

Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина, И.В. Берлев

Балльный показатель индивидуального риска развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Увеличение частоты рака эндометрия (РЭ) с начала этого столетия опережает таковое при раке молочной железы и в немалой степени может быть связано с динамикой параметров, характеризующих гормонально-метаболический статус заболевающих женщин и молекулярно-генетический профиль трансформированного эндометрия. В течение нескольких последних лет предложено несколько вариантов оценки персонифицированного риска возникновения РЭ. Задача настоящего сообщения состоит в том, чтобы предложить и обосновать собственную версию подобного показателя с перспективой ее дальнейшей не только ретроспективной, но и проспективной апробации как применительно к риску развития рака тела матки, так и (наряду с другими предикторами) к ответу этой опухоли на лечение.

Ключевые слова: рак эндометрия, постменопауза, риск, балльный индекс, персонификация

Рак эндометрия (РЭ) принадлежит к числу тех злокачественных новообразований, которым присущ целый ряд особенностей. Во-первых, в течение длительного времени он рассматривается как относительно благоприятно протекающее заболевание, что обосновано достаточно высокой выживаемостью больных, в частности, тех, диагноз у которых ставится на ранних стадиях процесса, хотя на это и оказывает свое воздействие гистологическая форма опухоли [5, 9]. С другой стороны, уже около 40 лет тому назад отмечалось, что представление о благоприятности РЭ следует принимать с осторожностью, поскольку оптимальные методы лечения РЭ требуют, очевидно, многолетнего поиска [14]. Нередко, в то же время, констатируется, что «спокойное» течение многих случаев РЭ обусловлено их «эндокринной природой» (точнее, эндокрино- или гормонозависимостью), что позволяет уподоблять развитие этой опухоли (хотя, естественно, не всегда) суммарному результату определенных гормональных воздействий [21].

Причем, если в прежние и теперь уже достаточно далекие годы акцент делался преимущественно на роли гиперэстрогенизации (как абсолютной, так относительной, связанной с дефицитом прогестерона) и значимость этого фактора справедливо подчёркивается до настоящего времени [15, 21], в течение немалого числа лет внимание уделяется и т.н. нестероидной сфере, включая роль диабета, метаболического синдрома/инсулинорезистентности и ожирения [4, 8, 18]. Существенно, что ожирению – распространенность которого нарастает практически параллельно росту распространенности рака тела матки [30] – присуща гетерогенность [3], что необходимо учитывать и при оценке динамики на протяжении ряда десятилетий гормонально-метаболических особенностей больных раком эндометрия [1, 2, 4].

Гетерогенность (по разным критериям) свойственна и ткани карцином эндометрия, на чем достаточно долго выстраивалось и продолжает выстраиваться деление этого заболевания на отдельные типы [6, 23, 31]. В самые последние годы произошел отход от дуалистического принципа такого подразделения, что явилось результатом молекулярно-биологических исследований при участии ряда консорциумов и привело к описанию, минимум, четырех вариантов рака эндометрия (см. [12, 23, 27], отличающихся своим клиническим поведением, а, возможно, и факторами риска. Такое положение дел осложняет предсказание того, кто в индивидуальном плане в наибольшей степени предрасположен к развитию рака тела матки, но делает подобное предсказание еще более необходимым.

В отличие от рака молочной железы, где т.н. коэффициент Гейла используется достаточно давно для выделения групп риска [19] и применялся для формирования контингентов при оценке роли тамоксифена в профилактике этого заболевания [20], предложения для создания «формул» в целях предсказания риска возникновения рака эндометрия были относительно немногочисленными и публиковались, преимущественно, в течение последних 4-5 лет [22, 24, 28], а их основные особенности отражены в табл. 1.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы предложить собственный вариант подобного показателя (только для постменопаузальных женщин), тем более, что в повседневной практике на территории РФ подходы такого рода, по имеющимся у нас данным, пока не применяются или же адресуются лишь женщинам в пременопаузе с доказанными признаками гиперплазии эндометрия [7].

Материалы и методы

Использовали данные литературы и собственные наблюдения, позволяющие подразделить факторы риска рака эндометрия у женщин постменопаузального возраста на несколько групп по таким признакам как семейный фактор/онкопатология у близких родственников (С), проявления инсулинорезистентности (ИР), макросомия новорожденных в анамнезе (М), маркеры репродуктивного статуса (Р), ожирение/индекс массы тела (О), пролиферативные процессы в полости матки (П), соотношение адипокинов лептин/адипонектин (А). По полученным данным был разработан принцип их балльной оценки и предложен (по первым буквам привлеченных групп параметров) коэффициент СИМРОПА, или FIBROPA, численные значения которого были подсчитаны у специально не отбирившейся группы

первичных больных раком эндометрия, лечившихся на отделении онкогинекологии (рук. – проф. И.В. Берлев) ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в 2013-2015 гг.

Результаты и обсуждение

Признакам, использовавшимся в работе (дополнительное представление о которых дает табл. 2), были присвоены следующие количественные показатели: С (1 составляющая, близкие родственники с онкопатологией, баллы 0-3); ИР (2 составляющих, сахарный диабет 2 типа и/или признаки метаболического синдрома, баллы 0-5); М (1 составляющая, масса родившегося в результате срочных (9мес±2нед) родов ребенка/макросомия новорожденных, баллы 0-2); Р (3 составляющих, возраст при наступлении менархе и менопаузы, число родов, баллы 0-8); О (1 составляющая, индекс массы тела, ИМТ, баллы 0-3); П (1 составляющая, пролиферативные процессы в полости матки, баллы 0-2); А (1 составляющая, соотношение лептин/адипонектин в сыворотке крови, баллы 0-3).

Таблица. 1. Основные характеристики предлагавшихся вариантов для расчета риска развития рака эндометрия

Привлекавшиеся параметры	Способ оценки результатов	Авторы
Индекс массы тела Менопаузальная гормонотерапия Число родов Менструальный статус (пре- или постменопауза) Возраст при наступлении менопаузы Курение Прием стероидных контрацептивов	На основании присвоенных отдельным параметрам ранжированных баллов рассчитывался показатель риска (RR), в результате применения которого определялось число «ожидающихся» карцином и сопоставлялось с числом опухолей, выявившихся на самом деле. В большинстве подгрупп больных модель превышала «ожидания» и, соответственно, риск развития заболевания	R.M.Pfeffer et al., 2013 [28]
Индекс массы тела Возраст при наступлении менархе Прием стероидных контрацептивов Возраст при первой завершившейся родами беременности Число родов Менструальный статус (пре- или постменопауза) Возраст при наступлении менопаузы Длительность менопаузальной гормонотерапии Курение	Популяцию подразделяли на группы с «худшим» или «лучшим» набором параметров с точки зрения опасности развития заболевания и сопоставляли потенциальный риск с заболеваемостью; соотношение ожидавшихся и реальных случаев заболевания оказалось – в отличие от предыдущей публикации [28] весьма высоким (0,99)	A.Husing et al., 2016 [22]
Индекс массы тела Окружность талии Уровень адипонектина в крови Возраст при наступлении менархе Число родов Прием стероидных контрацептивов Прием тамоксифена Наличие диабета или поликистоза яичников Случаи рака эндометрия среди близких родственниц	Группа больных или здоровых женщин для сопоставления с моделью не привлекалась и исследование, по заключению самих авторов, носило фундаментальный характер	S.J.Kitson et al., 2017 [24]

Общая сумма баллов могла на основании этих сведений варьировать от 0 до 26 баллов. На практике, в группе из 105 больных РТМ, находящихся в постменопаузе (средний возраст $62,34 \pm 0,75$, колебания от 47 до 77 лет), суммарный балл варьировал от 3 до 20, средний балл равнялся $10,19 \pm 0,36$. В силу того, что индивидуальный максимальный балл был равен 20, весь массив больных разделили на 3 группы с примерной границей в 7 баллов. К группе низкого риска (<8 баллов) было отнесено 27 (25,7%) больных, к группе умеренного риска (8-13 баллов) – 55 (52,4%) больных, к группе высокого риска (>14 баллов) – 23 (21,9%) больных. По полученным результатам, в последней группе наибольший вклад в суммарный балл из привлеченных признаков вносили ИР/метаболический синдром ($2,59 \pm 0,22$), А ($2,55 \pm 0,17$), О ($2,45 \pm 0,17$) и Р/возраст при наступлении менопаузы ($1,55 \pm 0,25$), а в группе низкого риска (при существенно меньшем значении баллов) - признаки О ($0,85 \pm 0,15$), ИР/метаболический синдром ($0,58 \pm 0,24$) и П ($0,52 \pm 0,13$), в то время как семейный фактор (отягощенность онкологическими заболеваниями в семье) себя, несмотря на имеющуюся обильную информацию (см. напр. [7, 24]), в данном случае активно не проявил.

Следует добавить, что, в частности, таким факторам как метаболический синдром и возраст при наступлении менархе по сравнению, соответственно, с сахарным диабетом и возрастом при наступлении менопаузы (равно как и в ряде других случаев, напр., в отношении массы плодов при рождении, индекса массы тела $\geq 35,0$, соотношения лептин/адипонектин $>0,75$) присваивался бОльший балл (табл. 2) на основании всестороннего анализа информации, содержащейся в литературе, включающей и собственные публикации и связывающей эти факторы с риском развития РТМ [10, 11, 12, 13, 17, 18, 25, 33].

Из полученных данных следует, что более 70% обследовавшихся пациенток имели коэффициент (score) СИМРОПА свыше 7 баллов и, очевидно, при формировании в дальнейшем групп риска есть основания ориентироваться на это обстоятельство и на тот факт, что средняя величина данного индекса несколько превышала 10 (см. текст выше). Обсуждая роль отдельных составляющих СИМРОПА (FIBROPA) score, заслуживает внимания, что по недавно опубликованным наблюдениям доля нерожавших женщин среди больных РЭ существенно уменьшилась по сравнению с предыдущими десятилетиями [2], частота поликистоза яични-

Таблица 2. Факторы риска, включенные в показатель СИМРОПА (FIBROPA), и присвоенные им баллы

Аббревиация	Расшифровка	Условный риск		
		низкий	умеренный	высокий
С	Близкие родственники с онкопатологией	0	2	3 (если РТМ или РМЖ)
ИР	СД	0	2	
	МС	0		3
М	Масса плода, г	<3500	3500-3999	>4000
		0	1	2
Р	Менархе (в возрасте)	>14	12-14	<11
		0	1	3
	Менопауза (в возрасте)	<48	49-52	>53
		0	1	2
	Роды	>2	1	0
		0	1	3
О	ИМТ	<25	25-30	30,1-35,0
		0	1	2
П	«Пролиферация» в полости матки	нет	миома	полип, аденомиоз
		0	1	2
А	Л/А	<0.20	0.21-0.50	0.51-0.75
		0	1	2
			2	3

Примечания: ИР = маркеры инсулинорезистентности; СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром; Р – репродуктивный статус; О – ожирение; А – адипокины; Л/А – соотношение лептин/адипонектин; см. также текст, разделы «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение». РТМ – рак тела матки; РМЖ – рак молочной железы.

FIBROPA: F – family factor, I – insulin resistance, M – macrosomy of newborn, R – reproductive status, O – obesity, P – proliferation, A – adipokines

ков в анамнезе при опросе пациенток постменопаузального возраста оказывается не столь значимой, как этого можно было бы ожидать [32], роль факторов «антириска» типа курения и приема контрацептивов [22, 25, 28] – которые в данном случае в балльный показатель сознательно не включались – зависит от продолжительности их воздействия и ряда других моментов, а при оценке ожирения (избыточной массы тела) выделение отдельных фенотипов (в частности, «стандартного» и «метаболически здорового» [3, 4, 13]) требует привлечения дополнительных лабораторных данных.

Пролиферативные процессы в полости матки, как видно, в дальнейшем в большей степени следует адресовать непосредственно эндометрию, привлекая с этой целью не только величину М-эхо сигнала (которая в постменопаузе не должна превышать 5 мм), но и экспрессию белка Ki-67 (способную варьировать и после наступления менопаузы [29]). Значимость последнего параметра в совокупности с вышесказанным подтверждается тем наблюдением, что женщины, характеризующиеся ожирением, могут быть подразделены на две группы – с высоким и низким уровнем пролиферации эндометрия [34].

Полученные результаты, основанные на данных ретроспективных наблюдений, должны быть оценены на существенно большей группе больных РЭ и апробированы на здоровой популяции в исследовании проспективного типа (подобно [22, 28]), в том числе, у женщин, находящихся в репродуктивном периоде, поскольку, например, хотя по наблюдениям Cancer Research UK частота новых случаев РЭ достигает пика в возрасте 65-74 лет, заметный подъем заболеваемости фиксируется уже в интервале 40-44 года [16].

Предлагаемый показатель – коэффициент СИМРОПА может быть дополнен генетическими параметрами (напр., аллельными полиморфизмами генов, ассоциированных с метаболизмом стероидов, воспалением и ожирением /в частности, CYP17, MMP9 и FTO/) и в будущем заслуживает анализа не только в плане предсказания риска развития рака эндометрия, но и – как дополнительный тест – для выбора варианта предупреждения и, не исключено, лечения (возможно, типоспецифического) этого новообразования, естественно, с учетом свойств опухоли, включая, помимо стадии и гистологического варианта, расширяющийся спектр мутаций, микросателлитную нестабильность, маркеры гормоночувствительности и иммунофенотип [11, 23, 26, 27].

Благодарность сотрудникам онкогинекологического отделения ФГБУ «НИИ онкологии

им. Н.Н.Петрова» за постоянное сотрудничество

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. – Т. LXV(1). – С. 9-16.
2. Балтрукова А.Н., Берштейн Л.М., Берлев И.В. Сдвиги менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8 (4). – С. 75-80.
3. Берштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // Вопр. онкол. – 2012. – Т. 58 (4). – С. 464-472.
4. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // Вопр.онкол. – 2015. – Т. 61 (4). – С. 575-579.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
6. Бохман Я.В., Костина Л.И. О патогенетических вариантах рака тела матки // Вопр. онкол. – 1972. – Т. 18 (2). – С. 18-24.
7. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами в пременопаузальном возрасте // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 18-24.
8. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Томск, 2009.
9. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer // Lancet. – 2005. – Vol. 366 (9484). – P. 491-505.
10. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26 (8). – P. 1635-1648.
11. Berstein L.M. Renovated (nondual) approach to endometrial cancer typing: endocrine and inflammatory issues // Future Oncol. – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 109-112.
12. Berstein LM. Newborn macrosomy and cancer // Adv. Cancer Res. – 1988. – Vol. 50. – P. 231-278.
13. Berstein L.M., Poroshina T.E., Turkevich E.A. et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity // Future Sci. OA. – 2015. – Vol. 1 (4). – FSO68.
14. Boronow RC. Endometrial cancer: not a benign disease // Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 47 (5). – P. 630-634.
15. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers // Steroids. – 2015. – Vol. 99 (Pt A). – P. 8-10.
16. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer>, доступ: февраль 2017.

17. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 1061-1070.
18. Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45 (1). – P. 28-36.
19. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1989. – Vol. 81 (24). – P. 1879-1886.
20. Gail MH, Costantino JP, Bryant J et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91 (21). – P. 1829-1846.
21. Gründker C, Günthert AR, Emons G. Hormonal heterogeneity of endometrial cancer // *Adv Exp Med Biol.* – 2008. – Vol. 630. – P. 166-188.
22. Hüsing A., Dossus L., Ferrari P. et al. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe // *Eur. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 51-60.
23. Kandoth C, Schultz N, Cancer Genome Atlas Research Network et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature.* – 2013. – Vol. 497 (7447). – P. 67-73.
24. Kitson SJ, Evans DG, Crosbie EJ. Identifying High-Risk Women for Endometrial Cancer Prevention Strategies: Proposal of an Endometrial Cancer Risk Prediction Model // *Cancer Previo. Res. (Phila).* – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 1-13.
25. Lindemann K., Vatten L.J., Ellstrøm-Engb M., Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98 (9). – P. 1582-1585.
26. Mehnert J.M., Panda A., Zhong H. et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126 (6). – P. 2334-2340.
27. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (7). – e268-278.
28. Pfeiffer RM, Park Y, Kreimer AR et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50y or older: derivation and validation from population-based cohort studies // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10 (7). – e1001492.
29. Sivridis E., Giatromanolaki A. Proliferative activity in postmenopausal endometrium: the lurking potential for giving rise to an endometrial adenocarcinoma // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 840-844.
30. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KF, et al. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? // *Future Oncol.* – 2014. – Vol. 10 (16). – P. 2561-2568.
31. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // *Mod Pathol.* – 2000. – Vol. 13 (3). – P. 295-308.
32. Tokmak A, Kokanali MK, Guzel AI et al. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15 (17). – P. 7011-7014.
33. Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S. et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – g7607.
34. Villavicencio A, Aguilar G, Acuña J. et al. The identification of two subgroups of obese women with differing endometrial proliferation levels: potential consequences in the development of endometrial cancer // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2012. – Vol. 36 (7). – P. 1012-1015.

Поступила в редакцию 27.02.2017 г.

*L.M. Berstein, D.A. Vasiliev, T.E. Poroshina,
I.V. Berlev*

Numerical coefficient for endometrial cancer individual risk evaluation in postmenopausal women

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St.Petersburg

Increased frequency of endometrial cancer (EC) since the beginning of this century exceeds that of breast cancer and to a large extent can be attributed to dynamics of parameters, which characterize hormonal and metabolic status of ill women and molecular genetic landscape of transforming endometrium. During the past few years there are suggested several options for a personalized assessment of the risk of EC. The aim of this article is to propose and justify own version of this score with the idea of its further not only retrospective but also prospective testing both in relation to the risk of developing endometrial cancer as well as an additional marker helping to predict tumor response to treatment.

Key words: endometrial cancer, postmenopause, risk, numerical coefficient, personification