

РАК ЭНДОМЕТРИЯ И СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Е.А. Шейко, В.А. Бандовкина, М.Л. Адамян
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

Цель. Провести анализ данных современной литературы о взаимосвязи рака эндометрия и стероидных гормонов.

Материал и методы. В аналитический обзор включены данные отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Показана роль стероидных гормонов и их метаболизма в патогенезе рака эндометрия, а также при сочетанной патологии рака эндометрия и миомы матки.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят выработать новые стратегии противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, миома матки, метаболизм стероидных гормонов.

ENDOMETRIAL CANCER AND STEROID HORMONES (LITERATURE REVIEW)

E.M. Frantsiyants, T.I. Moiseenko, E.A. Sheyko, V.A. Bandovkina, M.L. Adamyan
Federal State Budgetary Institution «Rostov Scientific Research Oncologic Institute»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-the-Don

Objective of the study — is to conduct analysis of current literature data on the relationship between endometrial cancer and steroid hormones.

Materials and Methods. The present analytical review comprises data obtained from foreign and Russian academic articles.

Results. The work shows the role of steroid hormones and their metabolism in the pathogenesis of endometrial cancer and in existing comorbidity of endometrial cancer and uterine myoma.

Conclusion. It is necessary to carry out further investigation that will contribute to developing the new strategies of anti-cancer therapy.

Keywords: endometrial cancer, uterine myoma, steroid hormone metabolism.

Стероидные гормоны играют особенную роль в физиологии человека, обеспечивая продолжение рода, а нарушение взаимодействия андрогенных, эстрогенных и прогестеронных стероидов стимулирует развитие гормонозависимых видов рака и доброкачественных гормонозависимых заболеваний. Гормонозависимые злокачественные опухоли включают в себя рак предстательной железы, молочной железы, эндометрия и яичников, которые составляют более 20% всех видов рака и более 35% случаев гинекологического рака. Стабильный уровень смертности, связанный с этими заболеваниями, побуждает к изучению особенностей их патогенеза, в том числе роли стероидных гормонов.

Злокачественные опухоли женских половых органов — это наиболее часто встречающиеся злокачественные новообразования, которые занимают особое место в клинической онкологии. Так, численность больных раком тела матки (РТМ) непрерывно возрастает, и по сравнению с 1993 г., когда в мире было зафиксировано 105,8 тыс. заболевших, в 2013 г. их число выросло в 2,1 раза — до 220,5 тыс. Рак эндометрия (РЭ) занимает пятое ранговое место среди злокачественных новообразований женского населения в мире, и его доля составляет 7–8%. Рак тела матки занимал второе ранговое место в возрастной группе 55–69 лет (10,7%) и третье — в 40–54 года (9%); с увеличением возраста он

переместился на пятое ранговое место в возрастной группе 70–84 года, и его доля сократилась до 5,3% [1, 2].

Карцинома эндометрия (КЭ) является одним из наиболее распространенных гинекологических злокачественных новообразований [3]. В 2016 г. в Соединенных Штатах на рак эндометрия пришлось около 63 230 новых случаев заболевания и 11 350 смертей среди женщин. Заболеваемость РЭ увеличивается, при этом большинство женщин находятся в пременопаузе и постменопаузе [3]. В 2015 г. в Российской Федерации также было зарегистрировано 24 422 новых случая РЭ. За период с 2005 по 2015 г. абсолютное число первично выявленных больных РТМ увеличилось на 24,6%, при этом большинство женщин также находилось в пре- и постменопаузе (90%) [1].

Существуют различные гистологические подтипы РЭ, включая эндометриодные, серозные, муцинозную и светлоклеточную карциному. Исторически РТМ классифицирован на два основных клинико-патологических варианта. Эстрагензависимый рак эндометрия I варианта в 80–90% случаев представлен эндометриодной аденокарциномой эндометрия, в большинстве случаев — высокодифференцированной. РЭ II патогенетического типа представлен серозно-папиллярной и светлоклеточной карциномой, происходящей из атрофического эндометрия, чаще низкодифференцированной, с неблагоприятным прогнозом. II вариант РЭ включает 20% всех случаев, и он обычно считается независимым от эстрогенов [4, 5].

Основная роль в патогенезе РТМ традиционно отводится избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия при существенном снижении уровня протекции прогестероном. Некоторые ученые пришли к выводу о полезности молекулярных методов TCGA (программа «Атлас ракового генома», англ. The Cancer Genome Atlas) для дополнения патологической оценки эндометрия и важности применения молекулярного подхода TCGA в клинической практике. Известно, что эндометриодные карциномы преимущественно связаны с генетическими изменениями в *PTEN*, *KRAS*,

CTNNB1, *PIK3CA* и *MLH1*, тогда как серозные карциномы содержат *TP53*-мутации. Однако подобное деление относительно, поскольку известна значительная молекулярная неоднородность. Так, эндометриодные карциномы в 25% случаев экспрессируют мутантный *TP53* и протекают как серозные раки. Обширная работа исследователей TCGA объединила гистологическую и молекулярную классификацию с целью повышения эффективности лечения и даже выделения четырех молекулярных подтипов РЭ [6].

Эпидемиологические исследования выявили множество факторов риска развития РЭ [7–9], в том числе ожирение и инсулинорезистентность [10–12]. Недавние исследования показали, что как РЭ I типа, так и тип II помимо общих имеют несколько специфических факторов риска [12], однако у пациенток с разным подтипом РТМ нет различий в серологических концентрациях E2 и прогестерона, которые обеспечивают канцерогенез эндометрия [13]. В работе L.G. Chuffa и соавт. представлена роль половых стероидов и их рецепторов, связанных с риском развития женского репродуктивного рака, с акцентом на уровень у женщин до и в постменопаузе [14]. Известно, что половые стероиды связаны с рядом заболеваний человека, включая гормонозависимые опухоли. Рассмотрены факторы, регулирующие доступность половых стероидов, и дана оценка их значимости в патофизиологических аспектах репродуктивного рака у женщин. Была выявлена тесная связь между серологическим уровнем половых гормонов и женским репродуктивным раком (например, раком яичников, молочной железы и эндометрия). Эти гормоны активируют ряд специфических сигнальных путей после связывания с рецепторами эстрогена (ER), особенно с ER α , ER α 36 и ER β или рецепторами прогестерона (PR), что способствует развитию опухолевого заболевания. Важно отметить, что течение заболевания будет зависеть от конкретного пути трансактивации. Заместительная гормональная терапия может значительно увеличить риск развития этих типов рака, а эндокринные методы лечения, направленные на коррекцию передачи

сигналов ER, могут быть полезны против эстрогензависимых опухолей [15]. Таким образом, с точки зрения подбора адекватной эндокринной терапии выявление рецепторного статуса ER- или PR-положительных опухолей весьма важно для пациентов с гормонозависимыми видами рака.

Опубликованные в 2015 г. данные свидетельствуют в пользу того, что серозные РЭ также могут быть связаны с воздействием гормонов [16]. Несмотря на признание гормональной этиологии рака эндометрия, в сравнительно немногих исследованиях изучалась роль эндогенных эстрогенов. В этих работах доказаны сильные коррелятивные связи эндогенных эстрогенов с риском развития РЭ. Внутренняя регуляция эстрогенов и андрогенов стала ключевым регулятором функции эндометрия как во время нормального цикла, так и при нарушениях эндометрия, таких как рак и эндометриоз. Полноценная пролиферативная и секреторная трансформация эндометрия в течение менструального цикла является генетически детерминированным процессом внутреннего баланса половых стероидов, нарушение которого приводит к патологическим изменениям в эндометрии, таким как полипоз, атипическая гиперплазия эндометрия и рак. На сегодняшний день внимание многих ученых сосредоточено на изучении возможности влияния на нормальную и патологическую ткани эндометрия за счет изменения внутриклеточного биосинтеза стероидов и регуляции экспрессии генов [16]. В то же время появились новые данные о наличии широкого спектра некодирующих РНК и возник вопрос об их значении в патогенезе РЭ и роли стероидов в повышении их биодоступности [17]. Результаты, описанные в работе М.А. Guinter и соавт. [18], показывают возможность снижения риска развития рака в постменопаузе за счет влияния на метаболизм эстрогенов путем изменения образа жизни (низкий уровень эстрогенной диеты, снижение употребления алкоголя, низкая масса тела и высокая физическая активность).

Метаболизм эстрадиола или эстрона с необратимым гидроксилированием в положениях

C-2, -4 или -16 стероидного кольца приводит к образованию метаболитов с различными митогенными и генотоксическими свойствами. Из экспериментальных исследований возникли две основные гипотезы о метаболитах эстрогенов: 1) 16 α -гидроксиэстрон является канцерогенным, поскольку он может ковалентно связываться с рецептором эстрогена с сильными митогенными эффектами и 2) метаболиты эстрогенов 2- и 4-гидроксилирования являются канцерогенными, потому что они могут быть окислены в мутагенные хиноны, которые образуют аддукты ДНК и приводят к повреждению окислительной ДНК [19].

Метаболизм стероидов в периферической ткани в настоящее время считается ключевым способом, с помощью которого ткани, такие как эндометрий, могут использовать неактивные стероиды, присутствующие в крови, для активации или ингибирования стероидов, вовлеченных в гормоно-рецепторзависимые процессы. Экспрессия ферментов, которые играют ключевую роль в активации и инактивации биоактивных эстрогенов (E1, E2) и андрогенов (A4, T, DHT), а также экспрессия рецепторов стероидных гормонов были обнаружены в тканях эндометрия. В этой работе определена также роль повышенной экспрессии ароматазы и других ключевых ферментов в этиологии РЭ [20].

Исследования, опубликованные в последние годы, показали, что система, интегрированная рецепторным активатором ядерного фактора каппа В (RANK) и его лигандом RANKL, может играть роль в онкогенезе некоторых злокачественных новообразований [21]. Показано, что определенные соотношения RANK/RANKL значительно влияют на степень метастазирования некоторых злокачественных опухолей, в том числе и РЭ. Статистический анализ выявил положительные корреляции между экспрессией RANK/RANKL и факторами, связанными с метастазированием. Результаты показали, что у тех пациентов, у кого были высокие значения RANK/RANKL, наблюдалось снижение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, при высоких показателях RANK/RANKL

значительно увеличивалась миграция/инвазия опухолевых клеток в неповрежденный эндометрий [21].

RANK и RANKL входят в семейство цитокинов фактора некроза опухолей (TNF). TNF выполняет многофункциональную роль, включая воспаление, органогенез, апоптоз или иммунологические функции. Эти данные повлияли на активность изучения важности экспрессии RANK/RANKL и при РЭ [21, 22]. Недавнее исследование подтвердило, что RANKL/RANK также экспрессируются в эндометрии и что степень экспрессии возрастает при формировании РЭ [23]. Было обнаружено, что экспрессия RANK была выше в малигнизированном, чем в нормальном эндометрии, и что показатели RANK коррелировали с уровнем злокачественности опухоли [23].

Для лучшего понимания патогенеза РЭ, который, как известно, зависит от пролиферации эпителиальных клеток (особенно в отсутствие прогестерона), необходимо изучение митогенных метаболитов. Метаболиты эстрогена могут иметь различные генотоксические и митогенные свойства, но их роль в развитии рака эндометрия и яичников остается до сих пор неясной. Исследователями L.A. Brinton, С.М. Dallal и соавт. [24, 25] была проведена оценка преддиагностических сывороточных эстрогенов и метаболитов эстрогена у женщин в постменопаузе с риском возникновения рака эндометрия и яичников, не получающих гормональную терапию. В крупном исследовании, посвященном соотношению эндогенных эстрогенов и метаболитов эстрогенов с риском развития РЭ, Brinton и соавт. [24] обнаружили, что риск развития РЭ напрямую связан с уровнями эндогенных эстрогенов (эстрона и эстрадиола) в сыворотке крови, а самые высокие риски — с уровнями неконъюгированного эстрадиола.

Почти все изученные метаболиты в той или иной степени были связаны с развитием рака эндотелия. Изучение циркулирующих уровней 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 показало некоторое повышение уровней обоих метаболитов при РЭ, но это соотношение не сохранялось после корректировки уровней эстрона или эстрадиола. Эстрадиол был достоверно свя-

зан с повышенным риском развития РЭ, но не было никакой дополнительной дискриминации по уровням метаболитов или их соотношений. В работе Н. Zhao и соавт. [26] полученные результаты исследования указывают на дисбаланс метаболитов эстрогена в канцерогенезе эндометрия и на то, что повышение уровня 4-ОНЕ2 может быть использовано в качестве потенциального биомаркера для оценки риска эстрогениндуцированного РЭ.

Особый интерес представляло изучение метаболизма стероидов в ткани РЭ и миомы матки при их синхронном росте. Оказалось, что в данной ситуации метаболизм эстрогенов в тканях злокачественной и доброкачественной опухолей отличался от такового при первичных самостоятельных процессах. Так, в ткани РЭ при сочетанной патологии в отличие от ткани опухоли при самостоятельном раке уровень эстриола на 34,8% был снижен и оказался на 30,1% ниже, чем в ткани условно интактного эндометрия. Содержание эстрона в ткани аденокарциномы при сочетанной патологии превосходило показатели в ткани злокачественной опухоли при самостоятельном процессе в 1,8 раза. Уровень метаболитов и коэффициент их соотношения в образцах ткани при двух вариантах патологии также не имели достоверных различий. В ткани миомы матки при сочетанной патологии содержание эстрона не имело достоверных отличий с показателем в условно интактной ткани, но было на 50% ниже, чем в ткани самостоятельно развивающейся миомы матки. Содержание эстриола было снижено на 13% по сравнению с интактным миометрием и на 28,6% относительно ткани при самостоятельной патологии матки. Не было обнаружено в указанном образце накопления метаболита 2-ОНЕ, тогда как уровень 16-ОНЕ1 превосходил контрольные значения в 2,7 раза, а показатель в ткани миомы матки при самостоятельной патологии — в 2 раза. В этой связи коэффициент соотношения 2-ОНЕ/16-ОНЕ1 в ткани миомы матки при сочетанном со злокачественной опухолью процессе был снижен в 2,5 и 1,9 раза, соответственно.

В целом при сочетанном процессе (РЭ и миома матки) обращала на себя внимание унификация показателей в тканях злокачественной и доброкачественной опухолей. Интерес представляет ткань миомы матки, развивающаяся в условиях опухолевой болезни. Очевидно, что злокачественный процесс в органе-мишени оказывает непосредственное влияние на метаболизм эстрогенов в ткани доброкачественной опухоли матки. И прежде всего это касается уровня 16-ОНЕ1 и коэффициента 2-ОНЕ/16-ОНЕ1 в ткани миомы матки при сочетанном со злокачественной опухолью этого органа, который в данном случае статистически достоверно не отличается от показателя в ткани РЭ [27]. В ткани аденокарциномы тела матки как еще одной мишени эстрогенов содержание их было несколько иным. Уровень эстрадиола оказался также повышенным по сравнению с интактным эндометрием на 12%, повышенным был и уровень эстриола — на 18%, а содержание эстрона в опухоли тела матки, напротив, было сниженным в 1,7 раза. Суммарное содержание эстрогенов в ткани рака тела матки оказалось на 33,7% ниже, чем в интактной ткани. Образование 2-ОНЕ не претерпело изменений в ткани опухоли, а 16-ОНЕ1 превышало нормативные показатели в 1,8 раза. Естественно, в этой ситуации коэффициент соотношения метаболитов был в 1,7 раза ниже, чем в интактном эндометрии [28].

Действия стероидных гормонов в эндометрии опосредуются гормональными рецепторами через классические механизмы, хотя также присутствуют пути негеномной и быстрой сигнализации [29]. При РЭ эстрогены стимулируют пролиферацию через рецептор эстрогена α (ER α), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов. Присутствие ER α связано с ранней стадией рака, тогда как сдвиг в соотношении между ER α и рецептором эстрогена β (ER β) или потерей ER α связан с более короткой безрецидивной выживаемостью. Аберрантная регуляция роста клеток матки может привести к РЭ и бесплодию. Чтобы понять молекулярные механизмы роста клеток матки, вызванных эстрогеном,

W. Winuthayanon и соавт. удалили рецептор эстрогена α (Esr1) из стромальных клеток матки мыши [30]. Без ESR1 в соседних клетках стромы эпителиальные клетки, которые выстилают внутреннюю часть матки, не могут расти из-за недостатка факторов роста, секретруемых соседними стромальными клетками. Был сделан вывод, что стромальный ESR1 имеет решающее значение для роста клеток матки и для беременности [30, 31].

Для необходимого метаболического анализа получаемого обширного материала о связи стероидов и рака матки, несмотря на огромный прогресс в данной области, необходимо принять во внимание несколько новых сложных методологических приемов. В этом контексте несколько исследователей применили метаболомику в работах, связанных с физиологией и болезнями [32]. Метаболомика использует инновационную масс-спектрометрию, связанную с хроматографией или ядерным магнитным резонансом. Последние достижения в области биоинформатики, сведения баз данных и статистики обеспечили уникальное восприятие взаимодействия метаболитов и динамики метаболических путей на системном уровне. В связи с этим статья [32] призвана обобщить новые аспекты метаболомики и предоставить руководство по метаболомике для специалистов, связанных с физиологическим и медицинским применением.

Известен факт, что если андрогены присутствуют в высоких концентрациях у женщин, то они могут действовать непосредственно на целевые ткани, которые экспрессируют рецептор андрогенов (AR). Оказалось, что определенные типы клеток эндометрия способны экспрессировать рецептор AR. Анализ аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогена — *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* — с использованием ПЦК, полиморфизма длины рестрикционного фрагмента (PCR-RFLP) у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом и у женщин без пролиферативных заболеваний органов малого таза показал значительную связь аллеля С, генотипов Т/С и С/С гена

CYP11A1 (полиморфизм *CYP11A1 M1*), аллеля А, генотипов С/А и А/А гена *CYP11A2* (полиморфизм *CYP11A2* с *1F*) и Т-аллеля, С/Т и С/С генотипов гена *CYP19* (Arg264Cys polymorphism) с риском развития аденомиоза [33]. Пациенты с аденомиозом имели повышенную частоту аллеля С, Т/С и С/С генотипа гена *CYP11A1*, аллеля А, С/А и А/А генотипа гена *CYP11A2* и Т-аллеля, а также С/Т и С/С генотипов гена *CYP19* и, напротив, сниженную частоту мутантного аллеля и гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипа гена *CYP11A2* по сравнению с женщинами без пролиферативных заболеваний матки [33].

Недавние данные свидетельствуют о том, что эндометрий также экспрессирует ферменты, способные превращать конъюгированные и другие предшественники стероидов в тестостеронидигидротестостерон (ДНТ). Существует все больше доказательств того, что андрогены могут влиять на состояние эндометрия, дифференцировку во время установления беременности и восстановления тканей в период менструации. Неудивительно, что дисрегуляция андрогенного действия в эндометрии связана с патологией эндометрия, включая эндометриоз и РЭ [34]. Повышенный уровень андрогенов в крови, включая тестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерон сульфат (DHEA-S), связан с большим риском развития РЭ [35]. Значительно увеличенные концентрации в сыворотке DHEA-S, андростендиона и тестостерона наблюдались у больных РЭ I типа по сравнению со здоровыми женщинами [36]. Важность андрогенов как этиологических факторов подтверждается также экспрессией рецептора андрогена и присутствием ферментов, метаболизирующих андрогены, в хорошо и умеренно дифференцированном РЭ [37]. В настоящее время роль андрогенов в РЭ не определена, хотя более высокие концентрации андрогенов в крови у больных РЭ I типа, а также присутствие андрогеновых рецепторов и ферментов, метаболизирующих андроген, в образцах тканей указывают на то, что андрогены служат прекурсорами эстрогенов, но, вероятно, они имеют и дискретные роли в патофизиологии этого гинекологического рака [38].

Биосинтез андрогенов в тканях может возникнуть *de novo*, например в яичнике или путем превращения предшественников андрогенов в экстрагонадных тканях. Для биосинтеза *de novo* стероида требуется холестерин, который перемещается во внутреннюю митохондриальную мембрану регуляторным белком (StAR), где он подвергается расщеплению боковой цепи с помощью *CYP11A1*, чтобы получить прегненолон (P5). P5 подвергается двум ферментативным превращениям для получения DHEA, который вырабатывается надпочечниками и яичниками и в избытке циркулирует в кровяном русле, в то время как экспрессия StAR, *CYP11A1* и *CYP17A1* регистрируется в клетках эндометрия [39]. Повышение уровней DHEA и его сульфатированной формы дегидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) в крови может использоваться в качестве предшественников клетками эндометрия [40]. Кроме того, в эндотелиальных клетках (EC) было зарегистрировано нарушение регуляции ферментов биосинтеза андрогенов [41]. В работе S. Tanaka и соавт. было обнаружено, что ферменты биосинтеза андрогенов AKR1C3 и рецептора андрогена, 5 α -редуктазы типа 1 и 5 α -редуктазы типа 2 экспрессируются в ткани EC и обладают способностью к синтезу ДНТ в опухолях EC [42].

На консолидацию современных знаний об участии трех основных эндогенных гормонов яичников (эстрогены, прогестерон и андрогены), а также других гормонов, играющих важную роль в канцерогенезе эндометрия, направлен обзор G. Kamal и соавт. [43]. Последние данные также свидетельствуют о роли экспрессии рецептора андрогена как прогностического, так и терапевтического биомаркера при РЭ [44].

В своем исследовании S.L. Zadeh и соавт. предприняли попытку оценить частоту экспрессии андрогена в различных подтипах РЭ и ее связь с клинико-патологическими признаками [44]. В результате у 18 из 89 (20,2%) случаев РЭ была отмечена положительная экспрессия андрогенных рецепторов. С другой стороны, низкая, умеренная и высокая экспрессии андрогенных рецепторов были отмечены в 7 из 89 (7,9%),

10 из 89 (11,2%) и 1 из 89 (1,1%) случаев, соответственно. 15 из 77 (19,48%) случая рака эндометриоидного эндометрия и 3 из 7 (42,28%) случаев серозного рака показали экспрессию андрогенных рецепторов. Однако не было отмечено существенной связи экспрессии андрогенных рецепторов с различными клинико-патологическими признаками карциномы эндометрия [45]. Мало известно о значении андрогенового рецептора (AR) в РЭ. Андрогены обладают антипролиферативными эффектами в здоровом эндометрии и могут играть аналогично прогестерону роль в торможении прогрессирования эстрогензависимой неоплазии. Исследовали экспрессию AR в зависимости от подтипа РЭ и сравнивали его экспрессию с рецептором эстрогена (ER) и рецептором прогестерона (PR). Иммуногистохимическое окрашивание для AR, ER и PR проводили на микроматрице ткани эндометрия, содержащей 50 ЕС с различными морфологическими подтипами, а также 20 доброкачественных и девять атипичных гиперпластических эндометриев. Высокая экспрессия AR главным образом ограничивалась подмножеством серозных карцином (50%). Экспрессия AR чаще всего наблюдалась в сочетании с окрашиванием ER, хотя пять раков показали AR-экспрессию в отсутствие ER. Эти результаты коррелируют с результатами исследования А.А. Hashmi и соавт., обнаруживших, что 42,8% серозных раков экспрессируют AR [46]. В некоторых исследованиях также выявлена связь экспрессии AR с хорошими прогностическими признаками и лучшей выживаемостью больных [47]. Эпителий эндометрия в постменопаузе приобретает экспрессию AR, сохраняя рецепторы других стероидных гормонов. Потеря AR, PR

с удержанием ER α и ER β может способствовать неограниченному росту опухоли. Следовательно, рецептор андрогена может быть клинически значимым прогностическим показателем и потенциальной терапевтической мишенью при ЕС. Недавние исследования показали, что потеря экспрессии AR коррелировала с плохой выживаемостью в ЕС [48, 49].

С клинической точки зрения, важно знать, может ли экспрессия AR идентифицировать морфологическое разнообразие РЭ, что поможет в антиандрогенной терапии. Недавние данные подтверждают предположение о том, что антагонизм андрогенных рецепторов может быть терапевтическим вариантом карциномы эндометрия. Это становится особенно важным в случаях эндометриоидного и серозного раков, при которых отсутствует терапевтический вариант эндокринной (ER/PR) терапии [50].

Заключение

Злокачественные образования эндометрия являются одной из основных причин смерти женщин во всем мире. Ведущее место в патогенезе РЭ отводится стероидам. Исходя из эндокринной позитивности большинства этих раков, приобретение углубленного знания о механизмах функционирования эндометрия и их связи с гормональным состоянием организма женщины, а также изучение молекулярно-биологических маркеров, характеризующих лекарственную, гормональную чувствительность опухоли, чрезвычайно важны для ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия и выработки объективных стратегий лечения РЭ [50].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. — 2015. — № 1. — С. 6–15.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7–30.
3. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // CA Cancer J Clin. 2016;66:271–289.
4. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. Bokhman Redux: Endometrial cancer «types» in the 21st century // Gynecol Oncol. 2017;144(2):243–249.
5. Lax S.F. Pathology of Endometrial Carcinoma // Hedrick Ellenson L. (eds) Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017;943:75–96.

6. *Piulats J.M., Guerra E., Gil-Martín M., Roman-Canal B, Gatus S., Sanz-Pamplona R., et al.* Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma // *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):200–207.
7. *Mittica G., Ghisoni E., Giannone G., Aglietta M., Genta S., Valabrega G.* Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity // *Oncotarget.* 2017;8(52):90532–90544.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 3. 2019. Endometrial carcinoma. Accessed Apr 2019. DOI:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
9. *Suh D.H., Kim M., Kim K., Kim H.J., Lee K.H., Kim J.W.* Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2016: 10-year special edition // *J Gynecol Oncol.* 2017;28(3):e45.
10. *Gao Y., Dai X., Lee A.C., Wise M.R., Shen F., Chen Q.* Body Mass Index is Negatively Associated with Endometrial Cancer Stage, Regardless of Subtype and Menopausal Status // *J Cancer.* 2018;9(24):4756–4761
11. *Берштейн Л.М., Излева А.Г., Порошина Т.Е., Коваленко И.М.* Сравнительные особенности больных раком эндометрия со «стандартным» и «метаболически здоровым» ожирением: генетический и генотоксический аспект // *Вопросы онкологии.* — 2017. — № 63(1). — С. 69–75.
12. *Giannone G., Tuninetti V., Ghisoni E., Genta S., Scotto G., Mittica G., Valabrega G.* Role of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in Endometrial Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2353.
13. *Wan J., Gao Y., Zeng Ke, Yin Y., Zhao M., Wei J., et al.* The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer // *Sci. Rep.* 2016;6:39744.
14. *Chuffa L.G., Lupi-Júnior L.A., Costa A.B., Amorim J.P., Seiva F.R.* The role of sex hormones and steroid receptors on female reproductive cancers // *Steroids.* 2017;118(2):93–108.
15. *Brinton L.A., Trabert B., Anderson G.L., et al.* Serum estrogens and estrogen metabolites and endometrial cancer risk among postmenopausal women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1081–1089.
16. *Brown S.B., Hankinson S.E.* Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers // *Steroids.* 2015;99:8–10.
17. *Ferlita A., Battaglia R., Andronico F., Caruso S., Cianci A., Purrello M., Pietro C.D.* Non-Coding RNAs in Endometrial Physiopathology // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2120.
18. *Guinter M.A., McLain A.C., Merchant A.T., Sandler D.P., Steck S.E.* An estrogen-related lifestyle score is associated with risk of postmenopausal breast cancer in the PLCO cohort // *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):613–622.
19. *Ziegler R.G., Fuhrman B.J., Moore S.C., Matthews C.E.* Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer // *Steroids.* 2015;99:67–75.
20. *Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., Saunders P.T.K.* Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders // *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):pii: E3276.
21. *Gómez, R., Castro A., Martínez J., Rodríguez-García V., Burgués O., Tarín J.J., Cano A.* Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B (RANK) and Clinicopathological Variables in Endometrial Cancer: A Study at Protein and Gene Level // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1848.
22. *Brinton L., Trabert B., Anderson G., Falk R., Felix A., Fuhrman B., Gass M.L., Kuller L.H., Pfeiffer R.M., Rohan T.E., et al.* Serum Estrogens and Estrogen Metabolites and Endometrial Cancer Risk among Postmenopausal Women // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2016;25:1081–1090.
23. *Wang J., Liu Y., Wang L., Sun X., Wang Y.* Clinical prognostic significance and pro-metastatic activity of RANK/RANKL via the AKT pathway in endometrial cancer // *Oncotarget.* 2016;7:5564–5575.
24. *Brinton L.A., Trabert B., Anderson G.L., Falk R.T., Felix A.S., Fuhrman B.J., et al.* Serum Estrogens and Estrogen Metabolites and Endometrial Cancer Risk among Postmenopausal Women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1081–1089.
25. *Dallal C.M., Lacey J.V.Jr, Pfeiffer R.M., Bauer D.C., Falk R.T., Buist D.S., et al.* Estrogen Metabolism and Risk of Postmenopausal Endometrial and Ovarian Cancer: the B approximately FIT Cohort // *Horm Cancer.* 2016;7:49–64.
26. *Zhao H., Jiang Y., Liu C., Li L.* Endogenous estrogen metabolites as biomarkers for endometrial cancer via a novel method of liquid chromatography-mass spectrometry with hollow fiber liquid-phase microextraction // *Horm Metab Res.* 2015;47(2):158–164.
27. *Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Адамян М.Л.* Содержание стероидных гормонов и пролактина в тканях матки при сочетанном развитии доброкачественного и злокачественного процесса на фоне гиперпластического эндометрия // *Паллиативная медицина и реабилитация.* — 2015. — № 2. — С. 40–43.
28. *Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Верескунова М.И., Адамян М.Л., Кечеджиева С.М.* Содержание эстрогенов и их метаболитов в ткани опухолей органов репродуктивной системы у женщин // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* — 2010. — Спецвыпуск. — С. 62.

29. Hewitt S.C., Winuthayanon W., Lierz S.L., Hamilton K.J., Donoghue L.J., Ramsey J.T., Grimm S.A., Arao Y., Korach K.S. The role of ER α in the mediation of female response transcriptional responses of the uterus to IGF1 // *Endocrinology*. 2017;158(8):2427–2435.
30. Winuthayanon W., Lierz S.L., Delarosa K.C., Sampels S.R., Donoghue L.J., Hewitt S.C., Korach K.S. Juxtacrine Activity of Estrogen Receptor α in Uterine Stromal Cells is Necessary for Estrogen-Induced Epithelial Cell Proliferation // *Scientific Reports*. 2017.7. Article number: 8377. DOI: <https://DOI.org/10.1038/s41598-017-07728-1>.
31. Kaya Okur H.S., Das A., Taylor R.N., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Roles of Estrogen Receptor-alpha and the Coactivator MED1 During Human Endometrial Decidualization // *Molecular endocrinology*. 2016;30:302–313.
32. Garneiro G., Radcenco A.L., Evaristo J., Monnerat G. Novel strategies for clinical investigation and biomarker discovery: a guide to applied metabolomics // *Hormon Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;38(30). Article number: 20180045. DOI: <https://DOI.org/10.1515/hmbci-2018-0045>.
33. Artymuk N., Zotova O., Gulyaeva L. Adenomyosis: Genetics of estrogen metabolism // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;37(2). Article number: 20180069. DOI: <https://DOI.org/10.1515/hmbci-2018-0069>.
34. Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., Saunders P. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders // *International journal of molecular sciences*. 2018;19(10). Article number: 3276. DOI:10.3390/ijms19103276.
35. Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., et al. Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers // *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:T203–T218.
36. Audet-Walsh E., Lepine J., Gregoire J., Plante M., Caron P., Tetu B., et al. Profiling of endogenous estrogens, their precursors, and metabolites in endometrial cancer patients: association with risk and relationship to clinical characteristics // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):E330–339.
37. Rizner T.L. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013;381(1–2):124–139.
38. Konings G., Brentjens L., Delvoux B., Linnanen T., Cornel K., Koskimies P., et al. Intracrine Regulation of Estrogen and Other Sex Steroid Levels in Endometrium and Non-gynecological Tissues; Pathology, Physiology, and Drug Discovery // *Front Pharmacol*. 2018;9:940.
39. Simitsidellis I., Saunders P.T.K., Gibson D.A. Androgens and endometrium: New insights and new targets // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2018;465:48–60.
40. Gibson D.A., Simitsidellis I., Cousins F.L., Critchley H.O., Saunders P.T. Intracrine Androgens Enhance Decidualization and Modulate Expression of Human Endometrial Receptivity Genes // *Sci. Rep*. 2016;6:19970.
41. Ito K., Miki Y., Suzuki T., McNamara K.M., Sasano H. In situ androgen and estrogen biosynthesis in endometrial cancer: Focus on androgen actions and intratumoral production // *Endocr.-Relat. Cancer*. 2016;23:R323–R335.
42. Tanaka S., Miki Y., Hashimoto C., Takagi K., Doe Z., Li B., Yaegashi N., Suzuki T., Ito K. The role of type 5 α -reductase type I associated with intratumoral dihydrotestosterone concentrations in human endometrial carcinoma // *Mol. Endocrinol cells*. 2015;401(2):56–64.
43. Kamal G., Tempest N., Parkes Ch., Alnafakh R., Makrydima S., Adishesh M., Hapangama D. Hormones and endometrial carcinogenesis // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016;25(2):129–148.
44. Zadeh S.L., Duska L.R., Mills A.M. Androgen receptor expression in endometrial carcinoma // *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(2):167–173.
45. Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., et al. Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers // *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:T203–T218.
46. Hashmi A.A., Hussain Z.F., Qadri A., Irfan M., Ramzan S., Faridi N. Androgen receptor expression in endometrial carcinoma and its correlation with clinicopathologic features // *BMC Research Notes*. 2018;11:289.
47. Mahdi Z., Abdulfatah E., Pardeshi V., Hassan O., Schultz D., Morris R., Cote M.L., Elshaikh M.A., Bandyopadhyay S., Ali-Fehmi R. The impact of androgen receptor expression on endometrial carcinoma recurrence and survival // *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(5):405–411.
48. Kamal A.M., Bulmer J.N., DeCruze S.B., et al. Androgen receptors are acquired by healthy postmenopausal endometrial epithelium and their subsequent loss in endometrial cancer is associated with poor survival // *Br J Cancer*. 2016;114:688–696.
49. Munoz J., Wheler J.J., Kurzrock R. Androgen receptors beyond prostate cancer: an old marker as a new target // *Oncotarget*. 2015;6:592–603.
50. Onyango T.B., Kopperud R., Berg A., Halle M.K., Oyan A.M., Werner H.M., et al. Androgen receptor as potential therapeutic target in metastatic endometrial cancer // *Oncotarget*. 2016;7:49289–49298.

АВТОРЫ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: super.gormon@ya.ru

Frantsiyants Elena M., D.Biol.Sc., Professor, Deputy General Director for Science, Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63, e-mail: super.gormon@ya.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отделение гинекологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: super.gormon@ya.ru

Moiseenko Tatiana I., D. Med. Sc., Professor, senior researcher at Department of Oncogynecology, Rostov Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63, e-mail: super.gormon@ya.ru

Шейко Елена Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: esheiko@inbox.ru

Sheiko Elena A., Professor RAE, Ph.D. Biol. Sci., researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Бандовкина Валерия Ахтямовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Bandovkina Valeria A., Ph.D. Biol. Sci., Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Адамян Мэри Людвиговна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Adamyan Mary L., Ph.D. Med. Sci., researcher of the Department of Gynecology, Rostov Research Institute of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya str., 63, e-mail: super.gormon@yandex.ru