

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-5-8

Цитирование: Берштейн Л. М. Эпидемия «нестероидной триады» (ожирение, диабет, метаболический синдром) и рак молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:5-8

Эпидемия «нестероидной триады» (ожирение, диабет, метаболический синдром) и рак молочной железы

Л. М. Берштейн

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: levmb@endocrin.spb.ru

Резюме: Рак молочной железы по целому ряду причин представляется одним из наиболее важных в медицинском и социальном отношении разделов онкологии. Особенности гормональной регуляции маммарного эпителия на разных этапах жизни женщины привлекали и привлекают к себе внимание на протяжении многих десятилетий. В течение немалого числа лет интерес исследователей и клиницистов концентрировался в этой области на стероидном компоненте, прежде всего на эстрогенах, а затем и на прогестинах, что было оправдано и продолжает сохранять несомненную значимость. Тем не менее закономерным образом акценты все в большей степени – не принижая и тем более не отрицая роль стероидного сигналинга и ассоциированных с ним многочисленных событий – вынужденно смещаются в сторону признания важности нестероидной составляющей, которая может быть при желании обозначена как метаболическая, но не ограничивается этим понятием. Оправданность отмеченного сдвига определяется различными факторами, в том числе фундаментального характера, возвращающими на новом витке к проблемам сравнительной биохимии и энергетики нормальных и опухолевых клеток. Однако «вторая сторона медали» (если говорить только о двух из них) не менее важна и значительно более наглядна. Мало кто не согласится с тем, что за последние полвека, и в особенности с начала нынешнего столетия, наблюдается эпидемия (а то и пандемия) состояний, к числу которых причисляются сахарный диабет (прежде всего, 2-го типа), ожирение и так или иначе ассоциированный с ними метаболический синдром, проявляющийся в первую очередь инсулинорезистентностью и снижением толерантности к глюкозе. Задача настоящей публикации состоит в том, чтобы попытаться рассмотреть (сознательно концентрируясь на роли ожирения и жировой ткани), как подобная реальность может отражаться на некоторых особенностях рака молочной железы в эпидемиологическом и клиническом плане и что может и должно делаться для выправления (или, по крайней мере, смягчения) складывающейся ситуации.

Ключевые слова: рак молочной железы, пре- и постменопаузальный, ожирение, диабет, метаболический синдром, связь с риском возникновения и течения опухолевого процесса, ответом на противоопухолевую терапию, меры воздействия

Около 10 лет тому назад нам приходилось отмечать, что одновременное наступление эры трех «вспышек» патологических процессов: неинфекционной (прежде всего, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза), инфекционно-вирусной (СПИДа, возвращения туберкулеза и т.д.) и социальной (курения, алкоголизма, наркомании и др.) ставит их возникновение и оценку в центр той платформы, где смыкаются и пересекаются интересы различных разделов внутренней медицины, эпидемиологии и статистики заболеваний современного человека, не исключая, конечно, и новообразования гормонозависимых тканей [1].

Здесь речь об этом пойдет применительно к раку молочной железы (РМЖ) и в отношении (причем с ограничениями) только первой из этих «вспышек», которую с полным основанием все чаще относят к числу эпидемий, несмотря на возможную вариабельность сведений в зависимости от заболевания/состояния и региона/страны. По недавно

представленным данным, заболеваемость раком молочной железы в Санкт-Петербурге (стандартизованный показатель), оставаясь одной из лидирующих, возросла с 2010 к 2015 г. на 8,8% [2] и возрастет на 11,3% от 2010 к 2020 г., по североамериканским сведениям [3]. Надежная статистика метаболического синдрома (в силу понятных обстоятельств связанных с необходимостью лабораторного обследования больших по объему популяций) отсутствует, однако учет заболеваемости сахарным диабетом и ожирением ведется и специальными организациями, и (особенно при диабете) на государственном уровне. В частности, по данным International Diabetes Federation (IDF), общее число взрослых больных сахарным диабетом составляло в 2017 г. 425 млн человек, а к 2045 г. – по прогнозам – эта цифра может вырасти до 629 млн [4]. В Российской Федерации число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), по сведениям, опубликованным в середине 2018 г., составило 4,15 млн, увеличившись за 5 лет на 13,0%. При этом

среди причин смерти при СД2 онкопатология стабильно занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Характерным для СД2 является тот факт, что 8–9 больных из каждых 10 имеют при этом заболевании избыточную массу тела. Распространенность ожирения у подростков и взрослых растет быстрыми темпами, прогнозы в этом отношении весьма неутешительны, тем более что увеличение доли лиц с избыточной массой тела со временем «тянет» за собой накопление контингентов с признаками СД2 и метаболического синдрома [6]. Какова роль этих событий конкретно в отношении заболеваемости РМЖ, сказать можно лишь предположительно, но определенный параллелизм в данных медицинской статистики говорит в пользу того, что последствия могут быть достаточно серьезными.

В этом отношении заслуживают быть отмеченными несколько моментов, свидетельствующих о своеобразии связей как диабета (см. [7,8]), так и в первую очередь ожирения с риском развития РМЖ. Достаточно давно известно, что при высоком индексе массы тела у женщин в репродуктивном периоде опасность возникновения маммарных карцином заметно ниже, чем при тех же конституциональных особенностях в менопаузе, что подтверждается и недавними наблюдениями, все больше концентрирующимися на обсуждении возможных механизмов подобных различий [9, 10].

Не менее важным является тот факт, что ожирение как фактор риска по-разному связано с отдельными молекулярно-биологическими типами РМЖ [11, 12], среди которых в этом отношении выделяется (хотя и с указанием на некоторую противоречивость данных) и трижды негативный вариант опухоли [12]. Среди модифицирующих факторов следует отметить, что и само ожирение отличается гетерогенностью, что позволяет, в частности, выделять как «стандартное» (сочетающееся с признаками инсулинорезистентности) и так называемое «метаболически здоровое» ожирение [13, 14], и оценивать с этих позиций особенности риска возникновения рака молочной железы в пре- и постменопаузальном периоде [15].

В качестве существенного элемента обсуждаемой проблемы, помимо оценки риска развития заболевания, регулярно поднимается вопрос о том, влияют ли ожирение и самостоятельные или ассоциированные с ним метаболические нарушения на течение (исходы) РМЖ, включая ответ на противоопухолевую терапию. К настоящему времени складывается представление, что при избыточной массе тела, зафиксированной в момент диагноза, общая и опухоль-специфическая выживаемость более низки (по сравнению с женщинами с нормальной массой) и в репродуктивном, и в постменопаузальном возрасте, что заставляет задумываться о том, в чем причина отличия этих сведений от тех, которые выявляются при оценке риска развития заболевания [16]. Возможно, здесь следует

учитывать такие факторы, как подтип опухоли [17] и генетический компонент (включая носительство мутаций BRCA1/2) [18], но, конечно, и модификацию эффекта проводимого специфического лечения, подтверждаемую малым числом наблюдений.

В частности, представлены данные о том, что прибавка массы тела может ухудшать результаты как адъювантной [19], так и неoadъювантной химиотерапии РМЖ [20], хотя, как показано во втором случае, использование доз эпирубина, циклофосамида и доцетаксела, пересчитанных на массу тела (full uncapped doses), повышало у больных с ожирением частоту полного морфологического ответа и увеличивало длительность свободного от прогрессирования интервала [21], что ныне активно обсуждается, в том числе с позиций ассоциированной с лечением токсичности. Сведения об эффективности химиотерапии у больных РМЖ, страдающих диабетом, достаточно редки и нуждаются в накоплении. Внимания заслуживает и дополнительная оценка роли ожирения при комбинировании химио- и эндокринной терапии с овариальной супрессией [22].

Обсуждая перечисленные и сопряженные с ними аспекты проблемы, невозможно пройти мимо вопроса о механизмах, благодаря которым может реализоваться влияние «нестероидной триады», в частности ожирения, на возникновение и прогрессирование рака молочной железы. Посредники в реализации такого влияния могут быть системными (включая – помимо эффектов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1, глюкозы, свободных жирных кислот, липидов, адипокинов и т.д. – угнетение клеточного иммунитета как компонента описанной проф. В.М. Дильманом метаболической иммунодепрессии [23]) и локальными.

Среди локальных, или местных, наряду с секреторными факторами и клетками, заселяющими маммарный эпителий и ткань самой опухоли (если она уже образовалась), большое внимание при РМЖ уделялось и все больше уделяется жировой ткани, т.е. маммарному жиру. Последний продуцирует и гормоноподобные факторы, и субстанции с прогенотоксическим (ДНК-повреждающим) действием, формируя основу для развития – по принципу эндокринно-генотоксических переключений – феномена адипогенотоксикоза (превалирования генотоксических свойств над гормональными) [24]. Изучая секрецию культурами маммарной жировой ткани больных РМЖ лептина, адипонектина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, экспрессию в маммарном жире ароматазы (эстрогенсинтазы) и катализатора образования ДНК-повреждающих эстрогенных дериватов (4-гидроксиллазы эстрадиола), а также исследуя выраженность макрофагальной инфильтрации (по CD68) жировой ткани и накопления в культуральной среде 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-dG) и маркеров перекисного окисления липидов, удалось показать, что соотношение гормональных и прогеноток-

сических особенностей определяется как локальными (топография участка жировой ткани, доля жира в молочной железе), так и системными (нарушенная толерантность к глюкозе) и внешними (курение) факторами. При этом сдвиг в сторону преобладания прогенотоксических свойств маммарного жира (адипогенотоксикоза) сочетался с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса в молочной железе без явной зависимости от возраста пациенток [24, 25]. Другие исследователи, используя иную терминологию (а именно «жировое воспаление»/adipose inflammation), показали, что активируемая при избыточной массе тела в маммарном жире ось «ожирение – воспаление – повышение активности ароматазы» является фактором риска развития рецепторпозитивного РМЖ и основой для поиска доступных анализу маркеров этих изменений, включая экспрессию генов, контролирующих пролиферацию в эпителиальных клетках молочной железы [10, 26]. При этом следует учитывать, что процессы типа «жирового воспаления»/адипогенотоксикоза могут происходить и в иных, помимо маммарного, жировых депо (например, в висцеральном жире), дополнительно содействуя развитию инсулинорезистентности [27] и иных гормонально-метаболических нарушений, создающих условия для опухолевого роста [1, 23, 24].

В заключение с учетом сказанного выше можно прийти к выводу, что неблагоприятные последствия эпидемии «нестероидной триады», рассмотренные здесь, преимущественно, на примере ожирения и нередко по своей выраженности в процентном выражении превосходящие некоторые позитивные результаты консервативной терапии, обоснованно привлекали и привлекают внимание в качестве объекта для воздействий, потенциально способных уменьшить степень риска возникновения РМЖ и улучшить прогноз заболевания по крайней мере у определенного контингента больных. Такие воздействия могут включать определенные варианты весоредуцирующей терапии (начиная от изменения диеты и повышения физической активности [28] вплоть до бариатрической/метаболической хирургии, по современным взглядам, существенно снижающей риски развития РМЖ [29]), применение многопрофильных препаратов типа бигуанида метформина (см. [30, 31]) и некоторых других антидиабетических и иных фармакологических средств (например, статинов), а также начинающих более активно разрабатываться подходов как к подавлению сигнальных путей, ассоциированных с развитием и стабилизацией ожирения, так и к управлению жировой тканью, в том числе в отношении предотвращения метаболизма и инактивации в ней некоторых противоопухолевых препаратов [32].

Литература • References

1. Берштейн Л. М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. Санкт-Петербург: Эскулап. 2009, 180 с. (Berstein L. M. Cancer of hormone-dependent tissues in the frame of main non-communicable diseases. St/Petersburg: Aesculap. 2009. 180 p.).
2. Беляев А. М., Манихас Г. М., Мерабишвили В. М. (ред). Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Санкт-Петербург: Ассоциация онкологов Северо-Запада. 2016, с. 29. [Belyaev A. M., Manikhas G. M., Merabishvili V. M. /eds/. Malignant tumors in St. Petersburg and other administrative territories of the North-West Federal district of Russia: morbidity, mortality, prevalence rate, survival. Saint-Petersburg. 2016, p. 29].
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. P. 2913–2921.
4. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. 2017 (Key messages & Resources). <http://www.diabetesatlas.org> (вход совершен 29.08.2018).
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AA, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018. Vol. 21. P. 144–159].
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 2627–2642.
7. Salinas-Martinez AM, Flores-Cortes LI, Cardona-Chavarria JM et al. Prediabetes, diabetes, and risk of breast cancer: a case-control study. *Arch Med Res.* 2014. Vol. 45. P. 432–438.
8. Коваленко И. М., Берштейн Л. М. Сравнительные гормон-ассоциированные и клинико-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом. *Вопросы онкологии.* 2017. Т. 63.

- C. 752–757. [Kovalenko I.M., Berstein L.M. Comparative hormone-associated and clinical-morphological features of breast and endometrial cancer in patients with and without diabetes. *Vopr. Onkol.* 2017. Vol. 63. P. 752–757].
9. Goodwin PJ. Obesity and breast cancer – what's new? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 12. P. 35–43.
 10. Zhao H, Wang J, Fang D et al. Adiposity Results in Metabolic and Inflammation Differences in Premenopausal and Postmenopausal Women Consistent with the Difference in Breast Cancer Risk. *Horm Cancer.* 2018. Vol. 9. P. 229–239.
 11. Gershuni V, Li YR, Williams AD et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017. Vol. 163. P. 375–381.
 12. Brouckaert O, Van Asten K, Laenen A et al. Body mass index, age at breast cancer diagnosis, and breast cancer subtype: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Vol. 168. P. 189–196.
 13. Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011. Vol. 35. P. 971–981.
 14. Berstein LM, Poroshina TE, Turkevich EA et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity. *Future Sci OA.* 2015. Vol. 1(4). P. FS068.
 15. Park YM, White AJ, Nichols HB et al. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2017. Vol. 140. P. 2657–2666.
 16. Chan DS, Vieira AR, Aune D et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1901–1914.
 17. Cho WK, Choi DH, Park W. et al. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr 19. pii: S1526–8209(17)30765–6. doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.010. [Epub ahead of print].
 18. Guinan EM, Hussey J, McGarrigle SA. A prospective investigation of predictive and modifiable risk factors for breast cancer in unaffected BRCA1 and BRCA2 gene carriers. *BMC Cancer.* 2013 Vol. 13:138. doi: 10.1186/1471-2407-13-138.
 19. Mayer EL. Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013. P. 9–14.
 20. Kogawa T, Fujii T, Fouad TM et al. Impact of change in body mass index during neoadjuvant chemotherapy and survival among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Jun 18. doi: 10.1007/s10549-018-4853-4. [Epub ahead of print].
 21. Farr A, Stolz M, Baumann L et al. The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. *Breast.* 2017. Vol. 33. P. 153–158.
 22. Sendur MA, Aksoy S, Akoncy MB. et al. Role of obesity on the efficacy of exemestane plus ovarian suppression in hormone receptor-positive premenopausal breast cancer. *Future Oncol.* 2015. Vol. 11. P. 905–907.
 23. Dilman VM. Metabolic immunodepression which increases the risk of cancer. *Lancet.* 1977; Vol. 2(8050). P. 1207–1209.
 24. Berstein LM, Kovalevskij AY, Poroshina TE et al. Signs of proinflammatory/genotoxic switch (adipogenotoxicosis) in mammary fat of breast cancer patients: role of menopausal status, estrogens and hyperglycemia. *Int J Cancer.* 2007. Vol. 121. P. 514–519.
 25. Берштейн ЛМ, Ковалевский АЮ, Порошина ТЕ и др. Прогенотоксический сдвиг в маммарном жире (адипогенотоксикоз): связь с клиническими и биологическими особенностями рака молочной железы. *Вопр. онкол.* 2008. Т. 54 (3). С. 294–302 [Bershtein LM, Kovalevskii AY, Poroshina TE et al. Progenotoxic shift in mammary adipose tissue (adipogenotoxicosis): association with clinical and biological characteristics of breast cancer. *Vopr Onkol.* 2008. Vol. 54. P. 294–302].
 26. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 6074–6083.
 27. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1842. P. 446–462.
 28. Lohmann AE, Pimentel I, Goodwin PJ. Novel Insights Into the Impact of Lifestyle-Based Weight Loss and Metformin on Obesity-Associated Biomarkers in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 May 18. doi: 10.1093/jnci/djy080. [Epub ahead of print].
 29. Mackenzie H, Markar SR, Askari A. Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg.* 2018 Jul 13. doi: 10.1002/bjs.10914. [Epub ahead of print].
 30. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 1304–1308.
 31. Berstein LM. Modern approach to metabolic rehabilitation of cancer patients: biguanides (phenformin and metformin) and beyond. *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. P. 1313–1323.
 32. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J et al. Adipocytes sequester and metabolize the chemotherapeutic daunorubicin. *Mol Cancer Res.* 2017. Vol. 15. P. 1704–1713.