©Л.М. Берштейн, 2014
УДК618.14-616-008.9

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 3

Л.М. Берштейн

Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Помимо того, что рак эндометрия (РЭ) сохраняет одну из лидирующих позиций в структуре онкогинекологической заболеваемости, он в течение многих десятилетий (в том числе, в последние годы) представляет собой серьезную пищу для размышлений онкоэндокринологов и попыток выработать на этой основе полезные в прикладном отношении рекомендации. Учет современных сведений о механизмах гормонального канцерогенеза, роли избыточной эстрогенной стимуляции (причем, не всегда только системной) и метаболического синдрома/инсулинорезистентности как факторов риска РЭ, возможном изменении фенотипа заболевания и значимости генетических повреждений (с PTEN-мутациями в качестве одного из примеров) открывает перспективы для использования ранее не апробированных или недостаточно апробированных при раке тела матки превентивных и терапевтических воздействий.

Ключевые слова: рак эндометрия, эпидемиология, факторы риска, механизмы гормонального канцерогенеза, эстрогены, инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение, ген PTEN, ингибиторы ароматазы, CYP17 и m-TOR, метформин.

Введение

Уступая, по разным сведениям, в 3-4,5 раза заболеваемости раком молочной железы, рак эндометрия (РЭ) принадлежит к тем злокачественным новообразованиям, частота которых находится, хотя и на пологом, но все-таки подъеме. Так, по данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, стандартизованный показатель заболеваемости РЭ вырос от 12,1 в 1990 г. до 14,9 в 2011 г. [1] при условном годовом приросте 1,1%, что, кстати, с точностью до одной десятой процента соответствует наблюдениям SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Национального Института Рака США в период 2003-2012 гг., правда, на фоне примерно в 2 раза более высоких цифр заболеваемости [73]. При этом существенно, что в течение многих лет рак тела матки рассматривается эндокринологами как вроде бы доступная пониманию модель гормонозависимой опухоли, однако, при более детальном анализе оказывается подобием «запретного плода», при котором даже адъювантная гормонотерапия не играет и доли той роли [66], которая по праву принадлежит ей при уже упоминавшемся раке молочной железы.

Даже самые незыблемые вещи нередко следуют негласному правилу «все течет, все меняется». В определенном смысле это затрагивает и представления об онкоэндокринологии РЭ и о том, что данное заболевание из себя представляет. В настоящей работе основной акцент изложения будет концентрироваться на таких понятиях как «эстрогены» и «метаболический синдром/инсулинорезистентность», но, как представляется, именно такой подход позволяет увидеть, что проблема (пусть и без претензий на ее всеобъемлющий охват), на самом деле, естественно, значительно шире.

Эстрогены и эстрогенообразование*; типы гормонального канцерогенеза*

То, что избыточная эстрогенная стимуляция может способствовать развитию рака тела матки (в особенности, в условиях дефицита прогестерона [72]), стало обсуждаться достаточно давно, предпосылкой к чему явилась, среди прочего, многолетняя дискуссия по поводу степени связи РЭ с гиперплазией эндометрия. Представления о значимости гиперэстрогенизации отстаивались уже в 40-х-50-х годах (и даже ранее) XX века [50, 70], хотя и тогда отмечалось, что степень участия эстрогенов в развитии заболевания в индивидуальном плане может быть различной [35]. Как в самом начале этого пути [35], так и на основании хорошо известных относительно недавних мета-анализов, было показано, что применение «чистых (вне комбинации с прогестинами) эстрогенов» в менопаузе существенно повышает риск развития эндометриальной карциномы и что добавление прогестинового компонента практически нивелирует это нарастание [52, 67].

Проспективные и сравнительные исследования последнего десятилетия показали, что содержание основных эстрогенных фракций (эстрона, E1 и эстрадиола, E2) в крови больных РЭ досто-

верно более высоко, чем у здоровых женщин [24, 27, 43]. При этом, однако, выявились некоторые заслуживающие внимания особенности. В частности, в работе E.Audet-Walsh et al. [27] поправка (adjusting) данных вводилась одновременно на возраст и индекс массы тела (ИМТ), в силу чего оценить самостоятельный «вклад» ИМТ в итоговый уровень эстрогенемии было невозможно. В другой работе подтвердили известные сведения о том, что уровень половые гормоны связывающего глобулина (ПГСГ) в крови связан с массой тела и риском развития РЭ обратной связью, что могло указывать на роль свободной фракции эстрогенов в создании условий для развития заболевания. Однако, при ближайшем рассмотрении оказалось, что в то время как относительный риск возникновения рака тела матки при расположении эстрадиола в верхнем терциле (против нижнего) был равен 2,07, а эстрона 2,66, в случае свободного эстрадиола риск был заметно ниже, а именно 1,66 [24].

Между тем, все это достаточно существенно, поскольку, в частности, в тот период, когда определение эстрогенов в крови было малодоступно, оно опиралось на оценку их экскреции с мочой по классическому методу James Brown. При использовании этого метода, основанного на колоночной хроматографии, т.н. брауновские эстрогены в сумме, равно как их отдельные фракции (эстрон, эстрадиол и эстриол), по уровню экскреции у больных РЭ менопаузального возраста и соответствующей группы здоровых женщин не различались. В то же время, экскреция т.н. суммарных или неклассических фенолстероидов (длительное время находившихся в сфере интересов В.М.Дильмана под углом зрения возможных качественных изменений в гормонообразовании [15] и включающих в себя, помимо классических эстрогенов, другие эстрогеноподобные соединения, реагирующие с реактивом Кобера [59]) была у больных раком тела матки повышена, что привело к определенным выводам о возможных различиях в патогенезе заболевания [3,4]. Позднее, эти сведения косвенно или впрямую принимались во внимание при формировании представлений о механизмах и типах гормонального канцерогенеза, в том числе, в приложении к раку тела матки [6], о чем речь пойдет при дальнейшем изложении.

Сейчас же, отвлекаясь от уровня эстрогенов в циркуляции (иными словами, системного) и оставляя за пределами обсуждения вопрос о рецепторах эстрогенов (см., например, [58]), следует остановиться еще на одном аспекте «эстрогенной проблемы» или «эстрогенизации» — локальной продукции этих гормонов, т.е. способности к их биосинтезу непосредственно в ткани эндометрия. Надо отметить (о чем уже приходилось писать [5]), что изучение присутствия ключевого фермента эстрогенообразования — ароматазы, или CYP19 — в ткани эндометрия проходило далеко не гладко. К началу 80-х годов прошлого века было сделано заключение об отсутствии фермента в нормальном эндометрии, которое в течение последующего времени изредка опровергалось, но затем все-таки подтвердилось при применении полимеразной цепной реакции, не показавшей присутствия транскриптов $P_{450аром}$ в упомянутом материале [37] (хотя отдельные возражения встречаются до сих пор [58]). Напротив, в ткани рака эндометрия ароматаза выявляется различными методами: и ПЦР, и прямым изучением продукта конверсии андрогенных предшественников, и на основе высвобождения «тяжелой воды», и при привлечении иммуногистохимического анализа [8, 12, 38, 58].

Собственное видение этого вопроса в существенной степени сложилось под влиянием результатов исследований, проводившихся в период 1999-2009 гг. [8, 14, 33] и парадоксальным образом — в противоположность прежним и некоторым новым наблюдениям в отношении уровня эстрогенов в крови [13,27] — выявивших более высокую внутриопухолевую активность ароматазы не при I, а при II патогенетическом варианте рака эндометрия по Я.В. Бохману [10,36]. При этом в новообразованиях с низкой степенью дифференцировки (G3) это повышение было достаточно четким, что заставило предположить участие ароматазного комплекса в неблагоприятном клиническом течении и прогнозе подобных случаев опухолевого процесса [33]. Данные других исследователей как подтверждают эти наблюдения [60,77], так и расходятся с ними [58,68], что требует продолжения поиска причин подобного положения дел, не исключено, отчасти связанного с различными подходами к выделению типов РЭ (см. ниже). Существенно, правда, что когда в совместной работе с лабораторией проф. Е.Н. Имянитова анализу было подвергнуто носительство аллельных полиморфизмов некоторых генов, контролирующих стероидогенез, оказалось, что больные со II типом РЭ опять-таки являются более частыми носительницами активного в функциональном плане варианта A6A6 ароматазы (CYP19), чем больные I типа [34]. Что касается носительства генотипов другого фермента стероидогенеза — 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы, или CYP17, способствующего образованию андрогенных предшественников эстрогенов, то различий по набору отдельных полиморфных вариантов между больными I и II типом РЭ обнаружено не было [34]. В то же время, хотя больные РЭ — носительницы отдельных генотипов CYP17 не

имели отличий по содержанию в крови стероидных гормонов (как эстрадиола, так и тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата), обладательницы гомозигот A2A2 встречались в этой популяции больных наиболее редко, и именно у них — в противоположность носительницам гомозигот A1A1 и гетерозигот A1A2 гена CYP17 — было обнаружено наиболее низкое содержание базального и реактивного (в ответ на глюкозную нагрузку) инсулина в крови [32]. Данное обстоятельство позволяет нам перейти к следующему, не менее важному, разделу изложения, которому на протяжении значительного числа лет и вплоть до самого последнего времени [45] уделяется оправданное внимание.

Метаболический синдром/ инсулинорезистентность и рак эндометрия

Феномен метаболического синдрома (МС) находится на стыке фундаментальных и клинических дисциплин и соприкасается с процессом формирования структуры, как минимум, нескольких основных неинфекционных заболеваний человека, включая злокачественные новообразования [7, 16]. Интерес к данному вопросу в немалой степени обусловлен нарастающей эпидемией МС, ожирения и диабета и постепенно накапливающимися контингентами онкологических больных. По имеющимся сведениям, степень риска выявления онкологических заболеваний у людей с признаками МС варьирует в зависимости от локализации процесса, гендерного, возрастного и, не исключено, этнического фактора. Значимость в этом отношении числа отдельных проявлений МС находится на стадии изучения; явной линейной зависимости при этом не наблюдается. Тот факт, что само понятие МС возникло, преимущественно, на фоне попыток связать его с развитием сердечно-сосудистой патологии [1] и — в меньшей степени — с онкологическим риском, явился стимулом к оценке результатов большого количества соответствующих мета-анализов. Хотя при этом выраженность связи с МС возрастала в ряду: пременопаузальный рак молочной железы (ОР 0,89), постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия, кардиоваскулярная патология (ОР 2, 18) [46], между направленностью рисков возникновения последней и рака гормонозависимых тканей выявляется определенная дихотомия, обусловленная, скорее всего, комплексом причин и механизмов [31]. Среди них заметное место занимают несовершенство современных критериев МС, недоучет как их взаимодействия, так и своеобразной парциальности инсулинорезистентности, а также тех предиктивных факторов, которые уже давно зарекомендовали себя

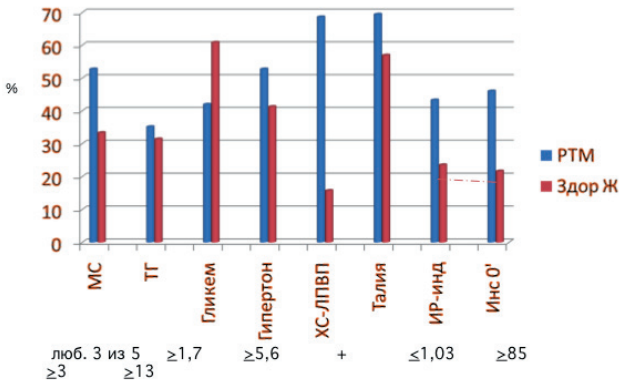

Рис.1. **Сравнение частоты (в процентах) выявления метаболического синдрома и его признаков у больных раком тела матки (РТМ) и здоровых постменопаузальных женщин (Здор Ж)**
МС — метаболический синдром (совупность основных признаков); триглицериды; гликемия натощак; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности (альфа-холестерин); талия — окружность талии; ИР-инд — индекс инсулинорезистентности; Инс — инсулин в крови натощак
Внизу (под рисунком) перечислены количественные критерии, по которым оценивались перечисленные признаки; «люб. 3 из 5» означает три любых критерия из основных пяти критериев метаболического синдрома.

как важные (включая особенности процессов легкого хронического воспаления и функционирования жировой ткани, см. несколько ниже).

Следует отметить, что при сравнении, по собственным данным, проявлений МС у больных раком эндометрия (на основе дополнительной /в 2010-2012 гг./ обработки материалов работы Ю.О.Квачевской [17]) и у здоровых постменопаузальных женщин выяснилось, что у первых, помимо большего в 1,65 раза риска выявления этого симптомокомплекса, наиболее часто отмечаются признаки гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, увеличенной окружности талии и гипоальфахолестеринемии (рис. 1). В то время, как более частое обнаружение некоторых из этих признаков представляется (или кажется) логичным, удивляет столь выраженная тенденция к снижению уровня в крови альфахолестерина/холестерина липопротеидов высокой плотности, поскольку по формальным соображениям («эстрогенозависимость» как РЭ, так и самой этой фракции холестерина [55]) его концентрация могла бы быть более высокой. Это заставило нас обратиться к вопросу о том, а отличается ли содержание эстрадиола в крови больных РЭ с различной степенью выраженности инсулинорезистентности. В результате проведенного анализа выяснилось, что у больных РЭ как с повышенным, так и нормальным индексом инсулинорезистентности, HOMA-IR, содержание эстрадиола в сыворотке крови (при использовании той же, датируемой 1999–2000 гг., базы данных [17]) не различается (рис. 2). Такие сведения показались алогичными и расходящимися с бытующим мнением, но подтвердились в наблюдениях А.Л.Чернышовой и соавт. [23], в соответствии с которыми у больных РЭ в

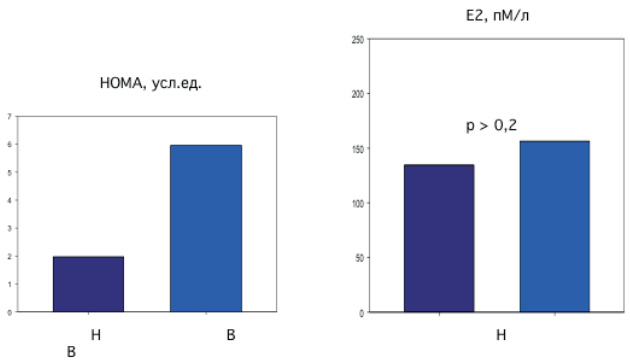

Рис. 2. Уровень эстрадиола у больных РЭ с нормальным (Н) и повышенным (В) индексом инсулинорезистентности (обработка данных публикаций [17, 30]).
НОМА — индекс инсулинорезистентности, рассчитываемый по формуле (глюкоза, мМ/л х инсулин, мкед/мл): 22,5;
Е2 — эстрадиол, пМ/л.

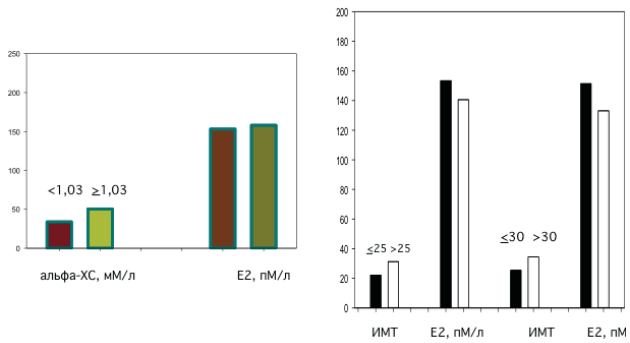

Рис. 3а (слева) и 3б (справа). Уровень эстрадиола в крови больных раком эндометрия в сопоставлении с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ЛПВП (альфа-ХС) и индексом массы тела (ИМТ)

противоположность больным с гиперплазией эндометрия при наличии признаков МС не отмечалось более высокого уровня эстрадиолемии. При продолжении обработки нашей базы данных в избранном направлении не удалось обнаружить повышения уровня эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ, характеризующихся как понижением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (альфа-холестерина) в крови, так и — опять-таки неожиданно — повышением индекса массы тела (рис. 3а и 3б). Естественным образом, это привело к идее о возможной независимости гиперэстрогенизации и МС/инсулинорезистентности друг от друга как факторов риска РЭ и к попытке посмотреть, насколько это соответствует современным представлениям и сведениям об отдельных типах рака тела матки.

Факторы риска и типы РЭ

Общепринятая (или, по крайней мере, широко распространенная) точка зрения сводится к тому, что обсуждавшиеся выше факторы риска РЭ, в частности, избыточное эстрогенное воздействие и метаболический синдром/инсулинорезистентность сопутствуют возникновению, преимущественно, I типа заболевания [10, 13, 36, 64, 75], нередко обозначаемого также как гормонозависимый в противоположность т.н. автономному, или II патогенетическому варианту. Некоторые сведения, часть из которых уже упоминалась в предыдущей части изложения, накладывают, однако, на подобное заключение определенные ограничения.

В дополнение к ранее сказанному можно, в частности, указать на то, что существует два основных подхода к выделению типов РЭ. При одном из них особое внимание уделялось наличию или отсутствию у пациенток эндокринно-обменных нарушений [4, 9, 10, 36], что, например, привело к таким практическим рекомендациям: «Для того, чтобы отнести каждое конкретное наблюдение к первому патогенетическому варианту, необходимы два условия — соответствие более чем половине его признаков (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы, гиперплазия теки яичников, гиперпластические процессы в эндометрии, миома матки) и сочетание симптомов гиперэстрогении с обменными нарушениями» [10, с.275]. При втором подходе, которого, в особенности в последние полтора-два десятилетия, придерживаются многие зарубежные исследователи, во главу угла кладется, прежде всего, морфологический принцип (наличие эндометриоидной аденокарциномы, рассматриваемой как I тип РЭ, и, наоборот, более редких гистологических вариантов — в первую очередь, серозных, светло- и плоскоклеточных карцином, относимых ко II типу заболевания) [49, 64, 75, 78]), а также учет ряда молекулярно-генетических «поломок», о чем будет сказано несколько ниже.

Применительно к этому выясняется несколько моментов. Так, несмотря на то, что бОльшую выраженность гормонально-метаболических факторов риска и в настоящее время принято приписывать I типу РЭ [49], появляются публикации, в которых говорится о том, что тому, и другому типу заболевания присущи многие общие этиологические факторы, что частота диабета при II типе близка таковой при I, что, возможно, следует отходить от традиционного подразделения на два подтипа и, наконец, что патогенез новообразований II типа далеко не полностью эстрогенонезависим [74], о чем нам уже неоднократно приходилось писать ранее [6, 8, 31]. Хотя в Великобритании прирост заболеваемости раком тела матки за 1994–2006 гг. приписывается, в основном, росту числа случаев I типа в возрасте 60–79 лет, что может быть связано и с постарением населения [47], и, не исключено, с нуждающимся в специальном анализе изменении фенотипа самого заболевания, обращается внимание на то, что сочетание рака молочной железы и РЭ более часто выявляется

Табл. 1.
Некоторые отличия рака тела матки и молочной железы и соответствующих нормальных тканей[1]

Признак	Рак тела матки (эндометрий)	Рак молочной железы (маммарный эпителий)
Риск развития в ответ на эстрогензаместительную терапию в менопаузе	выше	ниже
Частота эстрогендефицитных переломов шейки бедра в анамнезе	ниже	выше
Митотический индекс	выше в фолликулярную фазу цикла	выше в лютеиновую фазу цикла
Влияние тамоксифена	как правило, эстрогенный эффект	антиэстрогенный эффект
Тканевая концентрация эстрогенов (абсолютные значения)	выше	ниже
Влияние курения на заболеваемость («антиэстрогенный» эффект)	более выражено	не выражено
Частота диабета	у больных репродуктивного возраста тоже является фактором риска	заметно чаще выявляется в менопаузе
Частота ожирения	у больных репродуктивного возраста не уступает таковой в менопаузе	является фактором риска только у заболевших в менопаузе
Профилактический эффект приема пероральных стероидных контрацептивов	выражен	не выражен
Применение прогестинов в эндокринотерапии	первая линия	третья-четвертая линия
Применение ингибиторов ароматазы в терапии	пока практически используется мало	распространено и эффективно

Примечание: [1]По работе [6] с небольшими модификациями и дополнениями

теперь при II типе последнего [48], что противоположно ранее делавшимся заключениям [10, 11]. Помимо того, что эти наблюдения могут свидетельствовать в пользу идеи об изменении с годами характерных черт самого рака тела матки, следует напомнить уже приводившиеся нами сведения [6] о тех важных различиях гормон-ассоциированного характера, которые выявляются при сравнении РЭ и рака молочной железы (табл. 1). Отличия между эффектами эстрогенов и прогестинов при этих заболеваниях и только что упомянутая нарастающая частота связи рака молочной железы со II типом рака тела матки, с одной стороны, отсылают к работе, показавшей, что подавление клеточного иммунитета, больше выраженное при II типе РЭ, комбинируется с различной реакцией Т-лимфоцитов на 17-оксипрогестерон-капронат и эстрадиол [2], а, с другой, к исследованиям, в которых было установлено, что содержание маркеров провоспалительного каскада — фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и интерлейкина-6 наиболее высоко в циркуляции у больных II типом РЭ [51] и что ФНО-альфа в клетках эндометриального эпителия стимулирует не только активацию ароматазы (эстрогенсинтетазы), но и превращение образующихся при этом классических эстрогенов в их наиболее проканцерогенные и прогенотоксические метаболиты типа 4-гидроксипроизводных [71]. Эта информация позволяет перейти к сжатой оценке представлений о связях между типами рака тела матки и типами гормонального канцерогенеза.

Эстрогены, инсулинорезистентность и эндометрий: промоция и генотоксичность

Эстрогенная стимуляция представляет собой один из основных митогенных факторов и является в этом смысле ведущим промотором эндометриального канцерогенеза, что изучалось и продолжает изучаться многими исследователями на протяжении немалого числа лет [26]. Постепенно накапливаются доводы и в пользу того, что конверсия эстрогенов в их ДНК-повреждающие производные, которые преимущественно привлекали внимание применительно к этиопатогенезу рака молочной железы [40, 63], имеет основания серьезно восприниматься и при оценке механизмов возникновения РЭ [62, 63]. Учитывая то значение, которое придается изменениям в продукции и метаболизме эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, и то, что обнаружена корреляция между содержанием эстрогенов в ткани рака тела матки и повреждением ДНК в прилежащем нормальном эндометрии [21], можно, как уже отмечалось [6], в сочетании со сказанным выше допустить, что оба основных варианта рака тела матки, по сути, отражают существование промоторного и генотоксического типов гормонального канцерогенеза и являются клиническими эквивалентами последних. Какова непосредственная роль при этом таких феноменов как метаболический синдром/инсулинорезистентность и факторов, ассоциированных с различными формами ожирения, не столь оче-

видно [17, 30, 44], но интерес к этой проблеме сохраняется на высоком уровне и имеет одним из своих следствий все большее внимание к значимости молекулярно-генетических факторов для формирования и фенотипических проявлений различных типов рака тела матки.

Ген *PTEN,* полногеномный анализ и рак эндометрия

Достаточно давно выяснено, что частыми маркерами эндометриоидных карцином являются активация онкогена *ras,* микросателлитная нестабильность и мутация гена-супрессора *PTEN*, в то время как в серозных опухолях чаще выявляются амплификация гена *c-myc и* гиперэкспрессия генов *p53* и *erbB2/HER-2* (см. [6,75]). При семейном варианте комбинации нескольких опухолей, описываемом как синдром наследственного неполипозного колоректального рака, или синдром Линча, и включающем в себя рак тела матки, вероятность возникновения последнего в течение жизни близка 20-30%, а сами опухоли характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности и предрасположенностью к ошибкам репликации [19,75]. Существенно, что частота мутаций гена *PTEN* в спорадических эндометриоидных карциномах не уступает таковой при обнаружении РЭ как компонента синдрома Линча [56] и, как полагают, независимо коррелирует с обнаружением ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе [28], что уже является объектом анализа [22,30,42] и заслуживает его продолжения.

Недавние полногеномные исследования в дополнение к известному сочетанию в эндометриоидных аденокарциномах эндометрия мутаций гена *PTEN* с мутациями других генов, обеспечивающих функционирование фосфадитилинозитол-3-киназного пути (PI3K/AKT), выявили у женщин, страдающих этой формой опухоли, более частое носительство полиморфных вариантов гена HNF1B [41]. Кодируемый последним печень-специфический транскрипционный фактор давно известен своей связью с сахарным диабетом 2 типа [53], что сближает упомянутую находку с положением дел при обнаружении мутаций гена PTEN. С другой стороны, геномный и протеомный анализ ткани рака тела матки позволил выделить 4 варианта новообразований, обозначенных как «POLE (ген, кодирующий одну из ДНК-полимераз, вовлеченных в репликацию и репарацию ядерной ДНК) ultramutated», «hypermutated с микросателлитной нестабильностью», «низкокопийный» и «высокопийный» [39]. Не вдаваясь в детали, в подобном подразделении можно увидеть не столько внешнее количественное сходство с молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы [76], сколько ре-классификацию РЭ, которая, как полагают авторы, сможет оказать влияние на выбор персонифицированной терапии заболевания на адъювантном этапе [39].

Практические следствия

В вопросе о предупреждении и гормонотерапии рака эндометрия много загадочного, что отчасти следует из приведенной выше табл. 1, в которой это заболевание и эпителий, на основе которого оно возникает, сравнивались с соответствующими характеристиками рака молочной железы и маммарного эпителия. Среди выделяющихся из этого ряда загадок можно отметить, в частности, относительно низкую — на фоне постоянных указаний на эстрогенозависимость — чувствительность к ингибиторам ароматазы [6, 14, 25, 33] и практическое отсутствие — по данным рандомизированных исследований — реакции на адъювантную прогестинотерапию [20,54,66] в отличие от эффективности прогестинов в других ситуациях (прежде всего, в неоадъювантном варианте, метастатической болезни и — в профилактических целях — при синдроме Линча [10,20, 65]). Перспективной на основе приведенных выше сведений представляется апробация в лечебных и предупредительных целях таких средств, как ингибиторы цитохрома CYP17 типа абиратерона/зитиги (что уже делается при раке молочной и предстательной железы [79]), ингибиторы mTOR (серин-треониновой протеинкиназы, участвующей в регуляции роста клеток) типа эверолимуса/афинитора [69], антидиабетический бигуанид метформин с его множественными, хотя и нередко селективными, эффектами [29,57], антагонисты/ингибиторы образования прогенотоксических метаболитов эстрогенов (см. [61]), воздействия на уровне системы PTEN/PI3K/AKT и, наконец, — все-таки вновь ингибиторы ароматазы при условии оправданного подбора больных (не упускать из виду II-ой тип) и комбинирования этих препаратов с другими современными подходами к терапии рака эндометрия.

Заключение

Ровно десять лет тому назад в статье, посвященной, преимущественно, эпидемиологии и патогенезу рака эндометрия, отмечалось, что: «Несмотря на стабильность ранее установленных положений, в проблеме рака эндометрия… произошел или дополнительно утвердился ряд эволюционных сдвигов, имеющих и практическое значение. В этом отношении достаточно сослаться на признание роли нарушенной то-

лерантности к глюкозе/инсулинорезистентности и локального эстрогенообразования в создании предиспозиции к развитию заболевания, а также на значение молекулярно-генетических факторов (часть из которых ассоциирована с гормонально-метаболическими нарушениями) как основы для формирования его различных вариантов. Своеобразие динамики заболеваемости, наряду с некоторым изменением самого облика больных раком тела матки и разнообразием потенциальных подходов к его профилактике, дополнительно подчеркивают гетерогенность процесса и создают основу для дальнейших прикладных разработок, которые, не исключено, будут способствовать большей эффективности предупреждения, диагностики и терапии заболевания» [6]. В кратком выражении, прошедший после этого период времени, с одной стороны, дополнительно укрепил значимость некоторых представлений, а, с другой, благодаря новой информации и в силу несомненного «усложнения сценария» позволил продолжить пересмотр ряда устоявшихся понятий, за чем в конечном итоге, как можно надеяться, последует реальное улучшение в системе предупреждения РЭ и его лечении.

Благодарность всем, с кем довелось и, можно надеяться, еще доведется совместно работать в этой важной и интересной области онкогинекологии, выходящей на многие пограничные медицинские дисциплины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
2. Бахидзе Е.В. Состояние клеточного иммунитета у больных раком эндометрия, его изменения и коррекция в процессе лечения. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Л. 1985, 27с.
3. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки // Вопр. онкол. — 1967. — N 9. — С.48-52.
4. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Л., 1967, 18 с.
5. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука. — 1998, 172 с.
6. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // Практ. онкол. – 2004. — Т.5 (1). — С. 1-8.
7. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап.- 2009, 180 с.
8. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Ларионов А.А. и др. Ароматаза в нормальном и малигнизированном эндометрии // Акуш. гинекол. — 2001. — N4. — С. 9-11.
9. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца. 1972, 218 с.
10. Бохман Я.В. Руководство по гинекологической онкологии. Л.: Медицина.1989,463 с.
11. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб: НИИО им. Н.Н. Петрова. 2001. — 221 с.
12. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Синтез высокомеченных тритием стероидов для оценки активности ароматазы и стероидсульфатазы в опухолях эндометрия // Бюлл. экспер. биол. мед. — 2006. — Т. 142. — С. 462-464.
13. Вишневский А.С., Бобров Ю.Ф., Цырлина Е.В. и др. Гормонально-метаболические факторы, модифицирующие чувствительность больных раком тела матки к гормонотерапии // В сб. : Нейроэндокринная система, метаболизм, иммунитет и рак (клинические аспекты). СПб. — 1992. — С. 82-92.
14. Данилова М.А. Ароматаза и применение ее ингибиторов при раке тела матки. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. СПб., 2010, 23 с.
15. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина. 1968, 378 с.
16. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина. — 1987, 406 с.
17. Квачевская Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности. Автореф. на соиск. уч. степ. дисс. канд. мед. наук. СПб. 2000, 23 с.
18. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011-2012 годы). Популяционный раковый регистр (IACR N^0 221), том 18. Под. Ред. В.М. Колабутина, А.М.Беляева. СПб.: КОСТА. 2013, 368 с.
19. Правосудов И.В., Корнилов А.В., Имянитов Е.Н. Наследственный неполипозный рак толстой кишки: клинико-молекулярные аспекты. LAP Lambert Academic Publishing. 2012, 116 с.
20. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Михайлюк Г.И. Современная гормонотерапия рака эндометрия // Сиб. онкол. журнал. — 2007. — Приложение. — С. 89-93.
21. Чернобровкина А.Е. Клинико-патогенетическое значение содержания эстрогенов в ткани рака эндометрия. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. 1999. СПб. 19 с.
22. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук. Томск. 2010, 43с.
23. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А.. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. Особенности гормонального и энергетического баланса у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома // Вопр. онкол. — 2013. — Т. 59 (1). — С. 65-71.
24. Allen N.E., Key T.J., Dossus L. et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // Endocr Relat Cancer. — 2008. — Vol. 15 (2). — P. 485-497. Doi: 10.1677/ERC-07-0064.
25. Altman A.D., Thompson J., Nelson G. et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma:

a retrospective study // J. Obstet. Gynaecol Can. — 2012. — Vol. 34 (7). — P. 664-672.
26. Armstrong B. Endocrine factors in human carcinogenesis. IARC Sci Publ. — 1982. — N39. — P. 193-221.
27. Audet-Walsh E., Lepine J., Gregoire J. et al. Profiling of endogenous estrogens, their precursors, and metabolites in endometrial cancer patients: association with risk and relationship to clinical characteristics // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. — Vol. 96 (2). — E 330-339. Doi: 10.1210/jc.2010-2050.
28. Bansal N., Yendluri V., Wenham R.M. et al. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // Cancer Control. — 2009. — Vol. 16 (1). — P. 8-13.
29. Berstein L.M. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies // Aging (Albany NY). — 2012. — Vol. 4339 (5). — P. 320-329.
30. Berstein L.M. Cancer and heterogeneity of obesity: a potential contribution of brown fat // Future Oncol. — 2012. — Vol. 8 (12). — P. 1537-1548. Doi: 10.2217/fon.12.150.
31. Berstein L.M. High baby birth weight and risk of hormone-associated cancer in mothers: the cancer-cardiovascular disease dichotomy and its possible causes // Womens Health (Lond Engl). — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 361-371. Doi: 10.2217/whe.13.29.
32. Berstein L.M., Imyanitov E.N., Gamajunova V.B. et al. CYP17 genetic polymorphism in endometrial cancer: are only steroids involved? // Cancer Lett. — 2002. — Vol. 180 (1). — P. 47-53.
33. Berstein L., Kovalevskij A., Zimarina T. et al. Aromatase and comparative response to its inhibitors in two types of endometrial cancer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2005. –Vol. 95 (1-5). — P. 71-74.
34. Berstein L., Zimarina T., Imyanitov E. et al. Hormonal imbalance in two types of endometrial cancer and genetic polymorphism of steroidogenic enzymes // Maturitas. — 2006. — Vol. 54 (4). — P. 352-355.
35. Berthelsen H., Svane H. Cancer of the endometrium and hyperestrinism; two different modes of origin of endometrial cancer // Dan. Med. Bull. — 1956. — Vol. 3 (8). — P. 236-239.
36. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma // Gynecol Oncol. — 1983. — Vol. 15. — P. 10–17.
37. Bulun S.E., Mahendroo M.S., Simpson E.R. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or decidua // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76 (6). — P. 1458-1463.
38. Bulun S.E., Economos K., Miller D., Simpson E.R. CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79 (6). — P. 1831-1834.
39. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // Nature. — 2013. — Vol. 497 (7447). — P. 67-73. Doi: 10.1038/nature12113.
40. Cavalieri E., Rogan E. Catechol quinones of estrogens in the initiation of breast, prostate, and other human cancers: keynote lecture // Ann N Y Acad Sci. — 2006. — Vol. 1089. — P. 286-301.
41. De Vivo I., Prescott J., Setiawan V.W. et al. Genome-wide association study of endometrial cancer in E2C2 // Hum. Genet. — 2014. — Vol. 133 (2). — P. 211-224. Doi: 10.1007/s00439-013-1369-1.
42. Dellas A., Jundt G., Sartorius G. et al. Combined PTEN and p27kip1 protein expression patterns are associated with obesity and prognosis in endometrial carcinomas // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15 (7). — P. 2456-2462. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1732.
43. Dossus L., Lukanova A., Rinaldi S. et al. Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort–a factor analysis // Am J Epidemiol. – 2013. — Vol. 177 (8). — P. 787-799. Doi: 10.1093/aje/kws309.
44. Erol A. Systemic DNA damage response and metabolic syndrome as a premalignant state // Curr Mol Med. — 2010. — Vol. 10 (3). — P. 321-334.
45. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis // Endocrine. — 2014. — Vol. 45 (1). — P. 28-36. Doi: 10.1007/s12020-013-9973-3.
46. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematicreview and meta-analysis // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35 (11). — P. 2402-2411. Doi: 10.2337/dc12-0336.
47. Evans T., Sany O., Pearmain P. et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 104 (9). — P. 1505-1510. Doi: 10.1038/bjc.2011.68.
48. Fadare O. Is there an association between type II endometrial carcinomas and breast cancers? A critical appraisal // Womens Health (Lond Engl). — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 315-317. Doi: 10.2217/whe.13.27.
49. Felix A.S., Weissfeld J.L., Stone R.A. et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer // Cancer Causes Control. — 2010. — Vol. 21 (11). — P. 1851–1856.
50. Fremont-Smith M., Meigs J.V., Graham R.M., Gilbert H.H. Cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy // J. Am. Med. Assoc. — 1946. — Vol. 131 (10). P. 805-808.
51. Friedenreich C.M., Langley A.R., Speidel T.P. et al. Case-control study of inflammatory markers and the risk of endometrial cancer // Eur. J. Cancer Prev. — 2013. — Vol. 22 (4). — P. 374-379. Doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835b3813.
52. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. — 8:CD000402. Doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
53. Furuta H., Furuta M., Sanke T. et al. Nonsense and missense mutations in the human hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) and their relation to type 2 diabetes in Japanese // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87 (8). — P. 3859–3863. Doi:10.1210/jc.87.8.3859
54. Garrett A., Quinn M.A. Hormonal therapies and gynaecological cancers // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 22 (2). — P. 407-421.
55. Hersberger M., von Eckardstein A. Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport // Handb. Exp. Pharmacol. — 2005. — Vol. 170. — P. 537-561.
56. Huang M., Djordjevic B., Yates M.S. et al. Molecular pathogenesis of endometrial cancers in patients with Lynch syndrome // Cancer. — 2013. — Vol. 119 (16). — P. 3027-3033. Doi: 10.1002/cncr.28152.

57. Iglesias D.A., Yates M.S., van der Hoeven D. et al. Another surprise from Metformin: novel mechanism of action via K-Ras influences endometrial cancer response to therapy // Mol. Cancer Ther. — 2013. — Vol. 12 (12). — P. 2847-2856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0439.
58. Jarzabek K., Koda M., Walentowicz-Sadlecka M. et al. Altered expression of Ers, aromatase, and COX2 connected to estrogen action in type 1 endometrial cancer biology // Tumour Biol. -2013. — Vol. 34 (6). — P. 4007-4016. Doi: 10.1007/s13277-013-0991-9.
59. Jones H.A., Hahnel R. Specificity of the Kober Reaction // Nature. -1967. — Vol. 215. — P. 1381 — 1382. Doi:10.1038/2151381a0
60. Jongen V.H., Thijssen J.H., Hollema H. et al. Is aromatase cytochrome P450 involved in the pathogenesis of endometrioid endometrial cancer? // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2005. — Vol. 15. — P. 529-536.
61. Kim T., Park H., Yue W. et al. Tetra-methoxystilbene modulates ductal growth of the developing murine mammary gland // Breast Cancer Res. Treat. — 2011. — Vol. 126 (3). — P. 779-789. doi: 10.1007/s10549-010-1301-5.
62. Lepine J., Bernard O., Plante M. et al. Specificity and regioselectivity of the conjugation of estradiol, estrone, and their catecholestrogen and methoxyestrogen metabolites by human uridine diphospho-glucuronosyltransferases expressed in endometrium // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2004. — Vol. 89 (10). — P. 5222-5232.
63. Liehr J.G. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7 (3). — P. 273-281.
64. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Taiwan J Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 46 (1). — P. 26-32.
65. Lu K.H., Loose D.S., Yates M.S. et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome // Cancer Prev Res (Phila). — 2013. — Vol. 6 (8). — P. 774-781. Doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0020.
66. Martin-Hirsch P.P., Bryant A., Keep S.L. et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — 6:CD001040. Doi: 10.1002/14651858.CD001040.pub2
67. Nelson H.D., Humphrey LL, Nygren P. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review // JAMA. – 2002. — Vol. 288 (7). — P. 872-881.
68. Pathirage N., Di Nezza L.A., Salmonsen L.A. et al. Expression of aromatase, estrogen receptors, and their coactivators in patients with endometrial cancer // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86 (2). — P. 469-472.
69. Ray-Coquard I., Favier L., Weber B. et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer: ENDORAD, a phase II trial of GINECO // Br. J. Cancer. — 2013. — Vol. 108 (9). — P. 1771-1777. Doi: 10.1038/bjc.2013.183.
70. Rosenblum J., Hendricks C.H. Estrogenated vaginal epithelium; relationship to the development of carcinoma of the endometrium // Obstet.Gynecol. — 1954. — Vol. 3 (5). — P. 535-545.
71. Salama S.A., Kamel M.W., Diaz-Arrastia C.R. et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94 (1). — P. 285-293.
72. Schindler A.E. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk // Maturitas. — 2009. — Vol. 62 (4). — P. 334-337. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.018.
73. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. Выход на сайт 12 марта 2014 г. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html
74. 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. — Vol. 31 (20). — P. 2607-2018. Doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
75. Sherman ME.Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. — 2000. — Vol. 13 (3). — P. 295-308.
76. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2001. — Vol. 98 (19). — P. 10869-10874.
77. Watanabe K., Sasano H., Harada N. et al. Aromatase in human endometrial carcinoma and hyperplasia, immunohistochemical, in situ hybridization, and biochemical studies // Am. J. Pathol . — 1995. — Vol. 146. — P. 491-500.
78. Yang H.P., Wentzensen N., Trabert B. et al. Endometrial cancer risk factors by 2 main histologic subtypes: the NIH-AARP Diet and Health Study // Am J Epidemiol. – 2013. — Vol. 177 (2). — P. 142-151. Doi: 10.1093/aje/kws200.
79. Yin L., Hu Q. CYP17 inhibitors–abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents // Nat Rev Urol. — 2014. — Vol. 11(1):32-42. Doi: 10.1038/nrurol.2013.274.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

L.M. Berstein

Endometrial cancer, estrogens and metabolic syndrome: scenario becomes more complicated

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Simultaneously with keeping one of the leading positions in the structure of oncogynecological morbidity, endometrial cancer (EC) presents for many decades ‘the food for brains’ of cancer endocrinologists. Step by step development of contemporary ideas and collecting the data on mechanisms of hormonal carcinogenesis, the role of excessive estrogenic stimulation and metabolic syndrome/insulin resistance as risk factors for EC, very probable gradual changing of the disease phenotype and significance of genetic damages (with PTEN-mutations as one of the examples), as a consequence point at potential perspectives in the usage of preventive and therapeutic approaches in this important area.

Keywords: endometrial cancer, epidemiology, risk factors, mechanisms of hormonal carcinogenesis, estrogens, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, PTEN gene, aromatase, CYP17 and m-TOR inhibitors, metformin