

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

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

Л.М. Берштейн

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

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

Заболеваемость

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

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

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

Факторы риска, вопросы патогенеза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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