращать внимание преимущественно на внегонадное образование эстрогенов. Тем не менее, тот факт, что, как отмечалось, частота заболеваемости раком эндометрия начинает быстро расти уже с возраста 45–49 лет, и то, что в этот период увеличиваются частота ановуляторных циклов и величина соотношения эстрадиол/прогестерон, указывает на опасность так называемого «перименопаузального эстрогенного окна», существование которого поддерживается, в основном, эстрогенами гонадного происхождения [22]. При этом следует отметить, что эстрогенпродуцирующие опухоли гонад, хотя и упоминаются в контексте поиска причин и факторов риска рака тела матки, – явление достаточно редкое, а значительно более часто обнаруживаемой гиперплазии стромы яичников некоторые исследователи приписывают способность к избыточной продукции, скорее, андрогенов, чем эстрогенов [25]. Следовательно, казалось бы, обычные и рутинные сдвиги гонадной функ-

ции в период перехода к менопаузе, вероятно, не уступают в качестве источника эстрогенной стимуляции органическим изменениям, наблюдаемым у значительно меньшего числа женщин.

Во внегонадном биосинтезе эстрогенов может быть выделен периферический и локальный (внутриопухольный) компонент. Первый обеспечивается, главным образом, жировой тканью (см. далее), а особенностью второго применительно к раку эндометрия – и в отличие от соответствующей ситуации при раке молочной железы – является то обстоятельство, что экспрессия ароматазы (эстрогенсинтазы) обнаруживается лишь в малигнизированном, но не в нормальной эндометрии [3, 33]. Продукция эстрогенов в самой ткани новообразования, несомненно, может служить стимулом к опухолевой прогрессии, но, не исключено, что на относительно ранних этапах неопластической трансформации она может участвовать и в формировании биологической природы карцином эндометрия, о чем еще речь пойдет ниже. Не следует сбрасывать со счетов также как способность эстрогенов к взаимной конверсии в ткани эндометрия под влиянием фермента 17-гидроксистероиддегидрогеназы (в нормальных условиях эта реакция направлена, преимущественно, от биологически более активного эстрадиола к эстрону и может сдвигаться в менее благоприятную сторону под влиянием целого ряда воздействий), так и особенности восприятия эстрогенного сигнала внутренней выстилкой матки, нарушение чего может приводить к меньшей индукции рецепторов прогестерона и соответственно к ослаблению секреторной/защитной реакции. К числу белков, биосинтез которых способен усиливаться в эндометрии под влиянием эстрогенов, наряду с рецепторами прогестерона, относится и пероксидаза [7]. Этот фермент в комплексе с рядом других ферментных катализаторов вовлечен в метаболизм и образование таких свободнорадикальных дериватов эстрогенов, ДНК-повреждающее действие которых не уступает их гормональному эффекту. Подобная особенность объясняет как своеобразное расщепление и переключение эстрогенных свойств, так и существование двух типов эстроген-индуцированного гормонального канцерогенеза (промоторного и генотоксического) [2, 28]. Как следствие, она может быть использована в целях понимания природы различных патогенетических вариантов рака тела матки (см. ниже) и для указания на то, что усиленная эстрогенная стимуляция сводится не только к усиленному митогенезу, но и – в определенных условиях – к усиленному мутагенезу.

Избыточным эффектом эстрогенов, как уже упоминалось, объясняется, в частности, и то увеличение риска развития рака эндометрия, которое наблюдается у женщин, страдающих ожирением. Естественно, что ключевая роль в трактовке данной ситуации традиционно отдается усилению внегонадного эстрогенообразования. Ранее полагали, что жировая ткань женщин, предрасположенных к развитию рака тела матки, обладает в этом отношении какими-то особыми свойствами, но позднее

было продемонстрировано, что интенсивность биосинтеза (ароматизации) эстрогенов при этом прямо пропорциональна объему жировой ткани. Соответственно, когда у больных раком тела матки в исследованиях типа «случай-контроль» обнаруживали повышение содержания эстрогенов в крови по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста, выявлявшиеся различия, как правило, нивелировались после поправки на массу тела. Тем не менее, в современных проспективных исследованиях – в которых масса тела обязательно принимается во внимание – отмечается тенденция к более высокой (однако, все еще находящейся в пределах верхней границы постменопаузальной нормы!) эстрогемии у впоследствии заболевших женщин уже за 5–9 лет до развития рака эндометрия [29]. Следовательно, наряду с избыточной массой тела, какие-то дополнительные факторы (в том числе, возможно, генетической природы) способны оказывать влияние на интенсивность периферического, или экстрагонадного, биосинтеза эстрогенов. Помимо интенсификации этого процесса, у женщин с большой массой тела (в том числе, и у части больных раком эндометрия) отмечается снижение уровня в крови половые гормоны связывающего глобулина (ПГСГ) и, как следствие, возрастание фракции свободного тестостерона и эстрадиола.

Существенно, что роль ожирения как фактора риска возникновения рака тела матки в репродуктивном возрасте более значима, чем в менопаузе [23]; это может рассматриваться как еще одно заметное различие между данным заболеванием и раком молочной железы. Клинические проявления ожирения, как известно, тоже варьируют, и опять-таки верхний тип жиротложения, с присущей ему инсулинорезистентностью и иными эндокринно-обменными нарушениями (включая гиперлептинемию), свойственными канкрофилии, встречается у женщин, предрасположенных к развитию рака эндометрия, чаще, чем у тех, у кого впоследствии выявляется рак молочной железы [9]. Повышение уровня лептина в крови, как правило, коррелирует с массой тела и в этом смысле вряд ли имеет самостоятельное значение, однако, способность этого гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках [22], несомненно, должна приниматься во внимание при оценке анализируемой проблемы.

Важной лабораторной характеристикой инсулинорезистентности является гиперинсулинемия, и это находит подтверждение в выраженности последней у боль-

ных раком эндометрия [11, 36]. Соответственно, расчеты, недавно произведенные нашими сотрудниками Т.С. Зимариной и Е.В. Цырлиной по материалам выполнявшихся в лаборатории диссертационных исследований, показали, что величина индексов НОМА и Quicki, характеризующих состояние инсулинорезистентности и основанных на содержании инсулина и глюкозы в крови, действительно у больных раком тела матки (даже с поправкой на массу тела) отличается от их значений при раке молочной железы и толстой кишки (табл. 2). Обращают на себя внимание и некоторые особенности системы инсулиноподобных факторов роста (ИПФР), баланс в которой достигается оптимальным соотношением между ИПФР и соответствующими связывающими белками; число последних доходит до 5–6. Оказывается, что синтез в эндометрии связывающего белка-1 (ИПФР-СБ-1) угнетается инсулином и стимулируется прогестинами [31], и это может служить дополнительным объяснением ряда фактов, представленных выше.

Хотя в исследованиях типа «случай-контроль» далеко не всегда удастся выявить повышение концентрации ИПФР-1 в крови больных раком эндометрия (отчасти, из-за того, что данный показатель находится в инверсных соотношениях с массой тела и, в дополнение, зависит от стадии заболевания), проспективные наблюдения могут оказаться более значимыми в этом отношении. Связь уровня инсулинемии с риском развития рака тела матки в проспективном плане также еще (если не принимать во внимание проблему поликистозных яичников) подлежит изучению. При этом как в случае ИПФР, так и инсулина следует принимать во внимание не только интенсивность их секреции, но и величину метаболического клиренса, т.е. скорость выведения из циркуляции. Считается, что с возрастом клиренс инсулина замедляется, чем отчасти может быть объяснено развитие гиперинсулинемии. В то же время, у значительного числа больных раком эндометрия повышена концентрация С-пептида в крови, что свидетельствует об истинном увеличении у них секреции инсулина бета-клетками островкового аппарата [11, 30].

Наряду с ожирением, в качестве фактора риска развития рака тела матки рассматривается и сахарный диабет, причем (несмотря и на некоторые данные иного рода), преимущественно, второго типа. Этому варианту диабета в течение длительного времени присуща лишь относительная инсулиновая недостаточность, нередко проявляющаяся компенсаторной гиперинсулинемией. Раз-

Таблица 2
Средние значения индексов инсулинорезистентности у обследованных онкологических больных

Группа	Число больных	НОМА М ± σ	Quicki М ± σ
Рак эндометрия	47	3,48 ± 2,04	0,331 ± 0,033
Рак толстой кишки	60	2,37 ± 1,83	0,355 ± 0,041
Рак молочной железы	141	1,86 ± 1,27	0,362 ± 0,033

Примечание: σ – среднее квадратичное отклонение; р для трендов < 0,05. НОМА = (инсулин, 0 мин × глюкоза, 0 мин): 22,5. Quicki = 1 / (log инсулина, 0 мин + log глюкозы, 0 мин).

витию явного диабета, как правило, предшествует стадия сниженной толерантности к углеводам, характерным признаком которой является постпищевая гипергликемия. В современном мире, со свойственной ему двойной эпидемией ожирения и сахарного диабета, частота и клинические особенности значительного числа основных неинфекционных заболеваний человека, к числу которых относятся и гормонозависимые опухоли, могут существенно модифицироваться. Этому способствует и изменение пищевых привычек, следствием чего является тот факт, что среди больных раком эндометрия достоверно повышена склонность к потреблению продуктов, богатых углеводами, или так называемых *glucose load* [18]. Снижение толерантности к углеводам не в меньшей степени, чем явный сахарный диабет, повышающее опасность возникновения рака тела матки, сопряжено, по крайней мере, с двумя эффектами глюкозы, преимущественный выбор между которыми может быть обозначен как ее *джокерная функция*. Речь идет о способности глюкозы, с одной стороны, индуцировать секрецию инсулина/гиперинсулинемию, а, с другой, – образование активных форм кислорода и иных свободнорадикальных продуктов, обеспечивая так называемый прегенотоксический сдвиг. Активизация обеих этих функций или изменение их соотношения могут быть связаны с определенными последствиями для процесса канцерогенеза и течения злокачественных новообразований, включая рак эндометрия. В частности, глюкоз-индуцированная гиперинсулинемия в сочетании с избыточным (в силу ослабления буферной функции связывающих белков) влиянием ИППФ может выполнять роль фактора, поддерживающего повышение пролиферативной активности эндометрия и – в ряде ситуаций – местное и регионарное распространение опухолевого процесса [11]. Синдром инсулинорезистентности, возможно, в большей степени объясняет наклонность к развитию первично-множественных новообразований (типа «несемейных» сочетаний рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [6]), чем какой-либо иной фактор эндокринной природы.

Еще одной «точкой приложения» инсулина и гиперинсулинемии, имеющей отношение к риску возникновения рака тела матки, является стимулирующее влияние этих гормональных факторов на стероидогенез. Сведения, непосредственно затрагивающие в этом отношении активность ароматазы как ключевого фермента эстрогенообразования, единичны и нуждаются в дальнейшем накоплении. В то же время, по крайней мере, два факта не подлежат сомнению – это: а) способность инсулина угнетать продукцию ПГСГ в печени и приводить, тем самым, как отмечалось, к повышению концентрации свободных стероидов в крови и б) усиление под воздействием инсулина образования мужских половых гормонов, или андрогенов, как в яичниках (тестостерон), так и в надпочечниках (андростендион, дегидроэпиандростерон). Четкое клинико-лабораторное отражение такая ситуация находит, в частности, при уже упоминавшемся

синдроме поликистозных яичников, которому, наряду с инсулинорезистентностью и хронической ановуляцией, нередко присущи гирсутизм и гиперандрогенемия, что в совокупности и позволяет относить данный синдром к состояниям, предрасполагающим к развитию рака тела матки. С другой стороны, в тех же проспективных исследованиях, в которых было продемонстрировано значимое пограничное гиперэстрогемии в менопаузе как фактора риска развития этого заболевания (ОР 3,7–4,1), было отмечено значимость в данном отношении и повышенной до верхней границы нормы концентрации андростендиона (ОР 2,2), тестостерона (1,7) и дегидроэпиандростерон-сульфата (2,9) [29]. При этом делается вывод, что, хотя эффект андрогенов может быть опосредован их конверсией в эстрогены, в нем нельзя исключить и элементов самостоятельности. Такое заключение подтверждается отмечавшейся выше гиперсекрецией андрогенов при стромальной гиперплазии яичников [25], усиленным образованием дигидротестостерона в ткани малигнизированного эндометрия, рядом других наблюдений и представлением о том, что «парное воздействие» эстрогенов и андрогенов на некоторые ткани-мишени в плане канцерогенеза может быть более опасно, чем изолированное влияние каждого из них [27].

На протяжении нескольких десятилетий существенная роль в предрасположенности к раку тела матки отводилась повышенной гипоталамо-гипофизарной активности [8, 9], и до сих пор не имеется достаточных оснований отрицать роль подобных нарушений в возникновении свойственных части больных признаков кушингоидности или в усилении продукции надпочечниковых андрогенов [27]. На каком-то этапе активация гипоталамо-гипофизарной системы и интенсивность образования неклассических фенолстероидов рассматривались как критерии для подразделения больных раком эндометрия на два типа [1, 8]. Позднее стало понятно, что более оправдано использовать для подобного деления комплекс признаков, характеризующих как состояние организма больных (с учетом ряда гормонально-метаболических параметров), так и свойства самой опухоли [4, 5]. В последние годы предпринимаются попытки не только модифицировать устоявшуюся терминологию (например, гормонозависимый, или I патогенетический вариант по Я.В.Бохману, обозначают как «обычный», а гормоннезависимый – как «специальный» [35]), но и обращать больше внимания на роль молекулярно-генетических и морфологических факторов в формировании различных типов рака тела матки.

В частности, по ряду данных, достаточно частыми маркерами эндометриоидных карцином гормонозависимого типа являются активация онкогена *ras* и мутация гена-супрессора *PTEN*, в то время как в серозных опухолях чаще выявляется гиперэкспрессия гена *p53* ([34]; табл. 3). По наблюдениям, полученным нами в совместных исследованиях, при раке тела матки выявляется не только сдвиг в носительстве аллельных полиморфизмов ряда ферментов стероидогенеза (*CYP19* – ароматазы, *CYP17* – 17 α -

Таблица 3

Экспрессия некоторых молекулярных маркеров в эндометриоидных и серозных карциномах тела матки [17, 34].

Параметр	Тип опухоли	
	Эндометриоидная	Серозная
Активация гена <i>K-ras</i>	Чаще	Реже
Мутация гена <i>PTEN</i>	Чаще	Реже
Амплификация гена <i>c-myc</i>	Реже	Чаще
Экспрессия гена <i>p53</i>	Реже	Чаще
Экспрессия гена <i>c-erbB2</i>	Реже	Чаще
Экспрессия белка теплового шока (HSP90)	Чаще	Реже
Экспрессия антиапоптозного белка <i>bcl-2</i>	Чаще	Реже
Микросателлитная нестабильность	Чаще	Реже
Потеря гетерозиготности (LOH)	Реже	Чаще

гидроксилазы, 17,20-лиазы, CYP17B1 – 4-гидроксилазы эстрогенов) [10, 16], но и некоторое отличие в этом отношении между пациентками с различными вариантами данного заболевания. Первично-множественные опухоли, одной из составляющих которых является рак эндометрия, чаще «концентрируются» вокруг его гормонозависимых случаев, представленных, преимущественно, новообразованиями эндометриоидной природы [6]. При семейном варианте неоплазий, описываемом как синдром наследственного неполипозного колоректального рака, или Lynch Syndrome type II, и включающем в себя рак молочной железы, яичников, толстой кишки и тела матки, вероятность возникновения последнего в течение жизни близка 20–30%, а сами опухоли характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности и предрасположенностью к ошибкам репликации [17, 34]. Хотя обнаружение инфицированности вирусом папилломы при раке тела матки – событие весьма нечастое, больше шансов на выявление HPV-штаммов имеют серозные и другие относительно редкие формы карцином эндометрия [12]. Напротив, упоминавшийся чуть выше супрессорный ген *PTEN* в серозных карциномах, как правило, не инактивирован, а угнетение его функции в эндометриоидных опухолях, ассоциированное с усилением пролиферации и первыми этапами канцерогенеза, может быть индуцировано при участии эстрадиола [21].

В то же время, даже если ориентироваться только на эндометриоидные карциномы, то и в этом случае и эндокринный статус больных, и рецепторный фенотип опухолей может существенно различаться. В частности, и при первом патогенетическом варианте в части опухолей не удается обнаружить рецепторов стероидных гормонов [12, 13]. Это говорит о необходимости продолжения поиска тех критериев, которые позволят с большей степенью надежности классифицировать вариант заболевания. С другой стороны, не исключено, что оба типа рака тела матки являются гормонозависимыми. При этом, отличие между ними может состоять в том, что если в возникновении первого варианта большую роль играют эстрогены «экзогенной природы» (т.е. циркулирующие в крови и попадающие в организм из вне), то развитие второго, характеризующегося более агрессивным течением, поддерживается эстрогенами, синтезирующимися локально, непосредственно в ткани эндометрия [3]. Учитывая то значение, которое придается качественным изме-

нениям в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, и то, что обнаружена корреляция между содержанием эстрогенов в ткани рака тела матки и повреждением ДНК в нормальном и малигнизированном эндометрии [14], можно допустить, что оба варианта рака тела матки, по сути, отражают существование промоторного и генотоксического типов гормонального канцерогенеза (см. выше) и являются клиническими эквивалентами последних.

Таким образом, рак эндометрия характеризуется гетерогенной природой, что проявляется как на уровне факторов риска, так и патогенеза. При этом эндокринные элементы составляют, хотя и важную, но лишь часть общей картины и взаимодействуют с комплексом молекулярно-генетических и иных факторов, чем должны определяться особенности формирования групп риска и путей профилактики данного заболевания.

Подходы к профилактике

С определенной гетерогенностью рака тела матки связаны и различия в подходах к гормонотерапии (см. другие статьи этого выпуска) и онкоэндокринной профилактике этой опухоли. В практическом смысле превентивные меры нашли пока меньшее распространение, чем те попытки, которые предпринимаются в отношении рака молочной железы, причины чего (с учетом объема накопленных знаний) не совсем понятны. Считается оправданным лечение бесплодия и синдрома поликистозных яичников, снижение избыточной массы тела и устранение нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентности (в частности, с помощью антидиабетических бигуанидов, глитазонов и статинов), использование пероральных стероидных контрацептивов, наблюдение за женщинами, пользующимися заместительной гормонотерапией в менопаузе, и за больными раком молочной железы, длительно принимающими тамоксифен. Пока не достигнуто полного консенсуса о прогестинном компоненте ЗГТ (длительность и характер приема, метод введения, доза), что связано, не в последнюю очередь, с пробластомогенным влиянием комбинации эстрогенов и прогестинов на эпителий молочных желез. Не исключено, что может оказаться рациональным поиск «селективных» прогестинов, не оказывающих неблагоприятного воздействия на молочную железу, а в целях предупреждения карцином эндометрия, возникающих по

второму варианту, и при хроническом глюкоз-индуцированном прегенотоксическом сдвиге – вдумчивое применение антигенотоксических средств. Заслуживает обсуждения целесообразность применения с профилактической целью ингибиторов ароматазы, некоторых препаратов группы SERM, не оказывающих стимулирующего влияния на эндометрий, и нестероидных противовоспалительных средств, часть из которых, помимо прочего, способна подавлять и активность ароматазы.

В плане формирования групп риска, наряду с ориентацией на определенные эндокринные стигматы, могут представить интерес некоторые варианты генотипирования. Необходимо также иметь в виду, что при одинаковом избытке массы тела риск возникновения рака эндометрия ниже у тех женщин, которые ведут не сидячий образ жизни, а следят за поддержанием определенного уровня физической активности [19], что, наряду с разумной диетой, является одним из наиболее доступных и ассоциированных с благоприятными изменениями стероидогенеза и чувствительности к инсулину средств снижения заболеваемости гормонозависимыми опухолями.

Таким образом, существует достаточно обширный набор подходов к предупреждению рака эндометрия, базирующийся на современных представлениях о факторах риска и патогенезе заболевания, но на практике, к сожалению, реализующийся редко и, как правило, бессистемно.

Литература

1. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Л., 1967. – 18 с.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
3. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамажунова В.Б. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49 (1). – С. 55-59.
4. Бохман Я.В. Рак тела матки. – Кишинев: Штиинца, 1972. – 218 с.
5. Бохман Я.В. Руководство по гинекологической онкологии. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
6. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. – СПб: НИИО им. проф. Н.Н.Петрова, 2001. – 221 с.
7. Васильев Д.А. Активность пероксидазы в ткани рака тела матки: связь с эстрогенизацией и клинико-морфологическими особенностями опухоли. Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 23 с.
8. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983. – 408 с.
9. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина, 1987. – 287 с.
10. Зимарина Т.С., Кристенсен В.Н., Имянитов Е.Н., Берштейн Л.М. Анализ полиморфизма генов CYP1B1 и COMT у больных раком молочной железы и тела матки // *Мол. биол.* – 2004. – Т.38 (3). – С. 301-307.
11. Квачевская Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 23 с.
12. Хаджимба А.С. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия. Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 27 с.
13. Цырлина Е.В., Коваленко И.Г., Васильев Д.А., Берштейн Л.М. Рецепторы половых гормонов в опухолях молочной железы и эндометрия и менструальный статус больных: что может способствовать рецептор-негативности? // *Тр. Всерос. науч.-практ. конф. «Клиническая эндокринология достижения и перспективы».* – СПб, 2003. – С. 355-356.
14. Чернобровкина А.Е. Клинико-патогенетическое значение содержания эстрогенов в ткани рака эндометрия: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб. 1999. – 19 с.
15. Чиссов В.И., Старинский В.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2002. – 264 с.
16. Berstein LM, Imyanitov EN, Gamajunova VB. et al. CYP17 genetic polymorphism in endometrial cancer: are only steroids involved? // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol.180. – P. 47-53.

Заключение

Возвращаясь к началу работы и, в частности, к ее названию, можно прийти к выводу о том, что, несмотря на стабильность нескольких ранее установленных положений, в проблеме рака эндометрия в течение последнего десятилетия произошел или дополнительно утвердился ряд эволюционных сдвигов, имеющих и практическое значение. В этом отношении достаточно сослаться на признание роли нарушенной толерантности к глюкозе/инсулинорезистентности, локального эстрогенообразования и гиперандрогенизации в создании предрасположенности к развитию заболевания, а также на значение молекулярно-генетических факторов (часть из которых ассоциирована с гормонально-метаболическими нарушениями) как основы для формирования его различных патогенетических вариантов. Своеобразие динамики заболеваемости в возрастном и территориальном аспекте, наряду с некоторым изменением самого облика больных раком тела матки и разнообразием возможных подходов к его профилактике, дополнительно подчеркивают гетерогенность процесса и создают основу для дальнейших прикладных разработок, которые будут способствовать большей эффективности предупреждения, диагностики и терапии заболевания.

Благодарность: Работа подготовлена при частичной поддержке гранта ИНТАС 01-434.

17. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B. et al. Hormonal interactions in endometrial cancer // Endocrine-Related Cancer. – 2000. – Vol. 7. – P. 227-242.
18. Folsom AR, Demissie Z, Harnack L. Glycemic Index, Glycemic Load, and Incidence of Endometrial Cancer: The Iowa Women's Health Study // Nutr. Cancer. – 2003. – Vol. 46. – P. 119-124.
19. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 104. – P. 669-676.
20. Gusberg SB. Estrogen and endometrial cancer: an epilogue a la recherche du temps perdu // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 3-9.
21. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Al-Rejjal R. et al. Regulation of PTEN (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2003. – Vol. 88. – P. 5017-5022.
22. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal “window of risk”, and isoflavones // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002. – Vol. 87. – P. 3-15.
23. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21. – P. 427-433.
24. Ji Q, Chen P, Aoyama C, Liu P. Increased expression of human luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor mRNA in human endometrial cancer // Mol. Cell Probes. – 2002. – Vol. 16. – P. 269-275.
25. Jongen VH, Hollema H, van der Zee AG. et al. Ovarian stromal hyperplasia and ovarian vein steroid levels in relation to endometrioid endometrial cancer // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 110. – P. 690-695.
26. Liao CK, Rosenblatt KA, Schwartz SM, Weiss NS. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants // Cancer Causes Control. – 2003. – Vol. 14. – P. 357-360.
27. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 80. – P. 175-189.
28. Liebr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? // Endocrin. Rev. – 2000. – Vol. 21. – P. 40-54.
29. Lukanova A, Lundin E, Micheli A. et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 108. – P. 425-432.
30. Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E. et al. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 108. – P. 262-268.
31. Maiorano E, Loverro G, Viale G. et al. Insulin-like growth factor-I expression in normal and diseased endometrium // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80. – P. 188-193.
32. Phillips DH. Understanding the genotoxicity of tamoxifen? // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22. – P. 839-849.
33. Sasano H, Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies // Endocrine Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 593-607.
34. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. – 2000. – Vol. 13. – P. 295-308.
35. Tritz D, Pieretti M, Turner S, Powell D. Loss of heterozygosity in usual and special variant carcinomas of the endometrium // Hum. Pathol. – 1997. – Vol. 28. – P. 607-612.
36. Troisi R, Potischman N, Hoover R. et al. Insulin and endometrial cancer // Amer. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 146. – P. 476-482.

Поступила в редакция 12.02.2004 г.