

УДК 618.14-006.6:616-008.9

DOI 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

М.Д. Иванов<sup>1,2</sup>, А.М. Парсаданян<sup>1,2</sup>, А.Э. Каспарова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

<sup>2</sup> БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия;

<sup>3</sup> БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, Россия

*Цель исследования – по данным мировой литературы изучить возможности применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома как фактора риска атипической гиперплазии эндометрия и оценить ее значение в снижении случаев рака эндометрия.*

*Материалы и методы. На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск по ключевым словам: метаболический синдром, простая и атипическая гиперплазия эндометрия – и поисковым запросам: рак эндометрия и бариатрическая хирургия, методы коррекции метаболического синдрома у пациенток с раком эндометрия, механизмы влияния бариатрической хирургии на рак эндометрия, методы лечения метаболического синдрома в группе риска по раку эндометрия. В поиск были включены статьи, написанные на английском и русском языках с давностью публикаций не более 10 лет.*

*Результаты. Метаболический синдром является фактором риска развития рака эндометрия и других коморбидных состояний, расширяющим показания к проведению бариатрических операций пациентам уже на 1–2 стадии ожирения.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, рак эндометрия, аденоматозная гиперплазия эндометрия, бариатрическая хирургия.

**Введение.** В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) репродуктивных органов рак эндометрия (РЭ) находится на втором месте после ЗНО молочной железы [1, 2]. Частота рака тела матки в России в 2020 г. составила 190,8 случая на 100 тыс. населения, при этом в 84 % случаев заболевание было диагностировано на I–II стадиях [3].

Во многих случаях РЭ развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия, которые определяются у 10–55 % женщин, чаще всего в перименопаузе [4]. Известными гинекологическими факторами риска РЭ являются раннее менархе, позднее наступление менопаузы, бесплодие, малый паритет или отсутствие родов, поздние первые роды, синдром поликистозных яичников, олигоменорея по типу ановуляции [5–7]. В то же время в ряде исследований выявлена роль генетических факторов в предикции развития РЭ [8, 9]. Имеются данные о повышенном риске РЭ у пациенток, получающих тамоксифен в каче-

стве адьювантной гормонотерапии по поводу рака молочной железы [10]. Кроме того, на сегодняшний день значимым фактором риска, повышающим в несколько раз вероятность развития РЭ, признан метаболический синдром (МС). Так, J.M. Weiss et al. установили, что риск высокоагрессивного РЭ выше у женщин с ожирением и СД, имеющих менее двух детей и получавших менопаузальную гормональную терапию препаратами эстрогенов в течение 8 лет и более [11].

В зависимости от используемых критериев диагностики МС определяется у 30–40 % взрослого населения, при этом у женщин развивается примерно в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, и имеет прямо пропорциональную зависимость с периодами пре- и постменопаузы [12, 13]. Высокая распространенность МС чаще объясняется малоподвижным образом жизни населения, потреблением высококалорийной пищи и факторами стресса [14].

МС характеризуется повышением массы абдоминального жира, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые потенцируют расстройства углеводного и липидного обмена, а также способствуют формированию артериальной гипертензии (АГ) [15]. При этом известно, что МС ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, установлен факт, что в течение 7 лет после диагностирования МС в 15 % случаев развивается инфаркт миокарда, в 13 % – ишемический инсульт головного мозга [15]. Одним из примеров коморбидной патологии является доказательная связь МС с повышенным риском возникновения некоторых форм ЗНО, в т.ч. репродуктивной системы – атипической гиперплазии эндометрия и РЭ [16–21].

В рандомизированном исследовании N. Colombo et al., включающем 3132 случая рака эндометрия, выявлено, что наличие МС увеличивает вероятность развития РЭ примерно в 2 раза, при этом риск РЭ коррелирует с индексом массы тела: избыточная масса тела увеличивает риск РЭ в 1,32 раза, а ожирение – в 2,54 раза [22]. Похожие результаты получены и в исследовании наших соотечественников [23].

В работе А.Ю. Кишкиной и соавт. выявлено, что наиболее частым вариантом МС у женщин с РЭ является его 4-компонентная форма – сочетание абдоминального ожирения (100 %), артериальной гипертензии (93,7 %), снижения уровня холестерина фракции липопротеинов высокой плотности (81,2 %) и повышения концентрации триглицеридов (50 %). Кроме того, авторы выявили некоторые особенности течения РЭ на фоне МС – умеренную степень дифференцировки рака и глубину инвазии до 1/2 толщины миометрия [24].

Установлено, что среди факторов МС наибольшую связь с развитием гиперпластических процессов и РЭ имеет ожирение [25–28]. По некоторым данным, ожирение потенцирует более 40 % случаев РЭ. Учеными высказана гипотеза, что к 2030 г. в развитых странах прогнозируется практически одинаковое увеличение частоты новых случаев ожирения и РЭ по сравнению с 2005–2010 гг. – на 57 % и 63 % соответственно [29]. Неутешительные прогнозы ВОЗ предполагают, что к 2025 г. 50 % женщин в мире будут иметь ожирение. В данных прогнозах есть расчеты, что прибавка веса на каждые 5 кг повышает риск РЭ в 1,2 раза; увеличение массы тела на 30 кг и больше увеличивает риск РЭ в 3–4 раза [30]. Наряду с этим высказывается мнение о том, что большее значение для РЭ имеет абсолютная жировая масса, а не вес женщины. В этом же исследовании обращено внимание, что на степень риска РЭ оказывает влияние характер распределения жировой клетчатки – андройдный тип ожирения в 6 раз увеличивает риск развития РЭ.

Помимо повышенного риска развития гиперпластических процессов и РЭ, ожирение у женщин репродуктивного возраста связано с другими патологическими состояниями, такими как ановуляция, синдром гиперандрогении, нарушения менструального цикла и бесплодие [31].

С учетом всего сказанного требует изучения вопрос применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома у женщин для предупреждения развития предраковых заболеваний и рака эндометрия.

**Цель исследования.** По данным мировой литературы изучить возможности применения бариатрической хирургии в лечении метаболического синдрома как фактора риска атипической гиперплазии эндометрия и оценить ее значение в снижении случаев рака эндометрия.

**Материалы и методы.** На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск источников по теме влияния бариатрической хирургии на факторы риска развития предраковых заболеваний и рака эндометрия. Были использованы следующие поисковые запросы: влияние бариатрической хирургии на рак эндометрия, влияние бариатрической хирургии на предраковые заболевания эндометрия, бариатрическая хирургия и рак эндометрия, метаболический синдром, предраковые заболевания и рак эндометрия. Также был произведен поиск по спискам литературы последних обзоров. Ссылки были экспортированы в систему управления цитированием Refworks. Первый этап отбора включал рассмотрение заголовков и аннота-

ций по актуальности, второй этап – полнотекстовую проверку статей для определения релевантности. В исследование вошли рецензируемые публикации, в которых в различных аспектах рассматривались вопросы как бариатрической хирургии, так и рака эндометрия. Несистематические обзоры и тезисы конференций были исключены.

В ходе поиска было просмотрено 110 различных источников информации, 75 были исключены на этапе ознакомления с названием и аннотацией статьи. На основе дальнейшего анализа полного текста из оставшихся статей только 22 были включены в окончательный обзор как источники, наиболее полно и конкретно отвечающие поставленным вопросам.

**Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день не существует радикального медикаментозного лечения метаболического синдрома как метода профилактики коморбидных заболеваний, в т.ч. патологии репродуктивной системы, гиперплазии и рака эндометрия. При этом рекомендуемая модификация образа жизни, включающая сбалансированное питание, повышение физической активности, зачастую имеет слабую мотивацию на ее реализацию и неустойчивый эффект у респондентов. В статье В.В. Цуканова и соавт. [32] и в обзоре литературных данных А.А. Шапилова и соавт. [33] указывается, что снижение веса в результате изменений диеты имеет положительный эффект максимально в течение 6 мес. с частым последующим его восстановлением до исходного.

Кроме того, действенные методы медикаментозного лечения МС при низкой приверженности пациентов к этой терапии имеют невысокую эффективность.

На сегодняшний день проведено немало исследований, показывающих положительное влияние бариатрической хирургии на снижение веса и факторы риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия у пациенток с ожирением.

Так, в своем проспективном когортном исследовании на базе Манчестерского университета L. Michelle et al. [34] оценили результаты хирургических вмешательств у 72 женщин, перенесших такие бариатрические операции, как обходной анастомоз же-

лудка по Ру и рукавная резекция желудка. Авторами оценивались исходные показатели, а также показатели через 2 и 12 мес. после оперативного вмешательства. Анализировались весо-ростовые данные с подсчетом ИМТ, результаты пайпель-биопсии, патогистологического исследования (ПГИ) эндометрия, оценки Ki-67 эндометрия, гормонального статуса с определением фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, прогестерона, индекса свободных андрогенов (FAI), а также индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), гликированный гемоглобин и маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, лептин, адипонектин). Дополнительно к результатам ПГИ и оценки Ki-67 при анализе эндометрия определялась экспрессия фосфотазы с двойной субстратной специфичностью – PTEN. В результатах исследования, помимо значительного снижения массы тела после бариатрической операции, были выявлены снижение значений воспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ) и нормализация гормональных показателей (снижение инсулинорезистентности, нормализация гликозилированного гемоглобина). Кроме того, наблюдалось снижение значений Ki-67, протеинкиназы В, также известной как pAKT, толщины эндометрия.

В процессе данного исследования у 6 пациенток была выявлена атипичная гиперплазия эндометрия. Трех из них была установлена внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом, другие три велись без гормональной терапии. У всех 6 пациенток в динамике наблюдения отмечено разрешение процесса через 2 и 12 мес. и отсутствие рецидивов через 4 года. Также заслуживает внимания тот факт, что у 4 пациенток на этапе предоперационного обследования был верифицирован рак эндометрия. Эти женщины были выключены из исследования, им была проведена расширенная гистерэктомия. С учетом результатов проведенного исследования коллектив авторов рекомендует пайпель-биопсию эндометрия внести в стандарт обследования пациенток перед бариатрической хирургией.

Однако имеются и противоположные результаты, в которых отмечена низкая корреля-

ция повышенного ИМТ с показателем Ki-67 при гистохимическом исследовании эндометрия [35]. Peter Argenta et al. в своем проспективном исследовании провели забор эндометрия перед бариатрической операцией у 59 женщин с патологическим ожирением; 46 (78 %) из них обследованы через год для повторной биопсии (средняя потеря веса – 41 кг). Была оценена экспрессия рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора андрогена (AR) и Ki-67 двумя независимыми патологами с использованием H-балла (интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3, умноженная на процент вовлеченной ткани). Распространенность гиперплазии до операции составляла 7 % в целом и 10 % среди пациентов, не принимавших антиэстроген. H-баллы ER в целом были схожими до и после операции (медиана 190 и 196 соответственно,  $p=0,82$ ), но пациенты с гиперплазией имели более высокие дооперационные H-баллы (медиана 256,  $p<0,001$ ), динамика которых была более значительной, чем у пациентов без гиперплазии (уменьшение на 112 баллов против роста на 50,  $p=0,028$ ). У двух пациентов со стойкой гиперплазией через один год показатели упали до уровней здоровых лиц. У одной пациентки в течение периода исследования развилась гиперплазия, в ее случае показатель H-балла ER повысился. Пациенты с гиперплазией имели более высокие медианные показатели H-баллов PR до операции по сравнению с пациентами без гиперплазии (284 против 188,  $p=0,01$ ), которые также более значительно снизились (75 против 0,  $p=0,053$ ). Показатели H-баллов AR значительно снизились после операции (13 против 2,  $p=0,015$ ), но были сходными между пациентами с гиперплазией и без нее ( $p=0,33$ ). При этом снижение веса не повлияло на индекс пролиферации Ki-67.

S.C. Modesitt et al. [36] провели проспективное исследование, включившее 71 женщину после бариатрических операций. Перед операциями результаты биопсии эндометрия и его гистологического исследования были следующими: пролиферативный тип – 43 %, недостаточный – 27 %, секреторный – 20 %, гиперплазия эндометрия – 10 %. При контрольном анализе исследователями получены

нормальные показатели ПГИ у женщин в группе с гиперплазией. В этом же исследовании 20 женщин прошли метаболический анализ, который продемонстрировал снижение показателей гликемии натощак, улучшенную чувствительность к инсулину и снижение уровня свободных жирных кислот.

Редкий клинический случай с учетом возраста пациентки (17 лет) описан Virginia Benito et al. [37]. Пациентка не имела родов, в анамнезе – ожирение (ИМТ  $36,2 \text{ кг/м}^2$ ), диабет 2 типа и синдром поликистозных яичников. У данной молодой женщины была диагностирована эндометриоидная аденокарцинома 1 стадии без инвазии в миометрий и метастазирования. После отсутствия эффекта от комплексного лечения патологии эндометрия, в т.ч. с введением ВМС с левоноргестрелом, неудач наступления беременности ей было предложено бариатрическое хирургическое вмешательство для лечения ожирения, улучшения контроля над диабетом 2 типа и повышения шансов получения ответа на местное лечение эндометрия. Через 9 мес. после лапароскопической рукавной резекции желудка и через 18 мес. после введения ВМС пациентка достигла нормальной массы тела (ИМТ  $20,3 \text{ кг/м}^2$ ) и продемонстрировала полный ответ на лечение рака эндометрия. Это был первый опубликованный случай пациентки подросткового возраста с ожирением, которой была проведена бариатрическая хирургия с одновременным лечением рака эндометрия и с сохранением фертильности.

Помимо нормализации маркеров метаболического синдрома, исследования демонстрировали лучшую выживаемость пациентов после бариатрических операций. Так, Daniel P. Schauer et al. [38] было проведено ретроспективное когортное исследование для определения связи бариатрических вмешательств с частотой канцерогенеза. Риск развития любого рака во время последующего наблюдения на 33 % был меньше у пациентов, перенесших бариатрические операции, по сравнению с выборкой контрольных пациентов с тяжелым ожирением. В группе бариатрической хирургии было зарегистрировано 488 случаев рака за 87 071 человеко-год наблюдения, в то время как в группе без хирургических вмешательств выявлено 2055 случаев рака за 228 010 чело-

веко-лет. Кривые Каплана – Мейера показали выживаемость через 3, 5 и 10 лет: 98,45, 97,2 и 94,11 % для пациентов после бариатрической операции и 97,34, 95,56 и 89,25 % для контрольных пациентов без хирургического вмешательства соответственно.

В ретроспективном когортном исследовании, посвященном оценке причин смерти среди женщин с раком эндометрия, Kristy K. Ward et al. [39] обнаружили, что через 5 лет после постановки диагноза риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был выше, чем риск смерти от рака эндометрия (35,8 % против 18,9 %), и этот риск был особенно очевиден при заболевании раком эндометрия ранней стадии. При этом, несмотря на хороший прогноз выживаемости от рака эндометрия, смерть наступала из-за сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением.

**Заключение.** В настоящее время имеется достаточно работ, демонстрирующих четкую

связь влияния метаболического синдрома и избыточной массы тела на риск развития и течение гиперпластических процессов и рака эндометрия. С учетом увеличения числа молодых женщин с метаболическим синдромом, распространенности, социальной и клинической значимости гиперпластических процессов и рака эндометрия, ограничений по времени репродуктивного возраста данная патология должна быть рассмотрена как фактор, расширяющий показания к проведению бариатрического лечения на более ранних этапах развития, а не только на стадии морбидного ожирения.

Прослеживается явная необходимость включения в стандарты обследования женщин с избыточной массой тела, планирующих бариатрические операции, исследований биоптатов эндометрия как скринингового метода для ранней диагностики атипичической гиперплазии и неопластических процессов эндометрия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Arem H., Irwin M.L.* Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013; 37 (5): 634–639. DOI: 10.1038/ijo.2012.94.
2. *Уткин Д.О., Попова Н.М., Выборнова О.В., Данилина И.А., Болдырева М.В.* Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современное состояние проблемы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2018; 1 (6): 144–156. DOI: 10.23888/НМЖ20181144-156.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О.*, ред. Состояние онкологической помощи населению в 2020 г. Москва; 2021. 239.
4. *Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л.* Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва: Медпрактика-М; 2011. 467.
5. *Ali A.T.* Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (3): 384–393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000075.
6. *Gong T.T., Wang Y.L., Ma X.X.* Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14–51. DOI: 10.1038/srep14051.
7. *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.
8. *Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А.* Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриоидной аденокарциномы. *Практическая медицина*. 2019; 17 (4): 68–71. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-68-71.
9. *Иванова Т.И., Крикунова Л.И., Хорохорина В.А., Вербинская Н.И., Мкртчян Л.С., Рябченко Н.И.* Полиморфизм гена HFE – фактор риска возникновения рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Радиация и риск*. 2012; 21 (2): 54–60.
10. *Bertelli G., Hall E., Ireland E., Snowdon C.F., Jassem J., Drosik K.* Longterm endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) – a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (3): 498–505. DOI: 10.1093/annonc/mdp358.

11. Weiss J.M., Saltzman B.S., Doherty J.A., Voigt L.F., Chen Ch., Shirley A.A. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164 (1): 56–62. DOI: 10.1093/aje/kwj152.
12. Бокарев И.Н. Метаболический синдром. *Клиническая медицина.* 2014; 92 (8): 71–75.
13. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 3 (107): 63–71.
14. Стрелкова С.Н., Овсянников К.В., Уткина Н.И. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12 (6): 725–732. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-6-725-732.
15. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Метаболический синдром. От полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. Москва: Медпрактика-М, 2013. 78.
16. Bhandari R., Kelley G.A., Hartley T.A., Rockett I.R. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Breast Cancer.* 2014; 2014: 189384. DOI: 10.1155/2014/189384.
17. LeBlanc E.L., Patnode C.D., Webber E.M., Redmond N., Rushkin M., O'Connor E.A. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012; 35 (11): 2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.
18. Bjørge T., Lukanova A., Jonsson H., Tretli S., Ulmer H., Manjer J. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19 (7): 1737–1745. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
19. Hernandez A.V., Pasupuleti V., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Perez-Lopez F.R. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51 (18): 2747–2458. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031.
20. Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабурин Д.В., Удальцов С.Н. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика.* 2019; 64 (4): 811–820. DOI: 10.1134/S0006302919040227.
21. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.
22. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. 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.
23. Берштейн Л.М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. *Вопросы онкологии.* 2014; 60 (3): 254–262.
24. Кушкина А.Ю., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. Клинические варианты метаболического синдрома у больных раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18 (5): 38–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-538-44.
25. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino M.I., Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014; 45 (1): 28–36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.
26. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med. Clin. North Am.* 2018; 102 (1): 49–63. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
27. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (6): 689.e1–689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
28. Нейфельд И.В., Журняков А.И., Киричук В.Ф., Рогожина И.Е., Бобылева И.В. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки.* 2014; 19 (3): 986–990.
29. Sheikh M.A., Althouse A.E., Freese K.E., Soisson S., Edwards R.P., Welburn Sh. USA endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.* 2014; 10: 2561–2568. DOI: 10.2217/fon.14.192.
30. Фролова И.И. Рак эндометрия и ожирение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009; 8 (3): 63–68.

31. *Broughton D.E., Moley K.H.* Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
32. *Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.* Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Доктор.Ру.* 2019; 3 (158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14.
33. *Шапилов А.А., Онищенко С.В., Тутолмин В.Р.* Хирургические методы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2021; 3: 8–13. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-14-19.
34. *Michelle L. MacKintosh, Abigail E. Derbyshire, Rhona J. McVey, James Bolton, Mahshid Nickkho-Amiry, Catherine L. Higgins, Martyna Kamieniorz, Philip W. Pemberton, Bilal H. Kirmani, Babur Ahmed, Akheel A. Syed, Basil J. Ammori, Andrew G. Renehan, Henry C. Kitchener, Emma J. Crosbie.* The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2019; 144: 641–650. DOI: 10.1002/ijc.31913.
35. *Peter Argenta, Charles Svendsen, Esther Elishaev, Nika Gloyeske, Melissa A. Geller, Robert P. Edwards, Faina Linkov.* Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.005.
36. *Susan C. Modesitt, Peter T. Hallowell, Jill K. Slack-Davis, Ryan D. Michalek, Kristen A. Atkins, Sarah L. Kelley, Sanja Arapovic, Margaret A. Shupnik, Kyle Hoehn.* Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138 (2): 238–245. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.015.
37. *Virginia Benito, Eudaldo López-Tomassetti, Miriam Esparza, Octavio Arencibia, Miguel Andújar, Mercedes Prieto, Amina Lubrano.* Bariatric Surgery: Does It Play a Role in Fertility-Preserving Treatment Among Obese Young Women With Endometrial Cancer? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.03.017.
38. *Daniel P. Schauer, Anthony C. Leonard, J. David Powers, Panduranga R. Yenumula, David E. Arterburn.* Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann. Surg.* 2019; 269 (1): 95–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002525.
39. *Kristy K. Ward, Nina R. Shah, Cheryl C. Saenz, Michael T. McHale, Edwin A. Alvarez, Steven C. Plaxe.* Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (2): 176–179. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.013.

Поступила в редакцию 16.12.2021; принята 22.04.2022.

#### Авторский коллектив

**Иванов Максим Дмитриевич** – аспирант кафедры хирургических болезней, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения, БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; e-mail: judo21052010@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1284-6495>.

**Парсаданян Арарат Микичович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; врач-онколог, БУ ХМАО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; e-mail: doctor\_pars@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-9859>.

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и дополнительному профессиональному образованию, БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, БУВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

## Образец цитирования

Иванов М.Д., Парсаданян А.М., Каспарова А.Э. Хирургические методы лечения ожирения как фактора риска атипической гиперплазии и рака эндометрия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 2: 70–80. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80.

## SURGICAL TREATMENT OF OBESITY AS A RISK FACTOR FOR ATYPICAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

M.D. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.M. Parsadanyan<sup>1,2</sup>, A.E. Kasparova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Surgut State University, Surgut, Russia;

<sup>2</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia;

<sup>3</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

*The aim of the study is to analyze the literature available, to examine bariatric surgery as a treatment for people with metabolic syndrome (a risk factor for atypical endometrial hyperplasia), and to evaluate bariatric surgery significance in reducing endometrial cancer incidence.*

*Materials and Methods. The authors scanned the platforms Springer, Pubmed, IFSO, and Google Scholar using such key words as metabolic syndrome, simple and atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer and bariatric surgery, methods for the metabolic syndrome correction in patients with endometrial cancer, effects of bariatric surgery on endometrial cancer, treatment of metabolic syndrome in patients-at-risk for endometrial cancer. The authors examined the articles published in English and Russian no longer than 10 years ago.*

*Results. Metabolic syndrome is a risk factor for endometrial cancer and comorbidity. It expands the bariatric surgery alternatives for patients with Class 1 and Class 2 obesity.*

**Key words:** metabolic syndrome, endometrial cancer, adenomatous endometrial hyperplasia, bariatric surgery.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013; 37 (5): 634–639. DOI: 10.1038/ijo.2012.94.
2. Utkin D.O., Popova N.M., Vybornova O.V., Danilina I.A., Boldyreva M.V. Molekulyarno-biologicheskie aspekty raka endometriya: sovremennoe sostoyanie problemy [Molecular and biological aspects of endometrial cancer: Current state of the problem]. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2018; 1 (6): 144–156. DOI: 10.23888/HMJ20181144-156 (in Russian).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadov A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v 2020 g* [Oncological care for population in 2020]. Moscow; 2021. 239 (in Russian).
4. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muzhnek E.L. *Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika* [Hyperplastic processes of female reproductive organs: Theory and practice]. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 467 (in Russian).
5. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (3): 384–393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000075.
6. Gong T.T., Wang Y.L., Ma X.X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14–51. DOI: 10.1038/srep14051.
7. 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.
8. Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nukhbala F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A. Svyaz' odnonukleotidnogo polimorfizma gena CYP19A1 rs2414098 s riskom razvitiya endometrioidnoy adenokartsinomy [Association of single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 gene rs2414098 with the risk of endometrioid adenocarcinoma]. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (4): 68–71. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-68-71 (in Russian).

9. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Khorokhorina V.A., Verbinskaya N.I., Mkrtychyan L.S., Ryabchenko N.I. Polimorfizm gena HFE – faktor riska vozniknoveniya raka endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [HFE-gene polymorphism as a risk factor for endometrial cancer in women of reproductive age]. *Radiatsiya i risk*. 2012; 21 (2): 54–60 (in Russian).
10. Bertelli G., Hall E., Ireland E., Snowdon C.F., Jassem J., Drosik K. Longterm endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) – a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (3): 498–505. DOI: 10.1093/annonc/mdp358.
11. Weiss J.M., Saltzman B.S., Doherty J.A., Voigt L.F., Chen Ch., Shirley A.A. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164 (1): 56–62. DOI: 10.1093/aje/kwj152.
12. Bokarev I.N. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (8): 71–75 (in Russian).
13. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Ott A.V. Metabolicheskiy sindrom: slozhnye i nereshennye problem [Metabolic syndrome: Complex and unresolved problems]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 3 (107): 63–71 (in Russian).
14. Strelkova S.N., Ovsyannikov K.V., Utkina N.I. Rol' nemedikamentoznykh metodov lecheniya metabolicheskogo sindroma: trudnosti i perspektivy [Role of non-drug therapies for metabolic syndrome: Challenges and prospects]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (6): 725–732. DOI: 10.20996/18196446-2016-12-6-725-732 (in Russian).
15. Chernavskiy S.V., Potekhin N.P., Fursov A.N. Metabolicheskiy sindrom. *Ot polimetabolicheskikh narusheniy k nozologicheskim formam zabolevaniy* [Metabolic syndrome. From polymetabolic disorders to nosological forms]. Moscow: Medpraktika-M, 2013. 78 (in Russian).
16. Bhandari R., Kelley G.A., Hartley T.A., Rockett I.R. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Breast Cancer*. 2014; 2014: 189384. DOI: 10.1155/2014/189384.
17. LeBlanc E.L., Patnode C.D., Webber E.M., Redmond N., Rushkin M., O'Connor E.A. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35 (11): 2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.
18. Bjørge T., Lukanova A., Jonsson H., Tretli S., Ulmer H., Manjer J. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19 (7): 1737–1745. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
19. Hernandez A.V., Pasupuleti V., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Perez-Lopez F.R. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (18): 2747–2458. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031.
20. Kogan E.A., Unanyan A.L., Namiot V.A., Baburin D.V., Udaltsov S.N. Pretsizionnyy podkhod k diagnostike i vyboru taktiki lecheniya giperplazii endometriya v perimenopauze [Precision approach to the diagnosis and choice of tactics in the treatment of endometrial hyperplasia in perimenopouse]. *Biofizika*. 2019; 64 (4): 811–820. DOI: 10.1134/S0006302919040227 (in Russian).
21. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 2019; 9: 744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.
22. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. 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.
23. Bershteyn L.M. Rak endometriya, estrogeny i metabolicheskiy sindrom: stsenariy uslozhnyaetsya [Endometrial cancer, estrogens and metabolic syndrome: Scenario gets worse]. *Voprosy onkologii*. 2014; 60 (3): 254–262 (in Russian).
24. Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Yunusova N.V. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma u bol'nykh rakom endometriya [Clinical options for metabolic syndrome in patients with endometrial cancer]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2019; 18 (5): 38–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-538-44 (in Russian).
25. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino M.I., Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014; 45 (1): 28–36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.

26. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med. Clin. North Am.* 2018; 102 (1): 49–63. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
27. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (6): 689.e1–689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
28. Neyfel'd I.V., Zhirnyakov A.I., Kirichuk V.F., Rogozhina I.E., Bobyleva I.V. Akushersko-ginekologicheskiy anamnez s pozitsii faktorov riska vozniknoveniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Obstetric and gynecological history from the standpoint of risk factors for cardiovascular disease]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Ser. Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2014; 19 (3): 986–990 (in Russian).
29. Sheikh M.A., Althouse A.E., Freese K.E., Soisson S., Edwards R.P., Welburn Sh. USA endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.* 2014; 10: 2561–2568. DOI: 10.2217/fon.14.192.
30. Фролова И.И. Рак эндометрия и ожирение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 63–68. Frolova I.I. Rak endometriya i ozhirenie [Endometrial cancer and obesity]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 8 (3): 63–68 (in Russian).
31. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
32. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Sovremennye printsipy vedeniya patsientov s nealkogol'noy zhirovoy bolezn'yu pecheni [Modern management of patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Doktor.Ru.* 2019; 3 (158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14 (in Russian).
33. Shapilov A.A., Onishchenko S.V., Tutolmin V.R. Khirurgicheskie metody lecheniya nealkogol'noy zhirovoy bolezn'i pecheni [Surgical treatment methods for non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021; 3: 8–13. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-14-19 (in Russian).
34. Michelle L. MacKintosh, Abigail E. Derbyshire, Rhona J. McVey, James Bolton, Mahshid Nickkhou-Amiry, Catherine L. Higgins, Martyna Kamieniorz, Philip W. Pemberton, Bilal H. Kirmani, Babur Ahmed, Akheel A. Syed, Basil J. Ammori, Andrew G. Renehan, Henry C. Kitchener, Emma J. Crosbie. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2019; 144: 641–650. DOI: 10.1002/ijc.31913.
35. Peter Argenta, Charles Svendsen, Esther Elishaev, Nika Gloyeske, Melissa A. Geller, Robert P. Edwards, Faina Linkov. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.005.
36. Susan C. Modesitt, Peter T. Hallowell, Jill K. Slack-Davis, Ryan D. Michalek, Kristen A. Atkins, Sarah L. Kelley, Sanja Arapovic, Margaret A. Shupnik, Kyle Hoehn. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138 (2): 238–245. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.015.
37. Virginia Benito, Eudaldo López-Tomassetti, Miriam Esparza, Octavio Arencibia, Miguel Andújar, Mercedes Prieto, Amina Lubrano. Bariatric Surgery: Does It Play a Role in Fertility-Preserving Treatment Among Obese Young Women With Endometrial Cancer? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22 (5): 906–909. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.03.017.
38. Daniel P. Schauer, Anthony C. Leonard, J. David Powers, Panduranga R. Yenumula, David E. Arterburn. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann. Surg.* 2019; 269 (1): 95–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002525.
39. Kristy K. Ward, Nina R. Shah, Cheryl C. Saenz, Michael T. McHale, Edwin A. Alvarez, Steven C. Plaxe. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (2): 176–179. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.013.

Received 16 December 2021; accepted 22 April 2021.

#### Information about the authors

**Ivanov Maksim Dmitrievich**, Post-graduate Student, Chair of Surgical Diseases, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; Obstetrician-Gynecologist, Gynecological department, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 24, bldg. 2; e-mail: judo21052010@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1284-6495>.

**Parsadanyan Ararat Mikichovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgical Diseases, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; Oncologist, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 24, bldg. 2; e-mail: doctor\_pars@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4923-9859>.

**Kasparova Anzhelika Eduardovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Highly Qualified Personnel Training and Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; Professor, Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628408, Russia, Surgut, Lenin St., 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

#### For citation

Ivanov M.D., Parsadanyan A.M., Kasparova A.E. Khirurgicheskie metody lecheniya ozhireniya kak faktora riska atipicheskoy giperplazii i raka endometriya [Surgical treatment of obesity as a risk factor for atypical hyperplasia and endometrial cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 2: 70–80. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-71-80 (in Russian).