

*На правах рукописи*

КОВАЛЕНКО  
Ирина Михайловна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И  
РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ И НЕ  
СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Берштейн Лев Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Максимов Сергей Янович**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующий гинекологическим отделением

**Манихас Алексей Георгиевич**, доктор медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городской клинический онкологический диспансер", заведующий первым онкохирургическим (маммологическим) отделением

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой для мирового здравоохранения, что обусловлено ростом заболеваемости, наличием осложнений и высокой смертностью больных диабетом (Аметов А.С., 2013). Среди непосредственных причин смерти СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (World Health Organization, 2018). По прогнозам Международной Диабетической Федерации к 2040 году можно будет ожидать увеличение числа больных диабетом в мире до 642 млн чел. (Diabetes Atlas 7th Edition, 2015). В Российской Федерации, как и в других странах, отмечается значительный рост заболеваемости СД, и в конце 2017 г. общая численность больных составила 4 498 955 (Дедов И.И. и соавт., 2017).

Накопленные данные свидетельствуют о том, что СД, прежде всего, 2 типа (СД2), является фактором риска развития целого ряда злокачественных новообразований (Giovannucci E. et al., 2010; Аметов А.С., 2013; Agache A. et al., 2018). Рак молочной железы (РМЖ) и рак эндометрия (РЭ) относятся к числу наиболее часто встречающихся опухолей у больных диабетом 2 типа (Shikata K. et al., 2013). Однако, по данным разных авторов, наличие сахарного диабета не только повышает заболеваемость РМЖ и РЭ, но и может оказывать воздействие на морфологические характеристики опухолевой ткани. Публикаций, в которых СД2 рассматривается как возможный модификатор течения онкологических заболеваний, относительно мало и они разнородны.

В частности, согласно концепции Я.В. Бохмана, рак тела матки, возникающий на фоне эндокринно-метаболических нарушений (повышенная масса тела, инсулинорезистентность, СД2), имеет более благоприятный прогноз, высокую степень дифференцировки, меньшую глубину инвазии опухоли в миометрий (Бохман Я.В., 1989). Тем не менее, в настоящее время появляются исследования, демонстрирующие, что ожирение и сахарный диабет могут сочетаться с неблагоприятными морфологическими вариантами РЭ и с более частым метастатическим поражением лимфатических узлов (Steiner E. et al., 2001; Setiawan V.W. et al., 2013; Billingsley C.C. et al., 2016).

Немалая часть имеющейся к настоящему времени научной литературы свидетельствует о негативном влиянии СД2 на РМЖ и прогноз этого заболевания. Так, по данным ряда исследований, у женщин с диабетом рак молочной железы при выявлении имеет более продвинутое стадии заболевания (Fleming S.T. et al., 2005; Lipscombe L.L. et al., 2015), хотя имеются и работы, не подтверждающие подобное заключение (Behrouzi B., 2017). Следует добавить (поскольку это важно для оценки проблемы в целом), что влияние СД на рецепторный фенотип новообразований репродуктивной сферы недостаточно изучено, а исследования, посвященные, в частности,

гормоночувствительности РЭ у данной категории больных, единичны (Jaricska-Szumczyk S. et al., 2014).

Весьма актуальным остается вопрос поиска потенциальных маркеров, которые могут быть связаны как с агрессивностью опухолевого процесса, так и с заболеванием диабетом. В этом отношении привлекают внимание, в частности, длина лейкоцитарных теломер (ассоциированная с состоянием хромосом), которая активно исследуется у пациентов как с опухолями репродуктивной системы, так и с СД2, и содержание в крови маркера системного повреждения ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. Однако работ, посвященных изучению этих маркеров у пациенток, одновременно страдающих РМЖ или РЭ, с одной стороны, и СД2, с другой, обнаружить не удалось.

По данным литературы, немаловажным по отношению к проблеме «диабет и рак» является вариант принимаемой сахароснижающей терапии, так как данные препараты различаются по механизму действия и могут иметь не тождественное влияние на онкологическую патологию (Дильман В.М., 1987; Evans J.M. et al., 2005; Берштейн Л.М., 2010; Pasello G. et al., 2013; Okada J. et al., 2018). Как следствие, не исключено, что рациональный выбор противодиабетического препарата способен модифицировать прогноз пациенток, страдающих раком в комбинации с диабетом.

В дополнение, СД2 и его осложнения являются важными компонентами коморбидности и значительно утяжеляют соматический статус больных. Это необходимо учитывать при выборе объема оперативного вмешательства, назначении химио-, лучевой и даже гормонотерапии. В результате, данная категория больных иногда получает консервативное лечение в редуцированном варианте, что снижает эффективность этих терапевтических подходов (Hou G., 2013). В целом, многочисленные публикации подтверждают снижение общей выживаемости онкологических больных, страдающих сахарным диабетом (Campbell P.T. et al., 2012; Cleveland R.J. et al., 2012).

Учитывая сказанное выше, возникает необходимость выявлять и сравнивать особенности рака молочной железы и рака эндометрия (как распространенных заболеваний, имеющих большое социальное значение) на фоне диабета. Несмотря на то, что форм СД достаточно много, основную часть больных в популяции составляют лица с СД 2 типа. Изучение потенциальных механизмов и последствий влияния сахарного диабета 2 типа и сахароснижающей терапии на ткань этих опухолей может оказаться полезным для выбора доступных и имеющих практический смысл методов эндокринно-метаболической реабилитации больных, а улучшение контроля сахарного диабета – рассматриваться и среди средств воздействия на результаты лечения онкологических заболеваний.

## Степень разработанности темы исследования

В многочисленных исследованиях, выполненных в разных странах, изучается влияние диабета на риск развития онкологической патологии, в том числе, на РМЖ и РЭ (Giovannucci E. et al., 2010; Richardson L.C. et al., 2005; Shikata K. et al., 2013). Тем не менее, работ, в которых сахарный диабет рассматривается как возможный модификатор течения онкологического заболевания, значительно меньше. К тому же, исследований, где сравнивается в одной работе влияние СД на новообразования разных гормонозависимых тканей, таких как рак молочной железы и эндометрия, обнаружить не удалось.

В условиях разрастающейся эпидемии (по сути, пандемии) сахарного диабета, с одной стороны, и роста заболеваемости РЭ и РМЖ, с другой, необходимы как изучение особенностей течения онкологических заболеваний в сочетании с диабетом, так и выявление возможных патогенетических механизмов влияния СД2 и сахароснижающей терапии на опухолевую ткань. Анализ литературы по данной теме позволяет сделать вывод о том, что проблема рака молочной железы и рака эндометрия, возникшего на фоне СД2, остается актуальной и требует дальнейших исследований.

**Цель исследования:** сравнение клинико-морфологических особенностей рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом 2 типа, и анализ возможных причин различий в исследуемых параметрах в случае их выявления.

### Задачи исследования:

1. Изучить особенности опухолевого процесса (прежде всего, стадия, гистологический вариант, рецепторный фенотип опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов /ЛУ/) у нелеченных /не получавших противоопухолевой терапии/ больных РМЖ и РЭ, страдающих сахарным диабетом 2 типа, сравнив их с аналогичной по возрасту группой больных без СД, поступавших в течение 6-9-летнего периода времени (начиная с 2008 г.) на отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова.
2. Оценить связь между величиной индекса массы тела (ИМТ), выраженностью гликемии и длительностью диабета, с одной стороны, и особенностями опухолевого процесса в момент его выявления, с другой, у страдающих СД2 больных РМЖ и РЭ.
3. Оценить влияние сахарного диабета на общий соматический статус больных в упомянутых группах путем определения индекса коморбидности Чарльсон (Charlson).

4. Изучить роль потенциальных внеопухолевых маркеров агрессивности опухолевого роста (длина теломер лейкоцитов и уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина /8-ОН-dG/ в сыворотке крови) у страдающих и не страдающих диабетом 2 типа и не подвергавшихся противоопухолевой терапии больных РЭ и РМЖ.

5. Оценить возможное модифицирующее влияние на клиничко-морфологические особенности опухолевого процесса различных вариантов антидиабетической терапии, используемой к моменту выявления онкологического заболевания.

### **Научная новизна**

Впервые на основании анализа большого клинического материала и лабораторных данных в одной работе дана сравнительная оценка особенностей опухолевого процесса при нелеченом РМЖ и РЭ у больных диабетом.

Изучено влияние сахарного диабета на параметры, сравнительно характеризующие коморбидность (индекс Charlson) больных РМЖ и РЭ.

Выполнен сравнительный анализ внеопухолевых маркеров агрессивности течения злокачественного новообразования и гормонально-метаболических параметров в сопоставлении с клиничко-морфологическими особенностями опухолевой ткани РЭ и РМЖ у больных, страдающих и не страдающих СД2.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Проведенная работа позволила оценить связь гипергликемии/степени компенсации СД2 и данных антропометрии (избыточной или нормальной массы тела) с клиничко-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у нелеченых больных РМЖ и РЭ. Определена роль предшествующей антидиабетической терапии. Изучено влияние факторов коморбидности и потенциальных маркеров повреждения/целостности генома у онкологических больных с диабетом 2 типа и без него. Полученные данные, в совокупности, позволили предложить рекомендации по дальнейшему ведению таких больных и своевременной коррекции эндокринно-обменных нарушений в целях оптимизации лечения опухолевого процесса. Есть основания полагать, что реабилитация страдающих СД2 больных РЭ и РМЖ в этом направлении может повысить качество жизни, улучшить показатели общей выживаемости, снизить смертность от диабетической микро- и макроангиопатии.

## Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на отчасти похожие факторы риска и гормон-ассоциированные патогенетические механизмы возникновения РМЖ и РЭ, диабет оказывает разное (опухолеспецифическое) влияние на эти новообразования и болеющих ими женщин. Если у больных РМЖ наличие СД2 по ряду клинико-морфологических признаков утяжеляет течение/характеристики заболевания, то у женщин с РЭ диабет (не самостоятельно, а в комбинации с ожирением) сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли.

2. Более высокий уровень маркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови у больных РМЖ с диабетом может являться одной из характеристик, определяющих возможность более неблагоприятного течения опухолевого процесса при этом новообразовании.

3. На основании полученных в исследовании результатов (характеризующих, в частности, рецепторный фенотип опухолевой ткани) рекомендуется использовать метформин в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных (в первую очередь, при сочетании СД2 с РМЖ).

4. Необходимы дальнейшие попытки оптимизации гормонально-метаболической реабилитации больных РЭ и РМЖ, страдающих диабетом (в том числе, не исключено, путем расширения перечня используемых антидиабетических средств за счет препаратов нового поколения /включая глифлозины и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1/), что, как можно предположить, позволит повысить показатели общей выживаемости.

## Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты работы представлены на:

- VII Всероссийском диабетологическом конгрессе: "Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий" (24 - 28 февраля 2015, Москва);
- Российской научно-практической конференции «Достижения в изучении, диагностике и лечении новообразований эндометрия» (17 – 18 марта 2016, Санкт-Петербург);
- Конкурсе научных работ молодых ученых (2016, Санкт-Петербург, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова);
- Международной конференции: VII German-Russian seminar on endocrinology and diabetology (27-28 of April 2018, St.Petersburg, Russia);
- На конгрессе «IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (5 - 8 июля 2018, Санкт-Петербург; постерный доклад);

- Заседаниях научной лаборатории онкоэндокринологии (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019) и межотделенческих конференциях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, (одна из которых представлена и в англоязычной версии журнала), в том числе в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией – 3.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 236 источников литературы, из которых 59 отечественных и 177 зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 14 рисунков и 50 таблиц.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены пациенты, поступившие для хирургического лечения в отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2008 по 2017 гг. Всего включено 726 больных, к которым относились: пациентки, получавшие лечение по поводу РЭ в 2008-2014 гг. (288 первичных пациенток, из них 116 - с СД и 172 - без СД), и больные РМЖ, получившие специализированное лечение в 2008-2017 гг. (438 первичных больных, 231 - с СД, 207 - без диабета). Диагноз РМЖ или РЭ был установлен впервые, т.е. больные раньше не получали противоопухолевое лечение. Основную часть больных составляют лица с СД 2 типа и около 17-18% - с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Были проанализированы сведения из консультативной базы данных научной лаборатории онкоэндокринологии, истории болезни из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», амбулаторные карты и карты морфологического исследования больных с подтвержденным диагнозом диабета и без него. У больных диабетом собирались данные о длительности СД2 и используемых сахароснижающих препаратах.

Сведения о больных РМЖ (за период 2013 - 2017 гг.) и РЭ (2012 - 2014 гг.), страдающих и не страдающих СД2, были получены при их обследовании в научной лаборатории онкоэндокринологии. Осуществлялся сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей больных, отбирались пробы



крови для исследования гормонально-метаболических параметров. Диагноз заболевания был подтвержден гистологическим исследованием операционного материала.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Проводился сравнительный анализ антропометрических показателей больных (рост, масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ)). Средний возраст больных диабетом, как при РМЖ, так и при РЭ, оказался достоверно старше по сравнению с больными без диабета (64,00 года vs 57,12 лет и 62,00 года vs 58,7 лет соответственно), что связано с возрастными особенностями заболеваемости диабетом 2 типа. ИМТ больных СД2 также значительно выше, чем у больных без СД2. У женщин с РМЖ - 31,23 кг/м<sup>2</sup> vs 27,8 кг/м<sup>2</sup>, у больных раком тела матки - 35,4 кг/м<sup>2</sup> vs 29,8 кг/м<sup>2</sup>.

Гормонально-метаболический статус оценивался по содержанию в сыворотке крови  $\beta$  – липопротеидов ( $\beta$  – ЛП, преимущественно, липопротеины низкой

плотности) и глюкозы; рассчитывался индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле D.R.Matthews et al.:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Глюкоза 0 (ммоль/л)} \cdot \text{Инсулин 0 (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Для проведения морфологического анализа по методике, принятой в патологоанатомическом отделении, сразу после операции ткань опухоли молочной железы и эндометрия фиксировали в 10%-ном формалине с дальнейшей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков готовились гистологические срезы и окрашивались гематоксилином и эозином. Стратификацию рака молочной железы по стадиям заболевания осуществляли в соответствии с классификацией TNM (tumor, nodus и metastasis). Стадии РЭ определяли по системе TNM и классификации FIGO - Международной федерации акушеров и гинекологов.

С помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) в опухолевой ткани молочной железы определялась экспрессия рецепторов половых гормонов – эстрогенов (RE), прогестерона (RP), а также рецептора эпидермального фактора роста 2 типа, HER-2/neu (Her2/neu), что исследовалось как у больных страдающих, так и не страдающих диабетом.

У больных РЭ обеих групп определяли рецепторный фенотип (RE, RP) радиоконкурентным методом с использованием эстрадиола, меченного тритием. Результаты измерений выражались в фмоль/мг белка.

Для выявления возможных причин различий между больными РМЖ±СД2 и РЭ±СД2 в сыворотке крови определялась концентрация 8-OHdG иммуноферментным методом с использованием наборов DNA damage ELISA kit (ADI-EKS-350) компании Enzo Life Sciences, дистрибьютор BCM Diagnostics, Москва, Россия. Единица измерения - нг/мл. Повышение концентрации 8-OHdG расценивалось как показатель склонности к оксидативному повреждению ДНК.

В лейкоцитах цельной крови у тех же групп больных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Sawthon совместно с лабораторией молекулярной онкологии определялась длина теломер лейкоцитов (как показателя изменения генетического материала на концах хромосом) (Sawthon, R. M., 2002).

Оценка сопутствующей патологии больных производилась с помощью определения индекса коморбидности Charlson (Charlson, M. E. et al., 1987). Поскольку оценка индекса Charlson в стандартном варианте не учитывает ряда прогностически важных заболеваний, мы частично модифицировали процедуру за счет добавления некоторых заболеваний или отклонений от нормы (ИБС, ГБ, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), избыточная масса тела), за каждое из которых, соответственно, прибавлялся 1 балл. При ожирении с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> к индексу прибавлялось 2 балла, так как значительное

увеличение массы тела заметно ухудшает общий соматический статус пациентов, снижая общую выживаемость.

### **Статистические методы анализа результатов**

Первичная база данных была создана с помощью офисного приложения MS Excel 2016. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с операционной системой Windows 7, обработка результатов выполнена в программе Statistica 12 с использованием параметрической и непараметрической статистики. Для количественных данных выполнялась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, распределение которых не отличается от нормального, представлены через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, границ 25 и 75 квартилей.

При сравнении двух независимых выборок с нормальным видом распределения данных, применялась параметрическая статистика – t-критерий Стьюдента. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (Банержи А. 2014; Реброва О.Ю., 2002). Как маркер признания достоверности нулевой гипотезы принимали значение  $p \leq 0,05$ .

Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, критерия Хи–квадрат или точного критерия Фишера.

Для поиска зависимостей между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

#### **Сравнительная оценка клинико-морфологических параметров рака молочной железы у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом 2 типа**

Средний возраст больных РМЖ и СД2 оказался достоверно старше - 64,00 года против 57,12 лет у больных РМЖ без диабета ( $p=0,00$ ). Это соответствует общепопуляционным данным: наиболее высокие показатели средней заболеваемости российских женщин сахарным диабетом 2 типа зарегистрированы в возрасте 64–69 лет.

ИМТ больных РМЖ с диабетом также оказался выше, чем у женщин без диабета - 31,23 кг/м<sup>2</sup> и 27,8 кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p=0,00$ ). Следует заметить,

что проведение корреляционного анализа не установило связи между возрастом и ИМТ больных, с одной стороны, и клинико-морфологическими параметрами опухолей молочной железы, с другой.

Сравнительный анализ стадии РМЖ у больных, страдающих и не страдающих диабетом, выявил, что у пациенток с СД2 имелась склонность к более частому выявлению ПА стадии заболевания,  $p=0,08$  (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по стадии (СД и без СД), в %

Стадия РМЖ	Больные СД (n=231)	Больные без СД (n=207)
Стадия 0	4 (1,7%)	8 (3,8%)
Стадия I A + I B	67 (29%)	66 (31,9%)
Стадия II A	<b>85 (36,8%)<sup>1</sup></b>	<b>60 (29%)<sup>1</sup></b>
Стадия II B	27 (11,7%)	34 (16,4%)
Стадия III A	29 (12,6%)	21 (10,1%)
Стадия III B	10 (4,3%)	9 (4,3%)
Стадия III C	5 (2,2%)	8 (3,9%)
Стадия IV	4 (1,7%)	1 (0,6%)

<sup>1</sup>  $p=0,08$  - уровень статистической значимости различий

По данным сравнения размеров опухоли молочной железы было выявлено, что у больных РМЖ с СД2 медиана размера опухолевого узла достоверно больше, чем у больных без диабета: 20 мм vs 18 мм,  $p=0,01$  (критерий Манна-Уитни; таблица 2).

Таблица 2. Сравнение морфологических параметров РМЖ у больных с диабетом и без диабета

Группа больных	Размер опухоли, мм	Гистологическая форма опухоли, число больных		Степень дифференцировки, число больных				Гормон-положительные образования (RE>4), число больных		HER-2/neu, число больных	
		Протоковый рак	Другие виды	G1	G2	G3	G <sub>x</sub>	RE+	RE-	(≥3)	(<3)
СД n=231	<b>20</b> (15; 28)	200	31	18	113	95	5	185	46	18	213
Без СД n=207	<b>18</b> (14; 25)	185	22	24	96	79	8	162	45	26	178
p	<b>0,01</b>	0,24		<b>0,09</b>	0,7	0,7		0,6		<b>0,06</b>	
$\chi^2$		0,75		1,99	0,13	0,24		0,22		<b>2,92</b>	

Исследование морфологических особенностей рака молочной железы у больных диабетом показало, что у больных РМЖ, как в сочетании с диабетом, так и без него, преобладает неспецифицированный (инвазивный протоковый) рак (85,6% и 89,4% соответственно) без каких-либо различий по частоте,  $p=0,24$ . В то же время, при сочетании РМЖ с СД2 имеется тенденция к более редкому возникновению высокодифференцированных образований, G1,  $p=0,09$ .

Не обнаружено разницы в представленности в опухоли рецепторов половых гормонов у больных, страдающих и не страдающих диабетом (таблица 2).

Величина ИМТ, а также состояние репродуктивной функции являются важными параметрами гормонально-метаболического статуса. В связи с этим, были целенаправленно сопоставлены клиничко-морфологические характеристики опухолей молочной железы у больных РМЖ, страдающих ожирением или находящихся в менопаузе с учетом наличия или отсутствия диабета. Дополнительного модифицирующего влияния ожирения и менопаузального возраста на эти характеристики новообразований у больных РМЖ выявлено не было (таблицы 3.7; 3.11; 3.12 Диссертации).

### **Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии на рак молочной железы**

Среди больных РМЖ с нарушением углеводного обмена (всего 231 больная) было 46 пациенток (19,9%) с нарушением толерантности к глюкозе, остальные - с явным СД2.

Средняя продолжительность сахарного диабета у больных РМЖ составила 6,0 лет (1; 17). У 34,6% пациенток длительность СД2 была от нескольких месяцев до 2 лет, реже - от 6 до 10 лет (18,2%). Медиана уровня гликемии в момент поступления в НМИЦ онкологии была равна 7,2 ммоль/л (6,4; 8,1).

Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между длительностью диабета и экспрессией рецепторов половых гормонов и HER2/neu, размером опухоли, степенью дифференцировки и гистологическим типом карциномы.

Для оценки влияния антидиабетической терапии на рак молочной железы в соответствии с принимаемыми препаратами пациенты были разделены на группы (рисунок 2). Основной пласт больных РМЖ с диабетом составили пациенты, пользовавшиеся только диетой (37,2%) и принимающие метформин (32%). Другие сахароснижающие препараты (и их комбинации) и инсулин использовались гораздо реже (6,5% и 7,4%).



Рисунок 2. Распределение больных РМЖ с СД2 по виду сахароснижающей терапии

Статистический анализ выявил положительное влияние приема метформина: у получавших бигуанид больных по сравнению с больными с впервые выявленным диабетом (т.е., не подвергавшихся антидиабетической терапии) обнаружена более высокая концентрация рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани, что является благоприятным прогностическим фактором ( $p=0,05$ ;  $p=0,086$ ) (таблица 3). С другой стороны, у пациенток на метформине достоверно чаще встречались высокодифференцированные опухоли (G1), чем у больных на иной терапии, что также может иметь прикладное значение,  $p=0,0042$  (таблица 4).

Таблица 3. Рецепторный фенотип РМЖ у больных диабетом на лечении метформином и без антидиабетической терапии

Группа больных диабетом	Рецепторный фенотип опухоли				
	Гормон-позитивные образования (RE>4), число больных	RE	RP	HER-2/neu +	HER-2/neu -
Метформин n=74	<b>61</b>	<b>8,0</b> (6,0; 8,0)	<b>7,0</b> (5,0; 8,0)	5	66
Без лечения n=39	<b>27</b>	<b>7,0</b> (4,0; 8,0)	<b>6,0</b> (0; 8,0)	3	36
p	<b>0,08</b>	<b>0,05</b>	<b>0,086</b>	0,8	
$\chi^2$	2,58	-	-	0,02	

Таблица 4. Морфологические параметры РМЖ у больных диабетом, получавших различную сахароснижающую терапию

Группа больных СД	Гистологическая форма опухоли, число больных		Степень дифференцировки, число больных			
	Протоковый рак	Другие виды	G1	G2	G3	G <sub>x</sub>
Метформин n=74	61	13	12	33	27	2
Другие ПССП, диета, инсулин n=118	105	13	4	61	51	2
p	0,2		<b>0,0042<sup>1</sup></b>	0,38	0,18	-
$\chi^2$	0,67		9,79	0,92	1,14	-

1 - Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

## РАК ЭНДОМЕТРИЯ

### Сравнительная оценка клинико-морфологических параметров рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом

Средний возраст больных РЭ с СД2 оказался достоверно старше - 62,0 года по сравнению с больными без диабета - 58,7 лет ( $p=0,009$ ). Индекс массы тела у пациенток с диабетом больше - 35,4 кг/м<sup>2</sup>, чем без СД - 29,8 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,00$ ). Проведенный корреляционный анализ не установил связи между возрастом больных РЭ и клинико-морфологическими параметрами опухолей тела матки.

Сравнение двух групп больных РЭ (с СД2 и без него) по стадии опухолевого процесса в момент установления диагноза статистически значимых различий при расчете на эти группы в целом не выявило. У большинства больных РЭ как с диабетом, так и без диабета, наблюдалась I В стадия процесса ( $p=0,6$ ) по классификации FIGO. Однако, заслуживает внимания, что более далеко зашедшие стадии (III В – III С) при всей своей немногочисленности обнаружались только у больных без СД (таблица 5).

Таблица 5. Распределение больных РЭ по стадии FIGO (СД и без СД), в %

Стадия РМЖ		Больные СД (n=116)	Больные без СД (n=172)
Стадия I	Стадия I A	29(24,7%)	31(17%)
	Стадия I B	68(59%)	106(62,3%)
Стадия II	Стадия II A	8(6,8%)	8(4,6%)
	Стадия II B	7(6%)	9(5%)
Стадия III	Стадия III A	4(3,4%)	7(4%)
	Стадия III B	-	8(4,6%)
	Стадия III C	-	3(2,5%)
Стадия IV	Стадия IV A	-	-
	Стадия IV B	-	-

Сравнительный анализ морфологических параметров РЭ у больных двух групп (с СД2 и без СД2) выявил, что у больных диабетом реже встречаются неблагоприятные гистологические формы - неэндометриоидные аденокарциномы,  $p=0,044$ . Однако, разницы в глубине инвазии опухолевой ткани, степени дифференцировки, частоте поражения регионарных лимфатических узлов у больных РЭ с диабетом и без диабета обнаружено не было (таблица 6).

Таблица 6. Сравнение морфологических параметров РЭ у больных с диабетом и без диабета

Группа больных	Гистологическая форма опухоли, число больных		Степень дифференцировки, число больных			Глубина инвазии, число больных			Состояние л/узлов	
	Эндометри- оидные аденокарци- номы	Другие гистологи- ческие типы	G1	G2	G3	эндометрий	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	N0	N=1
СД n=116	97	19	41	63	12	13	70	33	103	13
Без СД n=172	126	46	57	87	28	26	88	58	145	27
p	<b>0,044</b>		0,85	0,38	0,12	0,5	0,13	0,17	0,3	
$\chi^2$	4,26		0,03	0,78	2,64	0,39	2,28	1,82	1,17	

Изучение рецепторного статуса у больных РЭ выявило, что у пациенток с СД2 определяется тенденция к более высокому содержанию рецепторов эстрогенов ( $p=0,06$ ) и прогестерона ( $p=0,07$ ) в опухолевой ткани эндометрия по сравнению с больными без диабета (таблица 7).



Таблица 7. Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли у больных РЭ (СД и без СД)

Группа больных	Рецепторы эстрогенов, фмоль/мг белка	Рецепторы прогестерона, фмоль/мг белка
СД n=66	<b>101</b> (74; 101)	<b>101</b> (101; 101)
Без СД n=130	<b>90,5</b> (25; 101)	<b>101</b> (27; 101)
p	<b>0,06</b>	<b>0,07</b>

Следуя намеченному плану (как и в случае больных РМЖ), была выполнена сравнительная оценка стадии опухолевого процесса у пациенток с величиной ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> и у группы больных, находящихся в менопаузе. По полученным данным, сахарный диабет, правда, не самостоятельно, а лишь в комбинации с ожирением, сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли тела матки: преобладают аденокарциномы с глубиной инвазии менее половины миометрия ( $p=0,008$ ), с высокой степенью дифференцировки ( $p=0,03$ ) и большей концентрацией рецепторов половых гормонов RE ( $p=0,02$ ), (таблица 8). Это, помимо других особенностей, отличает больных РЭ от больных РМЖ.

Таблица 8. Сравнение больных РЭ (с СД и без СД) с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) по клиничко-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Глубина инвазии, число больных			Степень дифференцировки, число больных			Рецепторы половых гормонов	
	эндометрий	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	G1	G2	G3	RE	RP
СД, n=85	6	53	26	31	47	7	<b>101</b>	101
Без СД, n=77	12	32	33	21	39	16	<b>78</b>	101
p	0,35	<b>0,008</b>	<b>0,07</b>	0,2	0,66	<b>0,03<sup>1</sup></b>	<b>0,02</b>	0,09
$\chi^2$	0,89	7,01	2,6	1,57	0,19	5,38		

В целом, с помощью сравнительного анализа были выявлены различия между больными РМЖ и РЭ, страдающими СД<sup>2</sup>. Если при РМЖ наличие СД<sup>2</sup> по ряду признаков утяжеляет течение/характеристики заболевания, то при раке

эндометрия диабет (в первую очередь, в комбинации с другими особенностями, в частности, с высокой массой тела и постменопаузальным периодом), сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли, что отмечалось ранее и другими авторами. Для понимания потенциальных причин и механизмов такого «опухолеспецифического» влияния диабета на рак разной локализации, были исследованы гормонально-метаболические и ассоциированные с состоянием ДНК/генома параметры, а также изучен соматический статус пациенток с привлечением индекса коморбидности Charlson.

### **Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии на рак эндометрия**

Среди 116 больных РЭ с нарушением углеводного обмена было 20 пациенток (17,2%) с нарушением толерантности к глюкозе, что приблизительно соответствует (достаточно близко) распределению НТГ/СД2 больных при РМЖ и не повлияло на результаты сравнительного анализа.

Средняя продолжительность нарушения углеводного обмена у больных РЭ составила 4,0 года (0,8; 23) и сопоставима по длительности СД2 у больных РМЖ. Основная часть пациентов имела продолжительность диабета от нескольких месяцев до 2 лет (43,4 %).

Медиана уровня гликемии у больных РЭ в момент поступления в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова была равна 7,0 ммоль/л (6; 8), что соответствует уровню сахара в крови больных РМЖ. Корреляционный анализ не выявил связи между длительностью диабета, уровнем сахара крови, экспрессией рецепторов половых гормонов, стадией заболевания и дифференцировкой рака эндометрия.

С учетом принимаемых антидиабетических препаратов больные РЭ, страдающие диабетом, были подразделены на группы. Большинство пациенток находились лишь на диете (42,2 %). Метформин принимали 23,3% больных от всей группы. Остальные пациентки получали другие сахароснижающие препараты и их комбинации. 18% больных с впервые выявленным диабетом, соответственно, никакого лечения не получали (рисунок 3).

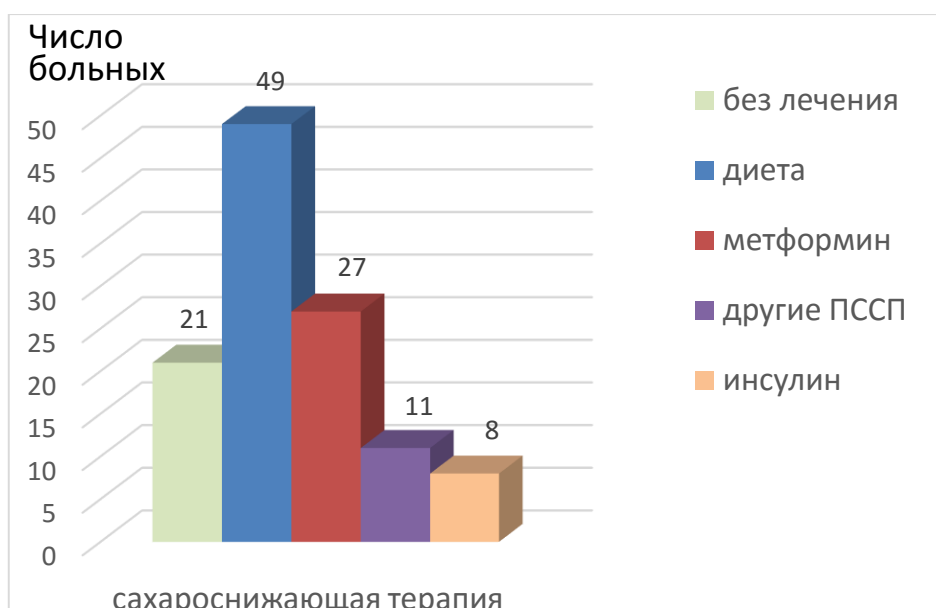


Рисунок 3. Распределение больных РЭ с СД2 по виду сахароснижающей терапии

В целом, исследование применения разных вариантов антидиабетической терапии не выявило их заметного влияния на особенности рака эндометрия (таблица 9). С другой стороны, накапливаются сведения о том, что некоторые антидиабетические средства могут оказывать определенное воздействие, по крайней мере, на пролиферацию эндометрия (Берштейн Л.М., 2010; Zhang Q. et al., 2013).

Таблица 9. Сравнение клинико-морфологических характеристик РЭ у больных диабетом, получавших различную сахароснижающую терапию

Группа больных СД	Глубина инвазии, число больных		Рецепторный фенотип опухоли, фмоль/мг белка		Степень дифференцировки, число больных	
	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	RE	RP	G1	G2+G3
Метформин n=27	20	7	101 (74; 101)	101 (101; 135)	11	12+4
ПССП, диета, инсулин, n=68	50	18	101 (63; 101)	101 (90; 101)	25	39+4
p	0,8		0,5	0,4	0,8	
$\chi^2$	0,04				0,13	

### Сравнительная оценка гормонально-метаболических параметров у больных раком молочной железы и раком эндометрия, страдающих диабетом

Изучен гормонально-метаболических статус у 56 больных РМЖ (2013-2017 гг.) и 57 пациенток с РЭ (2012-2014 гг.), страдающих диабетом. Анализ включал определение глюкозы крови, инсулина, вычисление индекса инсулинорезистентности НОМА. Также, учитывая, что углеводный обмен неразрывно связан с обменом липидов, был определен уровень  $\beta$  – липопротеидов.

По данным сравнительного анализа, больные раком молочной железы оказались старше больных раком тела матки ( $p=0,02$ ), однако при выполнении корреляционного анализа связи возраста с изученными метаболическими параметрами выявлено не было. Пациенты с РЭ имели больший ИМТ ( $p=0,01$ ) и, что вполне закономерно, выше уровень  $\beta$  – липопротеидов ( $p=0,06$ ), что говорит о более выраженном нарушении липидного обмена в этой группе пациенток. В то же время, по уровню глюкозы, инсулина и выраженности инсулинорезистентности вошедшие в исследование и страдающие СД больные РМЖ и РЭ между собой не различались (таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика гормонально-метаболических параметров у больных РМЖ и РЭ с диабетом

Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Глюкоза, ммоль/л	$\beta$ – ЛП, Ед/л	Инсулин, мЕд/л	Индекс НОМА, усл.ед.
РМЖ+СД n = 55	66,4±1,1	31,84±0,84	7,8 (6,7; 9,6)	457,3±18,8	18,2 (13,86; 28,2)	6,63 (5,09;10,2)
РЭ+СД n = 57	63,04±0,95	35±0,93	7,0 (6,4; 9,2)	508,75±20,2	18,26 (12,62;24,69)	5,86 (3,93;8,74)
p	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	0,17	<b>0,06</b>	0,3	0,09

По данным корреляционного анализа, у больных РМЖ и СД2 нарушения, свойственные метаболическому синдрому (такие, как высокий ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность), были связаны с неблагоприятными прогностическими характеристиками карцином - наличием рецепторов HER-2/neu и низким уровнем рецепторов прогестерона. В дополнение, высокий ИМТ коррелировал с более продвинутой стадией заболевания (таблица 11).

Таблица 11. Коэффициенты корреляции (r) между клинико-морфологическими особенностями РМЖ и гормонально-метаболическими параметрами у больных СД2

Параметры	Стадия РМЖ	G	RE	RP	HER-2/neu
Возраст	-0,05	-0,24	0,11	0,12	-0,05
<b>ИМТ</b>	<b>0,28<sup>1</sup></b>	0,03	-0,15	-0,06	<b>0,31<sup>1</sup></b>
Длительность СД	0,01	-0,15	-0,23	-0,14	-0,03
Лечение СД	-0,07	0,02	-0,11	-0,08	-0,16
<b>Глюкоза</b>	0,03	0,02	-0,17	<b>-0,27<sup>1</sup></b>	0,11
Инсулин	0,27	0,19	-0,21	-0,24	0,00
$\beta$ -ЛП	0,05	0,18	-0,08	-0,11	-0,13
<b>НОМА</b>	0,27	0,19	-0,25	<b>-0,32<sup>1</sup></b>	0,10

Уровень статистической значимости: <sup>1</sup>  $p < 0,05$

Напротив, у больных РЭ и диабетом не выявлена связь гормонально-обменных нарушений с морфологическими характеристиками опухолей (за исключением уровня гликемии) (таблица 12).

Таблица 12. Коэффициенты корреляции (r) между клинико-морфологическими особенностями РЭ и гормонально-метаболическими параметрами у больных СД2

Параметры	G	Стадия РЭ	RE	RP
Возраст	0,05	0,19	-0,10	-0,13
Лечение СД	-0,01	0,24	-0,09	-0,14
ИМТ	-0,21	0,00	0,07	0,19
$\beta$ -ЛП	-0,09	0,12	-	-
Инсулин	-0,14	-0,19	-	-
<b>Глюкоза</b>	-0,06	<b>0,26<sup>1</sup></b>	-0,17	-0,07
НОМА	-0,16	-0,08	-	-
Длительность СД	-0,06	0,23	-0,03	-0,08

Уровень статистической значимости: <sup>1</sup>  $p < 0,05$

## Сравнительная оценка маркеров повреждения и сохранности ДНК/генома у больных раком молочной железы и эндометрия

### Исследование уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови

С целью поиска потенциальных механизмов влияния СД на опухоли разной локализации был выполнен сравнительный анализ уровня маркера повреждения ДНК - 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) у 81 больной РМЖ (из них у 44 – с СД2) и 89 больных РЭ (37 человек с СД2).

По полученным данным (таблица 13), содержание 8-OHdG в сыворотке крови у страдающих диабетом больных РМЖ было выше, чем у больных РМЖ без СД2 ( $p < 0,05$ ), что не было обнаружено при сравнении соответствующих групп больных РЭ. При этом уровень 8-OHdG в крови больных РЭ заметно уступал таковому у больных РМЖ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 13. 8-OHdG в сыворотке крови у больных РЭ и РМЖ с диабетом и без него

Локализация	Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	8-OHdG, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л
Рак эндометрия	с СД2 n = 37	61,97±1,30	<b>35,00±1,24<sup>2</sup></b>	<b>1,057±0,062<sup>3</sup></b>	<b>7,80±0,39<sup>5</sup></b>
	без СД2 n = 52	58,60±1,40	<b>30,86±0,94<sup>2</sup></b>	1,017±0,064	5,97±0,11 <sup>5</sup>
Рак молочной железы	с СД2 n = 44	<b>68,07±1,19<sup>1</sup></b>	31,42±0,96	<b>2,125±0,09<sup>3,4</sup></b>	<b>8,09±0,36<sup>6</sup></b>
	без СД2 n = 37	<b>63,08±1,37<sup>1</sup></b>	31,25±1,57	<b>1,778±0,145<sup>4</sup></b>	5,26±0,12 <sup>6</sup>

*Уровень статистической значимости различий между группами:*

$$\begin{array}{ll}
 {}^1p < 0,01; & {}^4p < 0,05; \\
 {}^2p < 0,01; & {}^5p < 0,01; \\
 {}^3p < 0,001; & {}^6p < 0,01.
 \end{array}$$

В этом разделе исследования по длительности заболевания диабетом больные РЭ (5,94±1,50 года) и РМЖ (6,92±0,89 года) существенно не различались. По уровню гликемии натощак больные РЭ и РМЖ с диабетом также были сопоставимы (7,8 ±0,39 ммоль/л vs 8,09±0,36 ммоль/л). Следует заметить, что средний возраст онкологических больных, страдающих диабетом, оказался выше по сравнению с женщинами без СД, а величина ИМТ была значительно больше у больных с комбинацией РЭ+СД2. Однако, проведение корреляционного анализа не установило связи между концентрацией 8-OHdG и возрастом обследованных женщин, уровнем

глюкозы крови натощак (таблица 14). В то же время, у больных диабетом выявилась положительная связь между содержанием 8-ОНdG в крови и величиной ИМТ при РМЖ и РЭ.

Таблица 14. Коэффициенты корреляции (r) содержания в крови 8-ОНdG с возрастом, ИМТ и гликемией у больных РЭ и РМЖ

Группа больных	8-ОНdG vs возраст	8-ОНdG vs ИМТ	8-ОНdG vs гликемия натощак
РМЖ + СД2	-0,03	<b>0,29<sup>1</sup></b>	0,10
РМЖ без СД2	0,05	0,26	0,17
РЭ + СД2	-0,05	<b>0,34<sup>1</sup></b>	-0,02
РЭ без СД2	0,14	0,04	0,04

Уровень статистической значимости: <sup>1</sup>  $p < 0,05$

Анализируя полученные результаты, можно предположить, что более выраженное повреждение ДНК у больных РМЖ с СД2 может способствовать менее «благоприятному» течению опухолевого процесса у данной категории больных по сравнению с РЭ. С другой стороны, такие параметры, как возраст, уровень глюкозы крови и стадия заболевания не оказывают влияния на повышение концентрации 8-ОНdG в крови. Наряду с этим, важно уделять внимание особенностям «восстановления» (репарации) ДНК/генома, в частности, изучению длины теломер в лейкоцитах крови при сравниваемых онкологических заболеваниях, о чем говорится в следующем разделе.

### Исследование длины теломер лейкоцитов

Выполнен сравнительный анализ длины теломер лейкоцитов у пациенток с РМЖ и РЭ в сочетании с сахарным диабетом и без него. В настоящей работе статистически значимой разницы длины теломер у больных РМЖ с СД и без диабета ( $p=0,4$ ), а также между аналогичными группами больных РЭ выявлено не было ( $p=0,26$ ) (таблица 15). Также, не обнаружено различий в значении этого параметра между больными РМЖ и РЭ, страдающих диабетом ( $p=0,37$ ).

Таблица 15. Длина теломер лейкоцитов у больных РЭ и РМЖ (с СД2 и без него)

Диагноз	Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Длина теломер, T S	Гликемия, ммоль/л
Рак эндометрия	с СД2 n = 55	63±0,99	34,7±0,98	<b>0</b> (Me=0,77)	7,79±0,3
	без СД2 n = 54	58,7±1,4	31±0,95	<b>0,86±0,05<sup>3</sup></b> (Me=0,7)	-
Рак молочной железы	с СД2 n = 43	68±1,2	31,5±0,97	(Me=0,61)	8,3±0,33
	без СД2 n = 70	59±1,3	30,25±1,5	<b>0,68±0,03<sup>2</sup></b> (Me=0,63)	-

*Уровень статистической значимости различий между группами:*

$$^1p = 0,3;$$

$$^2p = 0,4;$$

$$^3p = 0,26.$$

Несмотря на то, что при этом средний возраст и величина ИМТ онкологических больных, страдающих диабетом, оказались выше по сравнению с женщинами без СД, корреляционный анализ не выявил связи длины теломер с возрастом больных, ИМТ, гликемией, а также со степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания.

В совокупности, в данном случае степень системного повреждения ДНК (оценивавшаяся по концентрации 8-ОНдГ) оказалась более важным маркером связи с опухолевым процессом, чем определение такой характеристики целостности генома, как длина теломер.

### Сравнительная оценка индекса коморбидности Чарльсон

Было выполнено сравнение частоты встречаемости сопутствующей соматической патологии у больных РМЖ и РЭ (как с СД, так и без диабета) и определен индекс коморбидности Charlson (Чарльсон). При этом, сравниваемые группы больных раком молочной железы и эндометрия были сопоставимы по возрасту.

По полученным данным (таблица 16), индекс Charlson оказался больше у больных диабетом по сравнению с пациентками, не страдающими диабетом. При этом определен более высокий индекс коморбидности у больных раком молочной железы с СД2, чем у больных раком эндометрия с диабетом (10,1±0,4 vs 8,1±0,22; p=0,00), при отсутствии отличий по этому индексу между больными РМЭ и РЭ, не страдающими СД2.





## ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет является не только фактором риска развития РЭ и РМЖ, но и модификатором течения проанализированной онкопатологии, демонстрируя при этом черты опухолеспецифичности.
2. У больных РМЖ наличие диабета по сравнению с пациентами без СД утяжеляет течение/характеристики заболевания, что проявляется в бóльшем размере опухоли ( $p=0,01$ ), тенденции к более частой встречаемости II A стадии ( $p=0,08$ ) и более редком выявлении высокодифференцированных (G1) аденокарцином ( $p=0,09$ ).
3. У больных РЭ и диабетом (*не самостоятельно, а в комбинации с ожирением*) выявлены более благоприятные характеристики опухоли: преобладают эндометриоидные аденокарциномы ( $p=0,044$ ) с высокой степенью дифференцировки G1 ( $p=0,03$ ), с глубиной инвазии менее половины миометрия ( $p=0,008$ ) и с бóльшей концентрацией рецепторов половых гормонов RE и RP ( $p=0,06$  и  $0,07$  соответственно).
4. Концентрация маркера свободнорадикального/окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови оказалась значительно выше у больных РМЖ с диабетом, чем у аналогичных больных РЭ ( $p < 0,001$ ). Это может являться одним из факторов менее благоприятного течения опухолевого процесса у больных РМЖ и диабетом 2 типа.
5. При проведении корреляционного анализа у больных РМЖ и диабетом выявлена положительная связь гормонально-метаболических нарушений (высокий ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность) с неблагоприятными прогностическими характеристиками карцином молочной железы (ИМТ vs стадия,  $r=0,28$ ; ИМТ vs HER-2/neu,  $r=0,31$ ; глюкоза vs RP,  $r= -0,27$ ; НОМА vs RP,  $r= -0,31$ ),  $p < 0,05$ .

Напротив, у больных РЭ с СД2 негативного влияния метаболических параметров на морфологические характеристики опухолей выявлено не было (за исключением гипергликемии; глюкоза vs стадия,  $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

6. Индекс коморбидности Чарльсон у больных РМЖ и РЭ, страдающих диабетом, выше, чем у женщин без СД2 ( $10,1 \pm 0,4$  vs  $6,2 \pm 0,27$  и  $8,4 \pm 0,23$  vs  $6,3 \pm 0,18$  соответственно).

С другой стороны, индекс Чарльсон у больных диабетом и РМЖ оказался выше, чем у женщин с РЭ и диабетом ( $p=0,00$ ).

7. Лечение метформином у больных РМЖ сочеталось с более частым обнаружением высокодифференцированных G1 ( $p=0,0042$ ) и гормонально-позитивных образований (RE+ и RP+,  $p=0,05$  и  $0,086$  соответственно) по сравнению с другими вариантами антидиабетической терапии. Этого не наблюдалось у больных РЭ и диабетом.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На основании полученных результатов, выявивших негативное влияние СД2 на клинико-морфологические параметры аденокарцином молочной железы, рекомендовано учитывать наличие диабета для формирования групп повышенного риска неблагоприятного прогноза. Рекомендуется проводить эффективную коррекцию обменных нарушений у этой категории больных, что, как есть основания ожидать, сможет позволить улучшить течение опухолевого процесса.
2. Несмотря на более «благоприятные» гистологические параметры РЭ у больных, страдающих диабетом (в особенности, в сочетании с ожирением), по сравнению с больными без СД, необходима ранняя коррекция метаболических нарушений и у этих женщин для профилактики сосудистых осложнений и с целью повышения общей выживаемости.
3. У больных РЭ и, в особенности, РМЖ, страдающих диабетом, определение уровня 8-OHdG крови может использоваться в качестве маркера степени

системного повреждения ДНК, сопряженного (в случае РМЖ) с признаками менее благоприятного течения опухолевого процесса.

4. В соответствии со сказанным в пп. 1-2, рекомендуется проведение организационно-просветительской работы по формированию мотивации упомянутых групп женщин к здоровому образу жизни, которая может быть дополнена рациональной фармакотерапией.
5. Полученные в исследовании данные позволяют рекомендовать метформин в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных (в первую очередь, при сочетании диабета с РМЖ). Для обеспечения рационального контроля и коррекции состояния углеводного обмена больные РМЖ и РЭ с диабетом должны регулярно наблюдаться не только в учреждениях онкологического профиля, но и эндокринологической службой.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Коваленко, И.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной системы / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. - 2014. - Т.60, №1. - С. 25-31.**
2. Коваленко, И.М. Рецепторный фенотип опухолевой ткани у больных раком эндометрия, страдающих сахарным диабетом / И.М. Коваленко, О.Г. Крюкова, Л.М. Берштейн // Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения-2014» - Гатчина: «СЗПД-ПРИНТ», 2014 - С. 48.
3. Коваленко, И.М. Индекс коморбидности Чарльсон у больных раком эндометрия и молочной железы, страдающих и не страдающих диабетом / И.М. Коваленко, Р.М. Факова, Д.А. Васильев, Л.М. Берштейн // Материалы 8-го онкологического съезда стран СНГ. – Казань. Сборник тезисов. 2014. С.88-89.
4. Берштейн, Л.М. Особенности гормонально-метаболического статуса у онкологических больных – носителей генетических маркеров потенциального ответа на антидиабетический бигуанид метформин / Л.М. Берштейн, А.Г. Иевлева, Т.Е. Порошина, И.М. Коваленко, Д.А. Васильев, Е.Н. Имянитов // Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения-2014» - Гатчина: «СЗПД-ПРИНТ», 2014 - С.13.

5. Коваленко, И.М. Содержание 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови страдающих диабетом больных раком молочной железы / И.М. Коваленко, Т.Е. Порошина, Р.М. Факова, Л.М. Берштейн // I Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2015» (22-24 июня 2015) – М.: «Конференс Медиа Групп», 2015 – С. 454.
6. **Берштейн, Л.М. Сравнение уровня маркера повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в сыворотке крови больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих или не страдающих сахарным диабетом / Л.М. Берштейн, Т.Е. Порошина, И.М. Коваленко, Д.А. Васильев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. - Т.161, №4. - С.538-541.**  
Berstein, L.M. Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine DNA in Patients with Breast Cancer and Endometrial Cancer with and without Diabetes Mellitus / L.M. Berstein, T.E. Poroshina, I.M. Kovalenko, D.A.Vasilyev // Bull.Exp. Biol. Med. – 2016. - Vol. 161(4). - P. 547-549.
7. Коваленко, И.М. Сравнение особенностей опухолевого процесса у больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих и не страдающих диабетом / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // II Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2016» (22-24 июня 2016) – М.: «Конференс Медиа Групп», 2016 – С.
8. **Коваленко, И.М. Сравнительные гормон-ассоциированные и клиничко-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, №5. – С. 752-757.**
9. Берштейн, Л.М. Сахарный диабет и типы рака эндометрия: роль массы тела и фенотипа ожирения / Л.М. Берштейн, А.И. Иванцов, М.А. Клещев, И.М. Коваленко, Д.А. Васильев, И.В. Берлев // Материалы VIII-го Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием (28.02-3.03.2018). - Москва. Сборник тезисов. С.466.
10. Коваленко, И.М. Сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия, сочетающегося и несочетающегося с сахарным диабетом / И.М. Коваленко // Балтийский форум современной эндокринологии. – 2018. -№14. - С.60-61.
11. Коваленко, И.М. Связь гормонально-метаболических параметров с клиничко-морфологическими особенностями опухолевого процесса у больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих диабетом / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // IV Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2018» (5-8 июля 2018) – М.: «Конференс Медиа Групп», 2018 – С. 97.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ - иммуногистохимический анализ  
ИМТ - индекс массы тела  
РМЖ - рак молочной железы  
РЭ – рак эндометрия  
СД – сахарный диабет  
СД2 - сахарный диабет 2 типа  
 $\beta$  – ЛП - липопротеиды  
HER-2/neu - онкоген HER-2/neu  
НОМА-IR - Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности)  
RE –рецептор эстрогенов  
RP –рецептор прогестерона

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю благодарность научному руководителю –доктору медицинских наук, профессору Льву Михайловичу Берштейну.

Благодарю за поддержку и содействие при выполнении диссертационной работы всех сотрудников научной лаборатории онкоэндокринологии, отделения онкогинекологии и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Глубоко признательна за помощь в работе врачу-патологоанатому патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Александру Олеговичу Иванцову, старшему научному сотруднику научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Аглае Геннадиевне Иевлевой.