

УДК: 616.345-006.6:618.1-006.03

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

**В.А. Солодкий¹, У. Станоевич¹, И.В. Станоевич², И.А. Зеленина¹,
В.Д. Чхиквадзе¹**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава РФ», г. Москва¹

ГБУЗ «Городская больница № 56» Департамента здравоохранения г. Москвы²

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: irina.monogarova@mail.ru¹

Аннотация

Целью исследования явилось уточнение факторов риска колоректального рака на основании ретроспективного анализа гинекологического анамнеза и статуса 183 больных аденокарциномой толстой кишки, прошедших лечение в РНЦРР за период 1996–2011 г. Оценка гинекологического статуса проводилась на основании анализа данных общеклинического, специального гинекологического, трансвагинального ультразвукового исследования гениталий, а также цитологического обследования шейки матки, кольпоскопии, по показаниям проводились гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки. Гинекологический статус больных КРР характеризовался возрастной гипофункцией яичников, высокой частотой доброкачественных невоспалительных (78,1 %) и воспалительных (88,0 %) заболеваний гениталий. В большинстве случаев (63,9 %) полинеоплазия при КРР сочеталась с опухолевым поражением органов репродукции: молочные железы, слизистая оболочка матки и яичники. Учитывая меньший возраст дебюта доброкачественной патологии гениталий, данный контингент больных необходимо подвергать более тщательному диспансерному наблюдению в отношении злокачественного поражения толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, доброкачественные заболевания матки, полинеоплазия.

Оптимизация ранней диагностики предраковых заболеваний и ранних стадий колоректального рака (КРР) позволит снизить заболеваемость и смертность от этого заболевания [8, 10]. Несмотря на хорошую изученность основных модифицируемых факторов риска КРР (особенности «западной» диеты, гиподинамия, ожирение, запоры, хронические воспалительные заболевания толстой кишки), формирование групп риска затруднено ввиду чрезвычайной распространенности способствующих особенностей в популяции [11, 14, 17, 19–21]. В подобных условиях особое значение приобретает уточнение предрасполагающих немодифицируемых факторов риска – наследуемых и приобретенных модификаций генома и эпигеномных изменений, профиль которых позволил бы ранжировать членов популяции по степени риска злокачественного поражения толстой кишки, выбирать оптимальный алгоритм и сроки профилактических диагностических методов исследования [6, 9, 15]. Однако на современном этапе развития науки панель генов-участников онкотрансформации эпителия толстой кишки находится в стадии разработки и изучения и, естественно, далека от внедрения в повседневную врачебную практику первичного звена здравоохранения, которому отводится основная роль в первичной профилактике и раннем выявлении КРР [12, 13, 16, 18]. В связи с этим большое значение приобретает тщательный

сбор генетического анамнеза больных на наличие злокачественных заболеваний, изучение характера предрасполагающей патологии [7, 8]. Ряд исследователей акцентирует внимание на нередкое сочетание КРР со злокачественным поражением органов репродукции: молочных желез, эндометрия, яичников, что закономерно ввиду наличия общего фактора риска – метаболического синдрома или его предвестников, обусловленных преимущественно «западным» стилем жизни [5, 7, 10].

Некоторые данные, полученные нами ранее, указывают на синхронность молекулярно-генетических событий в различных тканях под действием специфического для данного события фактора риска. Указанная особенность позволяет проводить параллели между обнаружением маркеров опухолевой трансформации в различных системах органов, например в органах репродукции и толстой кишке. Веским аргументом в пользу правомочности уточнения подобной связи служит обнаруженная в том же исследовании повышенная частота КРР у женщин с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки: миомой матки, гиперплазией эндометрия и аденомиозом [7].

Целью исследования явилось уточнение факторов риска КРР на основании ретроспективного анализа гинекологического анамнеза и статуса 183 больных раком толстой кишки.

✉ Зеленина Ирина Александровна, irina.monogarova@mail.ru

Материал и методы

В исследовании проведен ретроспективный анализ гинекологического анамнеза и статуса 183 больных раком толстой кишки, прошедших лечение в РНЦРР за период с 1996 по 2011 г. Во всех случаях КРР был верифицирован морфологически как аденокарцинома различной степени дифференцировки, из них высокодифференцированный рак диагностирован у 57 (30,8%), умереннодифференцированный – у 110 (59,5%), низкодифференцированный – у 16 (8,6%) больных. Средний возраст больных составил $62,8 \pm 10,6$ года: $62,3 \pm 9,8$; $62,6 \pm 10,8$ и $67,3 \pm 15,1$ по указанным морфологическим группам соответственно.

Оценка гинекологического статуса проводилась на основании анализа данных общеклинического, специального гинекологического, трансвагинального ультразвукового исследования гениталий, а также данных цитологического обследования шейки матки, кольпоскопии, по показаниям – гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 21.

Результаты исследования

В состоянии естественной или хирургической постменопаузы находилось 169 (92,3%) пациенток, причем у 14 (7,7%) – наблюдалась циклическая дисфункция яичников. В связи с этим, помимо проявлений, характерных для основного заболевания, у больных в 56,3% случаев наблюдались симптомы, обусловленные урогенитальной атрофией, что было подтверждено при специальном гинекологическом осмотре. Обращал на себя внимание тот факт, что среди больных низкодифференцированной аденокарциномой толстой кишки отсутствовали менструирующие женщины.

Изучение генетического анамнеза позволило установить высокую частоту миомы матки и эндометриоза (у 89 (48,6%) пациенток) и злокачественных опухолей генитальной и экстрагенитальной локализации (у 46 (25,1%) больных) у родственников I линии родства.

Отклонений от нормативных параметров среднего возраста менархе и менструального ритма не выявлено. Средний возраст естественной менопаузы составил $51,8 \pm 3,9$ года. Особенностью функции репродуктивной системы явился низкий паритет (среднее количество родов – $1,7 \pm 0,6$) на фоне значительного количества беременностей с abortивным исходом (среднее количество искусственных абортов – $4,7 \pm 2,4$).

В 14 (7,7%) наблюдениях выявлен синхронный или метахронный рак молочных желез. В целом первичная множественность злокачественного поражения отмечена у 35 (19,1%) больных (табл. 1). В одном случае КРР сочетался одновременно со злокачественным поражением молочных желез и эн-

дометрия. Особого внимания заслуживает тот факт, что органы репродукции являются наиболее частой локализацией злокачественного процесса в случае полинеоплазии при КРР – 23 (63,9%) наблюдения.

Таблица 1

Частота и характер полинеоплазий у обследованных больных

Локализация	Число больных
Рак молочных желез	14 (7,7%)
Рак эндометрия	5 (2,7%)
Рак яичников	5 (2,7%)
Рак шейки матки	1 (0,5%)
Рак желудка	1 (0,5%)
Рак почки	3 (1,6%)
Рак толстой кишки (другой отдел)	7 (3,8%)

Частота гинекологической патологии на момент обращения в РНЦРР отражена в табл. 2. Необходимо отметить, что, согласно клинической и эхографической картине, миома матки соответствовала простой лейомиоме с признаками регресса; а аденомиоз – «неактивному» внутреннему эндометриозу. Сочетанная доброкачественная патология матки отмечена в 18 (9,8%) наблюдениях, монопатология матки – в 117 (63,9%). Сочетанный характер доброкачественной патологии матки представлен патологией слизистой оболочки матки: полипом эндометрия либо эндоцервикса в сочетании с патологией миометрия: миомой матки в стадии регресса или внутренним эндометриозом.

Таблица 2

Частота гинекологической патологии у обследованных больных

Гинекологическая патология	Число больных
Миома матки	82 (44,8%)
Аденомиоз	41 (22,4%)
Гиперплазия эндометрия	7 (3,8%)
Полип эндометрия	17 (9,3%)
Полип эндоцервикса	6 (3,3%)
Хронический эндометрит	47 (25,7%)
Хронический сальпингоофорит	22 (12,0%)
Атрофический вульвовагинит	132 (72,1%)
Пролапс гениталий I–IV степени	107 (58,5%)

Анализ анамнеза позволил отнести сроки развития миомы матки и аденомиоза на поздний репродуктивный и пременопаузальный возраст обследованных. При этом 21 (11,5%) больная ранее перенесла гистерэктомию: 13 (7,1%) – надвлагалищную ампутацию матки, 8 (4,4%) – экстирпацию матки по поводу миомы матки и/или аденомиоза. Таким образом, изолированные либо сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома матки, аденомиоз, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, полип эндоцервикса) отмечены у 153 (83,6%) женщин с клинически манифестирующей аденокарциномой толстой кишки.

Низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки в 3 (18,75 %) случаях сочеталась с миомой матки в стадии регрессии, в 1 (6,25 %) – с полипом эндометрия, сочетания с аденомиозом не отмечено. При этом у всех больных с данным гистотипом КРР отмечена выраженная урогенитальная атрофия, что подтверждено результатами гинекологического осмотра и цитологического исследования. Умеренно- и высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки наблюдалась на фоне моно- или сочетанной патологии. Все клинические случаи с гистерэктомией в анамнезе по поводу доброкачественной патологии сочетались с умеренно- и высокодифференцированной аденокарциномой.

Резекцию яичников по поводу доброкачественной патологии в репродуктивном возрасте перенесли 11 (6,0%), аднексэктомию – 20 (10,9 %) больных, из них 12 (6,6 %) – двустороннюю аднексэктомию по поводу рецепторпозитивного рака молочных желез, 8 (4,4 %) – одностороннюю аднексэктомию по поводу доброкачественных опухолей/кист яичников в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте. Анамнестически проследить гистологические варианты опухолей яичников не удалось. На момент лечения в РНЦР патология яичников в форме первичного рака яичников, метастатического поражения или кистозной дегенерации выявлена у 5 (2,7 %), 5 (2,7 %) и 6 (3,3 %) больных соответственно.

Расширенной пангистерэктомии по поводу первичного злокачественного поражения гениталий (рак эндометрия, яичников, шейки матки) или прорастания опухоли толстой кишки в матку или придатки матки подверглись 11 (6,0 %) и 7 (3,8 %) пациенток соответственно.

Обсуждение

Согласно данным литературы, толстая кишка и органы репродукции обладают рядом общих факторов риска онкотрансформации, к которым относятся маркеры метаболического синдрома, хронические воспалительные заболевания соответствующей локализации, а также продукция и метаболизм половых стероидов [1, 2, 4, 7, 20, 22]. Собственные результаты: высокая частота миомы матки, аденомиоза и полипов слизистой оболочки матки (73,8 %), а также рака органов репродукции у больных КРР (12,6 %) – являются доказательством общности патогенеза гиперпластических и неопластических процессов гениталий и толстой кишки.

Одним из возможных общих факторов патогенеза могут являться универсальные пролиферотропные факторы – эстрогены, а также экспрессия в тканях их β -рецепторов, «пермиссивная» роль первых при доброкачественных заболеваниях

матки доказана [3, 7, 9]. Ряд проспективных исследований показал связь между увеличением концентрации эстрадиола сыворотки крови и повышением риска развития КРР [9]. На роль гормонального статуса в патогенезе КРР указывают и полученные нами результаты: выявленное частое сочетание рака толстой кишки с гормонально зависимыми эпителиальными опухолями органов репродуктивной системы (рак молочных желез, эндометрия, яичников) – 12,6 % обследованных.

Согласно некоторым данным, ряд аллельных вариантов гена ESR2, кодирующего β -тип эстрогенового рецептора, предрасполагает к развитию рака молочных желез, эндометрия, простаты и КРР [9]. Не исключено, что мутации данного гена могут обуславливать повышенную частоту злокачественных и/или доброкачественных процессов в толстой кишке и гениталиях. Еще одной особенностью явилась высокая частота урогенитальной атрофии и пролапса гениталий у обследованных больных, что, по-видимому, обусловлено высоким средним возрастом возникновения КРР – 62 года. При этом средний возраст у женщин с низкодифференцированной аденокарциномой толстой кишки оказался на 6 лет больше, а все больные с данным гистотипом КРР находились в постменопаузе. Эти данные могут свидетельствовать об участии как эстрогенной депривации, так и явлений возрастной атрофии в патогенезе низкодифференцированных новообразований толстой кишки.

На первый взгляд, выявление особенностей гинекологического статуса больных КРР могло бы показаться практически малозначимым, особенно в свете клинической замкнутости, в которой находятся специалисты первичного звена здравоохранения. Однако всестороннее изучение клинко-анамнестических особенностей больных КРР, предшествующих злокачественной трансформации эпителия толстой кишки, позволило бы клинически воплотить понимание опухолевого процесса любой локализации как системного явления.

Заключение

Гинекологический статус больных КРР характеризуется возрастной гипофункцией яичников, высокой частотой доброкачественных невоспалительных и воспалительных заболеваний гениталий. Основной вклад в первично-множественное поражение при КРР вносят органы репродукции: молочные железы, слизистая оболочка матки и яичники. Таким образом, в силу меньшего возраста дебюта доброкачественной патологии гениталий данный контингент больных нуждается в более тщательном диспансерном наблюдении в отношении злокачественных заболеваний как органов репродукции, так и толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии // Терапевтический архив. 2005. № 10. С. 5–9.
2. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М., 2008. 176 с.
4. Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. В 2 т. М., 1990. Т. 2. 416 с.
5. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина, В.В. Кузнецова. М., 2007. 376 с.
6. Система генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева, Д.В. Залетаева. М., 2009. 384 с.
7. Станоевич И.В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 49 с.
8. Станоевич У., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты // Врач. 2012. № 8. С. 23–28.
9. Станоевич У., Станоевич И.В., Оксанчук Е., Кудрина Е.А. Роль эстрогенов и их рецепторов в патогенезе колоректального рака // Врач. 2013. № 6. С. 43–46.
10. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С. Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 24–28.
11. Bassols J., Ortega F., Moreno-Navarrete J. M., Peral B., Ricart W., Fernández-Real J.-M. Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes // J. Cell. Biochem. 2009. Vol. 107 (6). P. 1107–1117. doi: 10.1002/jcb.22208.
12. Bikkavilli R., Malbon C. Mitogen-activated protein kinases and Wnt/beta-catenin signaling: Molecular conversations among signaling pathways // Comm. Integr. Biol. 2009. Vol. 2 (1). P. 46–49. doi:10.4161/cib.2.1.7503.
13. Donohoe C., Doyle S., Reynolds J. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk // Diabetol. Metab. Syndr. 2011. Vol. 3. P. 12. doi: 10.1186/1758-5996-3-12.
14. Donovan E., Kummar S. Role of insulin-like growth factor-1R system in colorectal carcinogenesis // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol. 66 (2). P. 91–98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.003.
15. Fearon E. Molecular genetics of colorectal cancer // Ann. Rev. Pathol. 2011. Vol. 6. P. 479–507. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235.
16. Feldser D., Agani F., Iyer N., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2 // Cancer Res. 1999. Vol. 59 (16). P. 3915–3918.
17. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86 (3). P. 836–842.
18. Guardavaccaro D., Clevers H. Wnt/beta-Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields // Sci. Signal. 2012. Vol. 5 (219). P. 15. doi: 10.1126/scisignal.2002921.
19. Hagymási K., Tulassay Z. Role of obesity in colorectal carcinogenesis // Orv. Hetil. 2007. Vol. 148 (51). P. 2411–2416.
20. Xu H., Barnes G., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112 (12). P. 1821–1830. doi: 10.1172/JCI200319451.
21. World Health Organization. Obesity and overweight. Newsletter. 2011. 311 p.
22. World Health Organization Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs / Eds. F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon, IARC Press, 2003. P. 217–232.

Поступила 2.10.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, директор ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики МЗ РФ», член-корреспондент РАМН, заслуженный врач РФ. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел. раб. +7 (495) 333-91-20

Станоевич Углеша Спасоевич, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики МЗ РФ», кандидат медицинских наук. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Станоевич Ирина Васильевна, заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи ГБУЗ «ГБ №56 ДЗМ», кандидат медицинских наук, доцент. 115114 Москва, Павелецкая наб., домовл.6. Тел.: 8 499 235 95 66

Зеленина Ирина Александровна, ординатор ФГБОУ ВПО «Российского университета дружбы народов» Минобороны России, кафедра онкологии и рентгенодиагностики на базе ФГБУ «Российского научного центра рентгенодиагностики МЗ РФ». 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Чхиквадзе Владимир Давидович, заведующий отделением научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики МЗ РФ», доктор медицинских наук, профессор. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

GYNECOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V.A. Solodky¹, U. Stanoevich¹, I.V. Stanoevich², I.A. Zelenina¹, V.D. Chikvadze¹

Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow¹
Municipal Hospital № 56, Moscow²
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia,
e-mail: irina.monogarova@mail.ru¹

Abstract

The purpose of the study was to identify risk factors for colorectal cancer on the basis of retrospective analysis of gynecological history and status of 183 patients with colon adenocarcinoma treated at the Russian X-Ray Radiology Research Center between 1996 and 2011. Evaluation of gynecological status was based on findings

of gynecological, transvaginal and ultrasound examinations of the genitals, as well as on cytological cervical screening and colposcopy. Hysteroscopy and separate diagnostic curettage were performed if necessary. Gynecological status of patients with colorectal cancer was characterized by ovarian hypofunction and high incidence of benign non-inflammatory (78.1 %) and inflammatory (88.0 %) disorders of genital tract. In most cases (63.9 %) polyneoplasia in patients with colorectal cancer combined with breast, endometrial and ovarian cancers. Considering younger age of the onset of benign disease of the genital tract, this group of patients should be followed up carefully for the development of colon cancer.

Key words: colorectal cancer, benign diseases of the uterus, polyneoplasia.

REFERENCES

1. *Ametov A.S.* Prospects for diabetology // *Terapevticheskij arhiv*. 2005. № 10. P. 5–9. [in Russian]
2. *The inflammation. A guide for physicians* / Ed. by V.V. Serov, V.S. Paukov. M.: Medicine, 1995. 640 p. [in Russian]
3. *Ishchenko A.I., Kudrin E.A.* Endometriosis: current aspects. M., 2008. 176 p. [in Russian]
4. *General pathology of man: a Guide for clinicians* / Ed. by A.I. Strukov, V.V. Serov, D.S. Sarkisov. Vol. 2. M., 1990. 416 p. [in Russian]
5. *Tumors of the female reproductive system* / Ed. by M.I. Davydov, V.P. Ietyagin, V.V. Kuznetsov. M., 2007. 376 p. [in Russian]
6. *System of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer* / Ed. by M.A. Paltsev, D.V. Zaletaev. M., 2009. 384 p. [in Russian]
7. *Stanojevic I.V.* Benign hyperplastic disease of the uterus: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Author. Diss. ... MD. M., 2013. 49 p. [in Russian]
8. *Stanojevic W., Dehisce E.I., Chkhikvadze V.D.* Colorectal cancer in obesity: pathogenetic aspects // *Vrach*. 2012. № 8. P. 23–28. [in Russian]
9. *Stanojevic W., Stanojevic I.V., Oxenuk E., Kudrin E.A.* The role of estrogens and their receptors in the pathogenesis of colorectal cancer // *Vrach*. 2013. № 6. P. 43–46. [in Russian]
10. *Junusova N.V., Kondakova I.V., Afanas'ev S.G., Shatohina O.V., Kovaleva N.P., Frolova A.E., Kolegova E.S.* Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metabolic syndrome // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 24–28. [in Russian]
11. *Bassols J., Ortega F., Moreno-Navarrete J.M., Peral B., Ricart W., Fernández-Real J.-M.* Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes // *J. Cell. Biochem*. 2009. Vol. 107 (6). P. 1107–1117. doi: 10.1002/jcb.22208.
12. *Bikkavilli R., Malbon C.* Mitogen-activated protein kinases and Wnt/beta-catenin signaling: Molecular conversations among signaling pathways // *Comm. Integr. Biol*. 2009. Vol. 2 (1). P. 46–49. doi:10.4161/cib.2.1.7503.
13. *Donohoe C., Doyle S., Reynolds J.* Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2011. Vol. 3. P. 12. doi: 10.1186/1758-5996-3-12.
14. *Donovan E., Kummar S.* Role of insulin-like growth factor-1R system in colorectal carcinogenesis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2008. Vol. 66 (2). P. 91–98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.003.
15. *Fearon E.* Molecular genetics of colorectal cancer // *Ann. Rev. Pathol*. 2011. Vol. 6. P. 479–507. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235.
16. *Feldser D., Agani F., Iyer N., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L.* Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2 // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59 (16). P. 3915–3918.
17. *Giovannucci E.* Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review // *Am. J. Clin. Nutr*. 2007. Vol. 86 (3). P. 836–842.
18. *Guardavaccaro D., Clevers H.* Wnt/β-Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields // *Sci. Signal*. 2012. Vol. 5 (219). P. 15. doi: 10.1126/scisignal.2002921.
19. *Hagymási K., Tulassay Z.* Role of obesity in colorectal carcinogenesis // *Orv. Hetil*. 2007. Vol. 148 (51). P. 2411–2416.
20. *Xu H., Barnes G., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest*. 2003. Vol. 112 (12). P. 1821–1830. doi: 10.1172/JCI200319451.
21. *World Health Organization.* Obesity and overweight. Newsletter. 2011. 311 p.
22. *World Health Organization Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs* / Eds. F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon, IARC Press, 2003. P. 217–232.

ABOUT THE AUTORS

Solodkij Vladimir Alekseevich, MD, DSc, Associate Member of RAS, Professor, Director of the Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Stanojevic Uglesha Spasoevich, M.D., PhD, Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Stanojevic Irina Vasilevna, M.D., PhD, Deputy Head Physician, Municipal Hospital № 56, Moscow. Tel.: 8 499 235 95 66

Zelenina Irina Alexandrovna, resident, Oncology and X-ray radiology Department, People's Friendship University of Russia. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Chkhikvadze Vladimir Davidovich, MD, DSc, Professor, Head of Scientific Department of Surgery and Surgical technologies, Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20