

**М.Г. Венедиктова
Ю.Э. Доброхотова
К.В. Морозова
М.Д. Тер-Ованесов**

РАК ТЕЛА МАТКИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Введение

Рак эндометрия, или рак тела матки (РТМ), — одно из распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. В нашей стране рак эндометрия занимает второе место в структуре онкологической патологии репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы.

В последние десятилетия продолжается увеличение заболеваемости раком эндометрия. С 1970 по 1995 г. заболеваемость раком тела матки увеличилась на 55%, и заняла 1-е место среди злокачественных опухолей женской половой сферы. Частота рака эндометрия выше в западных странах и значительно ниже в восточных. Ежегодно в мире регистрируется 188 800 новых случаев РТМ и 73 800 смертей. В России в 2014 г. выявлено 23 570 (в сравнении с 2004 г. — 16 707) вновь заболевших и 6391 смертей (в сравнении с 2004 г. — 6003). Стандартизованный показатель 2014 г. заболеваемости в России составил 17,18 (в сравнении с 2004 г. — 13,46), смертности 2014 г. — 4,25 (в сравнении с 2004 г. — 4,40).

Отмечено во многих странах мира, в том числе и в России, что рост заболеваемости раком эндометрия не может быть объяснен только увеличением продолжительности жизни. Во многом это связано с прогрессирующим ростом таких болезней цивилизации, как нарушение овуляции,

хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки и генитальный эндометриоз. Перечисленные болезни, сочетаясь чаще всего с метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет), образуют синдром эндокринной патологии, который лежит в основе неуклонного и интенсивного роста заболеваемости атипической гиперплазией эндометрия и раком эндометрия.

Традиционное представление о данном заболевании как о болезни женщин пожилого возраста постепенно меняется. Наблюдается неуклонное увеличение удельного веса женщин молодого возраста. Доля женщин, заболевших раком эндометрия в репродуктивном и в перименопаузальном возрасте, составляет почти 40% от общего числа больных.

В последние годы прирост заболеваемости отмечается среди женщин различных возрастных групп: так, в возрастной группе до 29 лет — за 10 лет прирост составил — 49,53%, в возрастной группе 30–39 лет — 16,4%, в группе от 40 до 49 лет — 21,9%, и от 50 до 59 лет — 22,21%. Эндометрий — одна из наиболее динамичных тканей организма человека. Для него характерны постоянная и быстрая смена процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, реагирование на изменения гормональных влияний на уровне целостного организма. Согласно современным представлениям, нарушение процессов овуляции любой этиологии, приводящее к относительной гиперэстрогении, лежит в основе развития гиперпластических процессов эндометрия.

В литературе отсутствует единая точка зрения относительно частоты перехода железисто-кистозной гиперплазии и полипов эндометрия в рак. Отсутствует и единая трактовка предраковых заболеваний эндометрия, что затрудняет работу клиницистов. Невозможно поставить диагноз предрака только на основании данных гистологического исследования соскобов эндометрия. Необходимо оценивать морфологические изменения в соответствии с возрастом пациентки, клинического течения патологического процесса (отсутствие эффекта от проводимой терапии, рецидивы гиперпластических процессов), а также от гормональных и обменных нарушений. Риск малигнизаций эндометриальных полипов и гиперплазии эндометрия (без морфологических признаков клеточной атипии) составляет 1–5%, что позволяет отнести их к фоновым, а не к предраковым состояниям. Доказано, что рак чаще возникает на фоне предопухолевых изменений эндометрия, вероятность озлокачествления которых колеблется в достаточно широких пределах, от 23 до 50%, и определяется морфологическими особенностями заболевания, частотой его рецидивирования, возрастом пациентки, а также эндокринно-обменными нарушениями. К сожалению, истинных показателей заболеваемости предраком эндометрия нет, так как он не внесен в государственную статистическую отчетность.

Авторы благодарят за всестороннее содействие и поддержку Сергея Эрнестовича Араkelова, доктора медицинских наук, главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы».

Этиопатогенез

Термином «гиперплазия» обозначается увеличение числа структурных элементов тканей, возникающее как компенсаторная реакция на утрату ткани того же самого вида или повышенные функциональные требования, которые нормальное количество тканевых элементов не может удовлетворить, или же как результат нарушенного гормонального контроля ткани. Гиперпластические процессы эндометрия составляют большую и разнообразную группу, в большинстве случаев связанную с гормональными нарушениями. Они отличаются от опухолей тем, что пролиферация ограничена в количестве образующихся элементов и во времени. Гиперпластические процессы продолжаются ровно столько, сколько требует функциональная необходимость или действуют гормональные стимулы, вызвавшие их. Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма. Эндометрий как ткань — мишень, испытывающая на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствительна к действию эстрогенов, которые оказывают специфический эффект на его структуру и функцию. Эстрогены — основной фактор, вы-

зывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в железистую гиперплазию. Исходя из этого, многие исследователи связывали возможность возникновения железистой гиперплазии и рака эндометрия с избыточным влиянием эстрогенов на слизистую оболочку матки. Однако если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является непосредственным результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом фоне рака эндометрия остается такой же неясной, как и этиология рака вообще. Следует также иметь в виду, что очевидная связь между гиперплазией и неоплазией в отдельных случаях не должна вводить в заблуждение. Существует множество гиперпластических процессов, которые никогда не заканчиваются образованием опухоли. Наряду с этим, имеется много опухолей, которые развиваются без какой-либо предшествующей гиперплазии.

Представляет интерес известное мнение Л.Б. Шабада, что предрак — это одно из фазовых состояний в общем комплексе онкогенеза. Для эндометрия этапы онкогенеза злокачественной опухоли выглядят следующим образом:

- 1-й этап — функциональные нарушения (ановуляция, гиперэстрогения);
- 2-й этап — формирование морфологических изменений, расцениваемых как фоновые (диффузная, очаговая гиперплазия эндометрия, полипы);

- 3-й этап — усугубление морфологических изменений, расцениваемых уже как предраковые (слабо выраженная и умеренная степень дисплазии эпителия тела матки);
- 4-й этап — развитие злокачественной опухоли с прогрессией, соответствующей трем фазам:
 - а) фаза преинвазивного рака (III, выраженная степень дисплазии эпителия тела матки или выраженная форма атипической железистой гиперплазии эндометрия); рак *in situ*;
 - б) рак с минимальной инвазией в миометрий;
 - в) выраженные формы рака тела матки.

Таким образом, первые два этапа формирования опухоли следует отнести к функциональным и фоновым повреждениям с возможностью их излечения.

В группе эпидемиологических факторов риска рака эндометрия выделяются своей частотой малое число родов или бесплодие, ожирение, поздняя менопауза, в то время как раннее менархе и особенно поздние первые роды далеко не так важны. По классической современной догматической схеме основную роль в патогенезе заболевания играет избыточная и не встречающаяся противодействий эстрогенная стимуляция эндометрия, сочетающаяся соответственно с недостаточностью гормонов желтого тела. Многие исследователи пытались осмыслить и обосновать эту теорию. В 1954 г. S. Way одним из первых обосновал гипофизарную теорию возник-

новения рака эндометрия. Он рассматривал гормональные и обменные нарушения, выявленные у больных раком тела матки, как следствие повышенной функции гипофиза. Патологическое усиление гипофизарной активности S. Way считал проявлением генетической предрасположенности. Именно с повышением функции гипофиза он связывал высокую частоту ожирения и диабета при раке тела матки, а также ряд нарушений в репродуктивной системе, которые он рассматривал как результат длительной и интенсивной стимуляции функции яичников и надпочечников. В.М. Дильман и др. убедительно показали, что рак эндометрия этиологически связан с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы. Изменения в репродуктивной, обменной, адаптационной системах зависят от состояния гипоталамо-гипофизарной регуляции, которая у больных раком тела матки изменяется так же, как и при старении организма. В настоящее время имеются многочисленные исследования, подтверждающие гормональную обусловленность предрака и рака тела матки. Эстрогенная теория в настоящее время остается ведущей и значимой, и в нее укладываются многие имеющиеся факты и наблюдения. С ее позиций может быть объяснена связь возникновения болезни с бесплодием (в частности, через частые ановуляторные циклы), ожирением (в том числе через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), поликистозом яичников (через свойственное ему избыточное образование

эстрогенного предшественника андростендиона) и т.д. Придается огромное значение эстрогениндуцированному митогенезу и отмечается, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного, порогового, значения последней, и что пролиферация — это еще далеко незлокачественная трансформация. Следует признать, что, несмотря на примерно одинаковую степень риска возникновения рака молочной железы и тела матки при повышении уровня эстрогемии в менопаузе, эстрогенозависимость нормального и малигнизированного эндометрия по ряду признаков существенно выше, чем соответствующих тканей молочной железы. Данный факт является одним из многих свидетельств того несходства, которое существует между этими тканями и исходящими из них злокачественными образованиями. Часть подобных различий (реакция на эстрогензаместительную терапию в менопаузе и постменопаузе, наличие переломов шейки бедра в анамнезе, величина митотического индекса в фолликулярную и лютеиновую фазу менструального цикла, роль курения как модификатора заболеваемости и т.д.) 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), вероятно, обусловлены другими причинами. В ткани рака эндометрия выявлены рецепторы лютеинизирующего гормона, и в его присутствии

стимулируется рост клеточных линий этой опухоли, из этого можно сделать вывод о возможном антигонадотропном механизме профилактического эффекта стероидных контрацептивов. В литературе обсуждается активность ароматазы в ткани рака тела матки и приводятся сведения о корреляции лютеинизирующего гормона в крови пациенток и активности ароматазы в ткани опухоли, и это еще раз подчеркивает важную роль эстрогенового компонента в данном случае. Нельзя не упомянуть широко обсуждающийся в литературе вопрос о роли относительной гиперэстрогении в патогенезе рака эндометрия. Опубликованы сведения о развитии рака эндометрия в группе женщин постменопаузального возраста, длительно получавших заместительную гормональную терапию эстрогенсодержащими препаратами. Такое осложнение заместительной гормональной терапии проявляется преимущественно у некурящих женщин, что наиболее вероятно связано и с «антиэстрогенным» эффектом табачного дыма, и его влиянием на метаболизм эстрогенов.

Среди других экзогенных факторов, оказывающих наиболее заметное (причем прямо противоположное) воздействие на риск возникновения рака тела матки, следует отметить курение и заместительную гормонотерапию эстрогенами в менопаузе. Следует учитывать тот факт, что у курильщиц рак эндометрия обнаруживается реже, но является клинически более агрессивным и менее гормонозависимым. Мнения о том, как долго после прекращения заместительной

гормонотерапии эстрогенами сохраняется канцерогенное действие эстрогенов, не всегда совпадающее. Ряд авторов считают, что подобное «последствие» весьма длительно, не отрицают наличия у эстрогенов не только промоторных, но и иницирующих свойств. Сторонники противоположного взгляда уверены в большей «доброкачественности» опухолей эндометрия, развивающихся под влиянием эстрогенов, и подтверждают это данными о более выраженной реакции таких новообразований на гормонотерапию и их более высокой гормоночувствительности. Следует подчеркнуть, что рецепторы прогестерона в ткани рака тела матки нередко обнаруживаются в более высокой концентрации и более значимы, чем рецепторы эстрогенов. Еще одной особенностью опухолей эндометрия является отсутствие в них реципрокных взаимоотношений между рецепторами стероидов и трансформирующим фактором роста. Отмечено, что тамоксифен (несмотря на то что на «короткой дистанции» по реакции на него рецепторного аппарата опухоли можно судить о гормонозависимости рака тела матки) повышает опасность возникновения рака эндометрия у длительно принимавших препарат больных раком молочной железы; вероятность и промоторного, и генотоксического вариантов гормонального канцерогенеза обсуждается при этом достаточно серьезно. Существенно, что в то время как канцерогенный эффект тамоксифена у женщин с избыточной массой, по некоторым данным, возрастает, аналогичное влияние заместительной гормонотерапии эстрогенами — причем не только на

эндометрий, но и на эпителий молочных желез — чаще более выражено при нормальной массе тела, что заслуживает дальнейшего анализа. Важный момент, внешне сближающий особенности патогенеза рака тела матки и рака яичников, заключается в том, что длительный прием контрацептивов уменьшает риск развития и того, и другого заболевания, хотя принято полагать, что «гонадотропный фактор» более важен для второго из них. Еще одними факторами риска развития рака эндометрия являются популяционно-этнические и старение популяции.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что основная причина заключается не столько в избыточной продукции эстрогенов, сколько в характере их влияния на ткань-мишень (эндометрий). Избыточным эффектом эстрогенов обычно объясняется увеличение риска развития рака эндометрия у женщин, страдающих ожирением. Помимо явной или неявной роли при этом внегонадного образования эстрогенов в жировой или мышечной ткани обращает на себя внимание тот факт, что значение ожирения как фактора риска возникновения рака эндометрия в репродуктивном возрасте существенно выше, чем в менопаузе.

Ожирение является одним из факторов риска развития рака эндометрия. Клинические проявления ожирения варьируют, верхний тип жирового отложения с присущей ему инсулинорезистентностью и иными эндокринно-обменными нарушениями (включая гиперлептинурию), свойственными канкрофелии, встречается у женщин,

предрасположенных к развитию рака эндометрия, чаще, чем у тех, у кого впоследствии выявляется рак молочной железы. Способность лептина, гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках, должна учитываться при оценке причин, приводящих к развитию рака тела матки.

Одной из лабораторных характеристик инсулинорезистентности и ее патогенетических составляющих является гиперинсулинемия, что находит подтверждение в выраженности последней у больных раком эндометрия. Определенные особенности имеются у данной группы больных и в состоянии системы инсулиноподобных факторов роста: притом, что абсолютный избыток инсулиноподобного фактора роста-1 в ткани малигнизированного эндометрия нередко не обнаруживается, его относительное преобладание может быть связано с недостаточностью белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, синтез которых в эндометрии угнетается инсулином и стимулируется прогестинами.

Наряду с «эстрогенным фактором», инсулинорезистентности и сопутствующим ей расстройствам ныне чаще отводится роль в создании условий для развития рака тела матки, чем когда-то достаточно регулярно упоминавшимся в этом качестве нарушениям гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время причина усиленной продукции надпочечниковых андрогенов, в частности андростендиона, важность которых как факторов риска в отношении развития рака

эндометрия доказывается, пока окончательно не установлена. Однако, являясь предшественниками эстрогенов, андрогены (в случае их избыточной продукции) могут быть одним из факторов, обеспечивающих усиленную эстрогенную стимуляцию эндометрия. Ориентироваться на содержание эстрогенов в крови при этом не совсем верно, так как, во-первых, не удастся установить корреляцию между эстрогенемией и отдельными клинико-морфологическими особенностями рака тела матки, включая величину индекса пролиферации; а, во-вторых, признание существования разных патогенетических вариантов рака эндометрия по определению «допускает» различия в уровне постменопаузальной эстрогенемии и в степени влияния эстрогенов на эндометрий.

Необходимость подразделения данного заболевания на отдельные подтипы, такие как «эстрогензависимый» и «эстрогеннезависимый», была определена уже с конца 50-х годов, но прогресс в этом вопросе был достигнут позднее преимущественно благодаря исследованиям онкоэндокринологов и онкогинекологов петербургской школы. В механизмах патогенеза рака эндометрия важным моментом является вовлечение отличающихся между собой молекулярно-генетических процессов и элементов в формирование различных типов рака тела матки. В настоящее время в литературе широко обсуждаются взаимоопределяющая роль молекулярно-генетических и морфологических факторов в формировании типов рака тела матки. Я.В. Бохман, выдающийся отечественный онкогинеколог,

представитель питерской школы, предложил подразделять рак эндометрия на два варианта течения. I патогенетический вариант — гормонозависимый, развивающийся на фоне нейроэндокринных и обменных нарушений, и II патогенетический вариант — гормоннезависимый, развивающийся при отсутствии нейроэндокринных и обменных нарушений, имеет более злокачественное течение.

Сравнительная характеристика двух типов представлена в таблице.

Продолжительность симптомов	Обычно длительная	Короткая
Наличие гиперплазии эндометрия	Развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия	Развивается на фоне атрофии эндометрия
Наличие нейроэндокринных и метаболических	Обязательное наличие	Отсутствуют
Степень дифференцировки опухоли	Высокодифференцированные, умеренно дифференцированные	Низкодифференцированные
Глубина инвазии в миометрий	Чаще поверхностная	Чаще глубокая
Потенции к лимфогенному метастазированию	Невысокие	Высокие

Окончание табл.

Продолжительность симптомов	Обычно длительная	Короткая
Чувствительность к прогестагенам	Высокая	Невысокая
Первично множественные опухоли	Характерны толстая кишка, молочная железа, яичники	Нехарактерны
Морфологический вариант	Эндометриоидная аденокарцинома	Неэндометриоидный
Средний возраст	59	66

Так, гормонозависимому типу свойственна, с одной стороны, значительно более редкая инактивация генов-супрессоров, а с другой — более частая активация онкогенов семейства Ras и мутация гена супрессора — PTEN, в то время как в серозных опухолях чаще выявляется гиперэкспрессия гена p53. В литературе приводятся сведения, что при раке тела матки выявляется не только сдвиг в носительстве аллельных полиморфизмов ряда ферментов стероидогенеза (CYP19-ароматазы, CYP17-17 α -гидроксилазы, 17,20-лиазы, CYP11 β -гидроксилазы эстрогенов), но и некоторое отличие между пациентками с разными вариантами рака эндометрия. При семейном варианте неоплазий (синдром Линча II — включающим: рак молочной железы, рак яичников, рак тела матки, колоректальный рак) опухоли характеризуются высоким уровнем

микросателлитной нестабильности и предрасположенностью к ошибкам репликации. Ряд авторов считает, что обнаружение инфицированности вирусом папилломы при раке тела матки — явление крайне редкое, и больше шансов на выявление штаммов вируса папилломы человека при этом имеют серозные и другие относительно редкие формы карцином эндометрия. Однако 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. 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 удастся обнаружить рецепторов стероидных гормонов, 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» (то есть циркулирующие в крови и попадающие в организм извне), то развитие второго, характеризующегося более агрессивным течением, поддерживается эстрогенами, синтезирующимися локально, непосредственно в ткани. Учитывая то значение, которое придается качественным изменениям в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, и то, что обнаружена кор-

реляция между содержанием эстрогенов в ткани рака тела матки и повреждением ДНК в нормальном и малигнизированном эндометрии, ряд авторов допускают, что оба варианта рака тела матки, по сути, отражают существование промоторного и генотоксического типов гормонального канцерогенеза и являются клиническими эквивалентами последних.

Сравнение молекулярно-генетических нарушений двух вариантов течения рака тела матки можно наглядно представить в виде таблицы.

1-й тип	2-й тип
Супрессорный ген PTEN , потеря которого отмечается уже на ранних этапах канцерогенеза и часто регистрируется при наличии гиперплазии с атипией	Мутации p53
Мутации гена K-RAS приводят к независимой от рецепторов факторов роста активации патологических сигнальных путей	Мутации p16
Инактивация компонентов системы репарации ДНК ведет к микросателлитной нестабильности — MSI	Гиперэкспрессия Her-2 /neu
Мутации PTEN, K-RAS и MSI часто сочетаются друг с другом. Мутации гена β-катенина обычно наблюдаются изолированно от других изменений	Уменьшение экспрессии E-кадгерина (трансмембранный протеин, снижение экспрессии которого проявляется нарушением межклеточных взаимодействий и утратой адгезивных свойств. E-кадгерин — негативные опухоли ассоциированы с плохим прогнозом)

Окончание табл.

1-й тип	2-й тип
Мутации p53 — 5–10%	Мутации p53 — 90%
Инактивация PTEN — 55%	Инактивация PTEN — 11%
Мутация K-RAS >30%	Мутация K-RAS — 0–10%
Мутации β-катенина >38%	Инактивация p16 — 90%