

Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, Д.А. Васильев, А.В. Малек

Онкоэндокринология: промежуточные результаты и новые задачи

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

За несколько последних лет произошло немало значимых и позитивных изменений в самых различных областях онкологии, благодаря как использованию достижений, стимулированных предыдущими поколениями, так и прогрессу современных технологий. Во многом это касается и эндокринологии злокачественных новообразований, что отражено в статье на основе опыта НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, накопленного в течение недавнего времени. Речь идет, прежде всего, об особенностях опухолей гормонозависимых тканей, сопряженных с ними гормонально-метаболических сдвигах и способах их коррекции, базирующихся, в том числе, на принципах персонализированной медицины.

Ключевые слова: рак гормонозависимых тканей, факторы риска, антириска и прогноза, гормон-ассоциированная генотоксичность, коррекция эндокринно-обменных нарушений, маркеры чувствительности к терапии

Если говорить о социальном значении того или иного онкологического заболевания, то среди опухолей гормонозависимых тканей безусловная пальма первенства принадлежит раку молочной железы (РМЖ), хотя к нему в этом - не только медицинском, но и социальном - отношении постепенно «подбираются» рак предстательной железы (РПЖ) и рак эндометрия (РЭ). В первом случае это происходит, прежде всего, из-за все более высокой частоты распространения в нашей стране РПЖ, а во втором – как из-за прироста заболеваемости, так и из-за весьма значимой ассоциации РЭ с ожирением. Следует отметить, что с онкоэндокринологических позиций к упомянутой «большой тройке» в определенном смысле примыкает и РЦЖ, прежде всего, высокодифференцированный (папиллярный и фолликулярный), в силу, в частности, того, что больными с этой опухолью приходится достаточно регулярно заниматься не только онкологам, но и эндокринологам. Прежде, чем говорить о сведениях, добытых собственными усилиями, необходимо хотя бы кратко дать более общую характеристику новой информации, накопившейся в этих разделах онкоэндокринологии.

При РМЖ большие сдвиги, в том числе в клиническом плане, произошли в том, что относится к разделу молекулярно-биологических подтипов этой опухоли [10]. Существенно, что люминальные РМЖ нередко гетерогенны, что проявляется тем, что в них, наряду с преобладающими ЭР+ПР+ клетками встречаются и рецепторнегативные ЭР-ПР- клетки. Быстро увеличивающиеся в числе публикации, основанные на определении профиля микроРНК (см. далее), подтверждают тот факт, что РМЖ гетерогенен. Само же взаимодействие микроРНК и ЭР ныне описывается как один из важнейших регуляторных механизмов, определяющих передачу эстрогенного сигнала, рецепторный фенотип РМЖ и реакцию опухоли на лечение [20], и эта тематика становится столь же притягательной, как и вопрос о стволовых и прогениторных клетках.

Клетки-предшественники и их реакция на гормональные сигналы подверглись в последнее время анализу, в частности, и в отношении наследственных форм РМЖ. Хотя нередко BRCA1-ассоциированным карциномам молочной железы приписывается происхождение из миоэпителиального (базального) компонента маммарного эпителия, ныне высказывается и альтернативная точка зрения, указывающая на желательность сдвига в сторону признания значимости люминальных прогениторов [21]. Это, в свою очередь, служит основанием к тому, чтобы более глубоко изучать потенциальную роль эстрогенного компонента (в том числе, с учетом вовлечения прогенотоксических фракций и метаболитов катехолэстрогенов) в развитии опухолей молочной железы у носительниц мутаций гена BRCA1 [6,26].

На протяжении последних лет продолжалась дискуссия о том, является ли эстрогенсодержащая гормональная терапия в менопаузе фактором риска развития РМЖ. Ныне большинством исследователей признается, что «чистые» эстрогены здесь менее опасны, чем комбинация эстрогенов и прогестина и что пробластомогенный эффект менопаузальной гормонотерапии есть, в значительной степени, результат влияния на предсуществовавшие, оккультные новообразования [25]. Изучению в последнее время подвергается комбинация конъюгированных эстрогенов

и антиэстрогенов (базедоксифена), обещающая не повышать риск развития как РМЖ, так и РЭ, и сохранять при этом все плюсы менопаузальной эстрогенсодержащей терапии по влиянию, в частности, на вазомоторные симптомы, костную ткань и липидемию [19].

Упомянутый в начале пример связи РЭ с ожирением (которая формально известна достаточно давно, но стимулируется информацией об эпидемии ожирения и избыточной массы тела) дополнительно указывает на расширяющееся значение эндокринологии и при этом заболевании. Между тем, гормонотерапия РЭ (за исключением прогестина в определенных ситуациях) используется недостаточно, рецепторы эстрогенов и прогестерона в ткани этого новообразования стандартно определяются далеко не везде, а антиэстрогенная терапия (включая ингибиторы ароматазы), к сожалению, заметно менее эффективна при нем, чем при РМЖ. Соответственно, перенос акцента на нестероидный компонент или на комбинацию стероидного и нестероидного подхода представляется не менее оправданным и не менее важным. Существенным представляется и то обстоятельство, что ныне нередко говорится о большей близости факторов риска РЭ I и II типа, чем это казалось ранее [27], и что само число типов этого заболевания не следует сводить только к двум основным, если опираться на результаты недавно выполненных молекулярно-генетических исследований [17]. В совокупности это опять-таки косвенно или прямо возвращает изложение к проблеме ожирения, а также к тесно связанным с ожирением состояниям типа метаболического синдрома/синдрома инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа и, как следствие, к вопросу об использовании антидиабетических препаратов (в частности, метформина) и весоредуцирующих средств.

Характерной особенностью связей диабета и ожирения с онкологической заболеваемостью является их «тканеспецифичность». Это проявляется, в частности, в том, что в то время как наличие сахарного диабета 2 типа, действительно, повышает риск развития некоторых опухолей (рак печени, поджелудочной железы, эндометрия и ряд других), диабет очень мало влияет на развитие РМЖ в репродуктивном/пременопаузальном возрасте, а риск развития рака предстательной железы (РПЖ) у больных диабетом даже понижен. С другой стороны, в эндокринологию РПЖ на более масштабном, чем ранее, уровне привнесены вопросы о значимости эстрогенов в патогенезе и течении этого заболевания, о cancer-repopulating и castrate-resistant клетках, гормонально-метаболических последствиях полной андрогенной блокады, поиске новых антиандрогенов на основе учета мутаций

андрогенных рецепторов, а также о значении определения ФСГ и тестостерона в крови в момент установления диагноза с целью уточнения распространенности процесса и распределения больных по прогностическим группам [18].

В отношении высокодифференцированного РЦЖ можно ограничиться упоминанием его растущей распространенности (за счет папиллярных опухолей и, возможно, в результате более частого выявления микрокарцином), попыток по преодолению радиорезистентности этой опухоли (учитывающих роль мутаций гена BRAF и угнетения деятельности натрий-йодидного симпортера) и интереса к роли инсулинорезистентности как потенциального фактора риска и прогноза у больных тиреоидной карциномой [23].

Применительно к сказанному, в течение последних лет наиболее существенные научные направления работы лаборатории онкоэндокринологии «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» сводились к анализу факторов, модифицирующих риск развития новообразований гормонозависимых тканей, ассоциированных с ними эндокринно-обменных нарушений, а также средств устранения последних и маркеров чувствительности к ним. Исследования выполнялись в содружестве с несколькими лабораториями и клиническими подразделениями Института и привели к результатам, которые нередко могут рассматриваться (в силу определенных сложностей такого подразделения) и как фундаментальные, и как прикладные, или, по крайней мере, как имеющие выход в клинику.

К числу результатов, в большей степени удовлетворяющих понятию «фундаментальные», могут быть отнесены итоги исследования, выполнявшегося при поддержке РФФИ и носившего название «Эндокринно-генотоксические переключения: новые индукторы, взаимодействие отдельных составляющих, критерии оптимизации». По данным этой работы было сделано заключение, что носительство мутаций гена BRCA1 можно рассматривать в качестве модификатора, потенциально усиливающего наклонность к гормон-ассоциированному повреждению ДНК или к меньшей защите от подобных повреждений в «глюкозной» и «эстрогенной» системе. Наряду с тем, что таким же эффектом может в определенной степени обладать постменопаузальный возраст, было показано, что антиоксидант N-ацетилцистеин или антидиабетический бигуанид сиофор (метформин) в комбинации или порознь способны у женщин-больных раком эндометрия, молочной железы и толстой кишки, находящихся в ремиссии, устранять инсулинорезистентность и глюкоз-индуцированную генотоксичность, а также оказывать в

благоприятном направлении влияние на длину хвостов «комет» /маркера повреждения ДНК/, а также на экспрессию аденозинмонофосфаткиназы (АМРК) и фактора некроза опухоли (ФНО). Помимо этого, назначение метформина на тот же срок постменопаузальным больным раком молочной железы по данным, полученным совместно с проф. Н. Adlercreutz (Хельсинки), приводило к снижению экскреции с мочой наиболее генотоксичного катехолэстрогена 4-гидроксистероидов и уменьшению отношения 4-гидроксистероидов/эстроидов, свидетельствуя об ограничении при этом превращения классических эстрогенов в ДНК-повреждающие дериваты. Хотя предпринятые попытки достижения т.н. эндокринно-генотоксической оптимизации показали, что каждый из упомянутых препаратов, имея в исследованном отношении свои плюсы, не универсален, тем не менее, в зависимости от конкретных задач следует полагать оправданным назначение этих средств в избирательном или комбинированном/сочетанном варианте.

Вышеупомянутые сдвиги в «глюкозной» системе и глюкоз-индуцированная генотоксичность являются одним из оправданий исследования связи диабета с особенностями/течением новообразований гормонозависимых тканей, в частности, рака молочной железы и эндометрия [9]. В то же время, некоторые предварительные наблюдения, включая собственные, показали, что снижение толерантности к глюкозе и сопутствующие метаболические нарушения в определенных ситуациях могут быть проявлением не предрасположенности к злокачественным новообразованиям, а противоположной тенденции - своеобразного убывания или сдерживания потенциального онкологического риска. Уточнение состояний, при которых наблюдается подобное "сдерживание", и выяснение его возможных механизмов представлялось важной научной задачей, попытка разрешения которой на основе гранта РФФИ оказалась полезной для понимания неоднозначности и разнонаправленности онкологических последствий современной эпидемии диабета. В соответствии с этим, маммографическая плотность молочных желез, МПМЖ (повышение которой указывает на значительное, достигающее до 4-6-кратного, увеличение риска развития РМЖ) исследовалась у постменопаузальных женщин, подвергавшихся антропометрии, а также лабораторному обследованию натошак и в ходе глюкозной пероральной нагрузки. У женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе/впервые выявленным сахарным диабетом величина МПМЖ по средним данным не отличалась от таковой у женщин без аналогичных нарушений. В то же время, при наличии признаков метаболического синдрома

МПМЖ демонстрировала тенденцию к снижению ($16,5 \pm 4,3\%$, $n=17$ против $24,4 \pm 3,1\%$, $n=34$ у женщин без таких признаков). Таким образом, параметры, ассоциированные с нарушенной толерантностью к глюкозе и метаболическим синдромом и относимые к факторам риска развития рака молочной железы, как оказалось, как минимум, не связаны с повышением МПМЖ, свидетельствуя о различиях в механизмах гормонально-метаболической предрасположенности к этим состояниям и, возможно, о необходимости поиска в чем-то совпадающих, а в чем-то не совпадающих подходов к их предупреждению [4].

Поскольку содержание некоторых типов циркулирующих в кровотоке стволовых клеток (ЦСК) модифицируется при ряде онкологических заболеваний, в том числе, при раке молочной железы, и может зависеть от гормонально-метаболического статуса, была предпринята попытка оценить, не связан ли уровень некоторых фракций ЦСК (CD34, CD44 и CD90) с предрасположенностью к повышенной МПМЖ. При этом выяснилось, что повышение плотности молочных желез у женщин постменопаузального возраста (ср. возраст >55 лет) сопряжено с уменьшением циркулирующих в крови клеток CD90, хотя характер этой связи может быть не прямым, а опосредованным. В этом отношении заслуживают внимания результаты двукратного исследования МПМЖ, т.е. «до» и «после» воздействия, у 25 постменопаузальных женщин, которые на протяжении в среднем 10,5 мес. принимали антидиабетический бигуанид метформин (сиофор, по 1-1,5 г/день, 14 чел.) или антигенотоксикант N-ацетилцистеин (АЦЦ, по 400-600 мг/день, 11 чел.). Последствия приема лекарственных средств оказались достаточно близки друг другу: метформин снижал МПМЖ у 4 из 14 женщин (в 28,5% наблюдений), среднее снижение величины МПМЖ было равно при этом $-1,24\%$ (абс. динамика) и $-5,03\%$ (относит. динамика); соответствующие значения в группе АЦЦ оказались равны 27,3% (частота снижения), а также $-2,0\%$ (абс. динамика) и $-6,1\%$ (относит. динамика). Схожая эффективность АЦЦ и метформина по влиянию на величину МПМЖ, очевидно, объясняется не только действием бигуанида, опосредованным через устранение инсулинорезистентности или изменением уровня циркулирующих стволовых клеток, но и, возможно, воздействием на процессы, ассоциированные с клеточным размножением, апоптозом и защитой ДНК от генотоксического повреждения [3].

К факторам, которые могут ограничивать «онкологическую опасность», как оказалось, парадоксальным образом может быть отнесена семейная форма диабета 2 типа (СД2). Сведе-

ния о случаях СД2 в семье и степени родства собирали в течение мая 2009 - февраля 2011 и марта 2011 – июля 2014 гг. у онкологических больных (суммарно 1955 чел, из них 1351 с СД2 и 604 без диабета) и больных СД2 такого же возраста, не имеющих онкологических заболеваний (379 чел). У онкологических больных с СД2 собирали, кроме этого, и информацию об антидиабетической терапии, которая применялась в течение ≥ 6 мес. предшествовавших их поступлению в клинику. Частота семейного диабета у больных СД2, страдающих онкологическим заболеванием, как выяснилось, была ниже, чем у больных СД2 без злокачественных новообразований (соотв., $28,5 \pm 1,2\%$ vs $38,0 \pm 2,5\%$, $p < 0.01$). При этом, хотя к периоду 2011-2014 гг. частота выявления семейного диабета выросла как у больных с комбинацией «СД2+рак» (+17,9%), так и у больных СД2 без онкопатологии (+19,3%), разница между сравниваемыми группами сохранялась. По полученным данным, страдающие СД2 онкологические больные с семейной формой диабета в период до выявления онкопатологии чаще пользовались при лечении диабета изолированным приемом метформина по сравнению с аналогичной группой больных без случаев СД2 в семье, что может рассматриваться в качестве одного из возможных объяснений выявленного феномена. С другой стороны, нами была сформулирована гипотеза межпоколенческой метаболической защитной адаптации, ГИМЗА или НМРА, в соответствии с которой при переходе от предыдущей/«тренированной» к более молодой генерации больных СД2 часть последних - на основе, главным образом, эндокринных, клеточных и других механизмов - может приобретать дополнительные характеристики, помогающие преодолевать генотоксический стресс и относительно снижающие, тем самым, риск развития злокачественных новообразований [7], что заслуживает дальнейшего изучения с учетом нарастающих масштабов эпидемии диабета и ожирения.

В дополнение, исследовался вопрос о том, модифицируется ли связь между наличием онкологического заболевания и врожденной потенциальной чувствительностью к антидиабетическому бигуаниду метформину (оценивавшейся на основе частоты представленности полиморфных вариантов определенных генов). Оказалось, что носительство генетических маркеров чувствительности к метформину (изучавшееся совместно с лаб. молекулярной онкологии) относится к числу факторов, сигнализирующих о меньшей или большей степени предрасположенности к онкологическому заболеванию. Однако, заметный вклад в окончательную оценку вносит при этом то обстоятельство, идет ли речь о боль-

ных диабетом или нет, что следует, в частности, из сравнения результатов у онкологических больных, страдающих или не страдающих СД2. При этом обследовали свыше 150 постменопаузальных женщин, подразделенных на четыре группы: пациентки с сочетанием нелеченной злокачественной опухоли и сахарного диабета 2 типа (СД2), с онкологическим заболеванием без диабета, с СД2 без онкологического заболевания и здоровые женщины без онкопатологии и диабета. Как оказалось, носители потенциально «метформин-позитивных» полиморфных вариантов OCT1_R61C и OCT1_rs622342 характеризовались более выраженной инсулинорезистентностью, в то время как аналогичного характера подгруппа носителей полиморфизмов генов STK11 и C11orf65 – умеренно сниженной эстрадиолемией. С другой стороны, больные диабетом, страдающие и не страдающие онкологическим заболеванием, по генетическим критериям потенциальной чувствительности к метформину отличались между собой меньше, чем от онкологические больные без диабета. Наконец, в качестве важного вывода следует признать тот факт, что метаболический ответ на метформин у женщин, входящих в группы повышенного онкологического риска, наблюдается заметно чаще, чем «противоопухолевый», что, как видно, является сигналом к необходимости использования комбинированного подхода [5, 15], в частности, сочетания метформина у онкологических больных с гормоно-, химио- или таргетной терапией.

Лечение онкологических больных, в частности, использование гормоно- и химиотерапии, даже принося несомненную пользу, нередко приводит к последствиям эндокринно-обменного характера, которые сами по себе могут оказывать неблагоприятное влияние на общую морбидность и выживаемость. Типичным примером является полная андрогенная блокада у больных раком предстательной железы, приводящая к прибавке массы тела, нарушению толерантности к глюкозе, гиперлипидемии. В работе, проводившейся совместно с отделением онкоурологии, было показано, что, хотя бигуанид метформин не приводил к быстрому устранению метаболических нарушений, при его применении отмечалось снижение уровня ПСА в крови, что может быть связано с влиянием препарата, опосредованным не только через устранение инсулинорезистентности. В другом исследовании, проводившемся в лаборатории, у взрослых людей были всесторонне исследованы гормонально-метаболические последствия химиотерапии, проводившейся у этих пациентов в раннем детском или подростковом возрасте; эти последствия могут распространяться на состояние костной

ткани, жиру-углеводного обмена, репродуктивную (тестикулярную и овариальную) функцию [13]. Снижение овариального резерва в особенности характерно для больных РМЖ, подвергающихся неоадьювантной терапии при исходно сохраненном менструальном цикле, что проявляется снижением в крови уровня не только эстрадиола, но и, как показано нами, тестостерона (см. патент [2]). Тем не менее, ответ на вопрос о том, можно ли у больных РМЖ детородного возраста стремиться к восстановлению фертильности, неоднозначен и должен решаться строго индивидуально.

Распространенность тамоксифена как средства для лечения определенных групп больных РМЖ не нуждается в специальных доказательствах. В исследованиях, которые проводились в лаборатории совместно с отделением опухолей молочных желез, во-первых, удалось показать, что при переходе от рецепторпозитивных к рецепторнегативным маммарным карциномам вязкость мембран эритроцитов крови у больных повышается [12], на основании чего в 2015 г. был получен патент, зарегистрированный в Госреестре изобретений РФ. Во-вторых, показатель вязкости мембран эритроцитов исследовался и в сопоставлении с чувствительностью больных ЭР+ РМЖ к лечению тамоксифеном. По предварительным данным, из 88 пациенток, находящихся под наблюдением на фоне гормонотерапии, у 13 было выявлено прогрессирование заболевания и 75 находились в состоянии ремиссии, причем, у больных, оказавшихся резистентными к лечению тамоксифеном, вязкость мембран в билипидном слое эритроцитов опять-таки была более высокой, не исключено, отражая затруднения в передаче эстрогенного сигнала. Важным наблюдением в данном исследовании явилось также образование под влиянием тамоксифена у больных репродуктивного и перименопаузального возраста кист яичников с гиперпродукцией эстрадиола, в силу чего в дальнейшем предполагается исследовать связь индуцируемой тамоксифеном гиперэстрогемии не только с состоянием эндометрия, но и с вязкостью мембран эритроцитов.

Хорошо известно, что, по современной точке зрения, подходы к лечению больных РМЖ в большой степени определяются принадлежностью их новообразований к тому или иному биологическому подтипу [10]. В этом отношении ожидается, что результаты проводящейся совместно с кафедрой онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова работы (в которой предпринимается попытка выявить различия гормонально-метаболического статуса между больными с

люминальным А, люминальным В, триждынегативным и гиперэкспрессирующим рецептор HER-2/neu [11], а также увязать эти особенности с клинико-морфологической характеристикой процесса) могут оказаться полезны и при решении вопроса о наиболее адекватном варианте терапии.

Выбору тактики лечения при другом новообразовании, а именно при высокодифференцированном раке щитовидной железы (в частности, когда решается вопрос о необходимости назначения радиойодтерапии или отказа от этого лечения) может способствовать апробированный в лаборатории т.н. 3-недельный тиреоглобулиновый тест, по результатам которого предполагается, что больные с уровнем тиреоглобулина в крови ≥ 2 нг/мл через 3 нед после экстирпации щитовидной железы находятся в зоне риска развития рецидива, в особенности, в том случае, если лечение радиоактивным йодом не будет проведено [8]. Полезным здесь может оказаться одновременное исследование как некоторых молекулярных маркеров в опухолевой ткани (в частности, упоминавшихся в начале мутаций гена BRAF), так и состояния ряда внетиреоидных компонентов эндокринного статуса, в частности, массы тела, гликемии и инсулинемии [16]. К числу молекулярных маркеров, которые начали исследоваться А.В.Малек и соавт. и могут иметь диагностическое, а, возможно, и предиктивное значение при тиреоидной карциноме, раке предстательной железы [24] и, не исключено, при других новообразованиях гормонозависимых тканей (в частности, раке молочной железы и эндометрия), относится характеристика в разном биологическом материале, получаемом от больных, профиля микроРНК – небольших некодирующих молекул РНК, которые способны принимать участие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, определяя при этом и гормоночувствительность опухолей.

Хотя применительно к проблемам онкологии ранняя диагностика имеет первостепенное значение, во многих случаях, важен не только диагноз, но и понимание природы процесса, нередко зависящей от вовлечения в него модифицирующих факторов. В этом отношении сотрудниками лаборатории совместно с отделением онкогинекологии Института проводятся поддерживаемые РФФИ исследования, которые помогут оценить, какова в сравнительном плане роль различных фенотипов ожирения в определении клинико-морфологических особенностей рака эндометрия и его отдельных подтипов [1].

Заклучая, можно прийти к выводу о том, что использование онкоэндокринологических подходов для решения онкологических проблем

позволяет получать информацию, важную как в фундаментальном, так и прикладном отношении. Среди проектов, которые связаны с уже проводившимися работами или имеют самостоятельную значимость, могут быть упомянуты: сравнительное изучение гормонально-метаболического статуса при спорадических, семейных и наследственных новообразованиях гормонозависимых тканей, анализ аутоиммунных сдвигов в тканях-мишенях (подобно выявлению аутоантител к рецепторам стероидных гормонов [22]), оценка результатов лечения онкологических больных в зависимости от наличия у них семейной и не семейной формы диабета, работы, позволяющие выявлять на основе сотрудничества с другими лабораториями и клиническими подразделениями Института, а также другими учреждениями маркеры, определяющие индивидуальную чувствительность новообразований к гормонотерапии, а также к средствам гормонально-метаболической коррекции (в том числе, на основе представления об эндокринно—генотоксических переключениях [14] и масс-спектрометрического анализа продуктов метаболизма стероидов), и ряд других направлений, в совокупности, способных принести новые и полезные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А., Балтрукова А.Н. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // *Вопр. онкол.* – 2015. – Т. 61 (4). – С. 575-579.
- Берштейн Л.М., Бояркина М.П., Цырлина Е.В. и др. Способ оценки овариальной функции у больных раком молочной железы репродуктивного возраста, подвергавшихся неoadъювантной химиотерапии. Патент РФ N 2482490, зарегистр. 20.05.2013.
- Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Коваленко И.Г., Зайцев А.Н. Влияние метформина и N-ацетилцистеина на маммографическую плотность молочных желез у женщин постменопаузального возраста // *Вопр. онкол.* – 2012. – Т. 58 (1). – С. 45-49.
- Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Порошина Т.Е., Коваленко И.Г. Маммографическая плотность молочных желез у женщин в постменопаузе с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом // *Пробл. эндокринол.* 2012. – Т. 58 (2). – С. 16-20.
- Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Иевлева А.Г. Сравнение гормонально-метаболического фенотипа у имеющих или не имеющих онкологическое заболевание носительниц генетических маркеров чувствительности к метформину // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60 (6). – С. 707-712.
- Берштейн Л.М., Соколенко А.П. Мутации BRCA1 и рак молочной железы: потенциальная роль эстрогенного компонента // *Тез. Петербургского онкологического Форума «Белые ночи»* – 2015, С. 245-246.
- Берштейн Л.М., Тесленко С.Ю., Васильев Д.А., Коваленко И.М. Частота выявления сахарного диабета 2 типа в семьях больных сахарным диабетом, страдающих или не страдающих онкопатологией // *Сахарный диабет.* – 2015. – Т. 18 (3). – С. 77-84.
- Васильев Д.А., Порошина Т.Е., Раджабова З.А.-Г., Берштейн Л.М. Клиническое значение трехнедельного тиреоглобулинового теста у больных раком щитовидной железы, подвергнутых тиреоидэктомии // *Вопр. онкол.* – 2012. – Т. 58. – С. 481-485.
- Коваленко И.М., Берштейн Л.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной сферы // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60 (1). – С. 25-31.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы (биология, местное и системное лечение). М.: Москва, 2014. – 352 с.
- Факова Р.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. и др. Гормонально-метаболический статус больных с люминальными и нелюминальными вариантами рака молочной железы // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60. – С. 745-749.
- Цырлина Е.В., Крюкова О.Г., Порошина Т.Е. и др. Микровязкость мембран эритроцитов у больных раком молочной железы: связь с рецепторным фенотипом опухоли // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60 (4). – С. 504-509.
- Цырлина Е.В., Сафонова С.А., Рощина Н.В. и др. Состояние эндокринной системы у пациентов, получивших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте // *Детск. онкол.* – 2012 (1-2). – С. 91-99.
- Berstein L.M. Role of endocrine-genotoxic switchings in cancer and other human diseases: basic triad. In: *Innovative Endocrinology of Cancer* (eds. L. Bernstein, R.J. Santen) Springer Science+Business Media & Landes Bioscience. NY, NY; Austin, TX, USA. 2008. – P. 35-51.
- Berstein L.M., Iyevleva A.G., Vasilyev D.A. et al. Potential and real 'antineoplastic' and metabolic effect of metformin in diabetic and non-diabetic postmenopausal females // *Future Oncol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 759-770.
- Berstein L.M., Vasilyev D.A., Radzhabova Z.A., Poroshina T.E. Thyroglobulin test at three weeks after surgery in well-differentiated thyroid cancer and its predictive value: The role of endocrine-metabolic status // *Inter.J.Endocrine Oncol.* 2014. – Vol. 1 (2). – P. 103 – 110.
- 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.
- Ide H, Terado Y, Sakamaki K. et al. Serum level of follicle-stimulating hormone is associated with extraprostatic extension of prostate cancer // *Prostate Int.* – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 109-112.
- Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2014. – Vol. 143. – P. 207-222.
- Manavathi B, Dey O, Gajulapalli VN et al. Derailed estrogen signaling and breast cancer: an authentic couple // *Endocr Rev.* 2013. – Vol. 34 (1). – P. 1-32.
- Molyneux G, Geyer FC, Magnay FA et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells // *Cell Stem Cell* 2010. – Vol. 7. – P. 403-417.
- Ortona E., Pierdominici M., Bernstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer // *J.Steroid Biochem. Mol.Biol.* – 2014. – Vol. 144. – P. 260-267.

23. Pitoia F, Abelleira E, Bueno F. et al. Insulin resistance is another factor that increases the risk of recurrence in patients with thyroid cancer // *Endocrine*. - 2015. - Vol. 48. - P. 894-901.
24. Samsonov R, Shtam T, Malek A. et al. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. *Prostate*. - 2016. - Vol.76. - P. 68-79.
25. Santen RJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer // *J Steroid Biochem Mol Biol*. - 2014. - Vol. 142. - P. 52-61.
26. Savage KI, Matchett KB, Barros EM, et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability // *Cancer Res*. - 2014. - Vol. 74. - P. 2773-2784.
27. 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. 3 - P. 2607-2018.

Поступила в редакцию 17.11.2015 г.

L.M.Berstein, E.V.Tsyrlina, D.A.Vasiliev, A.V.Malek

Oncoendocrinology: interim results and new challenges

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

Over the few past years there have been passed many significant and positive changes in various fields of oncology due to both the use of achievements, stimulated by previous generations, and the progress of modern technology. This largely concerns endocrinology of malignant tumors, which is reflected in this article on the basis of the experience of the N.N.Petrov Research Institute of Oncology gained during recent times. Above all it is about the features of tumors of hormone-dependent tissues, hormonal and metabolic shifts, associated with them, and the ways of their correction based on the principles of personalized medicine.

Key words: cancer of hormone-dependent tissues; factors of risk anti-risk and prognosis, hormone-associated genotoxicity, correction of endocrine and metabolic disorders, sensitivity markers to therapy