

УДК 618.19-006.04:612.621.31:616-053

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ПРОЛАКТИНА В ТКАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф.,
Верескунова М.И., Кучкина Л.П.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru

Проводилось исследование уровня половых гормонов и пролактина в опухолевой ткани рака молочной железы у женщин различного возраста и менструального статуса. Была выявлена общая направленность изменений в сторону гиперпролактинемии, абсолютной или относительной гиперэстрогении, гипоандрогении и прогестеронового дефицита на фоне высокого, нормального или низкого (в зависимости от возраста) уровня секс-стероид связывающего гормона. При этом повышение содержания пролактина и эстрогена на фоне снижения содержания прогестерона и тестостерона является, по-видимому, патогномичным, не зависящим от возраста фактором развития рака молочной железы. У больных репродуктивного возраста в отличие от других групп отмечалось снижение абсолютного содержания локального эстрадиола и значительное повышение уровня секс-стероид связывающего гормона, за счет чего уменьшалось количество активного эстрадиола.

Ключевые слова: половые гормоны, пролактин, рак молочной железы

THE SEX HORMONE'S AND PROLACTIN'S LEVEL IN THE TISSUE OF BREAST CANCER AMONG THE PATIENTS OF DIFFERENT AGE

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F.,
Vereskunova M.I., Kuchkina L.P.

FSBD «RNOI» Ministry of Health of RF, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru

The researching of the steroid and prolactin levels in the breast cancer tissue from the women of different ages and menstrual states was performed. The similar changes in direction of hyperprolactinemia, absolute or relative hyperestrogenism, hypoandrogenism and the lack of progesterone, combined with high, normal or low (in depend on the age) level of the sex hormone-binding globulin, were founded. However, the increase level of prolactin and estrone combined with decrease level of progesterone and testosterone are the pathognomic, independent from the age factors of breast cancer developing. The absolute content of local oestradiol decreasing and the sex hormone-binding globulin level great increasing were in the group of patients of reproductive age, unlike other groups.

Keywords: sex hormones, prolactin, breast cancer

За исключением семейного анамнеза рака молочной железы (РМЖ) почти все установленные факторы риска рака имеют гормональный компонент. В структуре заболевания гормонально-зависимый тип доминирует над гормонально-независимым и наследственно обусловленным. В то же время с увеличением возраста, особенно после 65 лет, несмотря на «выключение» функции яичников и соответственно дефицит женских половых гормонов, риск РМЖ прогрессивно возрастает без применения экзогенных гормонов [7]. Каковы же возможные механизмы влияния возрастного фактора и менструального статуса женщин на риск возникновения РМЖ? В менопаузальном периоде наибольшие изменения претерпевает гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система: повышается порог чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, увеличивается ФСГ и ЛГ. В перименопаузе постепенно возникает недостаточность желтого тела, нарастает число ановуляторных циклов, истощается фолликулярный резерв. В постменопаузе снижается синтез прогестерона, экскреция эстрогенов и ме-

няется их соотношение: основным становится наименее активный эстрон, который образуется в жировой и мышечной тканях. Указанные нейроэндокринные изменения приводят к инволюционным процессам в органах репродукции [8].

В настоящее время известно, что ткани молочной железы обладают набором ферментов, необходимых для синтеза и метаболизма стероидов различных классов и, в частности, эстрогенов [14]. Существуют данные о том, что в период менопаузы в тканях молочной железы обнаружено более высокое содержание эстрогенов по сравнению с плазмой крови [13]. Следовательно, ткань молочной железы, особенно опухолевая, способна накапливать различные гормоны, их метаболиты, факторы роста вне зависимости от содержания этих веществ в плазме [10]. Данный факт соотносится с предположением о том, что развитие рака происходит в результате нарушений системных механизмов регуляции и лишь в малом проценте случаев вследствие генетических поломок [5]. Косвенно это предположение подтверждается возрастанием риска РМЖ при мета-

болическом синдроме, в том числе ожирении и сахарном диабете [4; 15].

Несмотря на все более возрастающий интерес к локальному механизму действия гормонов при раке молочной железы, большая часть исследований посвящена изучению активности ферментов, в частности, ароматазы в опухоли [3]. Однако несомненные биологические эффекты пролактина как фактора неангиогенеза, эстрадиола, эстрогена, тестостерона, а также прогестерона как веществ, влияющих на пролиферацию и дифференцировку тканей, а также секс-стероид связывающего гормона (ССГ) как вещества ответственного за свободную и связанную форму гормонов, объясняют актуальность исследования данных веществ в злокачественной опухоли молочной железы и окружающем ее поле.

Цель: изучить содержание разных классов стероидных гормонов в опухолевой ткани при раке молочной железы у женщин различного возраста и менструального статуса.

Материалы и методы исследования

Исследования уровня половых гормонов и пролактина проводили в образцах тканей опухоли, полученных при оперативном лечении рака молочной железы. У 51 пациентки морфологическая структура опухоли была представлена инфильтрирующим протоковым раком ($T_2N_{0-1}M_0$), из них 16 женщин репродуктивного возраста, их средний возраст составил $40,5 \pm 1,3$ лет; 8 женщин в перименопаузе – менструальный цикл отсутствовал менее 1 года, сред-

ний возраст – $51 \pm 1,2$ лет и 27 женщин в менопаузе, менструальный цикл отсутствовал более 5 лет, средний возраст $68,6 \pm 1,9$ лет. Уровень эстрадиола (E_2), эстрогена (E_3), прогестерона (P_4), тестостерона (T), пролактина (Прл) и секс-стероид связывающего гормона (ССГ) определяли в опухолевой и перифокальной ткани ИФА-методом с помощью наборов группы «Биохиммак». В качестве группы сравнения исследована интактная ткань молочной железы, полученная в результате хирургической редукции. В каждом случае было получено добровольное информированное согласие на использование биологического материала для научно-исследовательских целей. Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали (таблица), что концентрация пролактина в неоплазме была повышена: у женщин репродуктивного возраста – в 3,3 раза, у перименопаузальных пациенток – в 3,2 раза, а у менопаузальных больных – в 1,8 раза по сравнению с интактной тканью. При этом насыщенность опухолевой ткани у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста превышала показатели менопаузальных пациенток в среднем в 1,9 раз. Данные, полученные в работе, согласуются с результатами других авторов, выявившими повышение уровня пролактина в организме онкологических больных и, в частности, в ткани РМЖ [11].

Уровень половых гормонов и пролактина в опухолевой ткани у больных разных возрастных групп

Гормоны	Интактная ткань молочной железы	Репродуктивный возраст. Опухолевая ткань	Перименопауза. Опухолевая ткань	Менопауза. Опухолевая ткань
Пролактин (нг/г ткани)	$395,5 \pm 21,7$	$1300,9 \pm 76,3^1$	$1247,0 \pm 82^1$	$697,8 \pm 64,8^{1,2}$
Эстрадиол (пг/г ткани)	$5,8 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3^1$	$14,04 \pm 0,8^{1,2}$	$9,9 \pm 0,45^{1,2}$
Эстрон (пг/г ткани)	$267,3 \pm 21,3$	$1276,9 \pm 114^1$	$442,8 \pm 21^{1,2}$	67 % $434,3 \pm 38,1^{1,2}$ 33 % $1211,5 \pm 79^1$
Тестостерон (нг/г ткани)	$170,1 \pm 8,6$	$123,1 \pm 10,4^1$	$64,4 \pm 3,9^{1,2}$	$130,0 \pm 9,97^1$
Прогестерон (нг/г ткани)	$49,1 \pm 3,8$	$20,6 \pm 0,83^1$	$20,5 \pm 1,04^1$	$18,7 \pm 0,95^1$
ССГ (нг/г ткани)	$56,1 \pm 4,5$	$98,7 \pm 2,3^1$	$54,1 \pm 3,7^2$	$35,4 \pm 2,3^{1,2}$
E_2/P_4	$0,12 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01^1$	$0,68 \pm 0,02^{1,2}$	$0,53 \pm 0,02^{1,2}$
$E_2/ССГ$	$0,1 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,001^1$	$0,25 \pm 0,01^{1,2}$	$0,28 \pm 0,02^{1,2}$

Примечание: 1 – достоверное отличие от содержания в интактной ткани; 2 – отличие от группы репродуктивных женщин ($p < 0,05-0,001$).

Что касается уровня эстрадиола, то у молодых женщин опухолевый узел отличался сниженным в 1,5 раза содержанием данного гормона по сравнению с интактной тканью молочной железы. При этом у пациенток старшего возраста концентрация E_2 в неоплазме превышала показатели нормы: в 2,4 раза у перименопаузальных и в 1,7 раза у менопаузальных больных. В итоге опухолевая ткань в группе женщин репродуктивного возраста отличалась сниженным содержанием эстрадиола в 3,5 раза по сравнению с перименопаузальными пациентками и в 2,5 раза – с менопаузальными. Максимальная концентрация E_2 была обнаружена в группе женщин перименопаузального возраста.

Анализ насыщенности опухолевой ткани другим эстрогеном – эстроном – показал, что максимальный уровень этого гормона зафиксирован у молодых больных РМЖ – в 4,8 раза выше, чем в норме, тогда как у перименопаузальных и у 67% менопаузальных пациенток концентрация эстрогена превышала показатели в интактной ткани в 1,6–1,7 раз. У оставшихся 33% менопаузальных больных концентрация эстрогена была в 4,5 раза выше, чем в интактной ткани и не отличалась от показателей молодых больных РМЖ. Таким образом, максимальное содержание E_3 в опухоли на фоне сниженного эстрадиола у женщин репродуктивного возраста в 2,9 раза выше, чем у всех пациенток в перименопаузе и у 67% пациенток в менопаузе. В целом можно говорить о повышении эстрогенового фона в опухолевой ткани у больных РМЖ, только у молодых женщин за счет высокого уровня эстрогена, а у женщин старшего возраста – за счет как эстрадиола, так и эстрогена.

Андрогенный статус исследовали, основываясь на показателях насыщенности ткани тестостероном. Уровень тестостерона у всех обследованных больных в неоплазме был снижен по сравнению с интактной тканью, причем у молодых пациенток с сохраненной менструальной функцией и менопаузальных больных – в 1,4 раза, а у перименопаузальных – в 2,6 раза.

Вне зависимости от возраста и менструального статуса пациенток для опухолевой ткани молочной железы был характерен прогестероновый дефицит, который выражался в сниженной по сравнению с интактной тканью молочной железы, насыщенностью прогестероном в 2,4–2,6 раз. Сходные результаты были получены при нескольких видах онкологических заболеваний, в том числе и репродуктивной системы – раке эндометрия и молочной железы [1; 6]. Известно, что подобно эстрогенам прогестерон

может опосредованно влиять на клеточную пролиферацию эпителия молочных желез через факторы роста. Нередко одной из ведущих причин патологии молочных желез является прогестерондефицитное состояние на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении, которые приводят к изменению соотношения соединительнотканного и железистого компонентов, а затем к усиленной пролиферации. В частности, роль прогестерон-дефицитного состояния в генезе молочных желез хорошо прослеживается при синдроме поликистозных яичников. У подавляющего числа больных в структуре молочных желез преобладают инволютивные изменения, которые проявляются в виде тотальной жировой трансформации или фиброзно-жировой перестройки [9].

Коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону в опухолевой ткани молочной железы был повышен вне зависимости от возраста в 1,6–5,7 раза. Однако у пациенток в перименопаузе E_2/P_4 был выше в 3,6 раз, а у менопаузальных – в 2,8 раз в сравнении женщинами репродуктивного возраста.

В исследованной опухолевой ткани больных раком молочной железы повышенный уровень эстрадиола (за исключением пациенток молодого возраста), эстрогена и сниженная насыщенность тестостероном и прогестероном сопровождалась изменением уровня ССГ. Так, максимальная концентрация секс-стероид связывающего гормона была в опухолевой ткани молодых пациенток – в 1,8 раз выше нормы, что соответственно, в 1,8 и 2,8 раза выше, чем в опухолевой ткани перименопаузальных и менопаузальных пациенток. У перименопаузальных больных насыщенность опухолевой ткани секс-стероид связывающим гормоном не отличалась от интактной. Самый низкий уровень ССГ в опухолевой ткани был у менопаузальных больных – в 1,6 раза ниже нормы. Полученные данные согласуются с исследованиями Н.В. Безрукавниковой [2], которая иммунохимическими методами выявила обратно пропорциональную связь между уровнем ССГ и возрастом больных РМЖ. Есть вероятность того, что повышенный уровень ССГ играет защитную роль для стероидных гормонов, в частности для эстрогенов от ферментативных и химических воздействий. По мере снижения уровня свободного гормона он высвобождается из связанной с белками формы, поддерживая, таким образом, постоянную концентрацию свободной фракции [12].

Расчет коэффициента соотношения эстрадиола к секс-стероид связывающему гормону позволил определить долю свободного, активного эстрадиола. Данный коэффициент превышал показатели в интактной ткани молочной железы в 2,5–2,8 раза только у пациенток старшего возраста. У молодых больных, напротив, соотношение $E_2/ССГ$ был ниже нормы в 2,5 раза и в 6,3–7 раз ниже, чем у больных с прекращенной менструальной функцией. Полученные данные свидетельствуют о значительно меньшей заинтересованности опухолевой ткани молодых больных РМЖ в наличии свободного эстрадиола. Результаты исследования согласуются с литературными данными о превалировании рецептор-негативных опухолей молочной железы у женщин репродуктивного возраста по сравнению с рецептор-позитивными у больных РМЖ старшего возраста.

Выводы

Таким образом, анализируя гормональную насыщенность опухолевой ткани у больных раком молочной железы различного возраста, можно выделить общую направленность изменений в сторону гиперпролактинемии, абсолютной или относительной гиперэстрогении, гипоандрогении и прогестеронового дефицита на фоне высокого, нормального или низкого (в зависимости от возраста) уровня секс-стероид связывающего гормона. При этом повышенные содержания пролактина и эстрогена на фоне снижения содержания прогестерона и тестостерона является, по-видимому, патогномичным, не зависящим от возраста, фактором развития рака молочной железы. В то время как отличительной чертой злокачественной ткани молочной железы у больных репродуктивного возраста является эстрадиол-независимость, что иллюстрируется снижением абсолютного содержания локального эстрадиола и значительным повышением уровня ССГ, за счет чего уменьшается количество активного эстрадиола. Рак молочной железы у женщин репродуктивного возраста по сравнению с менопаузальными женщинами развивается в условиях другого гормонального фона, отличающегося не только высокими концентрациями стероидных гормонов и цикличностью изменения их соотношения, но и большим процентом клеток молочной железы, не прошедшими все этапы своего онтогенеза. Есть вероятность того, что у молодых женщин злокачественная опухоль развивается на иной клеточной базе по сравнению с больными старших возрастных групп, в большем проценте случаев из

клеток базального типа, имеющих предрасположенность к прогенотоксическому варианту гормонального канцерогенеза и чаще эстроген-рецептор негативных, что может служить одной из причин более стремительного развития заболевания и требует других подходов к терапии. Тем не менее полученная в итоге различных первичных процессов неоплазма имеет сходные изменения локального гормонального статуса, а именно гиперпролактинемия, относительную или абсолютную гиперэстрогению, прогестероновый дефицит, свойственные для любого злокачественного процесса.

Список литературы

1. Адамян М.Л. Роль некоторых метаболических и морфологических изменений эндометрия в патогенезе рака тела матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 27 с.
2. Безрукавникова Н.В. Патогенетическое и клиническое значение стероидсвязывающих белков при раке молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2007. – 25 с.
3. Берштейн Л.М., Семиглазов В.Ф. Подтипы рака молочной железы и их гормонально-метаболическое «обеспечение»: прикладной аспект // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 4. – С. 559–566.
4. Берштейн Л.М., Туркевич Е.А., Бояркина М.П. Метформин не подавляет экспрессию ароматазы в ткани рака молочной железы у больных страдающих сахарным диабетом 2 типа // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 194–198.
5. Бредберг А. Рак: полигенное заболевание или множество мутаций? Количественная точка зрения // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 4–10.
6. Верескунова М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери- и постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 25 с.
7. Коновалова В.Н., Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия и риск РМЖ у женщин в постменопаузе: анализ некоторых эпидемиологических исследований // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 53–56.
8. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климатерию. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
9. Филиппов О.С., Селезнев С.С., Глебов Т.К. Доброкачественные заболевания молочных желез. – М.: Изд. МедПресс, 2007. – 112 с.
10. Хотченкова Н.Е., Денисов Л.Е., Кушлинский Н.Е. Эндогенные стероиды в тканях молочной железы у больных в постменопаузе при раке молочной железы // Вестн. онкол. науч. центра АМН СССР. – 1995. – № 4. – С. 34–40.
11. Gerbe-Medhin M., Kindblom L.G., Wenbo H. et al. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer // Amer. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1217–1222.
12. Kahn S.M., Hryb D.J., Nakhla A.M. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells // J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 113–120.
13. Reed M.J., Purohit A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women // Steroids. – 2002. – Vol. 67, № 12. – P. 979–983.
14. Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D. et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of

susceptibility to cancer // *Carcinogenesis*. – 2003. – Vol. 24. – P. 697–702.

15. Wild S.H. Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1589–1592.

References

1. Adamyan M.L. The role of some metabolic and morphologic changes of endometrium in the pathogenic of hysterocarcinoma. Rostov-na-Donu, 2011, 27 p.

2. Bezrukavnikova N.V. Pathogenetic and clinical meaning of sex hormone-binding globulin in breast cancer. Astrakhan, 2007. 25 p.

3. Bershteyn L.M., Semiglazov V.F. Breast cancer subtypes and their hormone-metabolic «providing»: practical aspect. *Voprosi onkologii* 2011. T.57. no. 4. pp. 559–566.

4. Bershteyn L.M., Turkevich E.A., Boyarkina M.P. Metformin don't depress the aromatase expression in the tissue of breast cancer combined with diabetes mellitus type II. *Voprosi onkologii* 2012. T.58. no. 2. pp. 194–198.

5. Bredberg. A. Cancer: polygenetic disease or multiply mutations? The quantitative point of view. *Kreativnaya khirurgiya I onkologiya*. 2011. no. 4. pp. 4–10.

6. Vereskunova M.I. Endokrino-metabolic ways of the hyperplastic processes in reproductive system in peri- and postmenopause. Rostov-na-Donu. 2011 25 p.

7. Konovalova V.N., Smetnik V.P. Hormone replacement therapy and breast cancer risk among the women in postmenopause: the analysis of some epidemiologic investigations. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* 2011. no. 2. pp. 53–56.

8. Smetnik V.P., Kulakov V.I. Climacteric guideline. *M. Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo*, 2001, 685 p.

9. Filippov O.S., Seleznev S.S., Glebov T.K. Benign breast diseases. *Izd. MedPress*, 2007, 112 p.

10. Khotchenkova N.E., Denisov L.E., Kushlinskiy N.E. Endogenic steroids in the breast tissues in postmenopause patients with breast cancer. *Vestn. Onkol. Nauch. Tsentra AMN SSSR*. 1995. pp. 34–40.

11. Gerbe-Medhin M., Kindblom L.G., Wenbo H. et. al. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer // *Amer. J.Pathol.* 2001. Vol.158. pp. 1217–1222.

12. Kahn S.M., Hryb D.J., Nakhla A.M. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells // *J. Endocrinol.* 2002. Vol. 175, no. 1. pp. 113–120.

13. Reed M.J., Purohit A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women // *Steroids*. 2002. Vol. 67, no. 12. pp. 979–983.

14. Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D. et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer // *Carcinogenesis* 2003. Vol. 24. pp. 697–702.

15. Wild S.H. Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations // *Diabetologia* 2011. Vol. 54. pp. 1589–1592.

Рецензенты:

Максимов Г.К., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 15.07.2013.