



Онкологический пациент с высоким индексом массы тела: особенности диагностики и терапии. Профилактика рака у женщин с ожирением

В рамках конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением, прошла Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение». Специалисты обсудили онкологические риски, которые увеличиваются у пациента с лишним весом, особенности диагностики и терапии у онкологических больных с высоким индексом массы тела, а также вопросы профилактики рака.

Профилактика рака молочной железы

Как отметил Валерий Витальевич РОДИОНОВ, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, несмотря на значительный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в мире – почти на 30% за последние 10 лет, смертность от этой патологии снизилась более чем на 10%. Это заслуга ранней диагностики и качественного лечения, прежде всего системной терапии рака молочной железы. Отечественные онкологи насчитали 70 этиологических факторов РМЖ. На самом деле медицинская наука еще крайне мало знает о причинах возникновения рака молочной железы. Среди обратимых – состояние репродуктивной системы, менопаузальная гормональная терапия, образ жизни, метаболический синдром (то самое ожирение), пролиферативные процессы в молочной железе, повышенная маммографическая плотность молочных желез. Среди необратимых факторов – возраст, пол, генетическая пред-

расположенность (наиболее известные мутации – генов BRCA1 и BRCA2). К 80 годам риск заболеть раком молочной железы у женщин с генетическими мутациями достигает почти 90%. Эти же мутации приводят к увеличению заболеваемости раком яичников.

Предмет отдельного разговора – пролиферативные процессы в молочной железе, сказал докладчик. Бытует мнение, что мастопатия, или, как сейчас принято говорить, фиброзно-кистозная болезнь, едва ли не облигатный предрак. На самом деле все зависит от степени пролиферативных процессов, которые протекают в ткани молочной железы. При непролиферативных формах фиброзно-кистозной болезни риски абсолютно не повышаются. А вот атипичная пролиферация увеличивает шансы развития рака молочной железы почти в пять раз. Увеличение маммографической плотности на 1% увеличивает риск развития рака молочной железы на 3%.

Можно ли рассчитать риск рака молочной железы? Для этого есть специальные калькуляторы, с каждым годом их становится все больше и больше. Наиболее

известной и получившей широкое распространение является так называемая прогностическая модель Гейла (Gail model), которая разработана в США. Модифицированная NSABR модель Гейла принимает во внимание возраст пациентки, расу, возраст менархе, возраст первых родов, число родственников первой линии с инвазивным раком молочной железы, число биопсий молочной железы и наличие атипичной гиперплазии. Если пятилетний риск в соответствии с этой моделью превышает 1,7%, то, соответственно, эта женщина автоматически относится к группе высокого риска.

Существуют ли какие-то реальные методы профилактики рака молочной железы? Для кого какой метод является предпочтительным? Это зависит, безусловно, от самих факторов, степени риска, возраста, менопаузального статуса, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентки.

Основные методы профилактики – тщательное наблюдение, химиопрофилактика, риск-редуцирующая хирургия и здоровый образ жизни.

При тщательном наблюдении нельзя предотвратить развитие рака, но по крайней мере можно диагностировать его на самых ранних стадиях и получить хоро-



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

шие результаты лечения, поэтому в данном случае это не первичная профилактика, а вторичная.

В России маммографический скрининг предполагает выполнение рентгеновской маммографии в возрасте от 40 до 75 лет один раз в два года. Он входит в программу диспансеризации взрослого населения.

А как должен происходить скрининг у женщин из группы высокого риска? К ним относят прежде всего пациенток, которые являются носителями мутации генов BRCA1 и BRCA2 и ряда других генов с высокой пенетрантностью. В соответствии с российским регламентом, самообследование и консультации гинеколога этой группе пациенток нужно проводить начиная с 18 лет. Консультация гинеколога – один раз в 6–12 месяцев. Что касается маммографии, то носители генов должны ее проходить начиная уже с 30 лет, а магнитно-резонансную томографию (МРТ) – с 25 лет. Причем эти исследования необходимо выполнять ежегодно. И обязательно, чтобы они шли парой, то есть нельзя один метод противопоставлять другому.

Можно ли снизить риск развития рака молочной железы с помощью лекарственных препаратов – химиопрофилактики? По данным метаанализа, проведенного в 2019 г. и включавшего пять исследований, три из которых были посвящены селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов и два – ингибиторам ароматазы, тамоксифен уменьшает риск развития рака молочной железы на 32%. Вместе с тем установлено, что на фоне приема тамоксифена более чем на четверть увеличивается риск осложнений.

Препарат ралоксифен относится к той же группе, что и тамоксифен. Он обладает меньшим спектром побочных эффектов, но исследования показывают, что он уступает тамоксифену в плане профилактики рака молочной железы. Ингибиторы ароматазы демонстрируют

еще большее протективное действие. Риск развития рака молочной железы при использовании этой группы препаратов снижается на 53%, и количество осложнений при этом не увеличивается, а, наоборот, уменьшается. Сравнение тамоксифена с ингибиторами ароматазы показало, что тамоксифен на 33% менее эффективен в плане профилактики рака молочной железы.

В.В. Родионов остановился на вопросе, кому из пациенток стоит предлагать химиопрофилактику. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), она необходима женщинам, входящим в группу высокого риска: в пре- и постменопаузе, 35 лет и старше, с пятилетним риском развития рака молочной железы (1,7% и более по модели Гейла) или при наличии долькового рака *in situ* (LCIS). Тамоксифен назначается женщинам как в пре-, так и в постменопаузе в течение пяти лет, ралоксифен – женщинам в постменопаузе, ингибиторы ароматазы (эксеместан или анастрозол) – также в постменопаузе в течение пяти лет. Насколько оправдано использование того же тамоксифена для профилактики рака молочной железы? Тамоксифен уменьшает риск заболевания, если речь идет о гормонозависимом раке молочной железы. Но препарат никак не снижает вероятность при риске развития гормононегативного рака молочной железы, рецептор-негативного рака молочной железы и протокового рака *in situ*. Вторая проблема: тамоксифен увеличивает в два раза крайне серьезные осложнения – тромбэмболические и рак эндометрия. Поэтому возникла необходимость искать новые альтернативы этим препаратам, пусть менее эффективные, но по крайней мере не несущие серьезных осложнений, сопряженных с использованием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

В 2013 г. опубликован метаанализ, включивший более 18 000 иссле-

дований. Он был инициирован любопытной закономерностью: эпидемиологические исследования показали, что в регионах, где население использует в пищу в большом количестве крестоцветные, меньше женщин, страдающих раком молочной железы. Метаанализ подтвердил, что при диете, богатой крестоцветными, риск развития рака молочной железы действительно снижается на 15%.

В состав этих продуктов питания (различные виды капусты, салаты, репа, редька) входит индол-3-карбинол, который относится к группе фитонутриентов. Фундаментальные исследования продемонстрировали, что индол-3-карбинол обладает мультитаргетным действием. Прежде всего это связано с нормализацией соотношения метаболитов 2-гидроксиэстрогена, который обладает антипролиферативной активностью, и 16 α -гидроксиэстрогена, который, наоборот, является канцерогенным метаболитом. Их воздействие приводит к прочной связи с эстрогеновыми рецепторами на поверхности клеток, тем самым индуцируется каскад пролиферативных сигналов к ядру, клетка начинает активно делиться.

Спектр действия молекулы индол-3-карбинола таков: она блокирует рецепторы эстрогеновых рецепторов подобно селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, в частности тамоксифену; препятствует фосфорилированию тирозинкиназ, блокирует каскад пролиферативных сигналов и клеточный цикл в фазе G1; индуцирует в клетках апоптоз, прежде всего митохондриальный; подавляет активность опухолевых стволовых клеток и нормализует процессы эпителиально-мезенхимального перехода.

На основе молекулы фармакологи стали широко тиражировать различные лекарственные препараты. В нашей стране единственным зарегистрированным лечебным препаратом на основе индол-3-карбинола является Индинол Форто.



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

Он хорошо себя показал в лечении пациентов с доброкачественной дисплазией молочной железы. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в России, участвовали 11 центров. Результаты показали, что на фоне приема Индинола Форто не только уменьшается интенсивность болевого синдрома, но и происходят определенные объективные изменения, связанные прежде всего с уменьшением размеров кист. Избавить женщину от кист практически невозможно, но если стабилизировать их рост или уменьшить размеры, это уже большое достижение.

Экспериментальные данные на культуре клеток также продемонстрировали положительный антипролиферативный эффект индол-3-карбинола. Кроме того, субстрат как бы препятствует миграции клеток, то есть его потенциально можно рассматривать как противоопухолевый препарат. Индол-3-карбинол нормализует действие второй копии ДНК и таким образом восстанавливает функцию гена BRCA. Это безусловно актуально при генетически детерминированных видах рака молочной железы. А при спорадических видах рака в 30–40% случаев также меняется структура гена, нарушается его функция.

Риск-редуцирующая хирургия – это самый радикальный метод профилактики РМЖ. Исследования, пионером которых является Mayo Clinic в США, показывают, что риск-редуцирующая мастэктомия (РРМЭ) на 90% снижает риск развития опухоли. Метаанализ, охвативший более 2500 пациентов в четырех исследованиях, продемонстрировал, что риск-редуцирующая мастэктомия снижает риск развития рака молочной железы на 93%.

Тубовариоэктомия также снижает риск развития опухоли молочной железы. И это логично при BRCA2-индуцированном РМЖ, потому что он на 70–80% является гормонозависимым. Но, как оказалось, овариоэктомия снижает

и риск развития BRCA1-индуцированного рака молочной железы, который на 70–80% является гормононезависимым.

В 2017 г. опубликованы результаты проспективного мультицентрового исследования, включавшего огромное количество пациентов и стран, которые расставили все точки над *i*. Оказалось, что профилактическая овариоэктомия на 82% снижает риск развития рака молочной железы только у одной когорты – носителей BRCA2-мутации моложе 50 лет.

Поэтому рекомендации NCCN 2020 г. по РРМЭ касаются женщин с мутациями генов, ассоциированных с высоким риском РМЖ (BRCA1/2, CDH1, ATM), с отягощенным семейным анамнезом или, вероятно, с дольковым раком *in situ* (LCIS) либо в случае проведения лучевой терапии на грудную клетку в возрасте до 30 лет.

Эффективность РРМЭ у женщин с мутациями других генов, ассоциированных с двукратным или более риском РМЖ (PTEN, TP53, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, STK11), а также при отсутствии отягощенного семейного анамнеза неизвестна.

В.В. Родионов рассказал, какие рекомендации по РРМЭ существуют в нашей стране. До определенного момента не было никакой законодательной базы, которая позволяла бы хоть каким-то образом развивать направление риск-редуцирующей хирургии. Но в 2020 г. вышли российские рекомендации по доброкачественной дисплазии, в разработке которых непосредственное участие принимал Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, включившие пункт, согласно которому женщинам с мутацией вышеназванных генов при наличии пролиферативных процессов может быть предложено выполнение профилактической мастэктомии, при условии обсуждения вреда и пользы данного вмешательства.

Для овариоэктомии определен возраст: после 35–40 лет и реализации репродуктивной функции. Для РРМЭ возраст не установлен, однако понятно, что чем раньше выполняется эта операция, тем ниже риск развития рака в дальнейшем. Но на проблему риск-редуцирующих операций нужно посмотреть и с другой стороны, призвал спикер. Очевидно, что в большинстве случаев профилактическая хирургия требует выполнения реконструкций. После РРМЭ с одномоментной реконструкцией в 11% случаев развиваются ранние осложнения, в 12% – поздние. Среди них кровотечения, инфекции, пневмоторакс, смещение имплантата, капсулярная контрактура. В результате в 9% случаев требуется ревизионная хирургия, то есть выполнение повторных хирургических вмешательств.

И еще на один момент обратил внимание В.В. Родионов. Опрос, проведенный в Mayo Clinic, включил более 500 женщин при сроке наблюдения 14,5 лет. Он показал, что после РРМЭ две трети из них меньше стали думать о раке, 70% не пожалели, что выполнили профилактические операции, 11% так и не поняли, нужны они им были или нет. И практически каждая пятая женщина пожалела о том, что выполнила риск-редуцирующую операцию: не устроил эстетический результат, операция оставила психологический отпечаток – сказалась на ощущении себя как женщины.

«Сегодня можно определить такой подход к РРМЭ, – сделал вывод спикер. – Обязанность онколога – информировать пациентку о реальных рисках, которые у нее на самом деле есть. И здесь, конечно, важна помощь медицинских генетиков. А за пациенткой сохраняется право самой решать, делать профилактическую операцию или нет. И, наконец, здоровый образ жизни: повышение двигательной активности, нормализация веса и уменьшение употребления алкоголя – эти простые



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

рецепты на 40% снижают риск развития рака молочной железы в постменопаузе.

Заканчивая выступление, В.В. Родионов сформулировал принципы профилактики РМЖ. Здоровый

образ жизни – всем. Риск-редуцирующая терапия – женщинам с атипичской пролиферацией, LCIS, повышенной маммографической плотностью и носителям мутации BRCA2. Риск-редуциру-

ющая хирургия – прежде всего пациенткам из группы высокого риска, то есть носителям генов с высокой пенетрантностью, особенно если есть соответствующий семейный анамнез.

Высокий индекс массы тела у онкологических больных

В начале своего выступления Светлана Викторовна ХОХЛОВА, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, обратила внимание на то, что буквально 10 лет назад онкологи даже не думали называть ожирение фактором риска. А сегодня оно стоит уже на втором месте после курения в череде причин, приводящих к развитию злокачественных заболеваний.

Какие опухоли, по данным многочисленных исследований, чаще всего возникают вследствие ожирения? В этом направлении было проведено большое количество работ, в основном метаанализы популяционных исследований, где было доказано, что 13 видов рака связывают именно с лишним весом. При этом каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² увеличивает риск развития онкологических процессов. Исследователи обращают внимание: многое зависит от того, как долго человек страдал ожирением, учитывается даже детский и молодой возраст. Чем дольше у пациента был лишний вес, тем выше риск развития онкологической патологии.

Сегодня считается, что существует три так называемых механизма развития опухолевого процесса. Первый механизм – в результате действия ароматазы на тестостерон, который уже с возрастом

в большем проценте образуется у женщин в жировой ткани. Под влиянием ароматазы он переходит в эстрогены, которые являются фактором риска увеличения пролиферации и в эпителии молочной железы, и в эпителии эндометрия.

Вторым механизмом считается выработка инсулина, инсулинорезистентность. Высокое содержание инсулина приводит к снижению инсулиноподобного фактора риска, таким образом увеличивается биодоступность инсулиноподобного фактора. Этот механизм связан с прогестероном. Наверное, это единственный гормон, который оказывает протективное действие на эпителий эндометрия и молочной железы, а инсулин приводит к снижению прогестерона.

Третий механизм: в так называемых адипоцитах содержится в большом количестве лептин, при этом снижается адипонектин (а именно этот гормон обладает таким же протективным свойством, как прогестерон, то есть защищает эпителий от повышенной пролиферации и миграции), увеличиваются интерлейкины, фактор некроза опухоли – все это приводит к так называемому холодному воспалению. Результат – увеличивается ангиогенез, снижается апоптоз, развивается онкологическая патология.

Все перечисленные механизмы приводят к увеличению и пролиферации, и миграции клеток, а следовательно, к повышению риска развития рака.

В последние годы ученые стали больше изучать влияние ожире-

ния на развитие рака. Исследователи находят, что интерлейкины, лептин, которые выделяют жировой тканью, способствуют росту и выживанию опухолевых стволовых клеток, которые стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход. То есть можно предположить, что у пациентов, страдающих ожирением, быстрее происходит прогрессирование процесса, скорее развивается метастазирование и возникают опухоли уже на более распространенных стадиях заболевания. Далее С.В. Хохлова остановилась на особенностях диагностики и лечения онкологических больных с повышенной массой тела. Во многих популяционных исследованиях, которые изучали связь ожирения с онкологическим процессом, было показано, что при хирургическом лечении рака молочной железы ожирение увеличивает риск развития лимфедемы. Известно, что лучевая терапия, а также любые диагностические методики – УЗИ, МРТ – затруднены у пациентов с ожирением. Вся аппаратура в основном ориентирована на больных среднего веса. Поскольку ожирение сопряжено с гемодилюцией, это приводит к снижению концентрации маркеров. То есть у пациента, который проходит скрининговое обследование, онкомаркеры могут показывать нормальное значение только из-за того, что у больного имеется высокий индекс массы тела.

Есть и такая особенность: пациентки с ожирением менее привержены к программам онкоскрининга в связи с психологическими проблемами, болевыми ощущениями, неприспособленностью оборудования и часто неделикатным отношением медперсонала.



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

Нередко ожирение у женщин приводит к развитию определенной онкологической патологии – рака молочной железы и рака эндометрия. Эти опухоли находятся на первом месте среди ЗНО, когда именно ожирение способствует развитию онкологического процесса.

Если посмотреть на профили пациентов с повышенной массой тела, то, согласно многим исследованиям, именно у пациентов с раком молочной железы, страдающих ожирением, выше Ki-67, то есть у них больше пролиферация. Исследование АТАС по изучению именно гормонотерапии в адъювантном режиме у пациенток с рецептор-положительным РМЖ статистически доказало, что у пациенток с индексом массы тела больше 35 кг/м² достоверно чаще развивается рецидив заболевания и чаще выявляется отдаленное метастазирование, чем, например, у женщин с нормальным телосложением (ИМТ меньше 23 кг/м²). Авторы объясняют это тем, что до 2012 г. дозы всех химиопрепаратов рассчитывались на пациентов с идеальным весом, и фиксированная доза анастрозола 1 мг в день просто недостаточна для пациентов с ожирением.

Большое исследование с участием 53 816 женщин, проведенное в Дании, выявило связь рака молочной железы с ожирением. Оно показало, что у пациенток с высоким индексом массы тела выше риск развития отдаленного метастазирования и риск смерти. Другие исследования, тоже с большим количеством пациентов, также продемонстрировали, что у пациентов с высоким индексом массы тела с меньшим успехом протекает и адъювантное лечение, и гормонотерапия – хуже эффект от гормонотерапии и ниже выживаемость.

Такая ситуация не только у рецептор-позитивных пациентов. Было проведено небольшое исследование, куда были включены пациентки с трижды негативным

раком молочной железы, которым проводили адъювантную химиотерапию. Была отмечена та же тенденция: среди пациентов с высокой массой тела отмечается достоверно меньшая выживаемость. Далее С.В. Хохлова говорила про рак эндометрия. В большом метаанализе, охватившем 26 исследований, отмечена та же закономерность: с увеличением индекса массы тела на 5 кг/м² происходит увеличение рака эндометрия более чем на 50%. Это связано как со стимуляцией эстрогенами, так и с инсулиноподобным фактором роста. Если раньше – до 2010 г. – считалось, что больше всего ожирение характерно для пациентов с высокодифференцированным эндометриоидным раком, то все последние данные говорят о том, что ожирение связано и с редкими опухолями эндометрия (серозной, светлоклеточной), и с карциносаркомой. Смертность среди пациенток с индексом массы тела до 35 и выше 40 кг/м² различается более чем в три раза, то есть чем выше индекс массы тела, тем меньше выживаемость этих больных. Данная закономерность доказана на больших когортах пациенток. Тема «ожирение и рак» начала активно развиваться в последние 10 лет, поэтому клинических исследований, которые бы изучали новые препараты в лечении онкологической патологии у пациентов с ожирением, нет. Есть только небольшие данные по использованию препарата метформин, который блокирует инсулиноподобный фактор роста и сигнальный путь mTOR.

Было проведено небольшое исследование II фазы, где использовали метформин вместе с химиотерапией у пациентов с раком эндометрия. У пациентов с диабетом риск смерти снижался на 12%, но в период использования химиотерапии в лечении рака эндометрия было показано, что и без диабета у пациентов была лучше общая выживаемость, чем у пациентов, не получавших

метформин. Сейчас проводится большое исследование III фазы как раз по изучению применения химиотерапии вместе с метформином и без него в первой линии терапии распространенного рака эндометрия.

Что сегодня изменилось в лечебной тактике пациентов с ожирением? С.В. Хохлова напомнила: во многих исследованиях показано, что эффективность химиотерапии, как и гормонотерапии, меньше именно у пациентов с ожирением. Так, по результатам метаанализа, проведенного Американским обществом клинических онкологов на базе MEDLINE, низкая эффективность лечения связана с тем, что расчет препаратов производится на идеальный вес, то есть не на фактический вес пациента, и ряд препаратов имеют фиксированную дозу, недостаточную для пациентов с ожирением. В 40% случаев пациенты получали неадекватную дозу препаратов, которая основывается на идеальной массе тела. Вместе с тем многие врачи признаются, что боятся вводить большие дозы из-за высокой токсичности. Поэтому еще в 2012 г. Американское общество клинических онкологов разработало руководство для клинической практики по дозированию химиопрепаратов для пациентов с ожирением, куда включены пациенты с раком молочной железы, яичников, толстой кишки и раком легкого.

Сегодня и в России есть определенные рекомендации проводить химиотерапию из расчета фактической массы тела, особенно если это касается вопросов адъювантного лечения рака всех локализаций. Клиницисты должны достаточно тщательно подходить к контролю токсичности у этих пациентов, более тщательно, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела. И если приходится в связи с токсичностью редуцировать дозы, то при нормализации показателей дозы нужно восстанавливать, обратила внимание С.В. Хохлова.



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

К проблеме ожирения и гинекологического рака

Тему продолжила Ольга Валерьевна НОВИКОВА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФВУ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель Центра лечения гинекологического рака в клинике Фомина.

Согласно данным по Российской Федерации¹, на первом месте среди онкологических заболеваний у женщин стоит рак молочной железы с частотой около 22%, на долю гинекологического рака (рак эндометрия, далее следуют рак шейки матки и злокачественные новообразования яичников) приходится в общей сложности 18%. К сожалению, на протяжении многих лет наблюдается тенденция к значительному росту заболеваемости раком эндометрия. За 10 лет в нашей стране прирост составил 29%. Заболеваемость раком шейки матки увеличилась на 14%. А заболеваемость раком яичников остается практически стабильной – 5%. Не менее 40% случаев рака эндометрия ассоциировано с ожирением, а по оценкам некоторых авторов – до 60%.

Высокий индекс массы тела увеличивает риск развития злокачественных новообразований различных локализаций. Крупное популяционное когортное исследование включало более 5 млн человек, у которых было диагностировано более 160 случаев рака. Оценивали риск рака 22 локализаций, и оказалось, что 17 из них ассоциированы

с ожирением. При этом наиболее значимые показатели увеличения риска наблюдались именно для рака эндометрия, была отмечена линейная зависимость увеличения частоты рака эндометрия от роста ИМТ².

Ожирение приводит к увеличению не только заболеваемости, но и смертности от рака различных локализаций. По результатам проспективного когортного исследования, проведенного в США и охватившего более 11 000 женщин, умерших от рака, риск смерти при ИМТ более 40 кг/м² возрастал на 88%. При этом для рака эндометрия увеличение относительного риска составило более чем шесть раз, для рака шейки матки – 3,2 раза, для рака яичников – 51%³.

Наиболее значимая связь ожирения с раком эндометрия установлена у женщин в постменопаузе. Когортное исследование, включавшее 33 000 женщин в постменопаузе, сравнивало относительный риск рака для пациенток с индексом массы тела более 30 против ИМТ менее 25 кг/м². Относительный риск для рака 1-го типа (эндометриоидная аденокарцинома grade 1–2) составил 4,22. Относительный риск для рака 2-го типа, считающегося гормононезависимым, с менее благоприятными прогностическими вариантами в виде серозного, светлоклеточного и рака high grade, оказался несколько меньше, но также повышен почти в три раза⁴. Индекс массы тела влияет на риск

рака эндометрия, и показатели зависят от степени ожирения. По результатам исследования⁵, для рака эндометрия 1-го типа (гормонозависимого) относительный риск возрастает и увеличен в семь раз при ожирении (ИМТ более 40 кг/м²). Важный результат этого исследования: при ожирении также возрастает риск рака эндометрия 2-го типа. Здесь относительный риск несколько ниже, однако при ожирении (ИМТ более 40 кг/м²) он составляет 3,1 раза.

Патогенез рака эндометрия достаточно хорошо изучен, и факторы разделены на три основных блока: различные нарушения, приводящие к гиперэстрогении; инсулинорезистентность, увеличение уровня инсулина и инсулиноподобных факторов роста, в частности инсулиноподобного фактора роста 1; увеличение медиаторов воспаления в жировой ткани, что также запускает механизмы канцерогенеза⁶. Понимание механизмов рака, естественно, позволяет обсуждать возможности профилактики рака эндометрия: изменение образа жизни, бариатрическую хирургию и лекарственную профилактику. Снижение веса статистически значимо ассоциировано со снижением риска рака эндометрия. По результатам анализа 13 исследований, включавших 58 000 женщин, у 708 из них был диагностирован рак эндометрия, и относительный риск уменьшился при снижении веса на 40%⁷.

По результатам проспективного исследования, проведенного в Швеции, при медиане наблюде-

¹ Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021.

² Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 755–765.

³ Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4 (8): 579–591.

⁴ McCullough M.L., Patel A.V., Patel R., et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2008; 17 (1): 73–79.

⁵ Setiawan V.W., Hannah P.Y., Pike M.C., et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol*. 2013; 31 (20): 2607–2618.

⁶ Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H., et al. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *Review J. Clin. Oncol*. 2016; 34 (35): 4225–4230.

⁷ Zhang X., Rhoades J., Caan B.J., et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29 (9): 1361–1371.



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

ния 18 лет бариатрическая хирургия значимо снижала частоту рака эндометрия, относительный риск составил 0,56, то есть практически в половину уменьшалась частота рака эндометрия у пациенток, у которых выполнялась операция и наблюдалось в последующем снижение массы тела⁸.

В отношении лекарственной профилактики на сегодняшний день исследований крайне мало. Одно из них – использование внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы – в настоящее время только начинается. Пока есть предварительные результаты⁹, показывающие, что пациентки с ожирением 3-й степени хорошо переносят лечение, однако необходимы отдаленные результаты, подтверждающие снижение частоты рака эндометрия при длительном использовании профилактики локальными гестагенами.

Основной метод лечения рака эндометрия – хирургический. Естественно, при ожирении хирургическое лечение имеет особенности. В первую очередь возникают проблемы визуализации. Пациентки с ожирением имеют высокие анестезиологические риски. Выше частота периоперационных осложнений, особенно при лапаротомии в сравнении с лапароскопией. Перспективным методом лечения таких пациенток является роботическая хирургия. Исследования показали, что благодаря ей уменьшаются частота конверсии, длительность госпитализации пациенток и осложнения^{6,10}.

Примерно у 10% пациенток при морбидном ожирении и сопутствующей патологии хирургическое лечение невозможно. В таких случаях даже при начальном раке используется метод лучевой терапии. Проблема рака эндометрия у мо-

лодых – ситуация крайне редкая, на возраст 18–44 года в Российской Федерации приходится всего лишь 5% всех случаев. Однако эти пациентки более чем в 80% случаев на момент установления диагноза не имеют даже одного ребенка. Естественно, встает вопрос о возможности их лечения с сохранением фертильности. На сегодняшний день в клинических рекомендациях Минздрава России указано, что гормонотерапия может использоваться у молодых пациенток с начальным раком эндометрия.

Выступающая представила результаты проспективного исследования, которое на сегодняшний день является одним из наиболее крупных в мире по числу включенных пациенток¹¹.

«На протяжении 10 лет мы лечили пациенток с диагнозом “атипическая гиперплазия эндометрия” (228 больных) и с диагнозом “начальный рак эндометрия” (190 больных), – говорит О.В. Новикова. – Излечения достигли 96% пациенток с диагнозом “атипическая гиперплазия” и 88% пациенток с диагнозом “начальный рак эндометрия”. Беременность наступила у половины женщин, планировавших беременность после излечения, роды состоялись у 42% пациенток. Выбранный метод терапии отличается высокой частотой рецидивов: для атипической гиперплазии эндометрия – 26%, для рака эндометрия – 36%. В нашем исследовании у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия ожирение наблюдалось в 29% случаев и в 25% – у пациенток с диагнозом “рак эндометрия”, то есть треть пациенток страдала ожирением, поэтому я хотела бы остановиться на некоторых аспектах, связанных с проведением гормонотерапии у пациенток

с лишним весом. Когда мы анализировали факторы полного ответа на гормонотерапию, оказалось, что индекс массы тела не является статистически значимым прогностическим фактором полного ответа на гормонотерапию. Отсутствие полного ответа при атипической гиперплазии наблюдали всего лишь у 4% пациенток, и, возможно, мы не получили статистической значимости просто из-за высокой эффективности метода. Для рака эндометрия частота полного ответа была несколько ниже, однако индекс массы тела также не являлся прогностически значимым фактором полного ответа для начального рака эндометрия». О.В. Новикова отметила побочные эффекты различных вариантов гормонотерапии. Использование высоких доз медроксипрогестерона ацетата приводит к прибавке веса у 36% пациенток. Что касается агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, наибольший опыт онкологов связан с препаратами гозерелин и бусерелин-депо. В настоящее время нередко происходит неверное назначение препарата бусерелин-депо для лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия, пациентки нередко получают этот препарат в виде монотерапии, что не является правильным и не прописано в клинических рекомендациях. Поэтому на сегодняшний день препарат бусерелин-депо должен назначаться только в сочетании с локальными гестагенами и может применяться у пациенток с ожирением с высокими показателями эффективности.

При раке яичников влияние ожирения на заболеваемость значительно меньше, чем при раке эндометрия. По результатам метаанализа, опубликованного в 2013 г. и включавшего

⁸ Anveden Å., Taube M., Peltonen M., et al. Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish obese subjects study. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145 (2): 224–229.

⁹ Derbyshire A.E., Allen J.L., Gittins M., et al. PROgesterone therapy for endometrial cancer prevention in obese women (PROTEC) trial: a feasibility study. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2021; 14 (2): 263–274.

¹⁰ Lindfors A., Heshar H., Adok C., et al. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020; 158 (3): 673–680.



Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

более 13 000 пациенток¹², не было выявлено связи между индексом массы тела и частотой наиболее распространенного гистологического варианта серозного рака high grade, также не увеличивалась частота эндометриоидного рака high grade, было установлено небольшое, но статистически значимое увеличение на 13% относительного риска серозного рака low grade и на 20% – эндометриоидного рака low grade. Получена статистически малозначимая связь с увеличением частоты относительного риска муцинозного рака и светлоклеточного рака яичников. Значимое увеличение на 20–25% было установлено для пограничных опухолей яичников при увеличении индекса массы тела на каждые 5 кг/м². То есть для рака яичников увеличение риска относится к отдельным гистологическим вариантам.

Ретроспективное многоцентровое исследование¹³ показало, что ожирение не влияет на частоту рецидивов рака яичников, и безрецидивная выживаемость не отличалась у пациенток с ожирением или без него.

Рак вульвы является крайне редким вариантом гинекологического рака, на его долю приходится не более 5% среди всего гинекологического рака, что крайне затрудняет накопление материала и проведение исследований. На сегодняшний день наиболее крупным исследованием по раку вульвы в стадии IB и выше является многоцентровое исследование, включавшее 29 центров¹⁴. Изучали плоскоклеточный рак вульвы.

Среди более чем 1600 пациенток, включенных в исследование, индекс массы тела был оценен у 849 больных. Сравнивали пациенток с индексом массы тела менее 30 кг/м² и более. По результатам анализа данных было установлено, что на фоне ожирения в два раза повышается частота локальных рецидивов при раке вульвы, нет различий в частоте отдаленных метастазов, снижается время до рецидивов, на 36% снижается показатель безрецидивной выживаемости. Патогенез влияния ожирения на рак вульвы на сегодняшний день пока не ясен. В отношении рака шейки матки данных больше, обратила внимание О.В. Новикова. Метаанализ данных 128 000 пациенток показал, что избыточный вес не влияет на заболеваемость раком шейки матки¹⁵. Ожирение, по данным различных исследований типа «случай – контроль» и когортных, показало увеличение риска рака шейки матки на 8–40%. Патогенез изменения риска рака шейки матки на фоне ожирения также не совсем ясен, поскольку ведущим звеном в канцерогенезе при раке шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека.

Возможно, увеличение риска рака шейки матки связано с недостаточным скринингом пациенток с ожирением. По данным датского когортного исследования, пациентки с ожирением реже участвуют в скрининге рака шейки матки, у них выше частота получения неудовлетворительных мазков, ПАП-тестов, что может в последующем

являться причиной увеличения частоты инвазивного рака шейки матки¹⁶. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем более 900 000 женщин, в результате скрининга было зарегистрировано 490 случаев рака шейки матки. Было показано, что при ожирении не возрастает частота тяжелой дисплазии и аденокарциномы *in situ*, однако частота инвазивного рака статистически значимо выше, что, возможно, также отражает ситуацию со скринингом. Пациентам редко ставится диагноз на этапе предрака, что приводит к увеличению частоты инвазивного рака шейки матки¹⁷.

О.В. Новикова подвела итог выступлению: ожирение значимо увеличивает риск рака эндометрия. В постменопаузе увеличение составляет 50% на каждые 5 кг/м² возрастания индекса массы тела. Понимание взаимосвязи ожирения и рака эндометрия позволяет разрабатывать меры профилактики: изменение образа жизни, приводящее к снижению веса; бариатрическая хирургия; лекарственная профилактика. У пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением, возможно консервативное лечение рака эндометрия с сохранением фертильности, и показатели излечения будут достаточно высокими. Ожирение ассоциировано с увеличением частоты рака шейки матки и некоторых гистологических вариантов рака яичников. Ожирение ухудшает прогноз при раке вульвы за счет увеличения частоты локальных рецидивов и времени до них. 🍀

¹¹ Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161 (1): 152–159.

¹² Olsen C.M., Nagle C.M., Whiteman D.C., et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr. Relat. Cancer.* 2013; 20 (2): 251–262.

¹³ Hew K.E., Bakhru A., Harrison E., et al. The effect of obesity on the time to recurrence in ovarian cancer: a retrospective study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer.* 2013; 6 (1–2): 31–35.

¹⁴ Klapdor R., Hillemanns P., Wölber L., et al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30 (7): 920–926.

¹⁵ Poorolajal J., Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2016; 25 (3): 232–238.

¹⁶ Urbute A., Kjaer S.K., Kesmodel U.S., et al. Women with obesity participate less in cervical cancer screening and are more likely to have unsatisfactory smears: Results from a nationwide Danish cohort study. *Prev. Med.* 2022; 159: 107072.

¹⁷ Clarke M.A., Fetterman B., Cheung L.C., et al. Epidemiologic evidence that excess body weight increases risk of cervical cancer by decreased detection of precancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (12): 1184–1191.