

УДК 616.345–006.6–021.3–0.31.14–036. 87

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ: СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОДИНОЧНЫМ, РЕЦИДИВНЫМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ ПРОЦЕССОМ

Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А.,
Донцов В.А., Аверкин М.А., Погорелова Ю.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

У 64 больных колоректальным раком мужчин (КРР) преимущественно со II–III ст одиночного (ОКРР, $n = 16$), рецидивного (РКРР, $n = 18$) и первично-множественного процесса (ПМКРР) с метакронным (МКРР, $n = 16$) и синхронным (СКРР, $n = 14$) вариантами опухолевого роста исследовано состояние системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов. До начала лечения в крови больных радиоиммунным методом определяли содержание эстрадиола (Э) прогестерона (Прг), тестостерона (Т), пролактина (Прл), ФСГ и ЛГ. Развитие толстокишечных неоплазий сопровождалось изменением уровней циркулирующих гормонов как с одностипными, так и с отличающимися при разных формах процесса нарушениями их статуса. У больных КРР было снижено содержание Прг (в 1,4–2,2 раза) и значительно активирована секреторная функция гипофиза в отношении ЛГ (при всех процессах) и ФСГ (кроме ОКРР), наиболее выраженная при обоих вариантах ПМКРР, при этом продукция Прл не изменялась у больных с РКРР и у 8/16 больных ОКРР, но снижалась при ПМКРР. У больных с СКРР, с РКРР и у 8/16 пациентов с МКРР обнаружена абсолютная гиперэстрогения с повышением уровня Э в крови в 3,5–3,9 раза, у пациентов с ОКРР относительная гиперэстрогения была обусловлена низким содержанием Прг при нормальном уровне Э. У мужчин с ПМКРР, в отличие от пациентов с ОКРР и РКРР, был резко повышен индекс Э/Т в результате противоположно направленных изменений их содержания. Полученные данные свидетельствовали о том, что развитие обоих вариантов ПМКРР было сопряжено с наиболее значительными нарушениями системного гормонального гомеостаза. Учитывая способность половых гормонов, особенно эстрогенов, влиять на опухолевый рост, обнаруженные паранеопластические сдвиги их статуса и его особенности у пациентов с разными формами заболевания могли создавать неоднозначные гормональные условия для развития сравниваемых процессов.

Ключевые слова: колоректальный рак, одиночный, рецидивный, первично-множественный, половые и гонадотропные гормоны, содержание в крови мужчин

COLORECTAL CANCER AND SEX HORMONES: THEIR CONTENT IN BLOOD OF PATIENTS HAVING SINGLE, RECURRENT AND MULTIFOCAL PROCESSES

Kit O.I., Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A.,
Dontsov V.A., Averkin M.A., Pogorelova Y.A.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The condition of systemic homeostasis of sex and gonadotropic hormones has been studied in 64 male patients having (CRC) – mostly II–III st of the single colorectal cancer (SCRC, $n = 16$), recurrent (RCRC, $n = 18$) and multifocal processes (MFCRC) with metachronous (MCRC, $n = 16$) and synchronous (SYCRC, $n = 14$) variants of tumor growth. Before treatment, radioimmune assay method was used for determining the content of estradiol (E), progesterone (PrG), testosterone (T), prolactin (PrL), FSH and LH in the blood of patients. The development of neoplasias in the large intestine was accompanied by changing levels of circulating hormones and disorders of their status both in the same type and in different forms of the process. The CRC patients had lower content of PrG (1.4–2.2 times lower) and significantly activated secretory function of hypophysis in relation to LH (under all processes) and to FSH (except SCRC), which was mostly manifested in both variants of MFCRC. With regard to this, production of PrL remained unchanged in RCRC patients and in 8/16 of SCRC ones, yet it went down in cases of MFCRC. Absolute hyperestrogenia has been found in patients having SYCRC, RCRC and 8/16 MCRC patients, with the level of E in blood 3.5–3.9 times higher. In SCRC patients, the relative hyperestrogenia was conditioned by the low content of PrG at the normal level of E. In men having MFCRC, unlike SCRC and RCRC patients, E/T ratio surged resulting from oppositely directed changes of their content. The data obtained confirmed that the development of both variants of MFCRC was coupled with the most significant disorders of hormonal homeostasis. Given the ability of sex hormones, especially estrogens, to influence the tumor growth, the discovered paraneoplastic disorders of their status and its particularities in patients having various forms of the disease could create controversial hormonal conditions for the development of the processes under comparison.

Keywords: colorectal cancer, single, recurrent, multifocal, sex and gonadotropic hormones, content in the blood of men

Колоректальный рак (КРР) входит в число наиболее часто встречающихся патологий, занимая в настоящее время 2-е место по распространенности среди всех локализаций рака и характеризуется продолжающимся неуклонным ростом заболеваемости, значительной частотой развития

рецидивов, метастазов и первично-множественных процессов [2, 3].

Исследования последних десятилетий направлены на углубленное изучение молекулярного патогенеза КРР, факт участия в котором половых гормонов в настоящее время не вызывает сомнений. В ряде работ

отмечается, что эстрогены и их рецепторы могут играть ключевую роль в процессах организации и архитектоники клеток кишечника и участвовать в гормональной патофизиологии органа и в регуляции роста кишечных неоплазий [5, 7, 8]. Показано активирующее действие эстрадиола на онкогены, стимулирующие пролиферацию эпителиоцитов [6]. У тестостерона выявлена способность препятствовать метастазированию КРР и в повышенных концентрациях оказывать эффективное радиомодифицирующее действие на опухолевые клетки [1]. Определенная роль в развитии злокачественного процесса в толстой кишке может принадлежать и другим гормонам, в частности пролактину, у которого обнаружено свойство влиять на скорость пролиферации клеток рака молочной железы [4], и прогестерону, разные метаболиты которого стимулируют или ингибируют прогрессирование опухолевого роста [10]. Возможная роль половых и гонадотропных гормонов в возникновении и развитии толстокишечных неоплазий привлекает внимание к изучению такого значимого аспекта проблемы КРР, как сопутствующее развитию процесса содержание гормонов в крови больных, от которого в известной степени, может зависеть насыщенность гормонами нормальной и опухолевой ткани.

На основании перечисленного целью работы было исследование статуса половых и гонадотропных гормонов у пациентов с одиночным, рецидивным и первично-множественным КРР.

Материал и методы исследования

У 64 больных мужского пола преимущественно со II–III ст КРР с одиночным (ОКРР, $n = 16$) и с первично-множественным ПМКРР процессом при метакронном (МКРР, $n = 16$) и синхронном (СКРР, $n = 14$) вариантах опухолевого роста и у больных с рецидивом заболевания (РКРР, $n = 18$) до начала лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра «Ариан» (Россия) определяли в крови содержание эстрадиола, тестостерона, прогестерона, пролактина, ФСГ и ЛГ. Возраст пациентов колебался от 53 до 77 лет с возрастной медианой 66,2 лет. Контролем служила группа практически здоровых мужчин-добровольцев аналогичного возраста ($n = 17$).

Полученные данные были обработаны статистически с помощью компьютерной программы «Statistica, 6.0». Оценка достоверности различий между показателями при сравниваемых процессах осуществлялась непараметрическим методом с использованием критерия U Манна – Уитни. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Для системного статуса исследованных гормонов у больных ОКРР были харак-

терны значительные паранеопластические сдвиги (таблица). У всех пациентов выявлено существенное (в 2 раза) снижение в крови уровня прогестерона и резкое (в 3,6 раза) повышение уровня ЛГ, при этом у половины обследованных обнаружено также резко (в 3,8 раза) повышенное содержание тестостерона и менее выраженное повышение циркулирующего пролактина (в 1,7 раза). Концентрация эстрадиола у больных ОКРР в подавляющем большинстве случаев не имела статистически достоверного отличия от контроля, однако у двух пациентов его содержание превышало средний показатель у здоровых лиц в 1,4 и в 2,6 раза.

Развитие рецидивного процесса существенно изменяло структуру гормональной панели больных по сравнению с ОКРР, и прежде всего изменение касалось уровня эстрадиола, который при РКРР у всех пациентов превышал контрольный показатель в среднем в 3,0 раза. Также в отличие от ОКРР рецидив заболевания сопровождался резким (в 4,4 раза) увеличением в крови концентрации ФСГ, повышением у всех, а не у части обследованных, как это имело место при ОКРР, уровня тестостерона и отсутствием во всех случаях сдвига в содержании пролактина. Как и при ОКРР, у больных с РКРР был снижен, хотя и в меньшей степени, уровень циркулирующего прогестерона (в 1,4 раза) и повышена концентрация ЛГ (в 3,4 раза).

Первично-множественный процесс при сравниваемых вариантах опухолевого роста был сопряжен с неоднозначной динамикой содержания в крови эстрадиола – развитие СКРР у всех пациентов проходило на фоне высокой концентрации гормона, превышавшей норму в среднем в 3,4 раза, в то время как при МКРР еще более высокий уровень эстрадиола (в 4,3 раза выше нормы) обнаружен только у 8/16 больных, в остальных случаях он был резко снижен (в 4,3 раза). Нарушения статуса других гормонов при обоих вариантах заболевания имели одинаковую направленность и выражались снижением уровней тестостерона, прогестерона и пролактина и повышением уровней ФСГ и ЛГ, но при этом существенно отличались по степени их выраженности. Наиболее значительные различия в характере паранеопластических сдвигов касались содержания ФСГ, превышавшего контрольный уровень у больных с СКРР в 13,8 раза, а у больных с МКРР – в 7 раз, и тестостерона, содержание которого снижалось до следовых концентраций при МКРР (в 29 раз ниже нормы) и в 6,6 раза при СКРР.

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови больных КРР статистически

Гормоны	ОКРР (n = 16)	РКРР (n = 18)	МКРР (n = 16)	СКРР (n = 14)	Здоровые
Эстрадиол, пмоль/л	190,6 ± 26,6	587,2 ± 58,2 ¹	848,1 ± 76,1 ¹ (n = 8) 45,6 ± 5,8 ¹ (n = 8)	664,9 ± 59,1 ¹	195,56 ± 15,2 (121–278)
Тестостерон, нмоль/л	10,9 ± 1,1 (n = 8) 45,6 ± 4,8 ¹ (n = 8)	31,23 ± 7,23 ¹	0,41 ± 0,09 ¹	1,8 ± 0,2 ¹	11,90 ± 1,51 (4–24,3)
Прогестерон, нмоль/л	0,97 ± 0,11 ¹	1,40 ± 0,17 ¹	0,95 ± 0,08 ¹	0,89 ± 0,10 ¹	1,92 ± 0,18 (0,4–4)
Пролактин, мМЕ/л	156,3 ± 19 (n = 8) 308,1 ± 31,0 ¹ (n = 8)	172,8 ± 44,5	129,1 ± 13,9 ¹	119,7 ± 14,9 ¹	183,75 ± 10,68 (70–260)
ФСГ, МЕ/л	4,2 ± 0,5	23,25 ± 4,60 ¹	36,9 ± 5,8 ¹	73,2 ± 3,5 ¹	5,30 ± 0,53 (2,85–10,50)
ЛГ, МЕ/л	6,2 ± 0,5 ¹	5,89 ± 1,05 ¹	10,6 ± 0,9 ¹	7,2 ± 0,7 ¹	1,72 ± 0,21 (0,51–3,37)

Пр и м е ч а н и е . ¹ – статистически достоверное отличие от контроля.

Известно, что в мужском организме некоторое количество эстрадиола синтезируется в коре надпочечников и в семенниках, но основная его часть образуется в периферических тканях из тестостерона, чем можно частично объяснить наиболее высокие уровни в крови больных ПМКРР эстрадиола при следовых количествах тестостерона. Это, однако, нельзя отнести к ситуации у больных с одиночным и рецидивным процессами, у которых изменения уровней обоих гормонов были либо однонаправленными (РКРР), либо высокая концентрация в крови мужского полового гормона не сопровождалась повышением образования эстрадиола (ОКРР), что указывало на существование более сложных механизмов, определяющих формирование патологического гормонального статуса у больных с разными формами КРР.

Принимая во внимание обнаруженную у тестостерона способность препятствовать метастазированию КРР [1], выявленные у пациентов с первично-множественным процессом крайне низкие уровни гормона могли свидетельствовать о более высоком риске развития метастазов у данной категории пациентов по сравнению с больными ОКРР и РКРР, у которых содержание гормона оставалось нормальным или значительно превышало норму. В то же время в экспериментальных исследованиях показано ингибирующее влияние тестостерона на скорость превращения в клетках КРР эстрадиола в эстрон, что стимулировало их пролиферацию [8]. В данном аспекте высокие

уровни циркулирующего гормона, выявленные у всех больных РКРР и у половины обследованных с ОКРР, могли быть значимыми факторами, влияющими на особенности развития и течения заболевания при одиночном и рецидивном процессах.

Анализ степени гормональных нарушений, обнаруженных у пациентов при всех рассмотренных формах заболевания, показал, что оба варианта первично-множественного КРР оказывали более агрессивное воздействие на системный гормональный гомеостаз в сравнении как с одиночным, так и с рецидивным злокачественным ростом.

Характеризуя в целом гормональный статус больных КРР, необходимо отметить наличие как однотипных, так и отличающихся паранеопластических нарушений, сопутствовавших развитию только ОКРР и РКРР и развитию только ПМКРР. Так, при всех рассмотренных формах заболевания пациентам были присущи в разной степени сниженные уровни циркулирующего прогестерона и повышенные концентрации ЛГ. В отличие от этого, содержание в крови тестостерона и пролактина снижалось у пациентов с ПМКРР, но оставалось нормальным или превышало норму при ОКРР и было повышено у всех больных РКРР. В то же время у больных ПМКРР и РКРР, но не ОКРР, обнаружена одинаковая направленность сбоев в содержании эстрадиола и ФСГ. Следует отметить, что как повышение у больных уровня циркулирующего эстрадиола (кроме ОКРР), так и разнонаправленная при разных

вариантах КРР динамика содержания тестостерона сочетались с высокой секрецией гипофизом ЛГ (у всех) и ФСГ (кроме ОКРР), что свидетельствовало о сбоях в механизмах гипофизарной регуляции гонадотропной функции. Выявленные у всех больных с ПМКРР и у части пациентов с ОКРР изменения в секреции гипофизом пролактина также подтверждали нарушающее влияние опухолевого роста на его функциональное состояние.

При оценке сопутствующих КРР нарушений статуса половых гормонов прежде всего необходимо отметить, что развитие рассмотренных вариантов толстокишечных неоплазий проходило преимущественно на фоне превалирования в крови больных эстрадиола над содержанием тестостерона по сравнению с контролем, наиболее резко выраженном при первично-множественном процессе. При величине соотношения эстрадиол/тестостерон у здоровых мужчин, составляющем по средним показателям 16,4, величина индекса у пациентов с МКРР превышала норму в 126 и в 6,8 раза соответственно у больных с высоким и низким содержанием эстрадиола, у пациентов при СКРР индекс был повышен в 22,5 раза. В отличие от этого, величина индекса при ОКРР была повышена не так резко, как у больных с ПМКРР – в 3,9 раза, и только у половины обследованных, в остальных случаях она оставалась практически на уровне контроля, составляя 17,5. РКРР также развивался на фоне близкого к норме соотношения гормонов (18,8).

Наряду с нарушением физиологического соотношения уровней эстрадиола и тестостерона для больных со всеми рассмотренными вариантами КРР было характерно также низкое содержание циркулирующего прогестерона, что в сочетании как с нормальным (при ОКРР) или даже сниженным (у части больных с МКРР) уровнем эстрадиола, так тем более в сочетании с его высокой концентрацией при остальных вариантах заболевания резко нарушало сбалансированность между указанными гормонами. Данные литературы свидетельствуют о том, что прогестерон и эстрадиол оказывают противоположное влияние на клетки кишечного эпителия – действие эстрадиола направлено на усиление пролиферативной активности клеток, в то время как прогестерон, подавляя синтез белков на разных фазах клеточного цикла, напротив, замедляет деление эпителиальных клеток [9]. Это позволяет рассматривать обнаруженный у больных КРР резко выраженный сбой физиологического равновесия в содер-

жании стимулирующего и сдерживающего пролиферацию гормонов в качестве одного из неблагоприятных в отношении влияния на злокачественный процесс эндогенных факторов, сопутствующих развитию толстокишечных неоплазий. В результате разнонаправленной динамики уровней в крови эстрадиола и прогестерона у больных изменялась величина соотношения эстрадиол/прогестерон и при норме у мужчин 88,6 составляла 196,5 у больных ОКРР, 419,4 у пациентов с РКРР и 747,1 и 892,7 у пациентов с СКРР и МКРР соответственно. Полученные данные позволили заключить, что развитие всех вариантов КРР проходило на фоне высокой относительной (у больных ОКРР с нормальным содержанием эстрадиола) или абсолютной (в остальных случаях) гиперэстрогении, достигавшей наибольшей степени у пациентов с первично-множественными процессами, что могло у этих больных сопровождаться более значительным пролиферативным эффектом эстрадиола.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить, что развитие рассмотренных вариантов КРР сопровождалось нарушением у больных структуры системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов, наиболее выраженном на фоне первично-множественного процесса, что свидетельствовало о его более агрессивном по сравнению с одиночным и рецидивным опухолевым ростом влиянии на нейро-эндокринную систему организма. Учитывая способность половых гормонов, особенно эстрогенов, влиять на опухолевый рост, можно считать, что обнаруженные паранеопластические нарушения их статуса и его особенности у пациентов с разными формами заболевания, включающие низкое у всех обследованных содержание прогестерона, относительную (ОКРР) или абсолютную (РКРР и ПМКРР) гиперэстрогению, резко сниженный (оба варианта ПМКРР) или высокий (РКРР, ОКРР) уровень циркулирующего тестостерона, значительно активированную секреторную функцию гипофиза в отношении ЛГ (при всех процессах) и ФСГ (кроме ОКРР) могли быть частью патогенетического механизма развития толстокишечных неоплазий, определяя при этом неоднозначные гормональные условия для развития сравниваемых процессов. Выявленные различия в содержании половых гормонов в крови больных в зависимости от варианта заболевания подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение не только системного, но и тканевого их

статуса, который в определенной степени обусловлен концентрацией гормонов в кровотоке, что позволит оценить роль системных паранеопластических нарушений в характере течения и в прогнозе заболевания у данной категории пациентов.

Список литературы

1. Кожушков А.И., Верткин А.П., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г. Способ лечения и профилактики рецидивирования и метастазирования рака // Патент России № 2392983. 2010. Бюл. № 18.
2. Руководство по гастроэнтерологии. Ред. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. – М.: МИА-М, 2010. – С. 418–432.
3. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. – 2012. – № 4. – С. 5–14.
4. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131–139.
5. Castiglione F., Taddei A. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2008. – Vol. 17. – P. 231–236.
6. Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 270–282.
7. Di Leo A. ER- β -expression in large bowel adenomas: implication in colon carcinogenesis // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40. – P. 260–266.
8. English V.A., Coleman N.S., Kame K. Regulation of estrogen metabolism in colon cancer cells // *J. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 160. – P. 165–171.
9. Tanaka Y. Medroxyprogesteron acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle related protein expression // *Menopause.* – 2008. – Vol. 40. – P. 440–453.
10. Wieble J.P., Lewis M.J., Cialucu V. The role of progesterone metabolites in breast cancer: Potential for new diagnostics and therapeutics // *J. Steroid Biochem. And Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 93, № 2–5. – P. 201–208.

References

1. Kozhushkov A.I., Vertkin A.P., Barsukov Yu.A., Malikhov A.G. A way of treating and preventing cancer from recurrence and metastasizing // Patent of Russia no. 2392983. 2010. Bull. no 18.

2. Manual on gastroenterology. Ed. Komarov F.I., Rapoport S.I. M.: MIA-M, 2010. pp. 418–432.

3. Zimmermann Ya.S. Colorectal cancer: contemporary state of the problem // Russian journal of gastroenterology, hepatology and proctology. 2012. no. 4. pp. 5–14.

4. Schepotin I.B., Zotov A.S., Kostyuchenko E.A. The role of prolactin in physiology and pathology of mammary gland // *Problems of oncology.* 2007. Vol. 53, no. 2. pp. 131–139.

5. Castiglione F., Taddei A. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression // *Diagn. Mol. Pathol.* 2008. Vol. 17. pp. 231–236.

6. Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. pp. 270–282.

7. Di Leo A. ER- β -expression in large bowel adenomas: implication in colon carcinogenesis // *Dig. Liver Dis.* 2008. Vol. 40. pp. 260–266.

8. English V.A., Coleman N.S., Kame K. Regulation of estrogen metabolism in colon cancer cells // *J. Endocrinol.* 1999. Vol. 160. pp. 165–171.

9. Tanaka Y. Medroxyprogesteron acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle related protein expression // *Menopause.* 2008. Vol. 40. pp. 440–453.

10. Wieble J.P., Lewis M.J., Cialucu V. The role of progesterone metabolites in breast cancer: Potential for new diagnostics and therapeutics // *J. Steroid Biochem. And Mol. Biol.* 2005. Vol. 93, no. 2–5. pp. 201–208.

Рецензенты:

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучения механизма их действия, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.