

**А. Г. Резников**

*Государственное учреждение “Институт эндокринологии и обмена веществ  
им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины”, 04114 Киев*

## **ГОРМОНЫ И РАК: МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, РОСТА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ (обзор литературы и собственных исследований)**

Проанализированы вопросы развития, роста и прогрессии гормонозависимых видов рака и формирования его резистентности к эндокринной терапии. Эндогенные половые стероиды оказывают выраженное влияние на риск возникновения рака предстательной железы, молочной железы и эндометрия. Сигнализация рецепторов стероидных гормонов вовлечена в неопластическую трансформацию и прогрессию путем регуляции активности комплементарных геномишеней и местно продуцируемых факторов роста. Многие генные мутации и хромосомные aberrации ассоциированы с гормонозависимыми раками, некоторые из них используют в качестве диагностических маркеров. Роль инсулина, пролактина, прогестерона, гормона роста и глюкокортикоидов в канцерогенезе и прогрессии опухолей нуждается в дальнейшем изучении. Более глубокое понимание молекулярных механизмов возникновения и эволюции гормонозависимых раков весьма существенно для разработки новых методов их лечения.

**Ключевые слова:** рак, гормоны, предстательная железа, молочная железа, эндометрий.

### **Патофизиологические закономерности гормонального канцерогенеза**

Среди разнообразия злокачественных новообразований гормонозависимые опухоли занимают особое место вследствие как их распространенности, так и эффективности паллиативной гормональной терапии. В первую очередь это относится к раку предстательной железы (РПЖ), эндометрия (РЭ) и молочной железы (РМЖ), то есть органам-мишеням половых стероидов [6]. Именно в этих органах имеется максимальная концентрация комплементарных гормональных рецепторов, которые в физиологических условиях реализуют влияние стероидов на их морфогенез, структуру и функцию. В условиях гормональной депривации, создаваемой путем удаления стероидпродуцирующих эндокринных желез, медикаментозного подавления их секреторной активности или “нейтрализации” стимулирующего действия на опухоль, происходит замедление роста первичной опухоли и

метастазов, что и является патогенетической основой гормональной терапии.

К половым стероидам традиционно относят эстрогены (эстрадиол-17 $\beta$ , эстрон), андрогены (тестостерон, андростендион) и прогестины (прогестерон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон). Их роль в регуляции дифференцировки, роста, размножения и функции клеток отражает один из самых древних механизмов биологической эволюции. Что же касается гормонозависимых злокачественных опухолей, рост и прогрессия которых промотируется андрогенами или эстрогенами, то возможная роль этих гормонов в инициации возникновения рака является весьма сомнительной и продолжает оставаться предметом дискуссий.

Анализируя особенности гормонозависимых злокачественных опухолей, можно выделить ряд общих характеристик.

- Опухоли происходят из трансформированных эпителиальных клеток, гистологически

- они идентифицируются чаще всего как аденокарциномы.
- Половые стероиды не являются индукторами данных видов рака, хотя и относятся к факторам риска.
  - В инициации канцерогенеза значительная роль принадлежит патологическим изменениям стероидных рецепторов и другим сигнальным механизмам.
  - Основой влияния половых стероидов на пролиферацию, апоптоз раковых клеток, рост и прогрессию опухолей является их связь с экспрессией онкогенных транскрипционных факторов.
  - В спектре многочисленных мутаций и хромосомных аномалий, встречающихся при гормонозависимых опухолях, выделяются мутации и делеции гена *BRCA1* как ассоциированные с канцерогенезом и ростом РПЖ, РМЖ и рака яичников.
  - В тканях РПЖ, РМЖ и РЭ стероиды функционируют не только как эндокринные, но и как паракринные факторы, “делегируя” ряд функций локальным факторам роста (EGF, FGF, NGF, VEGF, IGF-1, PDGF и TGF). Это указывает на важное значение эпителиально-стромальных взаимоотношений в патогенезе гормонозависимых злокачественных опухолей.
  - Однонаправленный характер ответа здоровых и малигнизированных тканей предстательной, молочных желез и эндометрия на стероидную гормональную абляцию является базисом не только гормональной терапии рака, но и поиска новых методов таргетной терапии на основе изучения клеточно-молекулярных механизмов физиологической гормональной регуляции указанных органов.
  - Сигнальные перестройки и изменение соотношения гормонозависимых и гормонорезистентных клеток в прогрессирующей опухоли обычно приводит к резистентности и неэффективности гормональной депривационной терапии.

#### Рак предстательной железы

Увеличение продолжительности жизни, экологической нагрузки на человека, изменения образа жизни (характера питания, физической активности и др.), наряду с другими причинами и повышением качества диагностики, объясняют растущую распространенность злокачественных опухолей. Это относится и к РПЖ, который признан второй-третьей по частоте после рака легких и желудка

причиной онкологической смертности мужчин в развитых странах. В Украине с 1991 г. до 2009 г. число зарегистрированных случаев РПЖ увеличилось в 2,4 раза, а в период с 2005 г. до 2012 г. — в такой же степени. В 2012 г. РПЖ занимал в Украине третье место после рака легких и кожи в структуре злокачественных новообразований у мужчин, а в структуре онкоурологических заболеваний — первое место [2].

Андрогенная промоция роста и прогрессии РПЖ общепризнана и подтверждается массой экспериментальных и клинических данных. В опытах на ксенографтах РПЖ человека, подсаженным мышам-самцам под капсулу почки, мы как правило наблюдали значительную задержку роста и атрофию ацинарного эпителия после предварительной кастрации или на фоне введения нестероидного антагониста андрогенных рецепторов (АР) — флутамида [3, 68]. В связи с тем что 85-90 % пациентов со свежевыявленным РПЖ положительно реагируют на андрогенную депривацию (АД), хирургическая или фармакологическая “кастрация” является общепризнанным методом выбора лечения РПЖ. Максимальная андрогенная блокада достигается не только орхидэктомией, но и комбинированным применением агонистов гипоталамического ЛГ-рилизинг-гормона, антагонистов АР (антиандрогенов), ингибиторов синтеза андрогенов, эстрогенных препаратов и др. [1, 8, 58, 93]. Эти методы нацелены на подавление тестикулярной секреции тестостерона, образования его активных метаболитов или действия тестикулярных и надпочечниковых андрогенов на опухоль и ее метастазы.

Началом эры эндокринной терапии РПЖ стала новаторская работа *C. Huggins* и *C. V. Hodges* [44] о применении кастрации и эстрогенов при метастатическом РПЖ. Она была индуцирована экспериментальными данными о посткастрационной атрофии простатического эпителия и наблюдениями об отсутствии РПЖ у мужчин, которые подверглись кастрации в детском или подростковом возрасте.

Предпринимались многочисленные попытки установить связь между уровнями в крови общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и возникновением РПЖ, а также с эффективностью АД-терапии. Одни исследователи находили положительную ассоциацию повышенного уровня тестостерона [36] и отрицательную — ГСПС [36, 70] с риском заболевания РПЖ, тогда как другие не подтверждали этого [65, 75].

Результаты наших исследований согласуются с немногочисленными сообщениями о повышенном содержании тестостерона в крови больных с про-

грессирующим и метастатическим РПЖ. Кроме того, мы наблюдали повышенный уровень ГСПС при РПЖ по сравнению со здоровыми мужчинами сопоставимого возраста [93], что отметили и другие авторы [77]. Однако ввиду немногочисленности таких наблюдений их доказательность следует признать недостаточной. В отношении связи андрогенного статуса с риском возникновения РПЖ имеются убедительные данные мета-анализа 18 проспективных многоцентровых исследований, проведенных на 3886 мужчинах с РПЖ и 6438 контрольных мужчинах. Ни один из изученных гормональных показателей сыворотки крови (общий и свободный тестостерон, 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ), дегидроэпиандростерона сульфат, андростендион, андростандиола глюкуронид, общий и свободный эстрадиол) не коррелировал с риском развития РПЖ [70]. В то же время, дифференцированный подход к анализу результатов исследований показал, что имеется нелинейная ассоциация содержания тестостерона и его соотношения с эстрадиолом в плазме крови пациентов с РПЖ перед радикальной простатэктомией с повышенным риском заболевания. Как пониженные, так и повышенные значения этих показателей являются независимыми предикторами высокого риска РПЖ [74].

Несмотря на слабую отрицательную корреляцию уровня ГСПС (*SHBG* — *sex hormone binding globulin*) с риском РПЖ [36], генетические исследования дают основания предположить существенное значение данного фактора. Так, у гетерозигот с генотипом *SHBG D356N* риск РПЖ был на 34 % выше, чем средний показатель в популяции белой расы [15].

Как известно, с возрастом увеличивается риск заболевания РПЖ, а при старении снижается уровень тестостерона в плазме крови вплоть до развития синдрома возрастного дефицита андрогенов, или синдрома позднего гипогонадизма. Имеются утверждения о связи низкого уровня сывороточного тестостерона (даже в пределах возрастной физиологической нормы) с повышенным риском РПЖ, низкодифференцированным типом опухоли, агрессивным течением болезни и низкой выживаемостью пациентов [43, 45, 57, 60, 62].

Теоретические предпосылки для этой гипотезы, по нашему мнению, можно почерпнуть из области клеточно-молекулярных механизмов канцерогенеза в предстательной железе. Во-первых, тестостерон даже в низких концентрациях в крови способен обеспечить пролиферацию стволовых клеток в эпителии железы, а в некоторых случаях и их дифференцировку в онкогенный фенотип [92]. Последнее, вероятно, реализуется слиянием

онкогена, кодирующего андрогензависимый транскрипционный фактор ERG с 5'-нетранслируемой областью гена трансмембранной сериновой протеазы *TMPRSS2* [28, 41, 82]. Во-вторых, известно, что в нормальной предстательной железе тестостерон и ДГТ непосредственно активируют позднюю терминальную стадию дифференцировки ацинарного эпителия и его секреторную функцию, минуя участие ростовых факторов. Эффект стимуляции андрогенами наблюдается также *in vitro* на клетках рака простаты линии LnCaP, то есть при отсутствии стромальной ткани, синтезирующей ростовые факторы. В случае низкого уровня тестостерона в плазме крови некоторые переходные или промежуточные люминальные эпителиальные клетки предстательной железы, родоначальниками которых являются стволовые клетки, могут оставаться недифференцированными и подвергаться злокачественной трансформации [92].

Из этого следует, что заместительная терапия тестостероном у мужчин с поздним гипогонадизмом и низким уровнем тестостерона в плазме крови (<8-12 нмоль/л) должна способствовать завершению терминальной дифференцировки простатического эпителия, то есть не увеличивать риска развития РПЖ. Действительно, клинические наблюдения не продемонстрировали повышения частоты РПЖ, несмотря на общепризнанный факт наличия маленьких "спящих" опухолей в железе многих мужчин старшего и пожилого возраста [34,47,61], частота которых составляет около 12 % [97].

По характеру течения РПЖ выделяют две категории больных — с агрессивным и латентным течением болезни. Последнее чаще всего имеет место у пожилых лиц старше 70 лет. Высказано предположение, что РПЖ у пожилых мужчин является биологическим феноменом старения, который связан с белками, вовлеченными в регуляцию репаративного потенциала клетки [32]. Таким образом, андрогены могут усиливать рост предсуществующего РПЖ, но с большим латентным периодом до клинической манифестации.

Описано огромное количество хромосомных аномалий, мутаций ДНК и эпигенетических изменений, ассоциированных с РПЖ и его прогрессией. В частности, установлены потеря гетерозиготности в хромосомном локусе 8h22, подавление экспрессии гена *p53*, аномальное метилирование в области высокой плотности динуклеотидных последовательностей C-G в молекулах ДНК, генов *GSTP1*, *Laminin-5* и уменьшение экспрессии гена *CDKN2*, который принимает участие в контроле клеточного цикла. Полиморфизм длины нуклеотидных повторов CAG и GGC в молекуле AP

ассоциирован с риском РПЖ [20]. Однако некоторые авторы не смогли подтвердить эту связь с САГ-повторами [65].

Многочисленные генные варианты риска развития РПЖ найдены в хромосомном локусе 8q24 [95]. Ключевыми генами, которые часто подвержены мутациям при РПЖ, являются *CDKN1B*, *MCM7*, *IL11RA*, *HMGNI* и другие. Обнаружены изменения экспрессии онкогенов *RAS*, *MYC*, *BCL2* и генов, кодирующих синтез ряда ростовых факторов, у пациентов с распространенным и метастатическим РПЖ. Интересными находками являются случаи гиперэкспрессии генов *IKB5A1* и *IKB5A2*, кодирующих два изофермента 5 $\alpha$ -редуктазы стероидов, катализирующей превращение тестостерона в ДГТ. Показано, что постоянно встречающаяся гиперэкспрессия антиапоптозного гена *TRPM2* в андрогензависимой опухоли Shionogi тесно связана с ее прогрессией вследствие потери проапоптозного потенциала [67]. В дополнение к сигналам, контролирующим клеточный цикл и апоптоз, три ключевых сигнальных пути имеют непосредственное отношение к прогрессии РПЖ: андрогенные рецепторы, P13K/AKT и PTEN.

В соответствии с общепринятым представлением о полиэтиологичности РПЖ [20], андрогены усиливают канцерогенный потенциал химических и физических факторов эндо- и экзогенного происхождения — таких, как некоторые метаболиты эстрогенов, реакционные виды кислорода, нутриенты и генетические нарушения.

Неожиданным фактом, обнаруженным в экспериментах на животных, стало то, что рост и прогрессия РПЖ стимулируются не только андрогенами, но и эстрогенами [18]. У мужчин эстрогены образуются в жировой ткани и в тканях РПЖ путем конверсии андрогенов при участии ароматазы стероидов. Они реализуют этот эффект через рецептор эстрогенов ER $\alpha$ . Высокое содержание этого рецептора обнаружено в тканях гормон-рефрактерного РПЖ — как в первичном очаге, так и в метастазах.

Стимулирующее действие андрогенов на предстательную железу (как в норме, так и при РПЖ) реализуется через угнетение апоптоза и усиление пролиферации эпителиальных клеток. AP-опосредованный механизм активирует ген простатического специфического антигена (ПСА) и соответственно — секрецию этого белка ацинарным эпителием [48]. Определение концентрации общего и свободного ПСА в сыворотке крови широко применяется в качестве основного биохимического маркера РПЖ с целью диагностики и мониторинга прогрессии.

Один из важнейших механизмов андрогенной стимуляции роста РПЖ состоит в усилении неан-

гиогенеза. Тестостерон увеличивает продукцию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Мы наблюдали неоангиогенез в вентральной доле предстательной железы кастрированных неполовозрелых крыс после введения им тестостерона [69].

Все эффекты андрогенов реализуются через AP-сигнальные механизмы. В плазме крови тестостерон и андростендион образуют комплексы преимущественно с ТЭСГ, в меньшей степени с альбумином и только 2-3 % находятся в свободном виде, то есть в состоянии проникнуть в клетку-мишень. 90 % тестостерона в тканях предстательной железы необратимо превращается в 5 $\alpha$ -восстановленный метаболит — активный андроген ДГТ. Известны два типа 5 $\alpha$ -редуктазы стероидов: тип 1 локализован преимущественно в железистом эпителии, тип 2 превалирует в строме.

Согласно интракринологической концепции, около 40 % ДГТ в предстательной железе человека и приматов образуется из слабых андрогенов (дегидроэпиандростерон, андростендион), секретиремых корой надпочечников [51, 52]. РПЖ ассоциирован с усиленной конверсией андростендиона в тестостерон [37]. Поэтому AP-сигнализация в тканях РПЖ продолжает функционировать даже у пациентов, опухоль которых резистентна к кастрации и фармакологической андрогенной абляции [23, 57].

Следующий шаг сигнальной трансдукции, инициируемой андрогенами, заключается в связывании ДГТ с цитоплазматическим комплексом “AP-белок теплового шока”. AP принадлежит к суперсемейству лигандзависимых транскрипционных факторов. В результате взаимодействия с ДГТ он отделяется от белка теплового шока, подвергается фосфорилированию, димеризации и конформационным изменениям. Далее гормон-рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки-мишени. ДГТ связывается с комплементарной последовательностью нуклеотидов, находящейся в промоторных зонах андрогенреагирующих генов. Таким образом, роль ДГТ сводится к доставке к определенным участкам генома транскрипционного фактора (белка-рецептора), который регулирует активность генов при участии коактиваторов и косупрессоров.

Содержание AP в тканях первичного очага РПЖ и его метастазов чрезвычайно вариабельно и не может служить ориентиром для прогнозирования течения болезни и чувствительности опухоли к АДТ. В низкодифференцированных опухолях AP во многих случаях вообще не удается обнаружить. В наших исследованиях не обнаруживалась корреляция между содержанием AP в цитоплазматической фракции гомогенатов тканей РПЖ, полу-

ченных при радикальной простатэктомии, и стадией заболевания или уровнем ПСА в плазме крови [93]. По-видимому, это объясняется гетерогенностью клеточного состава РПЖ и его индивидуальной вариабельностью, в частности соотношения эпителиальной ткани и стромы. Кроме того, нужно принять во внимание, что помимо цитоплазматических АР в клетках присутствует конститутивная ядерная форма АР, с которой часть андрогенов может взаимодействовать, минуя цитоплазматические рецепторы.

Пути АР-сигнализации в тканях РПЖ драматически изменяются в процессе прогрессии опухоли [17, 33, 80]. Этот процесс характеризуется формированием андрогеннезависимого состояния, под которым подразумевается нечувствительность к АД. В то же время, опухоль сохраняет способность к росту даже в присутствии чрезвычайно низкого уровня тестостерона в микроокружении, например, после двухсторонней орхидэктомии. Поэтому термины “андрогеннезависимый” или “андрогенрефрактерный” не означают абсолютной нечувствительности РПЖ к стимулирующему влиянию андрогенных стероидов тестикулярного или надпочечникового происхождения. Вследствие генетической или эпигенетической адаптации РПЖ продолжает реагировать на сигналы роста, опосредованные АР, что обеспечивает выживание опухолевых клеток после андрогенной абляции. В то же время, результаты изучения 101 клеточной популяции РПЖ, изолированных с помощью лазерной микродиссекции, показали, что менее дифференцированный и метастатический РПЖ (G4 по сравнению с G3) демонстрирует уменьшение содержания белков и активности генов, относящихся к АР-сигнализации [87].

Как и при опухолях другой локализации, резистентность прогрессирующего РПЖ к лекарственной терапии, то есть к АД, может быть вызвана удалением лекарства из опухолевых клеток мембранным р-гликопротеином. Поэтому замена антиандрогена на другой препарат этой же группы иногда восстанавливает терапевтический эффект АД.

На транскрипционную активность АР в прогрессирующей опухоли может влиять изменение экспрессии ряда их корегуляторов (ARA 54, ARA 55, ARA 70, IL-6, ART 27, Her2/neu) [39]. Кроме того, было показано, что клеточные ионы кальция участвуют в трансформации клеток LNCaP в андрогеннезависимый, устойчивый к апоптозным сигналам нейроэндокринный фенотип [66, 91].

Один из механизмов сохранения чувствительности к андрогенам в прогрессирующем РПЖ состоит в амплификации гена АР с сохранением

структуры ДНК, что обнаруживалось при исследовании биоптатов опухоли у 28 % пациентов с рецидивом после эндокринной терапии [49]. Примечательно, что выживание таких пациентов было значительно лучше, чем тех, в чьих биоптатах отсутствовала амплификация.

Патогенетическое значение амплификации АР активно обсуждалось [39, 54, 64]. По нашему мнению, данный феномен отражает компенсаторный ответ опухоли на утрату части АР или нарушение их сигнальной функции. Вероятно, чем дольше сохраняется АР-сигнализация, тем больше у РПЖ возможностей поддерживать андрогениндуцированную нормальную дифференцировку стволовых клеток и собственный рост в условиях низкого содержания андрогенов в микроокружении.

Онкоурологам приходится решать сложную задачу — как можно дольше поддерживать клетки РПЖ в относительно дифференцированном и чувствительном к АД состоянии. В качестве альтернативы доминирующей сегодня максимальной андрогенной блокаде нами предложена концепция оптимальной андрогенной блокады [4]. Этот подход включает комбинированное применение гормональных и антигормональных препаратов с различными механизмами антиандрогенного действия, обоснованную редукцию их разовых и суточных доз с целью уменьшения сердечно-сосудистых и других осложнений, прерывистый режим применения препаратов под контролем ПСА, отмену эндокринной терапии при достижении ремиссии и замену применявшихся антиандрогенов на другие с аналогичным механизмом действия при возобновлении роста опухоли. Аналогичная стратегия недавно поддержана *N. Mitsiades* [59].

Эффективность комбинированного воздействия препаратов, блокирующих различные механизмы секреции, метаболизма и реализации действия тестостерона на предстательную железу, на протяжении ряда лет изучалась нами в экспериментах на нормальных лабораторных животных и на ксенотрансплантатах ткани РПЖ человека у мышей [1, 3, 5, 7, 9, 93].

Исследовались различные режимы применения и комбинации нестероидного антиандрогена (флутамида), эстрогенов (гексэстрола, хлортрианизена, хонвана), ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы стероидов (финастерида), агониста ЛГ-релизинг-гормона (сурфагона), рекомбинантного полипептида ЕМАР-II и др. Для оценки фармакодинамических эффектов использовали комплекс методов, включающий морфологические исследования, определение синтеза и содержания ДНК, РНК, белка, фруктозы и др. Одним из результатов этой работы стало экспериментальное обоснование и внедре-

ние в онкоурологическую практику метода низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии. В частности, предложено вместо дорогих препаратов агонистов ЛГ-рилизинг-гормона в комбинированной гормональной терапии (сочетание с флутамидом) использовать для подавления секреции гипофизарного ЛГ сверхнизкие дозы гексэстрола (синэстрола).

Резистентность РПЖ к антиандрогенной терапии может быть связана не только с точечными мутациями гена AR, которые встречаются не столь уж часто, а с обусловленной другими мутациями чувствительностью к глюкокортикоидным гормонам, прогестинам и даже к вновь примененным антагонистам AR при синдроме отмены антиандрогена (*antiandrogen withdrawal syndrome*) [38, 83].

В нормальной предстательной железе и при локализованном РПЖ андрогены стимулируют пролиферацию ацинарного эпителия через посредство ростовых факторов стромального происхождения. Взаимоотношения AR со стромальными факторами роста — это ключевой механизм развития нормальной простаты и патогенеза РПЖ, включая его переход в гормонрезистентную стадию [99]. Они вовлечены в регуляцию клеточной дифференцировки, митоза и апоптоза.

Для андрогеннезависимой стадии РПЖ характерна гиперэкспрессия стромальных факторов роста и несвойственная нормальной железе способность злокачественных эпителиальных клеток продуцировать EGF, IGF-1, FGFb и некоторые другие пептиды. Таким образом, эпителий приобретает способность к самостимуляции роста. В дополнение к этому, нарушаются и другие механизмы сигнальной трансдукции — такие, как cAMP, протинкиназы, модуляция андрогенопосредованных путей, включая биосинтез стероидов, нарушение метаболизма стероидов, амплификация и мутации гена AR [76].

В нескольких клеточных линиях РПЖ инсулин индуцировал митогенную активность, непосредственно связываясь с рецепторами инсулина, без участия рецепторов инсулиноподобного фактора роста IGF-1 [94]. При распространенном РПЖ IGF-1 и другие факторы роста (EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , bFGF) могут активировать мутантный AR даже более эффективно, чем AR нормальной структуры [73].

Растет количество данных о роли воспаления в развитии и прогрессии РПЖ [31]. Хронический воспалительный процесс вызывает пролиферативную воспалительную атрофию. Среди множества медиаторов воспаления особое значение придают интерлейкинам IL-6 и IL-8 [30, 39, 78]. В культурах двух андрогенчувствительных линий РПЖ, LNCaP

и 22Rv1, интерлейкин IL-8 индуцировал андрогеннезависимую пролиферацию посредством экспрессии и активации AR. Возможно, это один из механизмов развития АД-рефрактерного состояния РПЖ, так как IL-8 ускорял нейроэндокринную дифференцировку клеток РПЖ, которая служит маркером перехода к андрогеннезависимому состоянию.

Предполагалось, что в процессе АД-терапии злокачественные клетки, подвергшиеся апоптозу, замещаются андрогеннезависимыми клеточными клонами, что и приводит к рецидиву болезни [63]. Однако результаты недавних исследований не подтвердили этой гипотезы. Клональная прогрессия РПЖ от стадии 3 до 4 изучена с использованием лазерной микродиссекции в образцах, взятых при радикальной простатэктомии [84]. Слияние генов *TMPRSS:ERG* и некоторые другие генетические и эпигенетические признаки, подтверждающие общее клональное происхождение злокачественных клеток, найдены во всех образцах. Следовательно, клетки прогрессирующего РПЖ (G4) происходят из клеток предшествующей стадии рака (G3) или имеют общих предшественников. Генотип *TMPRSS:ERG* является признаком агрессивного, андрогеннезависимого РПЖ, его экспрессия может регулироваться эстроген-рецепторной сигнализацией [79]. Таким образом, прогрессия РПЖ, вероятнее всего, является результатом генетической и эпигенетической адаптации опухоли, а не клональной селекции.

#### Рак молочной железы

РМЖ является ведущей причиной онкологической смертности женщин старше 40-55 лет. Поскольку именно на этот переломный период жизни женщины приходится так называемый менопаузальный переход (климакс), обоснованно полагают, что гормональные перестройки способствуют увеличению частоты заболевания. Гиперплазия эпителия молочной железы повышает риск РМЖ в 4-9 раз и еще больше — в случае семейного анамнеза болезни. К факторам риска относятся ожирение (жировая ткань синтезирует эстрогены и другие гормоны, а также ряд факторов роста и цитокинов), ионизирующая радиация, загрязнение окружающей среды ксеноэстрогенами и химическими канцерогенами, систематическое употребление алкоголя, курение, менопаузальная гормональная терапия, отсутствие родов, гиперплазия и доброкачественные опухоли эндометрия.

В 85 % случаев РМЖ происходит из недифференцированного эпителия протоков, в 15 % — из долек типа 1, которые преобладают у нерожавших женщин. У рожавших эпителий железы более диф-

ференцированный (дольки типа 3 или 4), так что они меньше предрасположены к возникновению РМЖ. Риск увеличивается при раннем менархе, бесплодии, поздней первой беременности (возраст старше 35 лет).

В период полового созревания, в течение овариальных циклов и беременности большое количество стволовых клеток молочной железы подвергаются дифференцировке, в ходе которой формируются новые тканевые структуры. Этот процесс регулируется как гормонами, циркулирующими в крови, так и местными тканевыми паракринными пептидами. В соответствии с предложенной *C. Brisken* и *S. Duss* моделью, "повторная гормональная стимуляция стволовых клеток и их ниш в ходе менструального цикла может быть важным ранним событием в канцерогенезе молочной железы и может объяснить загадку, почему риск РМЖ возрастает с увеличением числа менструальных циклов, предшествующих первой беременности" [21].

Множество генетических нарушений обнаружены в клетках РМЖ и служат маркерами болезни: делеции 8p, 11q, 13q, 14q участков хромосом, удлинение 6q22, 8q22, 11q13, 17q22-24, 20q13, мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, гиперэкспрессия *ErbB2*. Особенное внимание привлекают aberrантные варианты гена *Foxp3*, который играет роль супрессора онкогена *HER-2/ErbB2*.

Ассоциированный с РМЖ ген *BRCA1* находится в хромосомном регионе 17q21. Он кодирует белок из 1863 аминокислотных остатков, который участвует в нормальном эмбриогенезе, репарации ДНК, пролиферации клеток, сигнализации стероидных рецепторов, ингибирует апоптоз и в то же время — рост опухоли, способствует сохранению стабильности генома. Похожие, хотя не тождественные функции выполняет белок *BRCA2*. Инактивирующие мутации обоих генов служат предикторами наследственного раннего заболевания РМЖ, риск которого при этом равен 5-10 %. Примерно половина женщин, наследующих мутации этих генов, заболевают РМЖ в возрасте до 70 лет [19, 26].

Особая роль белка *BRCA1* в патогенезе гормонозависимых злокачественных опухолей объясняется его связью с рецепторами стероидных гормонов. *BRCA1* ингибирует активность рецептора эстрогенов *ERα* и активирует *AP*-сигнализацию [71, 72].

Одним из важных патофизиологических механизмов развития РМЖ, особенно в постменопаузе, является локальный и внеяичниковый синтез эстрогенов. С одной стороны, жировая ткань конвертирует циркулирующие в крови андрогены в

эстрогены. С другой стороны, ожирение ассоциировано с перманентным системным воспалением, которое посредством провоспалительных цитокинов повышает активность ароматазы в молочной железе. В результате этого в железе возрастает концентрация эстрогенов. Гиперэкспрессия гена ароматазы *CYP19* и повышенная ароматазная и  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназная активность ассоциированы с более агрессивным течением РМЖ [85]. Весьма вероятно, что к развитию РМЖ имеют непосредственное отношение гидроксилированные метаболиты эстрогенов (катехолэстрогены).

Рост и функционирование нормального и злокачественного эпителия молочных желез находятся под множественным гормональным контролем. Многие паракринные и аутокринные факторы роста (такие, как *IGF-1*, *TGFα*, *TGFβ*, *EGF*, *FGF*, *PDGF*, и др.) опосредуют гормональную индукцию пролиферации эпителия и его дифференцировку, а также вовлечены в прогрессию опухоли [40, 55].

В течение многих лет дискутировался вопрос о возможной роли тиреоидных гормонов как факторов риска РМЖ. В уникальном проспективном исследовании, в котором 2185 женщин наблюдались в среднем в течение 23,3 лет, выявлена отчетливая положительная корреляция между уровнем трийодтиронина в крови до диагностики РМЖ и развитием больших и агрессивных опухолей, лимфатических метастазов, отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона в тканях РМЖ [88].

С тех пор как была установлена связь между овариальной секрецией и РМЖ [14], большинство исследователей этой болезни уделяли главное внимание роли эстрогенов в его развитии и прогрессии. Эстрогенам присуща чрезвычайно высокая митогенная активность. Принято считать, что они играют ключевую роль в нормальном развитии молочной железы, а также в ее канцерогенезе как перmissive факторы для канцерогенов и индукторов опухолевого роста. Однако истинная роль эстрогенов в этих процессах противоречива и до сих пор не выяснена полностью. Они стимулируют пролиферацию клеток протоков железы, но в то же время — их дифференцировку и апоптоз, влияют на распространение метастазов благодаря клеточной адгезии.

В известном исследовании *Women's Health Initiative* [27] и подобных исследованиях установлено, что у женщин менопаузального возраста, получавших эстроген-прогестинную заместительную терапию, увеличивалась заболеваемость РМЖ. Однако это наблюдалось на фоне монотерапии эстрогенами в группе женщин, перенесших гистерэктомию; более того, частота случаев РМЖ

даже уменьшалась. Согласно ряду проспективных исследований, имеется тесная положительная корреляция между высоким уровнем циркулирующих эстрогенов и риском РМЖ у женщин в постменопаузе и определенная связь у женщин в пременопаузе [35, 90]. Следует отметить, что и повышение уровня тестостерона в крови женщин в пременопаузе тоже коррелирует с увеличением заболеваемости РМЖ [46]. По нашему мнению, это вызвано повышенным образованием эстрогенов в организме вследствие метаболической конверсии тестостерона в эстрадиол.

Биологические эффекты эстрогенов опосредуются двумя типами рецепторов эстрогенов — ER $\alpha$  и ER $\beta$ , которые, подобно RA, принадлежат суперсемейству лигандзависимых ядерных транскрипционных факторов. При прямом участии рецепторов эстрогены не только индуцируют пролиферацию эпителия и синтез стромальных факторов роста, но и повышают продукцию VEGF, способствуя ревазуляризации опухоли [11]. Механизмы эстроген-рецепторного взаимодействия и дальнейшие сигнальные пути аналогичны таковым для тестостерона (см. выше).

В 75 % случаев РМЖ реагирует на стимуляцию эстрогенными гормонами и экспрессирует ER $\alpha$ , в то же время экспрессия ER $\beta$  снижена по сравнению с нормальной тканью железы. Считается, что оба рецептора в тканях РМЖ находятся в антагонистических отношениях относительно пролиферации клеток, и потеря экспрессии ER $\beta$  сопряжена с прогрессией эстрогензависимого РМЖ [13]. Однако следует отметить, что только около 40 % пациенток с РМЖ положительно реагируют на антиэстрогенную терапию, несмотря на присутствие рецепторов эстрогенов.

В 65 % случаев наряду с рецепторами эстрогенов в тканях РМЖ обнаруживают рецепторы прогестерона. У 25 % пациенток, в основном моложе 40 лет, рецепторы эстрогенов и прогестерона не выявляются, что коррелирует с нечувствительностью к эндокринной терапии, агрессивным течением болезни и плохим прогнозом.

Известны два типа рецепторов прогестерона — A и B, оба кодируются одним и тем же геном и содержатся в равных количествах в люминальном эпителии. Прогестерон обладает свойством стимулировать пролиферацию нормального и злокачественного эпителия долек молочной железы благодаря воздействию на люминальные прогениторные стволовые клетки, несмотря на отсутствие в последних рецепторов прогестерона и эстрогенов [12, 42]. В недифференцированном РМЖ преобладают рецепторы прогестерона типа A. Их обнаружение в ранней стадии болезни указывает

на плохой прогноз. В случае отсутствия рецепторов прогестерона находят повышенную активность эпидермального фактора роста и метилирование промотора гена рецепторов эстрогенов. Напротив, нормальное соотношение типов A и B рецепторов прогестерона коррелирует с более дифференцированным состоянием опухоли и латентным течением болезни. В зависимости от соотношения типов рецепторов прогестерона он может стимулировать или тормозить рост РМЖ.

В тканях РМЖ находят RA, но роль андрогенов в патогенезе роста опухоли остается непонятной.

Ключевым механизмом прогрессии РМЖ и формирования гормоннезависимого роста является, как и в патогенезе РПЖ, нарушение взаимоотношений между гормональными рецепторами и факторами роста. При отсутствии реакции на антиэстрогенную терапию часто обнаруживают мутантные рецепторы эстрогенов [89]. Важное значение имеет и гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu. Резистентность РМЖ к тамоксифену, известному модулятору рецепторов эстрогенов, наблюдается при одновременно высоком содержании в опухоли HER2/neu и рецепторов эстрогенов [81]. Некоторые цитоплазматические белки, например виментин и Notch, могут быть маркерами прогрессии РМЖ [24]. Недавно продемонстрирована возможная роль внутриклеточного ферритина как белка, промотирующего рост РМЖ. В нескольких клеточных линиях РМЖ с разными фенотипами экспрессия ферритина прямо коррелировала с пролиферативной активностью [25].

### Рак эндометрия

Самый распространенный патогистологический вариант РЭ — высокодифференцированная аденокарцинома. Чаще всего она развивается после наступления менопаузы (средний возраст — 61 год). В этом периоде жизни овуляция и, соответственно, желтые тела отсутствуют. Продукция прогестерона снижается и иногда не может противодействовать пролиферативному влиянию эстрогенов на эндометрий, несмотря на их низкий уровень.

Наиболее существенные факторы риска РЭ — это атипичная гиперплазия эндометрия, раннее менархе, поздняя менопауза, высокий уровень эстрогенов и андрогенов в плазме крови, избыточный вес, отсутствие родов, синдром поликистозных яичников, монотерапия эстрогенами, систематическое употребление алкоголя [86].

Гиперпролактинемия и гиперинсулинемия, которые часто сопутствуют синдрому поликистозных



яичников, способствуют пролиферации нормального и малигнизированного эпителия поверхности эндометрия и эндометриальных желез. В органотипической культуре эндометрия инсулин непосредственно стимулировал пролиферацию эпителия и канцерогенез. Этот эффект опосредован митогенактивированными протеинкиназами и АКТ-сигнализацией [16]. Экспрессия гормона роста, пролактина и соответствующих иРНК в тканях РЭ способствует росту опухоли и указывает на плохой прогноз [96]. У 30-40 % пациентов РЭ развивается несмотря на постменопаузальную атрофию эндометрия и характеризуется низкой дифференцировкой.

Мутации туморсупрессорных генов *PTEN* и *TP53* обнаруживаются, соответственно, в 83 % и 20 % случаев РЭ [19]. Потеря экспрессии белка *PTEN* в эндометрии характерна для РЭ и атипической гиперплазии эндометрия, предшествующей появлению РЭ [53]. В высокодифференцированном РЭ, как правило, находят высокую активность циклооксигеназы-2, которая ингибирует апоптоз и стимулирует ангиогенез. Низкодифференцированный РЭ демонстрирует гиперэкспрессию p53 в связке с низкой экспрессией белков *MDM2* и *p14<sup>ARF</sup>* [22].

Хотя эпителий эндометрия находится под мультигормональным контролем, эстрогены играют основную роль в его пролиферации. Митогенактивированные протеинкиназы (*MAPK*) и протеинкиназа *C* участвуют в активируемой  $17\beta$ -эстрадиолом сигнализации эстрогеновых рецепторов в тканях РЭ. Другой механизм стимуляции эстрогенами роста РЭ состоит в *MAPK*-опосредованной индукции активности теломеразы [98]. Известны и другие механизмы роста и прогрессии РЭ, например опосредованные сигнализацией *ER-Notch* и *GPR-PI3K/Akt*.

На долю эстрогензависимого РЭ приходится около 75 % всех случаев. Прогестерон проявляет антагонистический эффект по отношению к эстрогенам благодаря уменьшению содержания рецепторов эстрогенов, инактивации эстрогенов путем сульфирования и других метаболических реакций, но более всего — посредством подавления эстрогензависимых митозов. Именно поэтому препараты прогестиннов используют в лечении РЭ. Кроме

того, прогестерон способствует дифференцировке раковых клеток эндометрия с последующей метаплазией, атрофией и апоптозом. Этот процесс начинается со связывания прогестерона его рецепторами, которые находятся в эпителии и строме эндометрия.

Рецепторы эстрогенов в раковой ткани эндометрия находят у 30-50 % пациенток, при этом преобладают рецепторы *ER $\alpha$* . Негеномные эффекты эстрогенов в отношении пролиферации эпителия эндометрия связаны с сопряженным с G-белком мембранным рецептором эстрогенов *GPER/GPR30*. Его высокая экспрессия является предиктором агрессивного течения болезни. Рецепторы прогестерона имеются у половины пациенток, которые положительно реагируют на прогестинную терапию. Резистентность к эндокринной терапии и прогресс опухоли ассоциированы с амплификацией и гиперэкспрессией гена *HER2/neu*.

Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию клеток эндометрия только во взаимодействии с фактором роста эпителия и другими ростовыми факторами. Быстрая экспрессия *VEGF* в тканях РЭ под влиянием эстрогенов происходит при участии гипоксия-индуцибельного фактора *HIF-1* и рецепторов эстрогенов. Она ведет к увеличению кровотока и проницаемости сосудов в субэпителиальной строме эндометрия с последующим локальным накоплением *IGF-1*. Вероятно, эстрогены кооперируются с *IGF-1* в стимуляции клеточной пролиферации [50].

Росту *ER $\alpha$* -позитивного РЭ может способствовать локальное нарушение интерконверсии эстрогена и  $17\beta$ -эстрадиола — инверсия данной реакции в сторону  $17\beta$ -эстрадиола [29]. Вероятно, одним из стимулирующих факторов микроокружения опухоли является гормон жировой ткани лептин. При совместном культивировании эндометриальных фибробластов и раковых клеток эндометрия линии Ишикава лептин повышал активность ароматазы стероидов и образование эстрадиола [56].

Несмотря на очевидные успехи в расшифровке механизмов роста и прогрессии гормонозависимых видов рака, имеется необходимость в продолжении этих исследований для существенного улучшения результатов таргетной терапии.

### Список использованной литературы

1. Возианов А. Ф., Резников А. Г., Клименко И. А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. — Киев: Наук. думка, 1999. — 277 с.
2. Григоренко В. М. Особливості демографічних показників населення України в аспекті поширення раку передміхурової залози // Наук. журн. МОЗ України. — 2014. — № 1. — С. 85-92.
3. Полякова Л. І., Салівоник О. А., Чайковська Л. В. та ін. Експериментальне вивчення протипухлинної дії нової гормональної комбінації на моделі ксенографтів раку

- передміхурової залози людини // Ліки України. — 2012. — № 10. — С. 86-89.
4. Резников А. Г. Оптимальная андрогенная блокада — новое направление в эндокринной терапии больных раком предстательной железы // Онкология. — 1999. — № 2. — С. 85-89.
  5. Резников А. Г., Чайковская Л. В., Полякова Л. И. и др. Новые подходы к экспериментальной таргетной терапии рака простаты // Фармакол. лік. токсикол. — 2011. — № 5. — С. 268-269.
  6. Резников О. Г. Гормонозалежний канцерогенез // Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів. — Київ: Здоров'я України, 2010. — С. 67-86.
  7. Резников О. Г., Чайковська Л. В., Полякова Л. І., Григоренко В. М. Вплив дексаметазона, флутаміду та їх комбінації на ксенотрансплантати аденокарциноми простати людини у мишей // Журн. АМН України. — 2009. — 15, № 4. — С. 802-809.
  8. Хеллерштедт Б. А., Пинта К. Дж. Гормональная терапия рака предстательной железы на современном этапе // Онкология. — 2003. — № 1. — С. 105-117.
  9. Чайковська Л. В., Полякова Л. І., Сачинська О. В., Резников О. Г. Потенціювання антиандрогенних ефектів флутаміду низькими дозами синестролу // Клін. експер. патол. — 2006. — № 2. — С. 2-9.
  10. Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies // Amer. J. Human Genet. — 2003. — 72. — P. 1117-1130.
  11. Applanat M. P., Buteau-Lozano H., Herve M. A., Corpet A. Vascular endothelial growth factor is a target gene for estrogen receptor and contributes to breast cancer progression // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — 617. — P. 437-444.
  12. Axlund S. D., Sartorius C. A. Progesterone regulation of stem and progenitor cells in normal and malignant breast // Mol. Cell. Endocrinol. — 2012. — 357. — P. 71-79.
  13. Bardin A., Bouille N., Lazennec G. et al. Loss of Erβ expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression // Endocr. Relat. Cancer. — 2004. — 11. — P. 537-551.
  14. Beatson G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma; suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // Lancet. — 1896. — 1. — P. 104-107.
  15. Berndt S.I., Chatterjee N., Huang W.-Y. et al. Variant in sex hormone-binding globulin gene and the risk of prostate cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2007. — 16. — P. 165-168.
  16. Bishop E. A., Lightfoot S., Thavathiru E., Benbrook D. M. Insulin exerts direct effects on carcinogenic transformation of human endometrial organotypic cultures // Cancer Invest. — 2014. — 32. — P. 63-70.
  17. Bluemn E. G., Nelson P. S. The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer // Curr. Opin. Oncol. — 2012. — 24. — P. 251-257.
  18. Bonknoff H., Berges R. The role of oestrogens in prostate cancer // Androgens and prostate cancer. — Ismar Healthcare Publ., 2009. — P. 49-59.
  19. Boruban M. C., Altundag K., Kilic G. S., Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures // Eur. J. Cancer Prev. — 2008. — 17. — P. 133-138.
  20. Bosland M. C. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 2000. — 27. — P. 39-66.
  21. Briskin C., Duss S. Stem cells and the stem cell niche in the breast: an integrated hormonal and developmental perspective // Stem Cell Rev. — 2007. — 3. — P. 147-156.
  22. Buchynska L. G., Nesina I. P., Kashuba E. V. Different trends of p53, MDM2 and p14<sup>ARF</sup> expression patterns in endometrial adenocarcinomas versus hyperplasia // Exp. Oncol. — 2007. — 29. — P. 287-294.
  23. Cai C., Chen S., Ng P. et al. Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is upregulated by treatment with CYP17A1 inhibitors // Cancer Res. — 2011. — 71. — P. 6503-6513.
  24. Calaf G. M., Balajee A. S., Montalvo-Villagra M. T. et al. Vimentin and Notch as biomarkers for breast cancer progression // Oncol. Lett. — 2014. — 7. — P. 721-727.
  25. Chekhun S. V., Lukyanova N. Y., Shvets Y. V. et al. Significance of ferritin expression in formation of malignant phenotype of human breast cancer cells // Exp. Oncol. — 2014. — 36. — P. 179-183.
  26. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. — 2007. — 25. — P. 1329-1333.
  27. Chlebowski R. T., Manson J. E., Anderson G. L. et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study // J. Natl. Cancer Inst. — 2013. — 105. — P. 526-535.
  28. Clark J., Merson S., Jhavar S. et al. Diversity of TMPRSS2-ERG fusion transcripts in the human prostate // Oncogene. — 2007. — 26. — P. 2667-2673.
  29. Cornel K. M., Kruitwagen R. F., Delvoux B. et al. Overexpression of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 increases the exposure of endometrial cancer to 17β-estradiol // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — 97. — P. E591-601.
  30. Deeble P. D., Murphy D. J., Parsons S. J., Cox M. E. Interleukin-6- and cyclic AMP-mediated signaling potentiates neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate tumor cells // Mol. Cell. Biol. — 2001. — 21. — P. 8471-8482.
  31. De Marzo A. M., Platz E., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis // Nature Rev. Cancer. — 2007. — 7. — P. 256-269.
  32. Drewa T., Jusinski M., Marzalek A. Prostate cancer which affects an elderly man is a feature of senescence (cellular) — a biology phenomenon // Exper. Oncol. — 2010. — 32. — P. 228-232.
  33. Egan A., Dong Y., Zhang H. et al. Castration-resistant prostate cancer: Adaptive responses in the androgen axis // Cancer Treat. Rev. — 2013. — doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.011.
  34. Fernández-Balsells M. M., Murad M. H., Lane M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — 95. — P. 2560-2575.
  35. Folklerd E., Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis // Breast. — 2013. — 22, Suppl 2. — P. S38-S43.
  36. Gann P. H., Hennekens C. H., Ma J. et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — 88. — P. 1118-1126.

37. Gianfrilli D., Pierotti S., Pofi R. et al. Sex steroid metabolism in benign and malignant intact prostate biopsies: individual profiling of prostate intracrinology // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/464869.
38. Golias Ch., Charalabopoulos A., Stagikas D. et al. Molecular profiling and genomic microarrays in prostate cancer // *Exper. Oncol.* — 2007. — **29**. — P. 82-84.
39. Golias Ch., Iliadis I., Peschos D., Charalabopoulos K. Amplification and co-regulators of androgen receptor gene in prostate cancer // *Exper. Oncol.* — 2009. — **31**. — P. 3-8.
40. Hawsawi Y., El-Gendy R., Twelves C. et al. Insulin-like growth factor — oestradiol crosstalk and mammary gland tumourigenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — **1836**. — P. 345-353.
41. Hermans K. G., van Marion R., van Dekken H. et al. TMPRSS2:ERG fusion by translocation or interstitial deletion is highly relevant in androgen-dependent prostate cancer, but is bypassed in late-stage androgen receptor-negative prostate cancer // *Cancer Res.* — 2006. — **66**. — P. 10658-10663.
42. Hilton H. N., Santucci N., Silvestri A. et al. Progesterone stimulates progenitor cells in normal human breast and breast cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2014. — **143**. — P. 423-433.
43. Hoffman M. A., DeWolf W. C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? // *J. Urol.* — 2000. — **163**. — P. 824-827.
44. Huggins C., Hodges C. V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res.* — 1941. — **1**. — P. 293-297.
45. Isom-Batz G., Bianco F. J., Jr., Kattan M. W. et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer // *J. Urol.* — 2005. — **173**. — P. 1935-1937.
46. Kaaks R., Tikk K., Sookthai D. et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status-Results from the EPIC cohort // *Int. J. Cancer.* — 2014. — **134**. — P. 1947-1957.
47. Kaplan A. L., Hu J. C. Use of testosterone replacement therapy in the United States and its effect on subsequent prostate cancer outcomes // *Urology.* — 2013. — **82**. — P. 321-326.
48. Kim J., Coetzee G. A. Prostate specific antigen gene regulation by androgen receptor // *J. Cell Biochem.* — 2004. — **93**. — P. 233-241.
49. Koivisto P., Kononen J., Palmberg C. et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer // *Cancer Res.* — 1997. — **57**. — P. 314-319.
50. Koos R. D. Minireview: Putting physiology back into estrogens' mechanism of action // *Endocrinology.* — 2011. — **152**. — P. 4481-4488.
51. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy // *Clin. Invest. Med.* — 1993. — **16**. — P. 475-492.
52. Labrie F., Dupont A., Cusan L. Major advantages of "early" administration of endocrine combination therapy in advanced prostate cancer // *Clin. Invest. Med.* — 1993. — **16**. — P. 493-498.
53. Lacey J. V., Mutter G. L., Ronnett B. M. et al. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma // *Cancer Res.* — 2008. — **68**. — P. 6014-6020.
54. Linja M. J., Visakorpi T. Alterations of androgen receptor in prostate cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2004. — **92**. — P. 255-264.
55. Lippman M. E., Dickson R. B. Mitogenic regulation of normal and malignant breast epithelium // *Yale J. Biol. Med.* — 1989. — **62**. — P. 459-480.
56. Liu L., Wang L., Zheng J., Tang G. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2013. — **170**. — P. 198-201.
57. Marks L. S., Mazer N. A., Mostaghel E. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2006. — **296**. — P. 2351-2361.
58. Matthews P. A. Hormone ablation therapy: lightening the load for today's prostate cancer patient // *Urol. Nurs.* — 2007. — **27**, Suppl. — P. S3-S11.
59. Mitsiades N. A road map to comprehensive androgen receptor axis targeting for castration-resistant prostate cancer // *Cancer Res.* — 2013. — **73**. — P. 4599-4605.
60. Morgentaler A. Goodbye androgen hypothesis, hello saturation model // *European Urol.* — 2012. — **62**. — P. 765-767.
61. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations // *J. Urol.* — 2013. — **189**, Suppl. 1. — P. S26-S33.
62. Morgentaler A., Rhoden E. L. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen of 4.0 ng/ml or less // *Urology.* — 2006. — **68**. — P. 1263-1267.
63. Oldridge E. E., Pellacani D., Collins A. T., Maitland N. J. Prostate cancer stem cells: are they androgen-responsive? // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2012. — **360**. — P. 14-24.
64. Palmberg C., Koivisto P., Kakkola L. et al. Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer // *J. Urol.* — 2000. — **164**. — P. 1996-1997.
65. Platz E. A., Leitzmann M. F., Rifai N. et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — **14**. — P. 1262-1269.
66. Prevarskaya N., Skryma R., Shuba Ya. et al. Ca<sup>2+</sup> homeostasis in apoptotic resistance of prostate cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Com.* — 2004. — **322**. — P. 1326-1335.
67. Rennie P. S., Bruchofsky N., Akakura K. et al. Apoptosis in relation to androgen independence in experimental and clinical prostate cancer // *Apoptosis in hormone-dependent cancers.* — Berlin: Springer-Verlag, 1995. — P. 71-82.
68. Reznikov A. G., Chaykovskaya L. V., Polyakova L. I. et al. Cooperative antitumor effect of endothelial-monocyte activating polypeptide II and flutamide on human prostate cancer xenografts // *Exp. Oncol.* — 2011. — **33**, № 4. — P. 231-234.
69. Reznikov A., Chaykovskaya L., Polyakova L., Sachynska O. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on testosterone-stimulated prostate of castrated

- rats // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* — 2012. — 3. — P. 161-173.
70. *Roddam A. W., Allen N. E., Appleby P.* et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — 100. — P. 170-183.
71. *Rosen E. M., Fan S., Isaacs C.* BRCA1 in hormonal carcinogenesis: basic and clinical research // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2005. — 12. — P. 533-548.
72. *Rosen E. M., Fan S., Pestell R. G., Goldberg I. D.* BRCA1 in hormone-responsive cancers // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — 14. — P. 378-385.
73. *Ruijter E., van de Kaa Ch., Miller G.* et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma // *Endocr. Rev.* — 1999. — 20. — P. 22-45.
74. *Salonia A., Abdollah F., Capitanio U.* et al. Serum sex steroids depict a nonlinear U-shaped association with high-risk prostate cancer at radical prostatectomy // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — 18. — P. 3648-3657.
75. *Sawada N., Iwasaki M., Inoue M.* et al. Plasma testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate cancer among Japanese men: A nested case-control study // *Cancer Sci.* — 2010. — 101. — P. 2652-2657.
76. *Schalken J. A.* Molecular aspects of hormone-independent prostate cancer // *Androgens and prostate cancer.* — Ismar Healthcare Publ., 2009. — P. 37-46.
77. *Schnoeller T., Jentzmik F., Rinnab L.* et al. Circulating free testosterone is an independent predictor of advanced disease in patients with clinically localized prostate cancer // *World J. Urol.* — 2013. — 31. — P. 253-259.
78. *Seaton A., Scullin P., Maxwell P. J.* et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation // *Carcinogenesis.* — 2008. — 29. — P. 1148-1156.
79. *Setlur S. R., Mertz K. D., Hoshida Y.* et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — 100. — P. 815-825.
80. *Sharifi N., McPhaul M. J., Auchus R. J.* "Getting from here to there" — mechanisms and limitations to the activation of the androgen receptor in castration-resistant prostate cancer // *J. Investig. Med.* — 2010. — 58. — P. 938-944.
81. *Shou J., Massarweh S., Osborne C.* et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2004. — 96. — P. 926-935.
82. *Soller M. J., Isaksson M., Elfving P.* et al. Confirmation of the high frequency of the TMPRSS2/ERG fusion gene in prostate cancer // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2006. — 45. — P. 717-719.
83. *Song C., Kim Y., Min G. E., Ahn H.* Dihydrotestosterone enhances castration-resistant prostate cancer cell proliferation through STAT5 activation via glucocorticoid receptor pathway // *Prostate.* — 2014. — 74. — P. 1240-1248.
84. *Sowalsky A. G., Ye H., Bubleby G. J., Balk S. P.* Clonal progression of prostate cancers from Gleason grade 3 to grade 4 // *Cancer Res.* — 2013. — 73. — P. 1050-1055.
85. *Subramanian A., Salhab M., Mokbel K.* Oestrogen producing enzymes and mammary carcinogenesis: a review // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2008. — 111. — P. 191-202.
86. *Tinelli A., Vergara D., Martignago R.* et al. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2008. — 87. — P. 1101-1113.
87. *Tomlins S. A., Mehra R., Rhodes D. R.* et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression // *Nature Genetics.* — 2006. — 39. — P. 41-51.
88. *Tosovic A., Bondeson A. G., Bondeson L.* et al. T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study // *BMC Cancer.* — 2014. — 14. — P. 536-545.
89. *Toy W., Shen Y., Won H.* et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // *Nat. Genet.* — 2013. — 45. — P. 1439-1445.
90. *Tworoger S. S., Zhang X., Eliassen A. H.* et al. Inclusion of endogenous hormone levels in risk prediction models of postmenopausal breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — 32. — P. 3111-3117.
91. *Vanden Abeele F., Shuba Y., Roudbaraki M.* et al. Store-operated Ca<sup>2+</sup> channels in prostate cancer epithelial cells: function, regulation, and role in carcinogenesis // *Cell. Calcium.* — 2003. — 33. — P. 357-373.
92. *Van der Griend D. J., d'Antonio J. M., Isaacs J. T.* Hormonal regulation of the prostate // *Androgens and prostate cancer.* — Ismar Healthcare Publ., 2008. — P. 11-33.
93. *Vozianov A., Reznikov A., Klimentko I.* Androgen deprivation strategy in prostate cancer. — Kyiv: Naukova Dumka; Ternopil: Ukrmedknyga, 2001. — 240 p.
94. *Weinstein D., Sarfstein R., Laron Z., Werner H.* Insulin receptor compensates for IGF1R inhibition and directly induces mitogenic activity in prostate cancer // *Endocr. Connect.* — 2014. — 3, № 1. — P. 24-35.
95. *Witte J. S.* Multiple prostate cancer risk variants on 8q24 // *Nature Genetics.* — 2007. — 39. — P. 579-580.
96. *Wu Z. S., Yang K., Wan Y.* et al. Tumor expression of human growth hormone and human prolactin predict a worse survival outcome in patients with mammary or endometrial carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. E1619-1629.
97. *Yin M., Bastacky S., Chandran U.* et al. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors // *J. Urol.* — 2008. — 179. — P. 892-895.
98. *Zhou C., Stepłowski T. A., Dickens H. K.* et al. Estrogen induction of telomerase activity through regulation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) dependent pathway in human endometrial cancer cells // *PLoS One.* — 2013. — 8. — doi: 10.1371/journal.pone.0055730.
99. *Zhu M. L., Kyprianou N.* Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2008. — 84. — P. 841-849.

Получено 4.09.2014

**ГОРМОНИ ТА РАК: МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ, РОСТУ  
І РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЕНДОКРИННОЇ ТЕРАПІЇ  
(огляд літератури та власних досліджень)**

**О. Г. Резніков**

Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка  
НАМН України", 04114 Київ

Проаналізовано питання розвитку, росту та прогресії гормонозалежних видів раку та формування його резистентності до ендокринної терапії. Ендогенні статеві стероїди істотно впливають на ризик виникнення раку передміхурової залози, молочної залози та ендометрія. Сигналізація рецепторів стероїдних гормонів залучена до непластичної трансформації і прогресії шляхом регуляції активності комплементарних генів-мішеней та локально продукованих факторів росту. Численні генні мутації та хромосомні аберації асоційовані з гормонозалежними раками, деякі з них використовують в якості діагностичних маркерів. Роль інсуліну, пролактину, прогестерону, гормону росту та глюкокортикоїдів у канцерогенезі та прогресії пухлин потребує подальшого вивчення. Більш глибоке розуміння молекулярних механізмів виникнення та еволюції гормонозалежних раків вкрай важливо для створення нових методів їх лікування.

**HORMONES AND CANCER: MECHANISMS OF CARCINOGENESIS, GROWTH  
AND RESISTANCE TO ENDOCRINE THERAPY  
(review of literature and own data)**

**A. G. Reznikov**

State Institution "V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Analyzed are the issues of development, growth and progression of hormone-dependent cancers and of formation of its resistivity to endocrine therapy. Endogenous sex steroids produce marked effect on the risk of development of cancer of prostate, breast cancer and endometrium. Steroid receptor signaling is involved in the neoplastic transformation and progression through regulation of complementary target genes and locally produced growth factors. A lot of gene mutations and chromosome aberrations are associated with hormone-dependent cancers, some of them are used as diagnostic markers. The role of insulin, prolactin, progesterone, growth hormone and glucocorticoids in carcinogenesis and tumor progression needs further studies. Better understanding of molecular mechanisms of emergence and evolution of hormone-dependent cancers is quite essential for development of new therapeutic strategies.