

Эндометриальный рак: современные представления о скрининге

Анна Эдуардовна Протасова^{1,2,3,4}, Мария Сергеевна Собивчак^{1,5},
Нурана Назим кызы Байрамова^{1,4}, Руслан Иванович Глушаков^{6*},
Наталья Игоревна Тапильская⁷

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия;

²Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия;

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «АВА-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург, Россия;

⁵Дорожная клиническая больница ОАО «Российские железные дороги»,
г. Санкт-Петербург, Россия;

⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия;

⁷Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

В настоящее время рак эндометрия остаётся актуальной проблемой для здравоохранения во всём мире. С каждым годом прослеживается неуклонный рост показателей заболеваемости, что связывают с увеличением распространённости факторов риска заболевания, из которых превалирует «нестероидная триада»: ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром. Среди других значимых факторов риска развития рака эндометрия выделяют длительный приём тамоксифена и наличие синдрома Линча, что предоставляет возможность проводить селективный скрининг заболевания в данных группах пациентов. Рак эндометрия — симптомное заболевание, основным клиническим проявлением которого бывает появление кровянистых выделений из половых путей на фоне постменопаузы. В данном случае при своевременно проведённых диагностических мероприятиях заболевание более чем в 80% случаев диагностируют на ранних стадиях опухолевого процесса, при которых результаты лечения бывают удовлетворительными. Однако, несмотря на многолетние научные исследования, остаются вопросы по поводу актуальности и целесообразности популяционного и селективного скрининга рака тела матки, конечная цель которого — снижение смертности от данного заболевания в популяции. В качестве основных методов скрининга рассматривают биопсию эндометрия и ультразвуковое исследование органов малого таза, однако эффективность данных методов в качестве популяционного скрининга ограничена. Необоснованные обследования приводят к гипердиагностике заболевания, инвазивные вмешательства повышают риск развития прогнозируемых осложнений. Данный обзор литературы содержит современные сведения по факторам, увеличивающим и снижающим риск развития рака эндометрия, и результаты научных исследований, посвящённых скринингу рака эндометрия. Эта информация позволит врачу выбрать рациональную тактику ведения каждой конкретной пациентки с различными факторами риска развития эндометриального рака и избежать необоснованных инвазивных вмешательств. **Ключевые слова:** рак эндометрия, рак тела матки, скрининг, синдром Линча, ультразвуковое исследование органов малого таза, биопсия эндометрия.

Для цитирования: Протасова А.Э., Собивчак М.С., Байрамова Н.Н. и др. Эндометриальный рак: современные представления о скрининге. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 662–672. DOI: 10.17816/KMJ2019-662.

Endometrial cancer: modern concepts of screeningA.E. Protasova^{1,2,3,4}, M.S. Sobivchak^{1,5}, N.N. Bayramova^{1,4}, R.I. Glushakov⁶, N.I. Tapil'skaya⁷¹Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;⁴LLC "AVA-PETER", Saint-Petersburg, Russia;⁵Road Clinical Hospital JSC "Russian Railways", Saint-Petersburg, Russia;⁶Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia;⁷The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia**Abstract**

Currently endometrial cancer remains a pressing issue for public health worldwide. Every year there is a steady increase in morbidity rates, which is associated with an increase in the prevalence of risk factors for the disease among which "non-steroid triad" is prevalent: obesity, diabetes, metabolic syndrome. Other significant risk factors for endometrial cancer include the long-term use of tamoxifen and the presence of Lynch syndrome, which makes it possible to carry out selective screening of the disease in these groups of patients. Endometrial cancer is a symptomatic disease, the main clinical manifestation of which is the bleeding from the genital tract on the background of postmenopause. In this case, with timely diagnostic measures, the disease is diagnosed in more than 80% of cases in the early stages of the tumor process, in which the results of treatment are satisfactory. However, despite years of research, questions remain about the relevance and feasibility of population and selective screening for uterine cancer, the ultimate goal of which is to reduce mortality from this disease in a population. Endometrial biopsy and ultrasound of the pelvic organs are considered as the main screening methods, however, the effectiveness of these methods as a population screening is limited. Unreasonable tests lead to overdiagnosis of the disease, invasive interventions increase the risk of the development of predictable complications. This review of the literature contains current information on factors that increase and decrease the risk of endometrial cancer and the results of scientific research on endometrial cancer screening. This information will allow the doctor to choose a rational tactic for managing each particular patient with various risk factors for endometrial cancer and to avoid unnecessary invasive interventions.

Keywords: endometrial cancer, uterine cancer, screening, Lynch syndrome, pelvic ultrasonography, endometrial biopsy.

For citation: Protasova A.E., Sobivchak M.S., Bayramova N.N. et al. Endometrial cancer: modern concepts of screening. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (4): 662–672. DOI: 10.17816/KMJ2019-662.

Эпидемиология. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. в мире зарегистрировано 382 069 новых случаев рака тела матки (РТМ), а смертность от данного заболевания составила более 76 000 случаев [1]. В США в 2018 г. диагностировано 110 070 случаев гинекологического рака, что составляет 13% всех выявленных онкологических заболеваний. С учётом численности женского населения рак шейки матки диагностируют у 1 из 162 женщин, рак яичников — у 1 из 78 женщин, а РТМ — у каждой 35-й женщины. В 2018 г. в США диагностировано 63 230 новых случаев РТМ, а в 11 350 случаях данное заболевание стало причиной смерти [2]. Стандартизированный показатель заболеваемости РТМ — 26,0 на 100 тыс. населения, а кумулятивный риск заболеть в течение жизни — 2,9% [3]. В России в 2017 г. стандартизованный показатель заболеваемости РТМ составил 18,7 на 100 тыс. населения, а количество первично выявленных случаев РТМ превысило 25 000 [4].

За последние 10 лет повсеместно регистрируют неуклонный рост показателей заболеваемости РТМ (табл. 1): в России прирост заболеваемости РТМ с 2007 г. 41% [1]. В США в течение последней декады ежегодный прирост заболеваемости 1,3%, а прирост смертности от РТМ — 1,6% в год [3]. Более 90% всех случаев РТМ приходится на женщин старше 50 лет, при этом медиана возраста и средний возраст заболевших РТМ как в России, так и в большинстве стран Евроатлантического блока составляет 63 года и 60–62 года соответственно [5].

РТМ — симптомное заболевание, при этом основной и первый признак рака эндометрия (РЭ) — кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы. При своевременном обращении к врачу и верификации диагноза РТМ более чем в 80% случаев заболевание диагностируют на ранних (I–II) стадиях опухолевого процесса. С этим связаны благоприятный прогноз и низкие показатели одногодичной летальности больных: в 2018 г. данный показатель

Таблица 1. Динамика показателей распространённости, одногодичной летальности и удельного веса больных раком тела матки (РТМ), состоящих на учёте более 5 лет, в России в 2007–2017 гг.

Показатель	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Распространённость											
Распространённость, на 100 тыс. населения	123,9	128,6	133,7	138,7	143,2	148,4	153,6	160,3	166,0	170,8	175,5
Удельный вес больных, состоящих на учёте 5 лет и более, по отношению ко всем пациенткам, состоящим на учёте, %	60,0	59,8	60,0	60,3	61,3	60,0	60,3	60,7	61,0	61,9	62,1
Индекс накопления больных РТМ, %	10,1	10,2	10,2	10,5	10,5	10,7	10,7	10,7	10,8	10,9	10,9
Удельный вес больных с впервые выявленным заболеванием по стадиям											
I–II стадия, %	77,4	78,1	77,7	78,6	79,2	81,0	80,6	81,1	82,2	82,4	84,1
III стадия, %	12,8	12,2	12,4	12,2	11,9	10,8	10,9	10,7	10,4	9,8	9,2
IV стадия, %	6,3	6,4	6,4	6,4	5,5	5,5	5,7	5,6	5,4	5,8	5,3
Не установлена, %	3,5	3,3	3,5	2,8	3,4	2,7	2,8	2,6	2,0	2,0	1,4
Летальность больных РТМ в течение года											
Летальность больных в течение года с момента установления диагноза (от числа больных, взятых на учёт в предыдущем году), %	11,8	11,3	11,0	11,0	10,4	9,7	9,4	9,8	9,2	8,6	8,2

Примечание: адаптировано из Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2018 [4].

составил 8,9% в России, 6,5% — в США, 5–10% — в различных странах Европы [3].

В структуре злокачественных опухолей тела матки более 80% занимает эндометриальный рак. Редкие морфологические формы РЭ не превышают 15–20% и представлены в основном муцинозным, серозными и светлоклеточным фенотипами [6]. Молекулярно-генетические различия типов РЭ представлены в табл. 2.

В данной статье рассмотрены вопросы скрининга только эндометриального рака.

Факторы риска. К основным эпидемиологически значимым популяционным факторам риска развития РЭ (табл. 3) относятся ожирение, сахарный диабет 2-го типа, диета с высоким содержанием жиров, возраст старше 55 лет, а также факторы, связанные с репродуктивным здоровьем женщины: отсутствие родов, синдром поликистозных яичников, раннее менархе и поздняя менопауза [3, 8, 9]. Метаанализ 24 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что количество родов, возраст менархе и наступления менопаузы, курение, приём комбинированных пероральных контра-

цептивов одинаково ассоциированы как с I, так и со II типом РТМ [10].

Значительно повышен риск РЭ у больных раком молочной железы, получающих адъювантную терапию тамоксифеном [15, 16], пациенток с синдромом Линча [12, 20], а также у когорты женщин, получающих менопаузальную гормональную терапию в рамках лечения климактерического синдрома [21, 22].

В отношении тамоксифена в настоящее время известно, что рецепторы к эстрогену в зависимости от кофактора подразделяются на α - и β -изоформы: α -изоформа экспрессируется преимущественно в тканях молочной железы, а β -изоформа — в эндометрии и костной ткани. При активации разных изоформ рецепторов одним и тем же лигандом возникают различные эффекты [15].

Тамоксифен, относящийся к классу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, является преимущественно антагонистом α -изоформы и агонистом β -изоформы. Терапия тамоксифеном — один из факторов риска развития РЭ, так как стимуляция тамоксифеном

Таблица 2. Основные молекулярно-генетические различия типов рака эндометрия, выделяемых Атласом ракового генома

Показатель	Наличие дефектов в экзонуклеазном домене генов POLE/POLD1	Наличие микросателлитной нестабильности	Вариация числа копий генов	
			Низкая	Высокая
Число копий хромосомных сегментов	Низкое		Высокое	
Гистологический тип	Эндометриоидный (grade 1–2)		Серозный, муцинозный светлоклеточный, эндометриоидный (grade 3)	
Ассоциация с генетическими мутациями	POLE, PTEN, PI3K/AKT/mTOR, ARID1A	PTEN, KRAS, PI3K/AKT, ARID1A	PTEN, CTNNB1, PI3K/AKT, FGFR	TP53, FGFR, ERBB2/Her2
Прогноз	Благоприятный	Промежуточный		Неблагоприятный
Распространённость	80–85%		15–20%	

Примечание: адаптировано из McDonald M.E., Bender D.P., 2019 [7]; AKT — сигнатура гена протеинкиназы B; CTNNB1 — сигнатура гена β-катенина; ERBB2/Her2 — сигнатура гена эпидермального фактора роста; FGFR — сигнатура гена рецептора фактора роста фибробластов; KRAS — сигнатура гена протоонкогена (представитель семейства белков Ras, кодирующих малые G-белки); MSI — микросателлитная нестабильность; mTOR — сигнатура гена mTOR (mammalian target of rapamycin), являющегося мишенью иммунодепрессанта рапамицина; PI3K — сигнатура гена фосфатидилинозитол-3-киназы; POLE — сигнатура гена ДНК-полимеразы ε; POLD1 — сигнатура гена ДНК-полимеразы δ; PTEN — сигнатура гена фосфатазы с двойной субстратной специфичностью; TP53 — сигнатура регулирующего клеточный цикл гена белка p53.

β-изоформы активирует пролиферацию эндометрия. По этой причине женщины, принимающие тамоксифен в качестве адъювантной гормонотерапии по поводу рака молочной железы, имеют повышенный риск РЭ [16].

Анализ [Breast Cancer Prevention Trial (P-1)], проведённый Американской коллегией акушеров-гинекологов (ACOG — от англ. American College of Obstetricians and Gynecologists), продемонстрировал, что на фоне адъювантной терапии рака молочной железы тамоксифеном повышен коэффициент относительного риска развития РЭ до 2,30 в основном у женщин в постменопаузе [23]. Результаты первого международного исследования по лечению рака молочной железы (IBIS-I), включившего 7145 клинических наблюдений, также продемонстрировали повышение частоты случаев РЭ у женщин на фоне приёма тамоксифена на 64% [24].

Приблизительно в 5% случаев РТМ ассоциирован с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча (наследственным неполипозным колоректальным раком). Примерно у 2% женщин старше 50 лет и 10% женщин моложе 50 лет эндометриальный рак диагностируют в сочетании с синдромом Линча [20]. В целом заболеваемость РЭ у женщин с синдромом Линча увеличивается до 60% в возрастных группах младше 70 лет [12].

Высокая частота эндометриального рака у таких пациенток связана с мутацией генов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), приводящей к микросателлитной нестабильности. Однако степень риска развития РЭ различна у пациенток с мутациями разных генов. Так, для носителей мутации гена MLH1 риск развития РЭ от 25 до 27%, у носительниц мутаций гена MSH2 риск возрастает до 35–40% в возрасте до 50 лет, а в группе носительниц мутаций MSH6 составляет 26–71% у женщин старше 70 лет [7, 20].

Прогноз и выживаемость больных РЭ одинаковы в группе ненаследуемого рака и РЭ, ассоциированного с синдромом Линча [25]. Программы раннего выявления РЭ и колоректального рака (табл. 4) не имеют единого времени начала, режима и дискутируются различными авторами. Обсуждают применение одной или нескольких стратегий раннего выявления РЭ у пациенток с синдромом Линча:

- скрининг РЭ, начиная с 35 лет;
- регулярная биопсия эндометрия;
- применение внутриматочной левоноргестрел-содержащей рилизинг-системы;
- выполнение профилактической пангистерэктомии после 40 лет [20].

Монотерапия эстрогенами без протекции эндометрия препаратами прогестеронового

Таблица 3. Факторы, влияющие на риск развития рака эндометрия (РЭ)

Факторы риска	Относительный риск	Источник
Факторы, увеличивающие риск развития РЭ		
Атипическая гиперплазия эндометрия	14–45	[11]
Наличие мутаций в генах MLH1, MSH2	14–21	[12]
Потеря экспрессии PTEN	НС	[13]
Длительный приём эстроген-содержащих препаратов без протекции эндометрия прогестгенами	10–20	[14]
Длительный приём тамоксифена	3–7	[15, 16]
Возраст старше 50 лет	3–6	[8]
Наличие синдрома поликистозных яичников	>5	[17]
Наличие эстроген-синтезирующих опухолей	>5	[3, 8, 14]
Ожирение	2–5	[7]
Отсутствие беременности	3	[1, 3, 8, 10]
Позднее наступление менопаузы	2–3	[10, 18]
Бесплодие в анамнезе	2–3	[6, 8, 9]
Сахарный диабет, артериальная гипертензия и/или заболевания жёлчного пузыря в анамнезе	1,3–3	[7, 8, 10]
Нарушение менструального цикла в анамнезе	1,5	[8]
Гиперплазия эндометрия без атипии	1,01–1,03	[11]
Факторы, снижающие риск развития РЭ		
Длительный приём комбинированных пероральных контрацептивов	0,3–0,5	[17]
Длительный приём ацетилсалициловой кислоты	0,6–0,7	[3, 10, 19]
Грудное вскармливание в анамнезе	0,7	[8, 10]
Приём метформина	0,8–1,0	[7, 19]
Применение внутриматочной левоноргестрел-содержащей рилизинг-системы	НС	[1, 5, 19]

Примечание: НС — не стратифицирован.

ряда — фактор риска развития РЭ у женщин с интактной маткой, при этом отмечают прямую время- и дозозависимую корреляцию [14]. С другой стороны, женщины, получающие комбинированную менопаузальную гормональную терапию, содержащую эстрогенный и гестогенный компоненты, демонстрируют сходный популяционному риск развития РЭ [1, 18, 22]. По результатам ряда исследований, такие женщины демонстрируют риск развития РЭ меньше популяционного, так как прогестагены оказывают протективный эффект на эндометрий [21].

Ожирение и/или метаболический синдром — также фактор риска развития РЭ, так как повышенный синтез адипокинов, включая лептин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины-1, -6 и -8, хемокин МСР-1, включают механизмы экспрессии генов пролиферации в органах-мишенях, в том числе в эндометрии

[7]. Метаанализ 6 исследований общей ёмкостью 3132 случая РТМ продемонстрировал, что наличие метаболического синдрома увеличивает риск развития РЭ практически в 2 раза (относительный риск 1,89; 95% доверительный интервал 1,34–2,67, $p \leq 0,001$), при этом риск возрастает пропорционально индексу массы тела (ИМТ): избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск в 1,32 (95% доверительный интервал 1,16–1,50) и 2,54 (95% доверительный интервал 2,11–3,06) раза соответственно [5].

Несмотря на то обстоятельство, что факторы риска развития РЭ хорошо известны и достаточно изучены, остаётся много вопросов целесообразности скрининга эндометриального рака, который зачастую приводит к гипердиагностике и необоснованному лечению.

Эффективен ли скрининг РЭ? Тест по Папаниколау (Pap-test), успешно используемый для скрининга рака шейки матки, оказался

Таблица 4. Программы раннего выявления и/или профилактики колоректального рака и рака эндометрия у женщин с синдромом Линча

Авторы	Год публикации	Страна	Программа раннего выявления или профилактики колоректального рака	Программа раннего выявления или профилактики рака эндометрия
Ladabaum et al. [26]	2011	США	Колоноскопия каждый год или субтотальная колэктомия	Трансвагинальное УЗИ и биопсия эндометрия ежегодно или профилактическая пангистерэктомия после 40 лет
Wang et al. [27]	2012	США		
Barzi et al. [28]	2015	США	Колоноскопия ежегодно	Профилактическая пангистерэктомия после 40 лет
Leenen et al. [29]	2016	Нидерланды	Колоноскопия каждые 2 года	Трансвагинальное УЗИ и биопсия эндометрия ежегодно или профилактическая пангистерэктомия после 40 лет
Severin et al. [30]	2015	Германия	Колоноскопия ежегодно + ацетилсалициловая кислота	Не предусмотрена
CADTH* [31]	2016	Канада	Колоноскопия каждые 2 года	Профилактическая пангистерэктомия после 45 лет

Примечание: *CADTH — Canadian agency for drugs and technologies in health; УЗИ — ультразвуковое исследование.

слишком нечувствительным в качестве метода скрининга РЭ [32].

В 2001 г. Американское общество онкологов продемонстрировало, что нет достаточных доказательств снижения смертности больных РЭ при проведении скрининга женщин, не имеющих факторов риска развития РЭ, и даже у женщин со значимыми факторами риска [33]. Однако селективный скрининг РЭ (в группах имеющих факторы риска женщин) может быть эффективен. Именно поэтому группы среднего и повышенного риска развития РЭ необходимо идентифицировать с целью информирования о начальных проявлениях РЭ и необходимости консультирования врачом при первых же симптомах [34].

В конце 1970-х годов было предложено измерять толщину эндометрия при помощи трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) и производить забор материала из полости матки с последующим цитологическим исследованием в качестве возможного алгоритма исследования состояния эндометрия [35].

Использование одних и тех же ультразвуковых критериев (показатель толщины эндометрия) для определения патологических изменений эндометрия у женщин, не имеющих клинических проявлений, и женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) до сих пор приводит к большому количеству ложноположительных результатов и, как следствие, к необоснованному кюретажу полости матки для гистологической оценки эндометрия [1].

УЗИ у женщин в постменопаузе, не имеющих симптомов. Анализ данных УЗИ эндометрия, проведенного 1926 бессимптомным женщинам в постменопаузе, показал, что в 93 случаях толщина эндометрия превысила 6 мм. Среди данной группы (93 человека) у 42 женщин выполнили биопсию эндометрия, но только у 1 обнаружили аденокарциному. Из 1833 женщин с толщиной эндометрия 6 мм и менее у 1750 женщин была выполнена биопсия эндометрия, у 5 выявлена патология эндометрия (у 1 — аденокарцинома, у 4 — атипическая гиперплазия эндометрия). Среди этой популяции бессимптомных женщин в постменопаузе оценочная чувствительность УЗИ органов малого таза с пороговым значением толщины эндометрия 6 мм составляла всего 17%, при пороговом значении 33% — 5 мм [36].

У бессимптомных женщины с факторами риска развития РЭ и толщиной эндометрия более 11 мм, согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESTRO, тактику ведения и дальнейшее дополнительное обследование (биопсия эндометрия) следует рассматривать индивидуально, с тщательной оценкой потенциальной пользы и риска от дополнительных инвазивных вмешательств [5].

УЗИ можно использовать для оценки патологии эндометрия, однако данный метод не оправдал себя как метод скрининга с целью снижения смертности от РЭ у бессимптомных женщин. В когортных исследованиях установлено, что проведение ультразвукового скрининга приводит к неоправданной дополнительной

биопсии эндометрия из-за ложноположительных результатов исследования и, как следствие, к осложнениям и стрессу от проведения манипуляции [36, 37].

УЗИ состояния эндометрия у женщин в постменопаузе с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. С учётом результатов, полученных у бессимптомной группы, возникает вопрос о целесообразности УЗИ как диагностического инструмента для оценки эндометрия у женщин с АМК. Чтобы установить взаимосвязь толщины эндометрия, измеренной при помощи УЗИ, с признаками РЭ, группа исследователей провела кюретаж полости матки с гистологическим подтверждением диагноза у женщин с постменопаузальным АМК. Из 339 участниц у 39 (11,5%) был диагностирован РЭ (у 4 больных толщина эндометрия была 5–7 мм, 35 имели толщину эндометрия >8 мм). Никаких онкологических заболеваний не было обнаружено у женщин с толщиной эндометрия менее 4 мм. При использовании критерия толщины эндометрия 4 мм УЗИ имеет 100% чувствительность и 60% специфичность [38].

Исследование A.S. Wong, проведённое в 2016 г., подтверждает вышеописанные результаты: у 4383 женщин в постменопаузе с АМК более чем в 99% случаев не было обнаружено злокачественной патологии эндометрия при толщине эндометрия ≤ 5 мм [39].

По рекомендациям ACOG (2018) женщинам в постменопаузе с эпизодом кровянистых выделений из половых путей с толщиной эндометрия, по результатам УЗИ не превышающей 4 мм, не показано проведение гистологического исследования эндометрия. В случаях повторных эпизодов кровянистых выделений показано проведение биопсии эндометрия, а неадекватно взятый при биопсии материал считают показанием для гистероскопии с кюретажем полости матки. Данные рекомендации позволят выявить менее распространённый серозный тип РЭ, который диагностируют при толщине эндометрия менее 3 мм [40].

Биопсия эндометрия у женщин с АМК. К настоящему времени не проведено исследований, оценивающих биопсию эндометрия в качестве популяционного скрининга для снижения смертности больных РЭ. В 2018 г. Международная федерация акушеров-гинекологов определила строгие показания для проведения биопсии эндометрия у женщин с АМК. Отбор пациенток для морфологического анализа эндометрия основывался на комбинации факторов риска и наследственной предрасположенности. Показания к морфологическому исследованию

эндометрия: возраст старше 45 лет, ожирение, синдром Линча, хламидиоз в анамнезе [40].

Несмотря на то обстоятельство, что биопсия эндометрия во многом заменила диагностическое выскабливание, проблемы доступа к полости матки и адекватности забора материала во многом ограничивают диагностическую ценность метода. В случаях возникновения рецидивов АМК или при неадекватных биоптатах показано проведение гистероскопии с биопсией.

Гистероскопия. Гистероскопию используют непосредственно для визуализации полости матки. Однако в проведённых исследованиях установлено, что гистероскопия не так эффективна для выявления РЭ, как биопсия эндометрия. Этот метод не зарекомендовал себя как инструмент скрининга без проведения гистологического исследования эндометрия [2]. Систематический обзор исследований показал, что для диагностики РЭ гистероскопия с биопсией эндометрия имела чувствительность 99,2% и специфичность 86,4% [41].

Селективный скрининг РЭ. В 81% случаев РЭ ассоциирован с ожирением — при ИМТ >30 кг/м² [3, 7]. По данным одного из исследований риск развития РЭ повышается с увеличением ИМТ: у женщин с ожирением 1-й степени (ИМТ 30–35 кг/м²) риск развития РЭ повышается в 2,6 раза, при ИМТ >35 кг/м² риск возрастает до 4,7 раза в сравнении с популяционным [42]. Риск смерти больных РЭ также увеличивается прямо пропорционально с ростом ИМТ, но в данном случае нельзя исключать ассоциированную с ожирением коморбидность [9]. Однако в современной литературе не представлены данные о том, что скрининг РЭ у женщин с ожирением снижает смертность, данную группу женщин нужно обследовать только при наличии клинических симптомов.

Поскольку риск развития РЭ настолько высок среди женщин с синдромом Линча, международные рекомендации предлагают ежегодное гинекологическое наблюдение в различных группах:

- 1) с установленным диагнозом синдрома Линча;
- 2) с возможным носительством данных генетических мутаций (при наличии синдрома Линча в наследственном анамнезе);
- 3) с отсутствием результатов генетического тестирования в семьях с подозрением на аутосомно-доминантную предрасположенность к раку толстой кишки.

Гинекологический скрининг должен проводиться с 35-летнего возраста и включать ежегодную биопсию эндометрия для выявления

Таблица 5. Рекомендации ESMO-ESGO-ESTRO* по скринингу рака эндометрия (РЭ) [5]

Положение	Уровень доказательности
Нет доказательств эффективности скрининга РЭ в общей популяции	II
Монотерапию эстрогенами не следует использовать у женщин с интактной маткой	II
Рутинный скрининг РЭ при отсутствии специфических симптомов не рекомендован в группах пациенток, имеющих факторы риска (ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, бесплодие, позднее время наступление менопаузы)	III
Рутинный скрининг РЭ при отсутствии специфических симптомов не рекомендован в группах пациенток, принимающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии рака молочной железы	III
Скрининг РЭ может быть рекомендован женщинам после органосохраняющего лечения по поводу рака яичников	IV

Примечание: *ESMO (от англ. European Society for Medical Oncology) — Европейское общество медицинской онкологии; ESGO (от англ. European Society of Gynaecological Oncology) — Европейское общество гинекологической онкологии; ESTRO (от англ. European Society for Radiotherapy and Oncology) — Европейское общество радиотерапевтов и онкологов.

заболевания на ранних стадиях [26, 29]. Нет данных об эффективности и необходимости скрининга РЭ у женщин, страдающих ненаследственными формами колоректального рака [12, 43].

В связи с повышенным риском развития РЭ у больных раком молочной железы, принимающих тамоксифен, существует большой интерес к раннему выявлению патологии эндометрия у данной группы больных. В том числе методом скрининга для таких пациенток рассматривали УЗИ эндометрия. У пациенток, длительно принимающих тамоксифен, толщина эндометрия по данным УЗИ может увеличиваться в среднем на 0,75 мм в год, достигая после 5 лет приёма препарата 12 мм (от 6 до 21 мм). После прекращения приёма тамоксифена толщина эндометрия уменьшается в среднем на 1,27 мм в год [44].

W.F. Cheng и соавт. доказали, что среди пациенток в перименопаузе, получавших или не получавших гормонотерапию тамоксифеном, не было различий в толщине эндометрия (по данным УЗИ), объеме матки или морфологически подтвержденной патологии эндометрия, тогда как у женщин в постменопаузе на фоне тамоксифена таких изменений было значительно больше — 23,5% против 66,7% [45].

В проспективном исследовании с включением 304 женщин, принимавших тамоксифен в течение 6 лет, проводили ежегодное УЗИ эндометрия. Специфические результаты УЗИ и/или АМК были показанием для биопсии эндометрия. Следует отметить, что все выявленные случаи РЭ сопровождалась АМК. Чувствительность УЗИ в когорте составила 63,3%, а специфичность — 60,4%. Положитель-

ная прогностическая ценность УЗИ для выявления РЭ не превысила 1% [46].

В других работах были отмечены аналогичные результаты и также выявлена низкая корреляция между ультразвуковыми измерениями толщины эндометрия и патологией эндометрия у бессимптомных женщин на фоне терапии тамоксифеном из-за индуцированной тамоксифеном субэпителиальной стромальной гипертрофии [47].

Таким образом, регулярное УЗИ у бессимптомных больных раком молочной железы на фоне приёма тамоксифена неэффективно из-за его низких специфичности и прогностической ценности [23, 24].

Нет доказательств того, что скрининг РЭ у женщин до назначения или во время менопаузальной гормональной терапии уменьшил бы смертность от РЭ. R.D. Langer и соавт. продемонстрировали 99% отрицательную прогностическую ценность трансвагинального УЗИ при пороговой толщине эндометрия 5 мм для обнаружения РЭ у бессимптомных женщин в постменопаузе, использующих комбинированную менопаузальную гормональную терапию. Женщин на фоне такой терапии нужно обследовать только при аномальных кровянистых выделениях из половых путей. При этом наличие кровянистых выделений не должно стать поводом для отмены менопаузальной гормональной терапии, так как развитие РЭ у женщин на фоне данного лечения существенно ниже, чем у пациенток, не получающих данные препараты — 1,3 и 7,2% соответственно [48].

Таким образом, женщин, имеющих повышенный индивидуальный риск развития РЭ, следует информировать о необходимости

своевременного обращения к врачу при любых аномальных гинекологических симптомах, после чего им показано дополнительное обследование [3, 43].

Рекомендации по скринингу РЭ представлены в табл. 5.

Гипердиагностика РЭ приводит к необоснованному риску и предсказуемым осложнениям. Аномальные изменения в эндометрии, выявленные при УЗИ, подразумевают дальнейший диагностический поиск, включающий биопсию эндометрия или кюретаж полости матки. Выполнение данных инвазивных процедур может привести к соответствующим осложнениям: АМК, развитию инфекции и внутриматочных синехий, перфорации матки, также есть риск, связанный с анестезиологическим пособием [3, 49]. Отдельно нужно отметить возникновение психологического дискомфорта и периоперационного стресса при проведении данных манипуляций [50].

На основании обширной доказательной базы на сегодняшний день скрининг РЭ даже в группах пациенток, имеющих популяционные факторы риска (ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, бесплодие, позднее время наступления менопаузы) и/или принимающих тамоксифен, при отсутствии соответствующих симптомов признан неэффективным. Определены строгие показания для проведения диагностики заболеваний эндометрия, что позволит снизить частоту неоправданных внутриматочных вмешательств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim M., Suh D.H., Lee K.H. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30 (2): e18. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e18.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). *Uterine Neoplasms*. Version 1.2019. <https://docplayer.net/24768673-Uterine-neoplasms-nccn-clinical-practice-guidelines-in-oncology-nccn-guidelines-version-nccn-org-continue.html> (access date: 15.04.2019). DOI: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#detection.
- Staples J.N., Duska L.R. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019; 46 (1): 19–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.002.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018; 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g. (zabolevaemost' i smertnost')*. (Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITs radiologii” Minzrdava Rossii. 2018; 236 p. (In Russ.)] DOI: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.
- Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации RUSSCO. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и саркомы матки. *Злокачеств. опухоли*. 2018; 8: 190–203. [Nechushkina V.M., Dengina N.V. Kolomiets L.A. et al. Practical recommendations RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi*. 2018; 8: 190–203. (In Russ.)]
- McDonald M.E., Bender D.P. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019; 46 (1): 89–105. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.006.
- American Cancer Society. *Endometrial cancer*. Available online. DOI: <https://www.cancer.org/cancer/endo-metrial-cancer.html>.
- Braun M.M., Overbeek-Wager E.A., Grumbo R.J. Diagnosis and management of endometrial cancer. *Am. Family Phys.* 2016, 93 (6), 468–474. PMID: 26977831.
- Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (20): 2607–2618. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
- Alcázar J.L., Bonilla L., Marucco J. et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Ultrasound.* 2018; 46 (9): 565–570. DOI: 10.1002/jcu.22631.
- Di Marco M., DAndrea E., Panic N. et al. Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the “real world”? A systematic review of economic evaluations. *Genet. Med.* 2018; 20 (10): 1131–1144. DOI: 10.1038/gim.2017.244.
- Raffone A., Travaglino A., Saccone G. et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2019; 98 (3): 275–286. DOI: 10.1111/aogs.13513.
- Sjögren L.L., Morch L.S., Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016; 91: 25–35. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
- Фадеева Е.П., Лисянская А.С., Манихас Г.М. и др. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии. *Обзоры по клин. фармакол. и лекарствен. therap.* 2016; 14 (2): 47–57. [Fadeeva E.P., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M. et al. Aromatase inhibitors of the third generation in endocrine therapy of breast cancer and endometrial cancer: the successes and failures of the combination therapy. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2016; 14 (2): 47–57. (In Russ.)] DOI: 10.17816/RCF14247-57.
- Hrstka R., Podhorec J., Nenutil R. et al. Tamoxifen-dependent induction of AGR2 is associated with

increased aggressiveness of endometrial cancer cells. *Cancer Invest.* 2017; 35 (5): 313–324. DOI: 10.1080/07357907.2017.1309546.

17. Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Фолатсодержащие гормональные контрацептивы в стратегии первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 51–60. [Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Folate-fortified hormonal contraceptives in the strategy of primary prevention of cancer among women of reproductive age (a review). *Problemy Reproduktsii.* 2018; 24 (6): 51–60. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro20182406151.

18. Potter B., Schrager S., Dalby J. Menopause. *Prim. Care.* 2018; 45 (4): 625–641. DOI: 10.1016/j.pop.2018.08.001.

19. Mitamura T., Dong P., Ihira K. et al. Molecular-targeted therapies and precision medicine for endometrial cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019; 49 (2): 108–120. DOI: 10.1093/jjco/hyy159.

20. Yokoyama T., Takehara K., Sugimoto N. et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 576. DOI: 10.1186/s12885-018-4489-0.

21. Корхов В.В., Тапильская Н.И. *Гестагены в акушерско-гинекологической практике.* Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2005; 141 с. [Korkhov V.V., Tapil'skaya N.I. *Gestageny v akushersko-ginekologicheskoy praktike.* Rukovodstvo dlya vrachey. (Progesterins in obstetric and gynecological practice. A guide for doctors.) Saint-Petersburg: SpetsLit. 2005; 141 p. (In Russ.)]

22. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. и др. Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема. *Гинекология.* 2018; 20 (6): 42–47. [Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. et al. Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem. *Ginekologiya.* 2018; 20 (6): 42–47. (In Russ.)] DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180113.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123 (6): 1394–1397. DOI: 10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf.

24. Cuzick J., Forbes J.F., Sestak I. et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer — 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (4): 272–282. DOI: 10.1093/jnci/djk049.

25. American college of obstetricians and gynecologists committee on gynecologic practice. ACOG committee opinion. No. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. *Obstet. Gynecol.* 2017; 125 (6): 1538–1543. DOI: 10.1097/01.AOG.0000466373.71146.51.

26. Ladabaum U., Wang G., Terdiman J. et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 69–79. DOI: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00002.

27. Wang G., Kuppermann M., Kim B. et al. Influence of patient preferences on the cost-effectiveness of screening for Lynch syndrome. *J. Oncol. Pract.* 2012; 8 (suppl. 3): e24s–e30s. DOI: 10.1200/JOP.2011.000535.

28. Barzi A., Sadeghi S., Kattan M.W., Meropol N.J. Comparative effectiveness of screening strategies for Lynch syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107: djv005. DOI: 10.1093/jnci/djv005.

29. Leenen C.H., Goverde A., de Bekker-Grob E.W. et al. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Genet. Med.* 2016; 18: 966–973. DOI: 10.1038/gim.2015.206.

30. Severin F., Stollenwerk B., Holinski-Feder E. et al. Economic evaluation of genetic screening for Lynch syndrome in Germany. *Genet. Med.* 2015; 17: 765–73. DOI: 10.1038/gim.2014.190.

31. Assasi N., Blackhouse G., Campbell K. *DNA Mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: a health technology assessment.* Canadian Agency for Drugs, Technologies in Health. Optimal Use Report, vol. 5, no. 3b. Ottawa, Canada, 2016. PMID: 27631047.

32. Burk J.R., Lehman H.F., Wolf F.S. Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291 (4): 191–192. DOI: 10.1056/NEJM197407252910408.

33. Smith R.A., von Eschenbach A.C., Wender R. et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 — testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J. Clin.* 2001; 51: 38–75. DOI: 10.3322/canjclin.51.1.38.

34. Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (4): 297–316. DOI: 10.3322/caac.21446.

35. Cronin K.A., Lake A.J., Scott S. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018; 124 (13): 2785–2800. DOI: 10.1002/ncr.31551.

36. Fleischer A.C., Wheeler J.E., Lindsay I. et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184 (2): 70–75. DOI: 10.1067/mob.2001.111088.

37. Gemer O., Segev Y., Helpman L. et al. Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients? An Israeli Gynecology Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219 (2), 181.e1–181.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.013.

38. Gull B., Karlsson B., Milsom I., Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188 (2): 401–408. DOI: 10.1067/mob.2003.154.

39. Wong A.S., Lao T.T., Cheung C.W. et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2016; 123: 439–446. DOI: 10.1111/1471-0528.13342.

40. American college of obstetricians and gynecologists committee on gynecologic practice. ACOG committee opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131 (734): e124–e129. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002631.

41. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002; 288 (13): 1610–1621. DOI: 10.1001/jama.288.13.1610.

42. Shaw E., Farris M., McNeil J., Friedenreich C. Obesity and endometrial cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 208: 107–136. DOI: 10.1007/978-3-319-42542-9_7.

43. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга. *Практич. онкол.* 2010; 11 (2): 53–59. [Vorobyev A.V., Protasova A.E. Common screening questions. *Prakticheskaya onkologiya.* 2010; 11 (2): 53–59. (In Russ.)]
44. Fishman M., Mona B., Sheiner E. et al. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J. Ultrasound Med.* 2006; 25: 469–73. DOI: 10.7863/jum.2006.25.4.469.
45. Cheng W.F., Lin H.H., Torng P.L., Huang S.C. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 1997; 66 (2): 233–237. DOI: 10.1006/gyno.1997.4739.
46. Fung M.F., Reid A., Faught W. et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91 (1): 154–159. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00441-4.
47. Sadro C.T. Imaging the endometrium: a pictorial essay. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2016; 67 (3): 254–262. DOI: 10.1016/j.carj.2015.09.012.
48. Langer R.D., Simon J.A., Pines A. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric.* 2017; 20 (5): 402–413. DOI: 10.1080/13697137.2017.1362156.
49. Aas-Eng M.K., Langebrenne A., Hudelist G. Complications in operative hysteroscopy — is prevention possible? *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96 (12): 1399–1403. DOI: 10.1111/aogs.13209.
50. Critchley H.O., Warner P., Lee A.J. et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol. Assess.* 2004; 8 (34): 1–139. DOI: 10.3310/hta8340.