

А.Н. Балтрукова^{1,2}, Л.М. Берштейн¹, И.В. Берлев^{1,2}, Е.А. Туркевич¹

Динамика клинико-морфологических особенностей рака эндометрия за последние полвека

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Цель: Сравнить особенности опухолевого процесса при раке эндометрия (РЭ) у больных, лечившихся в 1965 – 1969 , 1995 – 1999 и 2012 – 2015 годах.

Результаты: Проведенные исследования на базе одного и того же учреждения показали, что за последние 50 лет (с 1965 по 2015 гг.) отмечается повышение среднего возраста женщин с впервые установленным диагнозом РЭ. Несмотря на увеличение с десятилетиями доли относительно благоприятно протекающих эндометриодных аденокарцином по отношению к неэндометриодным, с увеличением возраста больных частота встречаемости последних возрастает, в особенности, за счет женщин старше 60 лет по сравнению с больными младше 50 лет, что нашло отражение и в таких характеристиках как стадия процесса (по FIGO), степень дифференцировки опухоли, представленность серозных карцином и экспрессия HER-2/neu.

Заключение: С учетом обновляющейся в настоящее время классификации молекулярно-биологических типов РЭ представленные сведения могут иметь и непосредственное прикладное значение, в частности, при выборе варианта консервативной терапии заболевания.

Ключевые слова: рак эндометрия, особенности опухолевого процесса, патоморфологические изменения, экспрессия PTEN и HER2/neu

Рак эндометрия (РЭ) представляет собой гетерогенное заболевание, частота которого за последние одно-два десятилетия заметно выросла и продолжает расти во многих странах, в том числе в Российской Федерации [17, 28, 29]. С 2004 по 2014 год распространенность рака эндометрия в России возросла с 110,9 до 160,7 случаев на 100 тысяч населения, и сейчас он занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости, составляя 6 % всех злокачественных новообразований у женщин

[8, 11]. По данным ряда исследований, возраст больных на момент постановки диагноза также увеличился [14, 20].

В настоящее время нередко выделяют два основных типа рака эндометрия – эндометриодный и неэндометриодный и их гистологические подтипы, отличающиеся между собой целым рядом особенностей как фундаментального, так и прикладного характера. Наряду с традиционными (хотя от этого и не менее важными) параметрами, в последние годы (не говоря даже об инновациях недавнего периода [15, 25]) все большее значение для определения прогноза, выработки тактики лечения и последующего наблюдения за больными придается определению ряда молекулярно-биологических маркеров, среди которых видное место занимает определение экспрессии белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu [22, 24].

В связи с этим для понимания современных тенденций в формировании особенностей РЭ представлялось важным провести сравнительную динамическую оценку параметров, характеризующих опухолевый процесс (включая стадию, дифференцировку, гистологический вариант, экспрессию PTEN и HER2/neu и др.), на протяжении нескольких последних десятилетий, начиная с 60-х годов XX века.

Материалы и методы

В исследование были включены 564 больных в возрасте от 25 до 82 лет с впервые установленным диагнозом «рак эндометрия», проходившие лечение в отделении онкогинекологии Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова (далее Институт онкологии им. Н.Н. Петрова) на протяжении последних 50 лет (с 1965 по 2015 год). Все пациентки ранее не подвергались какому-либо специальному лечению. Возраст больных определялся на момент установления диагноза.

Все женщины были разбиты на три группы, отражавшие определенный временной промежуток: группа 1 – 1965 – 1969 гг. (225 больных), группа 2 –

1995 – 1999 гг. (193 больных), группа 3 – 2012 – 2015 годы (146 больных).

Сведения о больных, наблюдавшихся в 1965 - 1969 годах, были получены из материалов кандидатских диссертаций Л.М. Берштейна, Л.А. Дановой и Г.П. Лоскутовой, выполненных в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова [3, 6, 7]. Данные о пациентках за 1995 - 1999 годы взяты из историй болезни, хранящихся в архиве того же учреждения. Сведения о больных в 2012-2015 гг. были получены при их обследовании при поступлении в стационар Института онкологии им. Н.Н. Петрова.

Диагноз заболевания для всех больных был подтвержден гистологически после операции. Учитывая, что за последние 50 лет взгляды на морфологические особенности отдельных вариантов рака эндометрия и их классификации претерпели определенные изменения, нами для сопоставимости результатов были пересмотрены архивные гистологические препараты и дано их подробное описание с учетом современных представлений, а также детально изучены протоколы операций, описания операционных макропрепаратов и гистологических заключений прежних лет [5, 23].

Экспрессию белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu оценивали в опухолевом материале 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. иммуногистохимическими методами с использованием тест-систем фирмы DAKO, Novocastra (титр антител 1:300 и 1:600 соответственно). Срезы для исследования изготавливали из представительных участков опухоли, подтвержденных с помощью окрашивания гематоксилином и эозином. Образцы опухолей фиксировали в нейтральном забуференном формалине и после обычной проводки заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали в соответствии с принятой методикой [21, 26].

Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования проводилась полуколичественным методом по балльному принципу, учитывая локализацию и интенсивность окрашивания препарата. Экспрессия PTEN оценивалась как условно «высокая» (1+), «умеренная» (0,5+) и «отсутствие экспрессии» (0). Экспрессия онкобелка HER2/neu оценивалась как «сильно положительная» (3+) – при сильном окрашивании всей мембраны более 10 % опухолевых клеток, «умеренно положительная» (2+) – слабое или умеренное окрашивание всей мембраны более 10 % опухолевых клеток, «слабо положительная» (1+) – неполное окрашивание мембран более 10 % опухолевых клеток и «отрицательная» (0) - отсутствие окрашивания или слабое окрашивание мембран менее 10% опухолевых клеток.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием программы Statistica 8 методами параметрической и непараметрической статистики [9, 13].

Результаты и обсуждение

Исследование в динамике распределения морфологических вариантов РЭ показало, что на протяжении 50 лет среди больных женщин наиболее часто встречались эндометриодные опухоли, причем, их доля с 1965-1969 гг. к 2012 – 2015гг. статистически достоверно возросла, а неэндометриодных достоверно снизилась (табл. 1) ($p < 0,01$). Структура эндометриодных опухолей за отмеченный период изменилась незначительно; в ней превалировали эндометриодные аденокарциномы и эндометриодные аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой, которые в сумме в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. составили, соответственно, 87,67% и 87,43% всех случаев, а доля секреторных эндометриодных аденокарцином и муцинозных аденокарцином при этом также оставалась стабильной.

В то же время, при снижении за 50 лет (с 1965-1969 гг. до 2012-2015 гг.) частоты неэндометриодных опухолей среди них наблюдалось увеличение доли отличающихся неблагоприятным течением серозных аденокарцином ($p < 0,05$) на фоне тенденции к снижению частоты недифференцированных новообразований, рис. 1. Здесь следует отметить, что как было показано в наших предыдущих исследованиях, за 50 лет (с 1965-1969 гг. до 2012 – 2015 гг.) возраст женщин с впервые установленным диагнозом РЭ, наблюдавшихся в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова, достоверно увеличился с $56,87 \pm 0,33$ до $60,67 \pm 0,41$ лет ($p < 0,001$), причем, если в 1965-1969 годы преобладали женщины в возрасте 50-59 лет, то в 1995-1999 гг. и 2012 – 2015 гг. в возрасте - 60-69 лет [1]. Соответственно, обращает на себя внимание, что доля неэндометриодных карцином в возрастной группе 60-69 лет по отношению к группе младше 50 лет в период 2012-2015 гг. возросла, в то время как доля эндометриодных опухолей – в особенности, в сравнении с 1965-1969 гг. – относительно снизилась (табл. 2).

Таблица 1. Распределение основных морфологических вариантов рака эндометрия (динамика за последние 50 лет), в %

Гистологический вариант	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012 – 2015)
Эндометриодные опухоли	68,25 ± 5,86 (43)	77,27 ± 4,00 (85)	84,78 ± 3,061 (117)
Неэндометриодные опухоли	31,75 ± 5,86 (20)	22,73 ± 4,00 (25)	15,22 ± 3,061 (21)
Всего:	100 (63)	100 (110)	100 (138)

1 $p < 0,01$ (между группой 1 и 3); в скобках число наблюдений

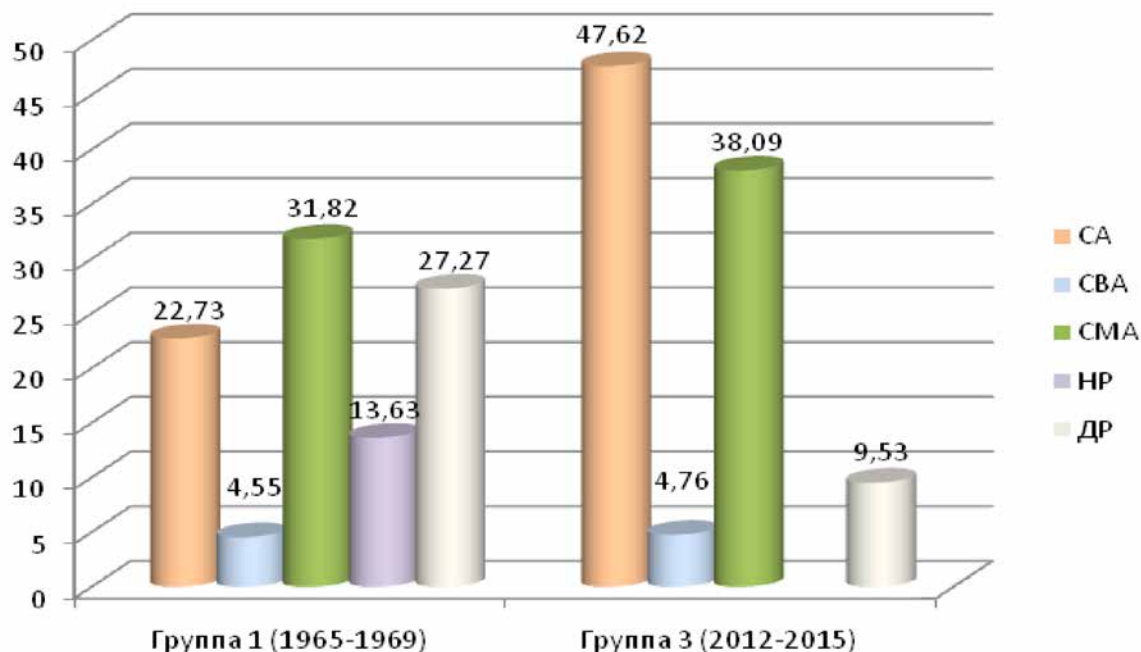


Рис. 1. Представленность отдельных вариантов неэндометриоидного рака эндометрия в период 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. (CA - серозные аденокарциномы, CBA - светлоклеточные аденокарциномы, CMA – смешанные аденокарциномы, HP – недифференцированный, DP – дедифференцированный рак)

Таблица 2. Доля эндометриоидных и неэндометриоидных новообразований у больных раком эндометрия в различных возрастных подгруппах, в %

Гистоло-гический тип	Группа 1 (1965-1969) (65)			Группа 2 (1995-1999) (110)			Группа 3 (2012-2015) (138)		
	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет
Эндометри-оидные опухоли	63,64 ± 14,50 (7)	74,07 ± 8,43 (20)	59,26 ± 9,45 (16)	94,12 ± 5,70 (16)	71,05 ± 7,35 (27)	76,36 ± 5,73 (42)	91,67 ± 7,97 (11)	88,00 ± 4,591 (44)	81,58 ± 4,452 (62)
Неэндометри-оидные опухоли	36,36 ± 14,50 (4)	25,93 ± 8,43 (7)	40,74 ± 9,45 (11)	5,88 ± 5,70 (1)	28,953 ± 7,35 (11)	23,644 ± 5,73 (13)	8,33 ± 7,97 (1)	12,00 ± 4,59 (6)	18,42 ± 4,452 (14)
Всего	100 (11)	100 (27)	100 (27)	100 (17)	100 (38)	100 (55)	100 (12)	100 (50)	100 (76)

1 p < 0,05 (между группами 2 и 3); 2 p < 0,05 (между группами 1 и 3); 3 p < 0,05 (между подгруппами <50 лет и 50-59 лет); 4 p < 0,05 (между подгруппами 50-59 лет и >60 лет). В скобках – число наблюдений.

Таблица 3. Распределение эндометриоидных опухолей по степени дифференцировки в различных возрастных подгруппах, в % (n).

Степень диф-ки	Группа 1 (1965-1969)			Группа 2 (1995-1999)			Группа 3 (2012-2015)		
	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет
G1	19,05 ± 8,60 (4)	42,86 ± 10,80 (9)	38,09 ± 10,60 (8)	28,58 ± 8,54 (8)	35,71 ± 9,05 (10)	35,71 ± 9,05 (10)	8,77 ± 3,75 (5)	36,84 ¹ ± 6,39 (21)	54,38 ² ± 6,60 (31)
G2	20,00 ± 10,32 (3)	46,67 ± 12,88 (7)	33,33 ± 12,17(5)	17,95 ± 6,14 (7)	33,33 ± 7,55 (13)	48,72 ^{3,4} ± 8,00 (19)	9,30 ± 4,43 (4)	44,19 ¹ ± 7,57 (19)	46,51 ² ± 7,61 (20)
G3	0 (0)	100,00 ± 0,00 (6)	0 (0)	22,22 ± 9,54 (4)	33,33 ± 10,81 (6)	44,44 ± 11,40 (8)	13,33 ± 8,78 (2)	20,00 ± 10,33 (3)	66,67 ^{2,3} ± 12,17 (10)
Всего	100 (7)	100 (21)	100 (13)	100 (19)	100 (29)	100 (37)	100 (11)	100 (43)	100 (61)

1 p < 0,001 (между подгруппами <50 лет и 50-59 лет); 2 p < 0,001 (между подгруппами <50 лет и >60 лет); 3 p < 0,01 (между подгруппами <50 лет и >60 лет); 4 p < 0,001 (между подгруппами 50-59 лет и >60 лет).

При оценке дифференцировки опухолей у всей группы больных распределение на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные новообразования в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. было практически одинаковым (соответственно, G1 – 50,0% и 49,57%, G2 – 35,71% и 37,39%, G3 – 14,29% и 13,04%), однако, относительное накопление случаев G3-новообразований в возрасте старше 60 лет по сравнению с больными младше 50 лет было опять-таки более характерно для периода 2012-2015 гг. (табл. 3).

Определение стадии заболевания по классификации FIGO показало, что структура распределения по стадиям рака эндометрия на протяжении 50 лет изменилась незначительно. У большинства больных наблюдалась I стадия, причем наиболее часто встречалась начальная стадия процесса, Ia. Вторая и третья стадии встречались реже, хотя и оставались примерно на одном уровне, однако

все периоды наблюдения преобладали опухоли, ограниченные телом матки (стадия T1). Доля больных с распространением опухоли на строму шейки матки и ограничением маткой (стадия T2) также, практически не менялась, в то время как доля больных стадией T3 снизилась по средним данным на 6,8 % и 5,18 % в группах 2 и 3 соответственно по сравнению с группой 1. В то же время, в период 2012-2015 гг. у больных в возрасте старше 60 лет по сравнению с пациентками младше 50 лет уменьшался процент случаев со стадией T1a, но возрастала доля новообразований в стадии T2 и T3 (данные не представлены).

Рак эндометрия различается не только клиническими проявлениями и гистологическими вариантами, но и особенностями генетического ландшафта опухолей, что привлекает внимание, особенно в последнее время, в связи с описанием новых молекулярно-биологических подтипов

Таблица 4. Распределение больных раком эндометрия по стадии FIGO, в % (n)

FIGO	Группа 1 (1965-1967)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012-2015)
I	80,94 ± 4,95 (51)	85,45 ± 3,36 (94)	79,71 ± 3,42 (110)
Ia	57,13 ± 6,23 (36)	61,81 ± 5,20 (68)	60,14 ± 4,16 (83)
Ib	23,81 ± 5,36 (15)	23,64 ± 4,05 (26)	19,57 ± 3,37 (27)
II	7,94 ± 3,40 (5)	8,18 ± 2,61 (9)	8,70 ± 2,39 (12)
III	9,53 ± 3,70 (6)	6,37 ± 2,33 (7)	10,87 ± 2,65 (15)
IIIa	7,94 ± 3,40(5)	2,73 ± 1,55 (3)	2,17 ± 1,24 (3)
IIIb	-	0,91 ± 0,90 (1)	-
IIIc1	1,59 ± 1,57 (1)	2,73 ± 1,55 (3)	7,25 ± 2,20 (10)
IIIc2	-	-	1,45 ± 1,01 (2)
IV	1,59 ± 1,57 (1)	-	0,72 ± 0,71 (1)
IVa	-	-	-
IVb	1,59 ± 1,57 (1)	-	0,72 ± 0,71 (1)
Всего	100 (63)	100 (110)	100 (138)

в 1995 – 1999 гг. и (особенно) 2012-2015 гг. у больных с III стадией отмечались поражения с метастазированием в тазовые и парааортальные лимфатические узлы (табл. 4).

При анализе степени распространенности процесса по классификации TNM (табл. 5) во

заболевания (см. [15, 25]). Оценивая с учетом этого обстоятельства, меняется ли с десятилетиями экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в опухолевом материале, удалось установить, что к периоду 2012-2015 гг. усиливалась как экспрессия PTEN, так и в осо-

Таблица 5. Характеристика распространенности опухоли (T) у больных раком эндометрия по системе TNM, в % (n)

T	Группа 1 (1965-1967)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012-2015)
T1a	57,14 ± 6,23 (36)	62,72 ± 4,61 (69)	63,04 ± 4,11 (87)
T1b	25,40 ± 5,48 (16)	24,55 ± 4,10 (27)	21,74 ± 3,51 (30)
T2	7,93 ± 3,40 (5)	9,09 ± 2,74 (10)	10,87 ± 2,65 (15)
T3a	9,53 ± 3,69 (6)	2,73 ± 1,55 (3)	4,35 ± 1,73 (6)
T3b	-	0,91 ± 0,90 (1)	-
Всего	100 (63)	100 (110)	100 (138)

бенности (если оценивать выраженность иммуногистохимической реакции) HER2/neu (табл. 6).

Принимая во внимание, что отсутствие экспрессии или мутации PTEN (которые в настоящей работе не исследовались) в большей степени характерны для эндометриодных опухолей [16, 19, 27, 30], рост с десятилетиями доли опухолей с умеренной и выраженной экспрессией PTEN, несомненно, заслуживает внимания. Экспрессия PTEN (с баллом 1) и HER-2/neu (с баллами 2-3) в возрастной группе старше 60 лет в период 2012-2015 гг. становилась в процентном выражении более частой по отношению к 1965-1969 гг. примерно в равной степени (табл. 7).

В то же время, количественная оценка экспрессии этих белков (не по частоте случаев в процентах, а по средней величине бального показателя) выявила, что к периоду 2012-2015 гг. экспрессия HER-2/neu усиливалась во всей группе новообразований более заметно (по сравнению с экспрессией PTEN) и росла как в эндометриодных, так и в неэндометриодных

карциномах, тогда как в отношении экспрессии PTEN достоверное повышение по отношению к 1965-1969 гг. было характерно только для неэндометриодных новообразований (табл. 8).

Таким образом, проведенное исследование характеристик новообразования у больных раком эндометрия показало, что за полвека отмечаемый рост частоты выявления заболевания проходит на фоне увеличения возраста впервые заболевших женщин и сочетается с рядом динамически изменяющихся особенностей опухолевого процесса. Наряду с ранее описанными и присущими больным РЭ сдвигами гормонально-метаболического статуса и состояния репродуктивной функции за тот же период времени [1, 2, 4], это можно рассматривать как важное свидетельство определенной перестройки в природе рака тела матки, способной отражаться на его клинических проявлениях и, не исключено, ответах на лечение.

Таблица 6. Экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в ткани карцином эндометрия, в % (n)

Баллы	PTEN		HER-2/neu	
	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 3 (2012 – 2015)	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 3 (2012 – 2015)
0	49,15 ± 6,51 (29)	33,78 ± 5,69 (24)	91,52 ± 3,63 (48)	31,88 ± 5,612 (22)
0,5	35,60 ± 6,71 (21)	11,59 ± 3,851 (8)	-	-
1	15,25 ± 4,68 (9)	53,63 ± 6,002 (37)	6,79 ± 3,27 (10)	44,93 ± 5,992 (31)
2	-	-	0	21,74 ± 4,96 (15)
3	-	-	1,69 ± 1,67 (1)	1,45 ± 1,43 (1)

¹ p <0,01 (между группами 1 и 3);

² p <0,001 (между группами 1 и 3).

Таблица 7. Экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в ткани карцином эндометрия: динамика с годами у больных различного возраста, в % (n)

Баллы	Группа 1 (1965-1969)			Группа 3 (2012-2015)		
	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет
PTEN						
0	50,00 ± 17,68 (4)	48,00 ± 9,99 (12)	50,00 ± 9,80 (13)	60,00 ± 21,91 (3)	32,14 ± 5,29 (9)	33,33 ± 7,86 (12)
0,5	37,50 ± 17,11 (3)	32,00 ± 9,33 (8)	38,46 ± 9,54 (10)	20,00 ± 17,89 (1)	10,72 ± 5,85 (3)	11,11 ± 5,24 (4)
1	12,50 ± 11,69 (1)	20,00 ± 8,00 (5)	11,54 ± 6,27 (3)	20,00 ± 17,89 (1)	57,14 ± 9,35 (16)	55,55 ± 8,28 (20)
Всего	100 (8)	100 (25)	100 (26)	100 (5)	100 (28)	100 (36)
HER2/neu						
0	87,50 (7)	88,00 (22)	76,92 (20)	50,00 (2)	41,38 (12)	22,22 (8)
1	12,50 (1)	12,00 (3)	19,23 (5)	25,00 (1)	48,28 (14)	44,44 (16)
2	0	0	0	25,00 (1)	10,34 (3)	30,56 (11)
3	0	0	3,85 (1)	0	0	2,78 (1)
Всего	100 (8)	100 (25)	100 (26)	100 (4)	100 (29)	100 (36)

Таблица 8. Полуколичественные показатели экспрессии белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu (в баллах) в ткани рака эндометрия у больных, обследовавшихся в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг.

Показатели	Группа 1 (1965 – 1969) (n=59)	Группа 3 (2012 – 2015) (n=69)
PTEN		
PTEN	0,34 ± 0,047 (59)	0,59 ± 0,056 ¹ (69)
PTEN ЭК	0,39 ± 0,060 (n=40)	0,55 ± 0,062 (n=56)
PTEN НЭК	0,23 ± 0,080 (n=19)	0,77 ± 0,121 ² (n=13)
2HER-neu		
2HER-neu	0,12 ± 0,060 (59)	0,94 ± 0,092 ¹ (69)
2 HER/neu ЭК	0,10 ± 0,048 (n=40)	0,93 ± 0,104 ¹ (n=56)
2HER/neu НЭК	0,16 ± 0,016 (n=19)	1,00 ± 0,196 ¹ (n=13)

¹ P < 0,001 (между группой 1 и 3)

² P < 0,05 (между группой 1 и 3)

ЭК – эндометриоидные аденокарциномы; НЭК – неэндометриоидные аденокарциномы

ЛИТЕРАТУРА

1. Балтрукова А.Н., Берлев И.В., Берштейн Л.М. Сравнительная оценка гормонально-метаболического статуса больных раком эндометрия за последние пять десятилетий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV. – Выпуск 1. – С. 9 – 16.
2. Балтрукова А.Н., Берштейн Л.М., Берлев И.В. Сдвиги в менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 75 – 80.
3. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: дис. ... канд. мед. наук.: – Л.; 1967. – 260 с.
4. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А., Балтрукова А.Н. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61(4). – С. 575-579.
5. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Л.Э. Завалишина и др. Опухоль тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2015. – 304 с.
6. Данова Л.А. О некоторых функциях печени и особенностях углеводного обмена у больных раком тела матки: дис. ... канд. мед. наук.: – Л.; 1968. – 216 с.
7. Лоскутова Г.П. Значение гистеросальпингографии для диагностики и лечения злокачественных опухолей матки: дис. ... канд. мед. наук.: – Л.; 1963. – 168 с.
8. Мерабишвили В.М., Лалианци Э.И., Чепик О.Ф., Субботина О.Ю. Рак тела матки: динамика заболеваемости, смертности и выживаемости больных // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 3. – С. 339 – 345.
9. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. / Пер. с англ. и ред. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
10. Самсонова Е.А., Максимова Н.А., Урманчеева А.Ф., Пожариский К.М. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показатели клинического течения и исхода эндометриоидной аденокарциномы тела матки (иммуногистохимическое исследование) // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50. – № 2. – С. 196 – 201.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.
12. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия. – М.: Практическая медицина, 2009. – 172 с.
13. Халафян А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М.: Ленард, 2014. – 320 с.
14. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 384-393.
15. Berstein L.M. Renovated (non-dual) approach to endometrial cancer typing; endocrine and inflammatory issues // Future Oncology. – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 109-112.
16. Bussaglia E., Rio del E., Matias-Guiu X., Prat J. PTEN mutation in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases // Hum. Pathol. – 2000. – 31(3). – P. 312 – 217.
17. Cancer Incidence in Five Continents // Eds. M.P. Curado et al. – IARC Scient. Publ. 160. – Vol. 9. – Lyon: IARS. – 2009. – 905 p.
18. Cherchi P.L., Marias V., Capobianco G. et al. Prognostic value of p53, c-erbB-2 and MIB-1 in endometrial carcinoma // Europ. J. Gynecol. Oncol. - 2001. – Vol. 22. – P. 451-453.
19. Dedes K.J., Watterskog D., Ashworth A., Kaye S.B., ReisFilho J.S. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer // Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 8. – P. 261 – 271.
20. Evans T., Sany O., Pearmain P., Ganesan R. et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 // British Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 104. – № 9. – P. 1505 – 1510.
21. Graziano C. HER-2 breast cancer assay, linked to Herceptin, wins FDA's okay // CAP Today. – 1998. – Vol. 12. – P. 13-16.
22. Lax S.F. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification // Virch. Arch. – 2004. – Vol. 444 (3). – P. 213 – 223.
23. Lewin S., Herzog T., Barrera Medel N. Comparative performance of the new versus old FIGO staging system

- for endometrial cancer // *Gynecol. - Oncol.* – 2010 – Vol. 116. – P. 6-7.
24. Matias-Guiu X. et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma // *Hum. Pathol.* – 2001. – Vol. 32 (6). – P. 569 – 577.
 25. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – № 6. – P. 268–278.
 26. Mutter G.L., Baak J.P., Kust G.A. et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium // *Cancer Res* 2001. – Vol. 61. – P. 4311-4314.
 27. Mutter G.L. et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – 92 (11). – P. 924 – 930.
 28. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. (<http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html>) - Обращение 02.08.2016.
 29. Seri A., Nakamura K., Kodama J. et al. A close correlation between c-erbB-2 gene amplification and local progression in endometrial adenocarcinoma // *Europ. J. Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 90 – 92.
 30. Sherman M.E. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach // *Modern Pathology.* – 2000. – Vol. 13. – № 3. – P. 295-308.
 31. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *A Cancer Journal for Clinicians.* – 2016. – Vol. 66 (1). – P. 7-30.

Поступила в редакцию 25.01.2017 г.

*A.N. Baltrukova^{1,2}, L.M. Berstein¹, I.V. Berlev^{1,2},
E.A. Turkevich¹*

Changes in endometrial cancer clinical and morphological features during the past half century

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²I.I. Mecnikov North-West State Medical University

Objective of the study was to compare the characteristics of endometrial cancer (EC) in patients observed in years 1965 – 1969, 1995 – 1999 and 2012 – 2015.

Results. The research was conducted on the basis of the same institution and it showed that over the past 50 years (1965 to 2015) an increase in the average age of women with primary EC. Despite the increase by through the decades in relatively favorable endometrial adenocarcinomas in relation to non-endometrioid tumors, with the increasing age of patients the incidence of non-endometrioid carcinomas increased especially due to women older than 60 years compared with patients younger than 50 years. This was reflected in such characteristics as stage of the process (according to FIGO), degree of tumor differentiation, proportion of serous carcinomas and expression of HER-2/neu.

Conclusion. Taken into account contemporary renewal of molecular-biological classification of endometrial cancer types the data collected in this study may also have practical value in particular for decisions related to personalized conservative therapy options.

Key words: endometrial cancer, tumor growth, morphological changes, PTEN and HER2/neu expression