

*Л.М. Берштейн¹, Т.Е. Порошина¹, Д.А. Васильев¹, И.М. Коваленко¹,
А.О. Иванцов¹, А.Г. Ивлева¹, И.В. Берлев^{1,2}*

Сравнительные особенности состояния углеводного обмена, массы тела и ассоциированных с ними гормональных факторов при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России
²СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Обоснование и цель: Существовавшая в течение многих десятилетий традиция подразделять рак эндометрия (РЭ) на два типа подверглась (благодаря, преимущественно, фундаментальным исследованиям) в течение нескольких последних лет значительным изменениям. Задача настоящей работы состояла в том, чтобы составить представление об одном из важных аспектов гормонально-метаболического статуса больных с каждым из четырех входящих в современные молекулярно-биологические классификации типов этого новообразования.

Материалы и методы: Подразделение рака тела матки на типы (при изучении 234 опухолей от больных преимущественно постменопаузального возраста) базировалось на классификации РЭ, по которой выделяют случаи с: мутациями в опухоли ДНК полимеразы эpsilon (POLE), признаками дефекта репарации ДНК — микросателлитной нестабильности (МСН), экспрессией многофункционального белка p53 и, наконец, с отсутствием этих трех признаков; при других проводившихся исследованиях (гормонально-метаболический статус) в зависимости от методологии привлекались материалы от варьирующего числа пациенток.

Основные результаты и выводы: Установлено, что для больных РЭ — носителей мутаций POLE характерны более низкий индекс массы тела (ИМТ), сниженная частота явного сахарного диабета и более низкое отношение лептин/адипонектин в сыворотке крови. Для больных РЭ с косвенными признаками микросателлитной нестабильности оказались свойственны повышение ИМТ и наиболее выраженная тенденция к нарушениям углеводного обмена, а для пациенток с усиленной экспрессией онкобелка p53 — частое выявление больных с низкой массой тела (ИМТ <25.0) и тенденция к снижению индекса инсулинорезистентности. При условно «трижды негативном» (по трем перечисленным маркерам варианта заболевания) раке тела

матки выявлены наиболее высокий ИМТ и позитивная корреляция величины ИМТ с уровнем лептинемии. Полученные данные указывают на необходимость селективного подхода к предупреждению различных типов РЭ и оценки связи выявленных особенностей с дальнейшим течением процесса после первоначальной радикальной терапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярно-биологические типы, гормонально-биологический статус больных

Многолетняя традиция подразделять рак эндометрия (РЭ) на два типа [1, 2, 3] претерпела на протяжении нескольких лет существенные изменения, что произошло, прежде всего, в результате фундаментальных исследований, основанных, в частности, на полногеномном анализе опухолевой ткани [4, 5, 6] и на привлечении ряда морфологических методов [7, 8, 9]. Полученные в данном отношении результаты, естественно, вызывают закономерный интерес к тому, что представляют собой обновленные типы РЭ и чем они характеризуются, в том числе тогда, когда речь идет о некоторых фенотипических характеристиках заболевших женщин. Одним из аспектов этой проблемы является пока привлекавший к себе лишь относительно небольшое внимание [10, 11] вопрос о гормонально-метаболическом статусе больных с каждым из четырех входящих в современные молекулярно-биологические классификации типов рака тела матки. Получение ответа на этот вопрос (в одном из важных его разделов) составило задачу настоящего исследования.

Материалы и методы

Отнесение к тому или иному типу заболевания основывалось на изучении 234 опухолей от больных РЭ преимущественно постменопаузального возраста; при этом, в зависимости от методологии при других исследованиях привлекались материалы от варьирующего числа пациенток. Подразделение рака тела матки на типы базировалось на одной из двух основных современных молекулярно-биологических классификаций РЭ, по которой выделяют

случаи с мутациями ДНК полимеразы эpsilon (POLE) в опухоли (А); признаками микросателлитной нестабильности (MCH), являющейся проявлением дефекта белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, deficiency of mismatch repair, MMR-D), В; экспрессией многофункционального белка p53 (С) и, наконец, с отсутствием этих трех признаков, D [7, 8, 12] или, как иначе обозначается, без специфического молекулярного профиля, по specific molecular profile, NSMP [13].

Поиск мутаций POLE производился в ДНК из архивных образцов опухоли при помощи анализа плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением и последующим секвенированием. Оценка экспрессии p53 и белков MMR /MLH1,MSH2, MSH6 и PMS2/ для выявления потенциальной связи с MCH производилась иммуногистохимическим методом с антителами компании Dako (клоны, соответственно, D07 для p53 и ES05, FE11, EP49, EP51 для MMR-белков), а большинства лабораторных параметров — методом ИФА или энзимокolorиметрией в сыворотке крови после ночного голодания. Анализ состояния углеводного обмена в целях обнаружения явного сахарного диабета 2 типа (СД2) или нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) основывался на критериях, предложенных Российской Ассоциацией эндокринологов с учетом мнения ВОЗ и АДА [14, 15].

Результаты работы подвергались анализу методами параметрической и — при необходимости — непараметрической статистики с оценкой t-коэффициента по Стьюденту, критерия Колмогорова-Смирнова и ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты

По данным генетического и иммуногистохимического анализа, частота выявления отдельных молекулярно-биологических типов карцином эндометрия на заметно большем, чем ранее [16], собственном материале оказалась следующей: с мутацией гена ДНК-полимеразы эpsilon (POLE) — 5,1% случаев, с признаками дефекта репарации ДНК, ведущего к микросателлитной нестабильности — 34,3%, с гиперэкспрессией p53 — 5,1% (с учетом умеренного окрашивания 15,4%), с отсутствием этих трех признаков (условно «трижды негативный») — 45,2%, а средний возраст больных с перечисленными вариантами заболевания, был равен, соответственно, 55,4±1,8, 62,4±1,1, 70,6±2,2 и 59,1±0,9 года.

Иными словами, в этом отношении могут быть выделены группы больных на краях «возрастного спектра», разнесенные, по средним данным, 15-летним интервалом (соответственно, с мутацией POLE /«молодые»/ и экспрессией p53 /«пожилые»/), а, с другой стороны, — с близким усредненным значением возраста

Табл. 1. Сравнение антропометрических и ассоциированных лабораторных показателей у больных раком эндометрия, относимых по данным генетического и иммуногистохимического анализа к различным молекулярно-биологическим типам заболевания

Параметры ^{1, 2, 3}	Типы заболевания					
	POLE+ (12)	MMR-D/ MCH (78)	p53 позитив. (12)	p53 умерен. (24)	p53 (позитив.+умерен.) (36)	«Трижды негативный» (112) ⁴
Масса тела, кг	82,4±6,4 ⁵	89,5±2,5	83,7±6,7	87,5±4,2	86,3±3,6	91,0±2,5 ⁵
ИМТ, усл. ед.	30,73±2,50 ⁵	34,02±0,92	32,18±2,48	33,81±1,73	33,27±1,40	34,13±0,90 ⁵
ИМТ <25,0, %	16,7±10,8	15,4	33,3±13,6	12,5	19,4	14,3
ИМТ ≥25,0, %	83,3	84,6	66,7	87,5	80,6	85,7
ИМТ ≥30,0, %	16,7±10,7 ⁶	65,4±5,4 ⁶	58,3	50,0	52,8±8,3 ⁶	60,7±4,6 ⁶
Частота явного СД2, %	8,30±8,0 ⁶	29,5±5,2 ⁶	33,30±13,6	20,8	25,0±7,2	30,9±4,4 ⁶
Частота НТГ, %	33,7	21,8	8,30	20,8	16,7	14,2
СД2 + НТГ, %	41,7±14,2	51,3±5,7	41,6	41,6	41,7±8,2	45,1
Глюкоза 0 мин, ммоль/л	6,16±0,21	6,61±0,18	6,94±0,44	6,17±0,23	6,44±0,22	6,76±0,17
Инсулин, мкед/мл	19,03±5,68	17,14±1,36	16,17±3,57	15,75±1,86	15,90±1,69	16,96±1,13
НОМА-IR, усл. ед.	5,07±1,64	5,14±0,50	4,90±1,05	4,41±0,61	4,58±0,53	5,43±0,45
Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,26	1,99±0,12	1,55±0,24	1,94±0,16	1,75±0,15	1,88±0,08
Лептин, нг/мл	21,8±4,88	28,60±3,42	24,17±7,00	30,61±5,33	28,29±4,20	23,77±2,12
Адипонектин, мкг/мл	76,31±14,81 ⁷	68,44±15,23	60,05±19,05	94,58±43,99	82,15±28,80	54,04±4,12 ⁷
Лептин/адипонектин	0,40±0,10 ⁶	0,66±0,08	0,86±0,34	0,75±0,15	0,79±0,15 ⁶	0,58±0,07

Примечания: 1) В скобках число опухолей в группе при проведении генетического или иммуногистохимического исследования, которое соответствует и числу больных, привлеченных к антропометрии. При других лабораторных исследованиях в зависимости от исходного числа больных и других факторов количество анализов варьировало между 7 и 81. 2) ИМТ – индекс массы тела; СД2 – сахарный диабет 2 типа; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности по Matthews; MMR-D/MCH – дефект репарации ДНК, ведущий к микросателлитной нестабильности. 3) p53 позитив. – выраженная экспрессия p53, как правило, коррелирующая с мутацией этого гена [17]; p53 умерен. – более слабая степень экспрессии p53, не соответствующая классическим требованиям. 4) Условно «трижды негативные» опухоли: не содержащие мутаций POLE и не имеющие признаков микросателлитной нестабильности и экспрессии p53. 5) Тест Колмогорова-Смирнова в сравнении с группой POLE+ (p <0.05); 6) Тест Стьюдента в сравнении с группой POLE+ (p <0.05); 7) Тест Колмогорова-Смирнова в сравнении с группой POLE+ (p >0.1).

Обсуждение

в области около 60 лет (группа с признаками дефекта репарации ДНК — микросателлитной нестабильности, МСН и т.н. «трижды негативная»). В то же время, различия или сходство по возрастному параметру, как видно, не всегда являются в данном случае фактором, определяющим особенности гормонально-метаболического статуса (табл. 1).

Действительно, например, в различающихся средним возрастом группах POLE+ и p53+, средняя масса тела и средняя величина ИМТ близки друг другу, однако доля больных как с ИМТ <25,0, так и ≥30,0 демонстрирует тенденцию к более высоким значениям при гиперэкспрессии в опухолевой ткани p53, а частота нарушений углеводного обмена — к более низким значениям при обнаружении мутаций POLE с одновременным отсутствием отличий между этими группами по уровню инсулинемии, лептинемии и индексу инсулинорезистентности, НОМА-IR. С другой стороны, имеющие сходный средний возраст больные с дефектом репарации ДНК/МСН и «трижды негативными» (в описанном выше понимании) опухолями характеризовались близкими значениями массы тела, ИМТ, частоты ИМТ ≥30,0 и явного сахарного диабета 2 типа, но несколько более высоким уровнем триглицеридемии и лептинемии в группе с признаками дефекта репарации ДНК/МСН. Наконец, группа POLE+ характеризовалась отличием в меньшую сторону по частоте ИМТ ≥30,0 и СД2 от групп MMR-D/МСН+ и «трижды негативной», по суммарной частоте нарушений углеводного обмена (от группы MMR-D/МСН+) и тенденцией к наиболее низкой величине отношения лептин/адипонектин среди всех сравниваемых групп (табл. 1).

Ранговый корреляционный анализ по Спирмену показал, что величина ИМТ связана прямо пропорциональной зависимостью с инсулинемией натошак и индексом НОМА-IR в наибольшей степени в группах больными с мутацией POLE+ и признаками MMR-D/МСН (табл. 2), в то время как позитивная связь ИМТ с лептинемией выявлялась как в группе p53+ (r +0,43), так и в еще большей степени и статистически значимо в «трижды негативной» группе (r +0,69).

Современные классификации рака тела матки появились недавно, но, несмотря на это, уже могут быть подразделены на варианты первой и второй волны. Исходная классификация от 2012-2014 гг опиралась на полногеномный анализ ДНК опухолевой ткани и привела к выделению четырех типов РЭ: с мутацией в опухолевой ткани гена ДНК полимеразы эpsilon (POLE) и высокой частотой выявления иных мутаций, т.н. ‘ultramutator phenotype’ (кластер 1); без мутаций POLE, но с микросателлитной нестабильностью, ‘hypermutated phenotype’ (кластер 2); с низкой частотой копий генов, copy-number low и эндометриоидным гистотипом (кластер 3) и высокой частотой копий генов, copy-number high и серозно-подобным гистотипом (кластер 4) [4, 5]. Классификация второй волны (2015-2017 гг.) при своем создании в значительной степени ориентировалась на потребности клиники, в силу чего характеризуется, как отмечалось выше, большей доступностью, сочетая в себе методы генетического и иммуногистохимического анализа [7, 8, 12]; именно эта молекулярно-биологическая классификация использовалась в настоящей работе.

Обе упомянутые классификации РЭ, включая привлеченную нами, имеют тот относительный недостаток, что основываются лишь на анализе опухолевой ткани, что, несомненно, важно, но должно быть дополнено характеристикой самих больных, начиная с особенностей их гормонально-метаболического статуса. Во «Введении» говорилось о важности выбранного для исследования раздела проблемы. Это определяется, в частности, тем, что избыточная масса тела (ожирение) является одним из важнейших факторов риска развития РЭ, что значимо, в том числе, в силу общеизвестной эпидемии таких антропометрических сдвигов и их несомненного влияния на ряд сторон эволюции рака тела матки [16, 18, 19]. Хотя и меньшее, но все же немалое значение среди факторов риска этой опухоли отводится и нарушениям углеводного обмена по типу, прежде всего, сахарного диабета 2 типа [20, 21], а также инсулинорезистентности, являющейся — пусть и «неофициально» — компо-

Табл. 2. Величина ранговой корреляции по Спирмену с величиной индекса массы тела

Параметр	Типы рака эндометрия			
	POLE+ (12)	MMR-D (57)	p53 (12)	«трижды негативный» (64)
Инсулинемия, 0 мин	0,833333	0,548622	0,300000	0,293875
НОМА-IR	0,904762	0,596352	0,350000	0,288495

Примечания: НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности по R.Matthews. Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи. MMR-D — mismatch repair deficiency, способная вести к микросателлитной нестабильности.

нением метаболического синдрома и через многие посредники связанной с созданием условий для опухолевого роста. Наконец, имеется группа мультифункциональных адипокинов, представленных, в частности, лептином и адипонектином, сопряженных (нередко противоположным образом) не только с функционированием жировой ткани, но и степенью риска развития онкопатологии, включая рак тела матки [22, 23], что в совокупности заслуживает несомненного внимания применительно к проблеме современного молекулярно-биологического типирования карцином эндометрия.

В полученных в настоящем исследовании результатах следует отметить несколько моментов. Помимо вариаций между сравниваемыми группами по среднему возрасту, особенно заметными были отличия в величине антропометрических параметров и суммарной частоте нарушений углеводного обмена, в то время как показатели инсулинемии, триглицеридемии и концентрации адипокинов в крови различались незначительно, причем, нередко в силу выраженного разброса индивидуальных значений (табл. 1). Частота явного сахарного диабета, оказавшаяся наиболее высокой, с одной стороны, в группе «трижды негативного» РЭ, а, с другой, при выраженной экспрессии p53 в опухолевой ткани, выглядит, на первый взгляд, несколько парадоксально. Как видно, в поисках объяснений здесь есть смысл иметь в виду несколько обстоятельств, в частности, тот факт, что группа p53+ была не совсем гомогенной (в том числе, по гистотипу, значимость чего заметна при сравнении по ряду параметров с группой не с выраженной, а с умеренной экспрессией этого белка), а также недавнюю публикацию, показавшую стирающуюся в течение последних десятилетий грань по частоте сахарного диабета 2 типа между больными с «традиционными» I и II типами рака тела матки [24]. Что касается того факта, что величина уровня лептина в крови и отношения лептин/адипонектин была наиболее низкой в группах POLE+ и «трижды негативного» РЭ (табл. 1), но при этом лептинемия позитивно коррелировала с ИМТ лишь во второй из этих групп, то он, возможно, основан на том, что высокий уровень лептинемии не всегда сочетается в персональном плане с реципрокной (низкой) концентрацией адипонектина, а, с другой, может быть сопоставлен с информацией о том, что экспрессия рецепторов адипонектина и лептина в опухоли не ассоциирована с величиной ИМТ [25], внося тем самым дополнительную составляющую в изучаемые взаимоотношения.

Понятно, что привлеченные к изучению показатели не исчерпывают в полной мере воз-

можности оценки гормонально-метаболического статуса больных с различными молекулярно-биологическими типами рака тела матки по классификации, предложенной в середине второго десятилетия XXI века. В дальнейших исследованиях будет обращено внимание на другие компоненты эндокринной системы (включая репродуктивный гомеостат), а также на особенности гормоночувствительности ткани карцином эндометрия, ее потенциальную связь с интенсивностью лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и на ряд других аспектов проблемы. Это позволит уточнить, по каким параметрам отдельные типы РЭ ближе или дальше друг от друга, что в совокупности может оказаться полезным не только в фундаментальном, но и прикладном отношении.

Информация о конфликте интересов. Конфликта интересов ни у кого из авторов статьи не имеется.

Информация о спонсорстве. Исследование было поддержано грантом РФФИ 18-015-00026

Долевое участие авторов в работе:

Л.М. Берштейн: создание дизайна статьи, написание ее драфта, утверждение окончательного варианта;

Т.Е. Порошина: анализ параметров гормонально-метаболического статуса, утверждение окончательного варианта статьи;

Д.А. Васильев: сбор анамнестических и ряда других клинических параметров, утверждение окончательного варианта статьи;

И.М. Коваленко: сбор ряда клинических параметров; утверждение окончательного варианта статьи;

А.Г. Иевлева: обсуждение дизайна статьи, выполнение работы по выявлению мутаций POLE, утверждение окончательного варианта статьи;

А.О. Иванцов: обсуждение дизайна статьи, проведение иммуногистохимического анализа опухолевого материала, утверждение окончательного варианта статьи;

И.В. Берлев: обсуждение дизайна статьи, утверждение ее окончательного варианта и потенциального прикладного значения полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман ЯВ. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца. 1972, 202с. (Bokhman JV. Uterine Body Cancer. Kishinev: Shtiintsa, 1972, 202pp.)
2. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod. Pathol. 2000 Mar; 13, 295-308. DOI: 10.1038/modpathol.3880051

3. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практическая онкология. 2004, т.5(1), 1-8. (Berstein L.M. Epidemiology, pathogenesis and paths for prevention of endometrial cancer: stability or evolution? Practical Oncology. 2004; 5(1): 1-8).
4. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. for the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
5. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014 Jun; 15(7): e268-e278. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
6. Berstein L.M. Renovated (nondual) approach to endometrial cancer typing: endocrine and inflammatory issues. *Future Oncol*. 2017;13(2):109-112.
7. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015; 113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
8. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM et al. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(2):245-252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000764.
9. Вторушин С.В., Малых Р.Д. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия. *Архив патологии*. 2017;79(3): 57-62. Vtorushin SV, Malykh RD. [Current prerequisites for a molecular genetic classification of endometrial cancer]. *Arkh Patol*. 2017;79(3):57-62. DOI:10.17116/patol201779357-62
10. Joehlin-Price AS, Perrino CM, Stephens J et al. Mismatch repair protein expression in 1049 endometrial carcinomas, associations with body mass index, and other clinicopathologic variables. *Gynecol. Oncol*. 2014 Apr; 133(1): 43-47. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.017
11. Roque DR, Makowski L, Chen TH et al. Association between differential gene expression and body mass index among endometrial cancers from The Cancer Genome Atlas Project. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug;142(2):317-22. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.06.006.
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123(5): 802-813 (2017). doi: 10.1002/cncr.30496.
13. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16):4215-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017; 20(1S):1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8 (Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Algorithms of specialized aid in patients with diabetes. Issue 8. Diabetes mellitus. 2017; 20(1S):1-112).
15. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2017; 40 (Suppl 1): S11–24, doi:10.2337/dc17-S005, PMID 27979889].
16. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Балтрукова А.Н., Иевлева А.Г., Иванцов А.О. Перестройка представлений о раке эндометрия: признаки и реальность. *Вопр. онкол*. 2018; 64(1): 144-150. (Berstein LM, Berlev IV, Baltrukova AN, Iyevleva AG, Ivantsov AO. Remodeling of the views on endometrial cancer: signs and reality. *Vopr. Onkol*. 2018; 64(1): 144-150).
17. Edmondson RJ, Crosbie EJ, Nickkho-Amiry M et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A Trans PORTEC initiative. *Gynecol Oncol*. 2017; 146(2):327-333. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.014.
18. McAlpine JN, Temkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016 Sep 15;122(18):2787-2798. doi: 10.1002/cncr.30094.
19. Рак эндометрия. Под ред. И. В. Берлева, Л. М. Берштейна, А. Ф. Урманчеевой. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2017. — 260с. ISBN 978-5-906648-40-2 (Endometrial cancer /Eds. Berlev IV, Berstein LM, Ourmantcheeva AF/, Spb.: Eco-Vector Publ., 2017, 260 pp.)
20. Luo J, Beresford S, Chen C et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1432-1439. doi: 10.1038/bjc.2014.407.
21. Коваленко И.М., Берштейн Л.М. Сравнительные гормон-ассоциированные и клинико-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом/ Вопросы онкологии, 2017; 63(5), 752-757. (Kovalenko IM, Berstein LM. Comparative hormone-associated and clinical-morphological features of breast and endometrial cancer in patients with and without diabetes. *Vopr. Onkol*. 2017; 63(5), 752-757).
22. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. и др. Гормонально-метаболические особенности у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Медицинский альманах*, 2012; 4(23): 36-38. (Tchernyshova AL, Kolomiets LA, Yunusova NV et al. Hormonal-metabolic shifts in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Medical Almanac*. 2012; 4(23): 36-38).
23. Zeng F, Shi J, Long Y et al. Adiponectin and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36(4):1670-1678.
24. Setiawan WW, Yang HP, Pike MC et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol*. 2013; 31(20), 2607-2018. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
25. Busch EL, Crous-Bou M, Prescott J et al. Adiponectin, Leptin, and Insulin-Pathway Receptors as Endometrial Cancer Subtyping Markers. *Horm Cancer*. 2018; 9(1):33-39. doi: 10.1007/s12672-017-0318-1.

Поступила в редакцию 14.03.2018 г.

*L.M. Berstein¹, T.E. Poroshina¹, D.A. Vasilyev¹,
I.M. Kovalenko¹, A.O. Ivantsov¹, A.G. Ievleva¹,
I.V. Berlev^{1,2}*

Comparative features of carbohydrate metabolism state, body weight and associated hormonal factors in various molecular-biological types of endometrial cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St.Petersburg, Russia

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

Summary. Aims: The tradition of dividing endometrial cancer (EC) into two types — which existed for many decades — has undergone significant changes over the past few years. The aim of this work was to collect data on important aspect of hormonal-metabolic status in patients having one of the four EC types which compose a modern molecular-biological classification of this tumor.

Materials and methods: The division of EC into types (234 tumors from patients predominantly of postmenopausal age) was based on the classification of this carcinoma, which includes cases with mutations in tumor tissue of DNA polymerase epsilon (POLE), signs of mismatch repair deficiency — microsatellite instability (MMR-D), expression of the multifunctional protein p53 and, finally, with the absence of these three features. In the studies of hormone-metabolic status, depending on the methodology, materials from a varying number of patients were involved.

Results and conclusions: It has been established that EC patients, carriers of the POLE mutations, are characterized by a lower body mass index (BMI), a decreased incidence of overt diabetes and a lower ratio of leptin/adiponectin in the serum. For patients with EC having signs of MMR-D, an increase in BMI and the most pronounced tendency to disturbances in carbohydrate metabolism were found, while for patients with increased expression of oncoprotein p53 were characteristic frequent detection of patients with low body weight (BMI <25.0) and a trend towards a decrease in the insulin resistance index. In conditionally “triply negative” type (not having three listed markers: POLE mutations, MMR-D signs and p53 hyperexpression), uterine body cancer patients revealed highest average BMI value and positive correlation of BMI with the level of leptinemia. The data obtained indicate the need for a selective approach to the prevention of different types of EC and for the study on the association of revealed type-specific features with the further course of the disease.

Keywords: endometrial cancer, molecular-biological types, hormonal-metabolic state