

*Л.М. Берштейн<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, А.Н. Балтрукова<sup>1,2</sup>, А.Г. Иевлева<sup>1</sup>, А.О. Иванцов<sup>1</sup>*

## **Перестройка представлений о раке эндометрия: признаки и реальность**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»,

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Цель:** Оценить изменения, произошедшие в представлениях о раке эндометрия за последние 10–20 лет, и возможные практические следствия.

**Материалы и методы:** Анализ современной литературы, в частности, по базам данных PubMed и Российской научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru>), с привлечением сведений, полученных в результате собственных исследований.

**Основные выводы:** Отмечены не только сдвиги в частоте распространения рака тела матки, но и реформирование взглядов на его молекулярно-биологическое типирование, соотношение морфологических вариантов и на особенности факторов риска и антириска. Частота выявления мутаций POLE оказалась, по собственным данным, в группе из 144 эндометриальных карцином (эндометриоидных и неэндометриоидных) равной 2,8%, что может измениться при увеличении числа больных. Быстро накапливаемая информация может оказаться полезной для совершенствования подходов к предупреждению заболевания и его лечения.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, смена представлений, новые молекулярно-биологические типы, мутации ДНК-полимеразы эпсилон (POLE)

Рак эндометрия (РЭ) — злокачественное новообразование, которое, в связи с ростом заболеваемости стало занимать лидирующее положение в структуре гинекологической онкопатологии [1, 2], и все больше претендует на одно из ведущих мест среди всего спектра опухолей у женщин. На протяжении ряда лет высказывается мнение, что характерные черты РЭ и заболевающей им популяции женщин претерпевают в течение нескольких последних десятилетий определенные изменения [3, 4], что с учетом и накапливаемых собственных данных [5, 6, 7, 8] будет рассмотрено в настоящей статье под соответствующим углом зрения.

### **Сдвиги в особенностях опухолевого процесса при раке эндометрия**

Говоря о доступных оценке и традиционно привлекающих внимание характеристиках рака

тела матки следует, прежде всего, отметить, что женщинам с белым цветом кожи оказалось свойственно постепенное увеличение отношения эндометриоидных карцином к неэндометриоидным, т.е. изменение в распределении ключевых морфологических форм заболевания. В частности, с 1994 по 2006 год на основании анализа британских данных о 6687 больных раком эндометрия было отмечено увеличение числа случаев I типа заболевания с 12,0 на 100 000 в 1994 году до 16,3 на 100 000 в 2006 г (+29,9%,  $p < 0,001$ ), в то время как изменения числа опухолей II типа не выявилось (2,5 и 2,2 на 100 000, соответственно, в 1994 и 2006 гг;  $p > 0,05$ ). При этом, по результатам морфологического исследования к I типу новообразования относили эндометриоидные или продуцирующие муцин карциномы, а ко II типу — преимущественно, серозные и светлоклеточные. Важной выявившейся особенностью оказалось, что наибольшая прибавка заболеваемости I типом обнаружилась в возрастных группах 60-69 и 70-79 лет, а у женщин в возрасте >80 лет изменения частоты этого варианта опухоли от 1994 к 2006 г. практически не отмечалось [3]. В нашем исследовании, проводившемся на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова [8], были изучены материалы от 564 больных раком тела матки, лечившихся в Центре начиная с 1965 года. Больные были разбиты на группы, отражавшие определенный временной этап: группа 1 — период 1965–1969 гг. (225 больных), группа 2 — 1995–1999 гг. (193 больных) и группа 3 — 2012–2015 гг. (146 больных), что в совокупности охватывало последние полвека. За этот период времени средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом рака эндометрия вырос от  $56,9 \pm 0,3$  лет в 1965-1969 гг. до  $60,7 \pm 0,4$  лет ( $p < 0,001$ ) в 2012-2015 гг. При проведении морфологического анализа операционного материала новообразования были подразделены на эндометриоидные (которые включали типичные эндометриоидные, эндометриоидные с плоскоклеточной дифференцировкой, секреторные эндометриоидные и муцинозные аденокарциномы) и неэндометриоидные, охватившие серозные, светлоклеточные, смешанные и недифференцированные карцино-

мы. По полученным данным, относительная частота эндометриоидных опухолей по отношению к неэндометриоидным к 2012-2015 гг. в целом существенно выросла (от 66,2% в 1965-1969 гг. до 84,8% в 2012-2015 гг.). Одновременно было установлено, что в возрастной группе 60-69 лет доля неэндометриоидных карцином (преимущественно, за счет серозных) по отношению к их представленности в группе женщин в возрасте младше 50 лет в период 2012-2015 гг. возросла, в то время как доля эндометриоидных опухолей в старшей группе — в особенности, в сравнении с 1965-1969 гг. — относительно снизилась. Таким образом, возраст может выступать в качестве одного из факторов, оказывающих влияние на соотношение отдельных морфологических типов рака эндометрия в течение ряда последних десятилетий [8], тем более, что сравнительные особенности заболеваемости РЭ не только в пожилом, но и в молодом возрасте постоянно привлекают к себе внимание [9, 10].

В отличие от изменений, отмеченных в отношении основных гистологических вариантов опухолей, динамическая оценка на протяжении длительного времени дифференцировки эндометриальных карцином привлекала к себе несколько меньшее внимание. В работе, выполненной в конце XX века на северо-американском континенте, степень дифференцировки этих новообразований распределялась следующим образом: Grade 1 (высокодифференцированные) — 66,7%; Grade 2 (умереннодифференцированные) — 23,6% и Grade 3 (низкодифференцированные) — 9,7 % [11]. В 2013 г., при обобщении данных E2C2 консорциума, собранных в США, Канаде, в западной и центральной Европе и Австралии, была выявлена несколько более высокая частота низкодифференцированных карцином эндометрия (G1+G2 87,0%, G3 13,0%) [12]. По нашим наблюдениям на основе материалов НМИЦ им. Н.Н.Петрова, частота высоко-, умеренно- и низкодифференцированных эндометриоидных карцином в группах больных, лечившихся в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг., была практически одинаковой (G1 — 50,0% и 49,6%, G2 — 35,7% и 37,4%, G3 — 14,3% и 13,0%). Тем не менее, относительное накопление случаев G3-новообразований у женщин в возрасте старше 60 лет по сравнению с больными младше 50 лет, как и при оценке динамики частоты серозных карцином, оказалось более характерно для периода 2012-2015 гг. [8]. Добавим, что поскольку (как достаточно давно известно) повышенная экспрессия онкобелка HER-2/neu в ткани рака эндометрия — это один из маркеров неблагоприятного течения заболевания [13, 14], заслуживает внимания, что в период от 1965-1969 гг. к 2012-2015 гг. по полученным нами данным,

выявлялось увеличение доли случаев иммуногистохимической реакции HER-2/neu на уровне 2+/3+, причем, главным образом, опять-таки за счет больных в возрасте старше 60 лет [8].

К числу интегральных параметров, характеризующих опухолевый процесс, может быть отнесена и клиническая стадия рака эндометрия. В начале 80-х годов по данным исследователей из Университета штата Майами, случаи (n=156) карцином эндометрия распределились в указанном отношении с такой частотой: I стадия 77,6%, II — 14,1%, III — 3,2%, IV — 1,3% и с неуточненной стадией 3,8% [15]. При обследовании на том же континенте последовательно поступавших в течение начала второго десятилетия нынешнего века в клинику (США, штат Огайо) больных раком эндометрия (n=1050) I стадия была выявлена у 83,1% из них, II — у 7, 2%, III + IV в 9,8%, демонстрируя, таким образом, некоторое возрастание по краям этого спектра, но сохраняя, по-прежнему тяготение к ранней I стадии [16]. По результатам нашей собственной работы, ориентированной на классификацию FIGO (от 2010 г.), выяснилось, что структура распределения по стадиям рака эндометрия на протяжении 50 лет изменилась незначительно. У большинства больных наблюдалась I стадия, причем, наиболее часто в ее начальном этапе, Ia. Тем не менее, в 2012-2015 гг. у больных чаще обнаруживались метастатические поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов (IIIa стадия в 1965-1969 и 2012-2015 гг. 7,9% и 2,1%, а IIIb-IV стадии, соответственно, в 1,6% и 9,4%), главным образом, за счет больных старше 60-65 лет [8]. Добавим, что, по другим нашим наблюдениям, клиническая стадия была более продвинутой, если ожирение у больных раком эндометрия сочеталось с признаками инсулинорезистентности [5, 17], что дает основания перейти от свойств опухолевой ткани (к которым мы еще вернемся) к особенностям самих больных раком эндометрия.

#### **Изменения, выявляемые в характеристиках современного контингента больных раком тела матки**

Уже более четырех-пяти десятилетий тому назад было известно, что рак эндометрия нередко развивается у женщин с избыточной массой тела (имевшаяся к тому времени литература обобщена в работе [18]). Не менее важно, однако, понять, меняются ли вес, индекс массы тела (ИМТ) и близкие к ним антропометрические показатели на протяжении длительного времени. Данные о средней массе тела можно найти в работах недавнего периода, представленных, в частности, в мета-анализе [19], причем, по боль-

шей части и в этом мета-анализе, и в других современных публикациях речь идет не только о массе тела, но и о ИМТ, окружности талии, ее соотношении с окружностью бедер и — реже — о росте. По собственным наблюдениям, при обработке сведений о больных раком эндометрия, лечившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова в период от 1965-1969 гг до 2012-2015 гг, было установлено, что их масса тела (кг), рост (см) и индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>) выросли от 76,5±1,9, 156,8±0,8 и 31,0±0,6 до, соответственно, 88,7±1,8, 162,5±0,5 и 33,5±0,4 [5, 6]. Это могло отражать как изменения, произошедшие в региональной женской популяции за полвека, так и особенности самих больных раком тела матки на фоне нарастающей эпидемии ожирения. С другой стороны, проанализировав с учетом представлений о гетерогенности ожирения принадлежность больных с величиной ИМТ  $\geq 25,0$  и  $\geq 30,0$  к группам со «стандартным» (с признаками инсулинорезистентности) и «метаболически здоровым» ожирением, мы отметили снижение частоты последнего к 2012-2015 гг [17]. В соответствии с этим наблюдением, в 2012-2015 гг у больных раком тела матки по сравнению с предыдущим периодом оказались более высоки содержание инсулина в сыворотке крови натощак, а также отмечалась тенденция к более высокой триглицеридемии [6].

Сказанное, включая упоминание об инсулинемии, позволяет отметить, что, по тем же наблюдениям, частота явного сахарного диабета у больных раком тела матки выросла в период с 1965-1969 гг до 2012-2015 гг с 15,2% до 27,7% [6], причем, обе эти цифры, несомненно, весьма высоки. Тем не менее, первая из них близка данным E.Wynder et al. [20] от 1966 г, где авторы обнаружили гликемию натощак выше 150 мг% (8,3 ммоль/л) у 11% больных, тогда как по современным обобщающим работам (где предпочитают говорить о величине т.н. отношения рисков, ОР) частота диабета 2 типа среди больных раком эндометрия в среднем в 1,6-1,9 раза превышает его частоту в близкой по возрасту и массе тела группе сравнения [21]. Еще один факт, мимо которого сложно пройти, сводится к тому, что в некоторых современных публикациях частота сахарного диабета при I и II типе рака эндометрия считается достаточно близкой [12], хотя ранее [22, 23 и др.] и в течение многих лет делались противоположные заключения.

Переходя к стероидной и репродуктивной сфере, можно сказать, что на протяжении десятилетий сохраняется тенденция к признанию «высоконормальных» уровней эстрадиола, эстрогена, некоторых их метаболитов и тестостерона в циркуляции как маркеров предрасположенности к развитию рака эндометрия. Применительно к

эстрогенам это склонны ассоциировать, с одной стороны, с ролью избыточной массы тела, а, с другой, в особенности, когда речь идет о конверсии «классических» эстрогенов в некоторые катехолэстрогены [24], — с механизмами гормонального канцерогенеза в эндометрии. К числу типичных характеристик репродуктивного статуса больных раком тела матки с давнишнего времени обычно относят малое число родов и беременностей, а также более позднее наступление менопаузы. Так, по данным, опубликованным в середине 60-х годов, среди больных раком тела матки никогда не рожали 37% (против 31% в группе сравнения), никогда не беременели 29% (vs 26%) и средний возраст при наступлении менопаузы был равен 49,53 vs 47,97 лет,  $p < 0.02$  [20]. Сходные данные в отношении, по крайней мере, первых двух показателей представляли и другие исследователи, часть из них — и до самого недавнего времени, хотя в отношении частоты этих феноменов сведения несколько меняются. Например, по отражавшему сводные данные международного консорциума по изучению рака тела матки (E2C2 Consortium) сообщению от 2015 г. [25], доля нерожавших женщин среди больных раком эндометрия равнялась 16% против 10% в группе сравнения, а в на 2 года более раннем отчете того же Консорциума, соответственно, 19% и 13% [12], что заметно реже, чем по данным E.Wynder et al. [20]. По нашим наблюдениям, обобщившим данные одного Института за пять десятилетий, в период с 1965-1969 г. по 2012-2015 гг. выросла доля больных, имевших беременности (с 85,2% до 97,2%) и рожавших (с 70,4% до 92,9%) [7], подтверждая, что для современного поколения больных раком тела матки некоторые, ранее считавшиеся типичными, нарушения репродукции становятся менее характерными.

Репродуктивный статус тесным образом и различными путями связан с регуляцией иммунологических и провоспалительных реакций, что как на системном уровне, так и в опухолевой ткани имеет отношение к раку эндометрия. При этом в системном плане среди ключевых терминов выделяется такое понятие как легкое хроническое воспаление — распространенное и неблагоприятное по своим последствиям проявление ситуации, сопряженной с развитием сахарного диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, ряда сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, включая рак тела матки [26]. Тем не менее, в последние годы внимание все больше перемещается из системной/циркуляторной в клеточную и тканевую плоскость. Это, в частности, затрагивает проблему лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации опухолевой ткани эндометрия и иммунофе-

нотипа последней, на что есть смысл, однако, смотреть шире — через призму меняющихся взглядов на гетерогенность рака тела матки и разнообразие его типов.

**Обновление представлений о раке эндометрия как гетерогенном заболевании, выделение новых типов, появление новых классификаций и практические следствия**

В качестве одного из наиболее заметных признаков, по которым можно судить о серьезных изменениях в области изучения рака тела матки, следует признать накопление в течение последних 5-6 лет новых сведений, характеризующих молекулярно-биологические особенности этого заболевания. В итоге этих событий традиционный дуалистический подход к выделению типов заболевания сменился более развернутым, широким как в количественном, так и качественном отношении [28, 29, 30], что в иносказательной версии позволило обозначить нынешний рак эндометрия как «совершенно не рак твоей бабушки» (*not your grandmother's cancer*) [4]. Между тем, представление о существовании заметно различающихся между собой вариантов рака эндометрия прошло несколько этапов. В определенном смысле начало было положено (хотя, несомненно, были и предтечи этого) описанием двух моделей возникновения карцином эндометрия — эстрогензависимой и эстрогеннезависимой [31]. Примерно в те же годы придавалось значение гиперактивности гипоталамо-гипофизарной системы [32] и изменениям в метаболизме эстрогенов, позволявшим, в совокупности, в зависимости от наличия или отсутствия соответствующих признаков подразделять пациенток на две различные группы [33, 34].

С 70-80х годов прошлого века ключевое значение приобрело предложение проф. Я.В.Бохмана делить рак тела матки на I (70-75% всех случаев) и II (25-30%) тип в зависимости от параметров, характеризовавших особенности как опухолевой ткани, так и самих заболевших женщин. Это подразделение хорошо известно: I тип заболевания чаще выявлялся на фоне ановуляторных маточных кровотечений, поздней менопаузы, частого бесплодия, избыточной массы тела, нарушений углеводного обмена, высокой/умеренной степени дифференцировки опухоли (G1-G2) и характеризовался в немалой части случаев благоприятным прогнозом заболевания. Напротив, для больных со II типом перечисленные анамнестические и конституциональные особенности не были свойственны, новообразования нередко были низкодифференцированными (G3), а прогноз — неблагоприятным [22, 23]. Другие авторы, придерживаясь того же дуалистического принципа,

начиная с 90-х годов 20 века считали возможным относить к I типу рака эндометрия лишь эндометриоидные, а ко II типу — только неэндометриоидные карциномы. Это нередко дополнялось результатами иммуногистохимического анализа и перечислением обнаруживаемых при анализе опухолевого материала мутаций и ряда других генетических поломок (см., например [35, 36]). По этим данным, в эндометриоидных карциномах более часто обнаруживалось ослабление функции онкобелка PTEN (фосфатазы, принадлежащей к достаточно редким «природным» негативным регуляторам сигнального пути, реализуемого через PI3K/AKT/mTOR), нередко выявлялись мутации K-ras и β-катенина, CTNBN1), а также признаки микросателлитной нестабильности [37]. Напротив, к числу характерных признаков неэндометриоидных (преимущественно, серозных) карцином относились чаще выявляемые мутации TP53, или p53, и усиленная экспрессия/амплификация HER-2/neu, а также модификации генов p16 и E-кадгерина [36]. Такое, казалось бы, понятное, но в определенном смысле не допускающее отклонений, деление в течение немалого числа лет вызывало вопросы, а то и возражения, прежде всего, у патоморфологов. Последние подчеркивали, что даже с морфологических позиций рак эндометрия нельзя сводить к двум «чистым» морфологическим вариантам, число которых значительно больше и требует (в частности, в случае эндометриоидных карцином с низкой, степень G3, дифференцировкой) более углубленного молекулярно-биологического анализа [38 и др.].

Несомненная необходимость такого анализа реализовалась в полногеномных исследованиях, основанных на работе коллектива, работавшего под эгидой The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA). Это привело к выделению четырех подробно описанных типов рака эндометрия [28, 29] и — в совокупности со сказанным ранее — к обоснованным призывам к отходу от «дуалистического принципа» в разграничении вариантов этого заболевания [4, 29, 30]. В кратком виде, 4 выделенных кластера опухолей подразделяются, в частности, на основании присутствия или отсутствия в опухолевой ткани мутаций гена эpsilon полимеразы ДНК, или POLE-e — фермента, участвующего в процессах эксцизионной репарации ДНК, а также ряда других признаков. Мутации POLE-e (позволяющие относить РЭ к кластеру 1) обнаруживаются примерно в 5-7% случаев эндометриоидного РЭ [29]. По нашим предварительным данным, основанным на анализе 144 опухолей, эти мутации были выявлены несколько реже — в 2,8% наблюдений, но новообразования при этом не подразделялись на эндометриоидные и неэндо-

метриоидные и, кроме того, результат может измениться после увеличения числа больных. Особенностью эндометриоидных карцином кластера 1 (с мутациями POLE) при сравнении с опухолями кластера 3 (эндометриоидные карциномы без мутаций POLE, без признаков микросателлитной нестабильности и с низким числом копий генов) и кластера 4 (серозные карциномы с высоким числом копий генов), является, наряду с некоторыми другими характеристиками (включая лучшую безрецидивную выживаемость /на фоне, как, на первый взгляд, ни странно, снижения чувствительности к препаратам платины [39]), и более выраженная лимфоцитарная инфильтрация [28, 29]. Новообразованиям кластера 1 присуща и повышенная экспрессия генов, связанных с функционированием иммунологической системы [40]. Присутствие этих генов и кодируемых ими белков (PD-L1 и PD-L2, PD-1, а также белка CTLA-4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами) свойственно — хотя и в меньшей степени — и новообразованиям, входящим в кластер 2 (эндометриоидные карциномы без мутаций POLE, но с микросателлитной нестабильностью). Это, как и в случае опухолей, принадлежащих кластеру 1, открывает и определенные лечебные, в том числе иммунотерапевтические, возможности [40, 41], а параллельно ставит и вопрос о гормонозависимости РЭ, принадлежащих к различным новым кластерам [30, 42].

В совокупности, сказанное может способствовать как совершенствованию современных молекулярно-биологических классификаций карцином эндометрия, которым в последнее время уделяется все большее внимание [29, 43, 44], так и разумному персонализированному обновлению подходов к терапии и профилактике рака тела матки. При разработке последних должны учитываться и претерпевающие изменения (см. выше) особенности организма заболевающих женщин, черты семейности в картине РЭ [45] и некоторые факторы антириска, включая применение стероидных контрацептивов и весьма желательную концентрацию на коррекции (основываясь, в частности, на принципах метаболической профилактики и реабилитации [46, 47]) избыточной массы тела [48] и ассоциированных с ней гормонально-метаболических нарушений [5].

Даже ограничиваясь перечисленным, в совокупности становится очевидным, что проблема рака эндометрия и предупреждения его развития приобрела в течение последних лет в определенном смысле новое звучание и ждет дополнительных стимулов с учетом происходящих динамических изменений в представлениях об этом заболевании и в его фундаментальных и клинических проявлениях.

## Заключение

Задача статьи состояла в том, чтобы оценить, какие изменения происходят в последние десятилетия не только в частоте распространения рака тела матки, но и в представлениях о его природе, гетерогенности, молекулярно-биологическом подразделении опухолей, характеристиках опухолевого процесса и гормонально-метаболического статуса больных, соотношении факторов риска и антириска и некоторых подходах к первичной профилактике заболевания. Вполне очевидно, что эта проблема практически по всем перечисленным направлениям не стояла на месте. Преимущественно с начала XXI века формировался обновленный облик РЭ, не позволяющий более придерживаться дуалистического принципа в выделении типов этого заболевания и дающий основания надеяться на определенные успехи и в прикладном отношении, имея, в частности, в виду совершенствование превентивных и терапевтических мер с учетом очевидного существования различных подгрупп женщин, заболевающих раком тела матки.

Информация о конфликте интересов. Конфликта интересов ни у кого из авторов статьи не имеется

Информация о спонсорстве. Исследование было поддержано грантами РФФИ 15-04-00384 и 18-015-00026

Благодарности. Авторы выражают свою признательность за содействие в ходе проводившихся исследований д-ру Е.А.Туркевич, к.м.н. Д.А.Васильеву, к.б.н. Т.Е.Порошиной, к.м.н. Н.А.Микая, к.м.н. А.А.Сидорук, к.м.н. Е.А.Некрасовой

Долевое участие авторов в работе:

Л.М. Берштейн: создание дизайна статьи, написание ее драфта, утверждение окончательного варианта

И.В. Берлев: обсуждение дизайна статьи, участие в написании драфта, утверждение окончательного варианта

А.Н. Балтрукова: обсуждение дизайна статьи, сбор представленных в работе данных о больных и опухолевом процессе, утверждение окончательного варианта статьи

А.Г. Иевлева: обсуждение дизайна статьи, выполнение работы по выявлению мутаций POLEe, утверждение окончательного варианта статьи

А.О. Иванцов: обсуждение дизайна статьи, участие в работе по поиску мутаций POLEe в опухолевом материале, утверждение окончательного варианта статьи

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be con-

- cerned? *Future Oncology*. 2014 Dec. 10(16), 2561–2568. doi: 10.2217/fo.14.192.
2. Мерабишвили ВМ, Бахидзе ЕВ, Лалианци ЭИ и др. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных. *Вопросы онкологии*. 2014; 60(3): 288-297 (Merabishvili VM, Bakhidze EV, Laliantsy EI et al. Prevalence of gynecological cancer and survival of patients. *Vopr. Onkol.* 2014; 60(3):228-297).
  3. Evans T, Sany O, Pearmain P et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. *Br. J. Cancer*. 2011 Apr 26.104(9), 1505-1510. doi: 10.1038/bjc.2011.68.
  4. McAlpine JN, Temkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016 Sep 15;122(18):2787-2798. doi: 10.1002/cncr.30094.
  5. Берштейн ЛМ, Берлев ИВ, Васильев ДА и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами. *Вопросы онкологии*. 2015; 61(4): 575-579 (Berstein LM, Berlev IV, Vasiliev DA et al. Obesity and characteristic features of endometrial cancer; are there any changes in the duration of several decades. *Vopr. Onkol.* 2015; 61(4): 575-579).
  6. Балтрукова АН, Берлев ИВ, Берштейн ЛМ. Сравнительная оценка гормонально-метаболического статуса больных раком эндометрия за последние пять десятилетий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; LXV(1): 9-16 (Baltrukova AN, Berlev IV, Berstein LM. Comparative evaluation of hormonal-metabolic status of endometrial cancer patients over the past five decades. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases (Russ)* 2016; 65(1): 9-16).
  7. Балтрукова АН, Берштейн ЛМ, Берлев ИВ. Сдвиги в менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2016; 8(4): 75 — 80 (Baltrukova AN, Berstein LM, Berlev IV. Changes in menstrual and reproductive function in patients with endometrial cancer over the last 50 years. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov (Russ)*. 2016; 8(4): 75-80).
  8. Балтрукова АН, Берштейн ЛМ, Берлев ИВ, Туркевич ЕА. Динамика клиничко-морфологических особенностей рака эндометрия за последние полвека. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(3): 428–434 (Baltrukova AN, Berstein LM, Berlev IV, Turkevich EA. Changes in endometrial cancer clinical and morphological features during the past half century. *Vopr.Onkol. (Russ)*. 2017; 63(3): 428-434).
  9. Рак эндометрия. Под ред. И. В. Берлева, Л. М. Берштейна, А. Ф. Урманчеевой. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2017. — 260с. ISBN 978-5-906648-40-2 (Endometrial cancer /Eds. Berlev IV, Berstein LM, Ourmantcheeva AF/, Spb.: Eco-Vector Publ., 2017, 260 pp.).
  10. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Вышинская ЕА и др. Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте. *Практическая онкология*. 2017; 18(2): 185-196 (Maximov SYa, Hadgimba AV, Vyshynskaya EA et al. Cancer of female reproductive system in young age. *Practical Oncology*. 2017; 18(2): 185-196).
  11. Sturgeon SR, Sherman ME, Kurman RJ et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998 Mar; 7(3): 231-235. PMID: 9521439.
  12. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013 July; 31(20), 2607-2018. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
  13. Самсонова ЕА, Максимова НА, Урманчеева АФ, Пожарисский КМ. Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показателя клинического течения и исхода эндометриоидной аденокарциномы тела матки. *Вопросы онкологии*. 2004; 50(2): 196-201 (Samsonova EA, Maximova NA, Ourmantcheeva AF, Pozhariski KM. Expression of estrogen and progesterone receptors and oncoprotein HER2 as the marker of endometrioid cancer clinical outcomes. *Vopr. Onkol. (Russ)*. 2004; 50(2): 196-201).
  14. Zhang Y, Zhao D, Gong C et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2015 June 25; 13: 208. doi: 10.1186/s12957-015-0619-1.
  15. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1992 May; 45(2):142-146. PMID 1592280.
  16. Joehlin-Price AS, Perrino CM, Stephens J et al. Mismatch repair protein expression in 1049 endometrial carcinomas, associations with body mass index, and other clinicopathologic variables. *Gynecol. Oncol.* 2014 Apr; 133(1): 43-47. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.017.
  17. Berstein LM, Poroshina TE, Turkevich EA 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 Nov 1; 1(4): FSO68.
  18. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977 Oct; 59(4): 1055-1060. PMID 333120.
  19. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2015 Aug; 26(8): 1635-1648. doi: 10.1093/annonc/mdv142.
  20. Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer*. 1966 Apr; 19(4): 489-520. PMID 5933575.
  21. Liao C, Zhang D, Mungo C et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol. Oncol.* 2014; 135(1): 163-171.
  22. Бохман ЯВ. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца. 1972, 202с. (Bokhman JV. Uterine Body Cancer. Kishinev: Shtiintsa, 1972, 202pp.).
  23. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1983 Feb; 15(1): 10-17. PMID 6822361.
  24. Dallal CM, Lacey JV Jr, Pfeiffer RM et al. Estrogen Metabolism and Risk of Postmenopausal Endometrial and Ovarian Cancer: the B<sub>2</sub> FIT Cohort. *Horm. Cancer* 2016 Feb; 7(1): 49-64. doi: 10.1007/s12672-015-0237-y.
  25. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016; 25(7): 1081-1089.
  26. Scrivo R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. *Autoimmun. Revs.* 2011; 10, 369-374 (2011).
  27. Берштейн ЛМ. Роль воспалительных и противовоспалительных факторов при раке эндометрия и его

- типах: опухолевая и жировая ткань. Вопросы онкологии. 2016; 62(6): 732-739 (Berstein LM. The role of inflammatory and antinflammatory factors in endometrial cancer and its types: tumor and adipose tissue. *Vopr. Onkol. (Rus.)* 2016; 62(6): 732-739).
28. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. for the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May; 497(7447): 67-73. doi: 10.1038/nature12113.
  29. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014 Jun; 15(7): e268-e278. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
  30. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer «types» in the 21st century. *Gynecol. Oncol.* 2017 Feb; 144(2): 243-249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.
  31. Berthelsen H, Svane H. Cancer of the endometrium and hyperestrinism; two different modes of origin of endometrial cancer. *Dan. Med. Bull.* 1956 Dec; 3(8): 236-239. PMID 13384057.
  32. Gusberg SB. Hormone-dependence of endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1967 Aug; 30(2): 287-293. PMID 5212339.
  33. Dilman VM, Berstein LM, Bobrov YF, Bohman YV et al. Hypothalamopituitary hyperactivity and endometrial carcinoma. Qualitative and quantitative disturbances in hormone production. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1968 Nov; 102(6): 880-889. PMID: 5686906.
  34. Берштейн ЛМ. Экскреция классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки. Дисс. канд. мед. наук. Л., 1967, 250 сс. (Berstein LM. Excretion of classical estrogens and total phenolsteroids in endometrial cancer patients [PhD/Cand. Med. Sci. Dissertation]. Leningrad, 1967, 250 pp).
  35. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1997; 81:228-232. PMID 9474874.
  36. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod. Pathol.* 2000 Mar; 13, 295-308. DOI: 10.1038/modpathol.3880051.
  37. McCourt CK, Mutch DG, Gibb RK. Body mass index: relationship to clinical, pathologic and features of microsatellite instability in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007 Mar; 104(3): 535-539. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.09.019
  38. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer — a clinical and pathological evaluation. *Gynecol. Oncol.* 2012 Jan; 124: 15-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.030.
  39. Bellone S, Bignotti E, Lonardi S et al. Polymerase ε (POLE) ultra-mutation in uterine tumors correlates with T lymphocyte infiltration and increased resistance to platinum-based chemotherapy in vitro. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan; 144(1): 146-152. PMID: 27894751.
  40. Gargiulo P, Della Pepa C, Berardi S et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermuted Endometrial Cancers: New candidates for checkpoint blockade immunotherapy? *Cancer Treat. Rev.* 2016 Jul;48:61-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.008.
  41. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget.* 2017 Aug 8; 8(52): 90532-90544. doi: 10.18632/oncotarget.20042.
  42. Berstein LM. Renovated (nondual) approach to endometrial cancer typing: endocrine and inflammatory issues. *Future Oncol.* 2017 Jan; 13(2): 109-112. DOI:10.2217/fon-2016-0397
  43. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017 Mar; 123(5): 802-813 (2017). doi: 10.1002/cncr.30496.
  44. Van Gool IC, Ubachs JEH, Stelloo E. et al. Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing. *Histopathology.* 2018 Jan ;72(2):248-258. doi: 10.1111/his.13338.
  45. Hüsing A., Dossus L., Ferrari P. et al. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *Eur. J. Epidemiol.* 2016 Jan; 31(1): 51-60. doi: 10.1007/s10654-015-0030-9.
  46. Berstein LM. Modern approach to metabolic rehabilitation of cancer patients: biguanides (phenformin and metformin) and beyond. *Future Oncol.* 2010 Aug; 6(8): 1313-1323. doi: 10.2217/fon.10.87.
  47. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Саприна Т.В. и др. Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(5): 73-81 (Tchernyshova AL, Kolomiets LA, Saprina TV et al. Modern approaches to correction of metabolic syndrome in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Siberian Cancer Journal.* 2016; 15(5): 73-81). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-73-81.
  48. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M. et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J. Clin. Oncol.* 2017 Apr; 35(11): 1189-1193. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5822.

Поступила в редакцию 29.12.2017 г.

*L.M. Berstein<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1,2</sup>, A.N. Baltrukova<sup>1,2</sup>,  
A.G. Iyevleva<sup>1</sup>, A.O. Ivantsov<sup>1</sup>*

### **Remodeling of the views on endometrial cancer: signs and reality**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Westn State Medical University St.Petersburg

**Aim:** Evaluation of changes that have occurred in the ideas in endometrial cancer over the past 10-20 years and their potential applications.

**Materials and methods:** Analysis of modern publications including databases of PubMed and Russian scientific electronic library (<http://elibrary.ru>) with the use of the information received as a result of own studies.

**Conclusions:** A shifts in the incidence of endometrial cancer, a reform of the views on molecular-biological typing of this tumor, changes in the ratio of its morphological variants as well as in the risk and anti-risk factors were discussed. According to our own data in a group of 144 endometrial carcinomas (endometrioid and non-endometrioid) the frequency of POLE mutations was equal to 2.8% that might change after increasing of the number of patients. Rapidly accumulating information in this field can be useful for improving approaches to preventing and treatment of endometrial carcinoma.

**Key words:** endometrial cancer, changing of the views, new molecular-biologic types, DNA polymerase epsilon (POLE) mutations

**Продолжается подписка  
на научно-практический рецензируемый журнал  
«Вопросы онкологии»**

Журнал был основан в 1955 году. Учредителем издания является  
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.  
В редколлегию и в редакционный совет входят известные ученые и врачи-онкологи  
Российской Федерации и ближнего зарубежья.  
Главный редактор — д.м.н., профессор Сергей Васильевич Канаев

**Журнал входит в международную систему цитирования PubMed и в рекомендованный  
ВАК РФ перечень научных журналов и изданий для опубликования основных научных  
результатов диссертаций.  
Выходит 6 раз в год.**

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.  
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» –  
**70152** (полугодовая подписка для физических лиц),  
**70277** (полугодовая подписка для юр. лиц) и  
**47487** (годовая подписка для всех)

	<p>Абонемент на журнал <b>70152</b> (индекс издания)</p> <p style="text-align: center;"><b>“Вопросы онкологии”</b> (наименование издания)</p> <p style="text-align: center;">на 2018 год по месяцам:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td></tr> </table> <p>Куда _____ (почтовый индекс) (адрес)</p> <p>Кому _____ (фамилия, инициалы)</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		×		×		×		×		×		×								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																						
	×		×		×		×		×		×																						
	<p style="text-align: right;">Доставочная карточка</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>ПВ</td><td>место</td><td>литер</td></tr> </table> <p>на журнал <b>70152</b> (индекс издания)</p> <p style="text-align: center;"><b>“Вопросы онкологии”</b> (наименование издания)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Стои- мость</td> <td>подписки доставки</td> <td>___руб. ___коп. ___руб. ___коп.</td> <td>Количество комплектов:</td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">на 2018 год по месяцам:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td></tr> </table> <p>Куда _____ (почтовый индекс) (адрес)</p> <p>Кому _____ (фамилия, инициалы)</p>	ПВ	место	литер	Стои- мость	подписки доставки	___руб. ___коп. ___руб. ___коп.	Количество комплектов:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		×		×		×		×		×		×
ПВ	место	литер																															
Стои- мость	подписки доставки	___руб. ___коп. ___руб. ___коп.	Количество комплектов:																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																						
	×		×		×		×		×		×																						





