

*И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн*

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК МОДИФИКАТОР ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

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

Частота отдельных злокачественных новообразований и сахарного диабета (СД), имеет тенденцию к росту. Это является одной из причин того, что СД все чаще привлекает к себе внимание как потенциальный фактор риска развития онкологических заболеваний. В то же время, в целом, сравнительно меньшее внимание уделяется анализу вопроса о том, способно ли наличие СД оказывать влияние на особенности новообразования, присущие ему при выявлении, а также на клиническое течение опухолевого процесса и его исходы. В настоящей публикации именно этот аспект проблемы рассмотрен на примере таких часто встречающихся и характеризующихся несомненной спецификой опухолей женской репродуктивной системы, как рак молочной железы и рак тела матки.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, рак молочной железы, рак тела матки (эндометрия), клиничко-морфологические особенности, выживаемость

Профилактика и лечение сахарного диабета (СД) являются одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения. По данным международной статистики, ежегодно от этого заболевания умирает около 4 млн человек, а число зарегистрированных случаев СД уже превышает 350-360 млн, и эта цифра неуклонно стремится к росту [7]. По мнению немалого числа исследователей, лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований [28]. Действительно, частота встречаемости сахарного диабета у онкологических больных (особенно, пожилого возраста) может, по некоторым данным, превышать 7-15% [39]. Тем не менее, при рассмотрении данных, почерпнутых из многочисленных мета-анализов, можно увидеть в этом отношении достаточно вариативную картину, определяемую, не в последнюю очередь, локализацией процесса (например, по большинству имеющихся сведений, рак предстательной железы у больных сахарным диабетом более редок, чем в популяции в целом, а карциномы печени и поджелудочной железы, напротив, наиболее часты), а также возрастом/

менструальным статусом и полом обследуемых (см., в частности [28, 51]). По результатам проводившегося в Санкт-Петербурге популяционного исследования, к которому было привлечено 15813 больных СД, злокачественные новообразования были выявлены в 5,4% наблюдений [4], что, в принципе, уже не так заметно отличается от общепопуляционных данных [7]. Существенно, однако, что при этом наиболее частыми локализациями новообразований у больных диабетом были рак молочной железы и рак тела матки (эндометрия), которые составили, соответственно, 17,1% и 10,7% от всей группы обнаруженных онкологических больных [4].

Именно эти две опухоли применительно к их «взаимоотношениям» с диабетом явятся основным предметом рассмотрения в настоящей работе, что объясняется как их происхождением из гормонозависимых тканей репродуктивной системы, так и некоторыми особенностями, на которые периодически будет обращать внимание на протяжении текста. Следует, в то же время, сразу же подчеркнуть, что задача публикации (и это видно из ее заглавия) состоит в том, чтобы акцентировать внимание применительно к проблеме «диабет и рак» не столько на риске возникновения рака молочной железы и эндометрия, сколько на потенциальной связи диабета с течением этих заболеваний и, по возможности, с клиничко-морфологическими и некоторыми другими характеристиками опухолевого процесса.

При этом заслуживают внимания уже те особенности, которые выявляются при практически первом взгляде на имеющуюся литературу. Сведения, содержащиеся в базе данных PubMed, указывают на два момента: публикации, посвященные теме «диабет и рак молочной железы», более часты, чем по проблематике «диабет и рак тела матки», а работы, в которых диабет обсуждается в связи с риском возникновения этих опухолей, более многочисленны, чем те, которые адресованы выживаемости/смертности больных (табл. 1). Если первый факт может в немалой степени объясняться различиями в частоте этих двух новообразований (так, по данным базы SEER или Surveillance, Epidemiology and End Results, <http://seer.cancer.gov/statfacts>, в 2006-2010 гг. в США ежегодно выявлялось 123,8

случая рака молочной железы на 100 000 населения, а соответствующее значение в случае рака эндометрия находилось на уровне 24,6/100 000, т.е. было в 5 раз меньше), то

**Табл. 1. Частота публикаций (по данным PubMed, сентябрь 2013 г.) по проблеме диабет vs рак молочной железы (РМЖ) или рак эндометрия (РЭ)**

| Онкологическое заболевание, сочетающееся с диабетом | Ключевые слова (использованные в комбинации «диабет и РМЖ или РЭ») и число ссылок |              |            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|
|                                                     | Риск развития                                                                     | Выживаемость | Смертность |
| РМЖ                                                 | 1091                                                                              | 511 (2,14)   | 426 (2,56) |
| РЭ                                                  | 440                                                                               | 135 (3,26)   | 92 (4,78)  |
| Соотношение ссылок (РМЖ/РЭ)                         | 2,48                                                                              | 3,79         | 4,63       |

Примечание: В скобках приведено соотношение ссылок со словами «риск развития» к ссылкам «выживаемость» или «смертность»

второй с несомненностью свидетельствует о том, что диабету как фактору проластомогенного риска до сих пор на самом деле уделяется относительно больше внимания (в особенности, при раке эндометрия), чем ему же как возможному модификатору течения заболевания, анализ чего является преимущественной задачей настоящей работы.

В некоторых публикациях недавнего времени, посвященных сочетанию упомянутых процессов (а именно, диабета и рак молочной железы, с одной стороны, и диабета и рака эндометрия, с другой) говорится о так называемом синдроме взаимного отягощения, однако такие воззрения продолжают проверяться и существовали далеко не всегда. Так, в 70-80-х гг. прошлого столетия некоторые исследователи [10, 38] утверждали, что сахарный диабет (иногда, как элемент комбинации с другими эндокринно-обменными нарушениями, в частности, с ожирением и ановуляцией при раке тела матки [6]) оказывает благоприятное воздействие на опухолевый процесс и может приводить к улучшению отдаленных результатов лечения, по крайней мере, на протяжении первых нескольких лет после оперативного вмешательства [6]. Дальнейшее изучение этой проблемы и его результаты далеко не всегда солидаризуются с такими утверждениями; в оценке связи рака молочной железы и эндометрия и диабета как компонента более широкого понятия о коморбидности в течение последних одного-двух десятилетий произошел ряд сдвигов (по отношению к некоторым прежним оценкам), имеющих и практическое значение. Тем не менее, сохраняются и расхождения в трактовках, чему будет уделено внимание дальше.

Прежде, чем говорить о прикладных аспектах проблемы, следует, хотя бы кратко, затронуть вопрос о том, за счет каких механизмов и опосредующих факторов сахарный диабет мо-

жет оказывать воздействие как на риск развития рака молочной железы, так и на особенности течения этих заболеваний. В первую очередь, здесь упоминаются собственно сама гипергликемия, а также гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, легкое хроническое воспаление и некоторые гормоноподобные соединения, продуцируемые преимущественно, жировой тканью, и обозначаемые как адипоцитокнины (см., например, 28, 39, 43). Речь об инсулинорезистентности и жировой ткани идет, в частности, потому, что частота встречаемости сахарного диабета 2 типа (СД2) у онкологических больных заметно превалирует над сахарным диабетом 1 типа (хотя при СД1 имеются определенные особенности структуры онкологической заболеваемости [4, 28, 56]), а также в силу того, что, как минимум, 80% больных СД2 характеризуются избыточной массой тела [7]. Для СД2 в течение продолжительного периода времени от его дебюта характерна лишь относительная инсулиновая недостаточность, нередко проявляющаяся компенсаторной гиперинсулинемией. Соответственно, немало усилий уделялось и уделялось возможной роли рецепторов инсулина, а затем – и в еще большей степени — рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), выявляемых в ткани новообразований. На экспериментальных моделях [23, 24] и в клинике было установлено, что к таким опухолям относятся, не в последнюю очередь, рак молочной железы и тела матки [8, 11, 33].

Как показали многочисленные работы, инсулин может воздействовать не только на собственные рецепторы, но и опосредованно, активируя ИПФР-1 [27, 37]. Достаточно давно установлен факт, что повышенный уровень инсулина стимулирует синтез ИПФР-1, тем самым вместе с последним проявляя синергизм в отношении процессов пролиферации. Поскольку в ткани новообразований у больных раком молочной железы и тела матки и соответствующих клеточных линиях, как только что отмечалось, выявлена повышенная экспрессия рецепторов ИПФР-1, это в условиях гиперинсулинемии у больных-диабетиков, не исключено, может являться дополнительным прогностически неблагоприятным митогенным фактором [53]. Действительно, глюкоз-индуцированная гиперинсулинемия в сочетании с избыточным влиянием ИПФР-1 посредством активации фосфатидилинозитол-3-киназного пути или независимо от последнего может выполнять роль фактора, поддерживающего повышение пролиферативной активности эндометрия [8, 11] и ткани молочной железы [29, 59], что, в принципе, может способствовать местному и регионарному распространению опухолевого процесса. Некоторые из только что

упомянутых факторов (в частности, ИПФР-1 и фосфатидилинозитол-3-киназа) реализуют свое влияние в трансформированных клетках путем стимуляции ключевого медиатора ангиогенеза VEGF (см., например, [57, 59]). Через те же механизмы, а также и помимо их влияния, к регуляции пролиферации, апоптоза и процесса метастазирования могут подключаться, в частности, усиленная экспрессия транскрипционного фактора с-тус и некоторых матриксных металлопротеиназ, включая MMP-9 (см. [42, 54]), причем, в экспериментальных моделях [23, 24] было выявлено стимулирующее влияние гиперинсулинемии на повышение уровня большей части перечисленных факторов. Эти сведения могут быть, среди прочего, дополнены информацией о потенциальной связи длины лейкоцитарных теломер (маркера событий, происходящих с концами хромосом в процессе репликации последних) как с развитием сахарного диабета, так и с выживаемостью больных раком молочной железы [40, 49], что заслуживает внимания и, возможно, дополнительного анализа, в том числе, применительно к раку эндометрия.

Наряду с уже очерченными механизмами и медиаторными факторами, с большой долей вероятности к числу опосредующих влияние сахарного диабета на течение новообразований репродуктивной сферы стимулов следует отнести еще одну, стероидную, составляющую. Ее вовлечение в процесс может проявляться как на системном уровне, так и на локальном, т.е. на уровне ткани-мишени, подвергшейся неопластической трансформации. В частности, таким состоянием, как СД2 с присущей ему инсулинорезистентностью, свойственно снижение продукции половые гормоны связывающего гормона с последующим увеличением фракции свободных стероидных гормонов (как эстрогенов, так и андрогенов) [15]. В оценке влияния этих гормонов на особенности течения рака молочной железы и эндометрия имеются «незаполненные места» (в особенности, у больных, страдающих диабетом), но точно так же, как и в случае модификации риска этих онкологических заболеваний [22], от циркулирующих в крови эстрадиола/эстрогена и тестостерона/дегидроэпиандростерона можно ожидать нетождественных эффектов при сравнении как пременопаузальных и постменопаузальных вариантов опухолей, так и собственно маммарных и эндометриальных карцином [3]. Кстати, характерный пример в этом отношении представляет, помимо ожирения, сам сахарный диабет: ОР развития рака молочной железы в возрасте 20-29, 50-64 и  $\geq 65$  лет, по недавно опубликованным данным, составляет 1.16, 1.40 и 1.61, тогда как в случае рака эндометрия, соответственно, 1.85, 1.64 и 1.67, что может быть

связано с различиями между сравниваемыми заболеваниями и в стероидном компоненте [16].

Этот компонент имеет непосредственное отношение и к клинко-морфологическим особенностям опухолевой ткани у больных с новообразованиями репродуктивной сферы, в частности и прежде всего на уровне рецепторного фенотипа последних. Хорошо известно, что оценка рецепторного фенотипа имеет как фундаментальное – для подразделения рака молочной железы и эндометрия на подтипы, так и прикладное значение – для выбора терапии этих заболеваний, оценки ее эффективности и прогноза в отношении выживаемости [3, 6, 9, 34, 52]. Следует сказать, что роль сахарного диабета применительно к этому вопросу изучена до сего времени в меньшей степени, чем она того заслуживает. Проведенный в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова анализ частоты выявления рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных раком молочной железы в сочетании с СД, установил, что в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией отмечается достоверное преобладание опухолей с фенотипом ЭР+ПР- по сравнению с больными без диабета [5]. В группе больных менопаузального возраста наличие диабета не сказывалось на рецепторном фенотипе новообразования, причем, подтверждение этих данных было представлено и в работе, выполнявшейся позднее на азиатском континенте [32]. Зарубежных исследований, специально посвященных данному вопросу при раке тела матки, до недавнего времени обнаружить не удалось, хотя исходя из представлений о патогенетической гетерогенности рака эндометрия [3, 6], можно ожидать, что сам тип заболевания будет не менее важен, чем наличие СД, что, однако, нуждается в проверке. Следует добавить, что при диабете, предшествующем выявлению опухоли, его терапия может быть сопряжена с определенной модификацией рецепторного фенотипа, что обнаружилось в отношении рецепторов прогестерона в наших наблюдениях за диабетиками-больными раком молочной железы, лечившимися до поступления в стационар метформином [13].

По некоторым данным, у больных раком тела матки отмечается связь между метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов, глубиной инфильтрации миометрия и наличием сахарного диабета [46, 48], а стадия заболевания по шкале FIGO на момент диагностики может быть более высока по сравнению с пациентками без сахарного диабета [55]. Такие заключения выглядят достаточно своеобразно, если вспомнить тот факт, что I-ый, чаще выявляемый тип рака эндометрия характеризуется, как правило, более выраженной дифференцировкой, меньшей степенью инвазии и более частым сочетанием

с диабетом [6, 30], хотя в отношении диабета это в последнее время иногда подвергается сомнению [44].

На момент выявления рака молочной железы у женщин, страдающих диабетом, нередко чаще выявляются более продвинутые стадии заболевания [25, 45, 50]. Однако, имеются и работы, противоречащие этому утверждению. В них отмечено снижение пролиферативной активности опухолей, причем, у пациенток, получающих инсулинотерапию [31]. Отсутствие единодушия в этом вопросе является поводом для продолжения дальнейших исследований.

Весьма существенно, что наличие диабета заметно ухудшает общий соматический статус больных за счет развития характерных осложнений. В данном случае вопрос о коморбидности требует особенного и тщательного подхода. Так, у людей старше 40 лет острые нарушения мозгового кровообращения возникают на фоне сахарного диабета в полтора-два раза чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием, а в возрасте до 40 лет — в три-четыре раза чаще [1]. Причем (что важно для контекста настоящей работы), среди заболевших со значительным перевесом преобладают женщины. Вероятность развития инфаркта миокарда у таких пациентов в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [41]. Это обстоятельство необходимо учитывать при назначении химиотерапевтических препаратов с кардиотоксическим действием (например, трастузумаба). Диабетическая нефропатия, сопровождающаяся снижением скорости клубочковой фильтрации [7], может повлиять на фармакокинетику ряда химиотерапевтических средств, преимущественно экскретируемых почками (производные платины). В то же время, их нефротоксичность может усугубить течение диабетической нефропатии, влияя косвенно, тем самым, на исходы основного (онкологического) заболевания. Наличие сахарного диабета у больных раком молочной железы в ряде случаев может оказывать воздействие на изменение схемы химиотерапии в связи с увеличением токсичности препарата; помимо этого, в процессе химиотерапевтического лечения у таких пациентов повышается риск присоединения инфекции, нейтропении, тромбоцитопении и анемии [45]. В результате, данная категория больных, в принципе, должна получать менее агрессивное лечение, в силу чего могут реже или в ограниченном объеме применяться антрациклин- и таксансодержащие препараты, а также лучевое лечение, что снижает эффективность этих терапевтических подходов и, скорее всего, сказывается на выживаемости больных.

Упоминание об этом закономерно подводит изложение к вопросу о вкладе диабета в со-

отношение между смертностью больных новообразованиями репродуктивной сферы от всех причин (general mortality в англоязычных публикациях) и от опухоль-специфических факторов (cancer-associated or cancer-specific mortality). Негативное влияние сахарного диабета на общую выживаемость онкологических больных подтверждается многими публикациями [12, 14, 19 и др.], включая мета-анализы, затрагивающие, в том числе, рак молочной железы и рак эндометрия (хотя работ, посвященных второй из этих локализаций, примерно на порядок меньше). При этом отмечается, что снижение общей выживаемости у больных, страдающих диабетом, помимо других причин, может быть связано с кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологией, с состоянием респираторной, пищеварительной и мочеполовой системы и т.д. [14].

В ряде исследований установлено снижение опухоль-специфической выживаемости у больных раком молочной железы, страдающих диабетом [17, 21], хотя имеются и публикации, не подтверждающие такую точку зрения (например, [35]). Литература о влиянии сахарного диабета на течение и выживаемость больных раком тела матки еще более неоднородна. Так, ряд исследований демонстрирует снижение общей и опухоль-специфической выживаемости у данной группы больных, объясняя это возможным влиянием гипергликемии и гиперинсулинемии (в частности [26, 55], хотя в публикации [55] после поправки на стадию FIGO ухудшения опухоль-специфической выживаемости отмечено не было). В ряде работ выявлено, как уже говорилось выше, снижение общей 5-летней выживаемости больных раком эндометрия с сахарным диабетом в сравнении с пациентками без нарушений углеводного обмена, но отсутствие статистически значимого влияния сахарного диабета на опухоль-специфическую выживаемость [18, 47]. Наконец, в нескольких публикациях не отмечено различий в общей выживаемости больных раком эндометрия, страдающих и не страдающих диабетом [58], равно как и не выявлено каких-либо особенностей в морфологии опухолей и стадии FIGO у этих групп больных [36].

Суммируя вышесказанное, можно прийти к выводу о том, что влияние сахарного диабета на течение рака молочной железы и эндометрия, как видно, не менее (а, может быть, даже и более) важно, чем его воздействие на риск возникновения этих новообразований. В дополнение к модифицирующему влиянию диабета на чувствительность к противоопухолевой терапии и на возможность ее проведения даже в усеченном варианте, о чем говорилось ранее, заслуживает внимания тот факт, что сама

длительность диабета предопределяет необходимость оценки применительно к исходам онкологического заболевания и роли варианта используемой антидиабетической терапии [2, 20]. Недостаточно изученными остаются такие вопросы как, например, значимость для течения рака молочной железы и тела матки наличия или отсутствия ожирения у больных диабетом, равно как и принадлежность последних к группе репродуктивного или постменопаузального возраста. Не подлежит сомнению ключевое значение в проблеме «диабет и рак репродуктивных органов» таких ее аспектов как связь с общей (где диабет выступает как важный компонент коморбидности) и опухоль-ассоциированной выживаемостью, а также — с чем связаны различия и отсутствие единодушия в трактовке этих вопросов при раке эндометрия и молочной железы. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в рамках очерченной проблемы окажутся значимы для ее разрешения и будут полезны не только в фундаментальном, но и прикладном отношении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Л., Волкова Е.А. Ворохобина Н.В. и др. Эндокринология, том 2. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 432 с.
2. Берштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 81–88.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
4. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М., Карпова И.А. и др. Популяционный анализ сочетания рака и сахарного диабета: частота и особенности // Вопр. онкол. — 2007. — Т. 53. — С. 285–290.
5. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Коваленко И.Г. и др. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих сахарным диабетом больных раком молочной железы // Вопр. онкол. — 2005. — Т. 51. — С. 187–191.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет (руководство для врачей). — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 808 с.
8. Квачевская Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб, 2000. — 23 с.
9. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — Алмааты, 2001. — 344 с.
10. Солун М.Н., Куницына М.А. Сахарный диабет и злокачественные новообразования // Вопр. онкол. — 1987. — Т. 33 (11). — С. 7–12.
11. Attias-Geva Z., Bentov I., Ludwig D.L. et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) targeting with monoclonal antibody cixutumumab (IMC-A12) inhibits IGF-I action in endometrial cancer cells // Eur J Cancer. — 2011. — Vol. 47 (11). — P. 1717–1726.
12. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // JAMA. — 2008. — Vol. 300 (23). — P. 2754–2764.
13. Berstein L.M., Boyarkina M.P., Tsyrlina E.V. et al. More favorable progesterone receptor phenotype of breast cancer in diabetics treated with metformin // Med Oncol. — 2011. — Vol. 28 (4). — P. 1260–1263.
14. Campbell P.T., Newton C.C., Patel A.V. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35 (9). — P. 1835–1844.
15. Chen C., Smothers J., Lange A. et al. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome // Minerva Endocrinol. — 2010. — Vol. 35 (4). — P. 271–280.
16. Chen H.F., Liu M.D., Chen P. et al. Risks of Breast and Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Cohort Study // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (6). — e67420.
17. Chen W.W., Shao Y.Y., Shau W.Y. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia // Oncologist. — 2012. — Vol. 17 (4). — P. 485–491.
18. Chia V.M., Newcomb A., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis // Inter. J. Gyn. Cancer. — 2007. — Vol. 17 (2). — P. 441–446.
19. Cleveland R.J., North K.E., Stevens J. The association of diabetes with breast cancer incidence and mortality in the Long Island Breast Cancer Study Project // Cancer Causes Control. — 2012. — Vol. 23 (7). — P. 1193–1203.
20. Currie C.J., Poole C.D., Evans M. et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes // J Clin Endocrinol Metab. — 2013. — Vol. 98 (2). — P. 668–677.
21. De Bruijn K.M., Arends L.R., Hansen B.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer // Br. J. Surg. — 2013. — Vol. 100 (11). — P. 1421–1429.
22. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies // Adv Exp Med Biol. — 2008. — Vol. 630. — P. 148–165.
23. Ferguson R.D., Gallagher E.J., Cohen D. et al. Hyperinsulinemia promotes metastasis to the lung in a mouse model of Her2-mediated breast cancer // Endocr Relat Cancer. — 2013. — Vol. 20 (3). — P. 391–401.
24. Ferguson R.D., Novosyadlyy R., LeRoith D. et al. Hyperinsulinemia enhances c-Myc-mediated mammary tumor development and advances metastatic progression to the lung in a mouse model of type 2 diabetes // Breast Cancer Res. — 2012. — Vol. 14 (1) — R 8.
25. Fleming S.T., Pursley H.G., Newman B. et al. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer // Med Care. — 2005. — Vol. 43. — P. 132–140.
26. Folsom A.R., Anderson K.E., Sweeney C., Jacobs D.R. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer // Gynecologic Oncology. — 2004. — Vol. 94 (3). — P. 740–745.
27. Gallagher E.J., LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152 (7). — P. 2546–2551.

28. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (7). – P. 1674-1685.
29. Gliozzo B., Sung C.K., Scalia P. et al. Insulin-stimulated cell growth in insulin receptor substrate-1-deficient ZR-75-1 cells is mediated by a phosphatidylinositol-3-kinase-independent pathway // *J Cell Biochem*. – 1998. – Vol. 70 (2). – P. 268-280.
30. Grndker C, Gnther AR, Emons G. Hormonal heterogeneity of endometrial cancer // *Adv Exp Med Biol*. – 2008. – Vol. 630. – P. 166-188.
31. Guastamacchia E., Resta F., Mangia A. et al. Breast cancer: biological characteristics in postmenopausal type 2 diabetic women. Identification of therapeutic targets // *Curr Drug Targets Immune EndocrMetabolDisord*. – 2003. – Vol. 3 (3). – P. 205-209.
32. Liao S., Li J., Wang L. et al. Type 2 diabetes mellitus and characteristics of breast cancer in China // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2010. – Vol. 11(4). – P.933-937.
33. Mohanraj L, Oh Y.Targeting. IGF-I, IGF-BPs and IGF-I receptor system in cancer: the current and future in breast cancer therapy // *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 166-177.
34. Mountzios G., Pectasides D., Bournakis E. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2011. – Vol. 79 (3). – P. 278-292.
35. Nechuta S., Lu W., Zheng Y. et al. Comorbidities and breast cancer survival: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study // *Breast Cancer Res Treat*. – 2013. – Vol. 139 (1). – P. 227-235.
36. Papanas N., Giatromanolaki A., Galazios G. et al. Endometrial carcinoma and diabetes revisited // *Eur J GynaecolOncol*. – 2006. – Vol. 27 (5). –P. 505-508.
37. Pollak M.N., Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Insulin-like growth factors and neoplasia // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 505–518.
38. Rhomberg W. Metastasizing carcinoma of the breast and diabetes mellitus, a prognosticallyfavourable combination // *Dtsch Med Wochenschr*. – 1975. – Vol. 100 (47). – P. 2422-2427.
39. Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nat. Clin. Pract.Oncol*. – 2005. – Vol. 2 (1). – P. 48-53.
40. Sanders J.L., Fitzpatrick A.L., Boudreau R.M. et al. Leukocyte telomere length is associated with noninvasively measured age-related disease: The Cardiovascular Health Study // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2012. – Vol. 67 (4). – P. 409-416.
41. Schnell O., Otter W., Standl E. The Munich Myocardial Infarction Registry: translating the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease into clinical practice // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 – Suppl 2. – P. 326-330.
42. Schweigert D, Cicen S, Bruzas S et al. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival // *Adv Med Sci*. – 2013. – Vol. 58 (1). – P. 73-82.
43. Sciacca L., Vigneri R., Tumminia A. et al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients // *NutrMetabCardiovasc Dis*. – 2013. – Vol. 23 (9). – P. 808-815.
44. 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. 2607-2618.
45. Srokowski T.P., Fang S., Hortobagyi G.N. et al. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer // *J ClinOncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2170-2176.
46. Steiner E., Eicher O., Hofmann M. et al. Endometrial carcinoma in patients with diabetes mellitus // *ZentralblGynakol*. – 2001. – Vol. 123 (11). – P. 622-625.
47. Steiner E., Plata K., Interthal C. Diabetes mellitus is a multivariate independent prognostic factor in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study on 313 patients // *Eur J GynaecolOncol*. – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 95-97.
48. Steiner E., Schmidt M., Weikel W., Koelbl H. Influence of diabetes mellitus and nodal distribution in endometrial cancer and correlation to clinico-pathological prognostic factors // *Eur J GynaecolOncol*. – 2006. – Vol. 27 (5). – P. 477-480.
49. Svenson U., Nordfjll K., Stegmayr B. et al. Breast cancer survival is associated with telomere length in peripheral blood cells // *Cancer Res*. – 2008. – Vol. 68 (10). – P. 3618-3623.
50. Van de Poll-Franse L.V., Houterman S., Janssen-Heijnen M.L. et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis // *Int J Cancer*. – 2007. – Vol. 120. – P. 1986–1992.
51. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al. Diabetes and cancer // *Endocr. Relat.Cancer*. – 2009. – Vol. 16 (4). – P. 1103-1123.
52. Wang S., Li W., Liu N. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for molecular subtypes in low-grade breast carcinoma: comparison with grade one invasive ductal carcinoma-not otherwise specified // *Med Oncol*. – 2012. – Vol. 29 (4). – P. 2556-2564.
53. Xihong Z., Douglas Y. Tyrosine kinase signaling in breast cancer: Insulin-like growth factors and their receptors in breast cancer // *Breast Cancer Res*. – 2000. – Vol. 2 (3). – P. 170–175.
54. Xu J., Chen Y. MYC and Breast Cancer // *Genes Cancer*. – 2010. – Vol. 1 (6). – P. 629–640.
55. Zanders M.M., Boll D., van Steenbergen L.N. et al. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survival // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 74 (1). – P. 37-43.
56. Zendejdel K., Nyrn O., Ostenson C.G.et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // *J Natl Cancer Inst*. – 2003. – Vol. 95 (23). – P. 1797-1800.
57. Zhang J., Lu A., Beech D., Jiang B., Lu Y. Suppression of breast cancer metastasis through the inhibition of VEGF-mediated tumor angiogenesis // *Cancer Ther*. – 2007. – Vol. 5. – P. 273-286.
58. Zhang Z.H., Su P.Y., Hao J.H., Sun Y.H. The role of pre-existing diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Int J Gynecol Cancer*. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 294-303.
59. Zhu C, Qi X, Chen Y. et al. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 137 (11). – P. 1587-1594.

Поступила в редакцию 05.11.2013 г.

*I.M. Kovalenko, L.M. Berstein*

**Diabetes as a modifier of female reproductive  
system tumors course**

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

Frequency of separate malignancies and diabetes tends to an increase. This is one of the reasons that diabetes is more often attracting attention as a potential risk factor for cancer. At the same time, in general, relatively less attention is paid to the analysis of the question of whether the presence of diabetes is able to influence on features of neoplasm, inherent at the diagnosis, as well as on the clinical course of the tumor process and its outcomes. In this paper, exactly this aspect of the problem is considered on example of such common and characterized by undoubted specificity of tumors of the female reproductive system as breast cancer and uterine cancer.