

процесса на регионарные лимфоузлы наблюдалось снижение активности 2,4-эстрогенгидроксилаз и GST в опухолевой ткани при увеличении количества вовлеченных в процесс метастазирования регионарных лимфоузлов. Подобные изменения свидетельствуют о связи ферментов инактивации эстрогенов — GST и КОМТ с формированием высокого метастатического потенциала РМЖ.

Выявлено, что 2-летняя безрецидивная и безметастатическая выживаемость была выше в группе больных с низкой активностью ароматазы, высокой активностью эстрогенгидроксилаз и высокой активностью GST в опухолях при РМЖ.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило значимость некоторых клинических параметров как факторов риска развития РМЖ в различные возрастные периоды. Вместе с тем, были выявлены новые факторы прогноза, ассоциированные с метаболизмом эстрогенов. Полученные данные являются принципиально новыми и позволяют прояснить в значительной степени патогенез этих процессов в различные возрастные периоды. На основании выявленных прогностических факторов возможно создание принципиально новых подходов к лечению больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Han H., Heo J. S., Lee I. J. Estradiol-17beta stimulates proliferation of mouse embryonic stem cells: involvement of MAPKs and CDKs as well as protooncogenes. // *Am J Physiol Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 290 — P. 1067-1075.
2. Nakata T., Takashima S., Shiotsu Y., et al. Role of steroid sulfatase in local formation of estrogen in post-menopausal breast cancer patients. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2003 — Vol. 86 — P. 455-60.
3. Salhab M. The role of aromatase and 17- β (2)-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA expression in predicting the clinical outcome of human breast cancer. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2006. — Mar 16.
4. Seeger H., Wallwiener D., Kraemer E. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: Effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 54. — P. 72-77.
5. Suzuki T., Miki Y., Nakamura Y. et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. // *Endocrine-Related Cancer.* — 2005. — Vol. 12. — P. 701-720.
6. Zhao Z., Kosinska W., Khmelnytsky. Mutagenic Activity of 4-Hydroxyestradiol, but Not 2-Hydroxyestradiol, in BB Rat2 Embryonic Cells, and the Mutational Spectrum of 4-Hydroxyestradiol. // *Chem Res Toxicol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 475-479.

Обоснование патогенетической гормональной терапии у больных раком молочной железы

И. Г. ГАТАУЛЛИН, С. В. ПЕТРОВ, М. Р. ГИЛЬМУТДИНОВА, Г. А. УСМАНОВА, И. Г. КОБЗЕВА.
Клинический онкологический диспансер республики Татарстан, Казань.
Казанская государственная медицинская академия.

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. РМЖ является гормонозависимой опухолью, в патогенезе возникновения которой большое значение имеет состояние гормонального фона, вследствие чего важно изучение гормонального статуса больных с этой патологией.

Основную роль в регуляции процессов пролиферации и дифференциации эпителия молочных желез играют половые стероиды, уровень которых контролируется гипоталамо-гипофизарной системой. При РМЖ наблюдаются нарушения как продукции стероидных гормонов, связанные с дисфункцией яичников, так и взаимосвязи между гипоталамо-гипофизарной системой и яичниками.

Состояние эндокринной системы у больных РМЖ является важным фактором при выборе правильных методов лечения. Поэтому поиск надежных критериев, с помощью которых можно было бы предсказать и оценить эффект от применяемого лечения, сохраняет свою актуальность.

В настоящее время трудно определить, какие именно гормоны могут играть ведущую роль в развитии злокачественных опухолей в молочной железе. В. М. Дильман (1983) приводит перечень 13 гормонов, которые в той или иной мере участвуют в регуляции деятельности молочной железы. По мнению Н. И. Лазарева и соавт. (1963), из этих гормонов на ведущую роль в генезе рака молочной железы может претендовать фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) гипофиза. Другие авторы (Guire M. C., 1980; Сергеева Н. И. и соавт., 2005) такую роль отводят пролактину и эстрогенам. В эксперименте *in vitro* установлена зависимость прогрессии опухолей молочной железы от гормона роста. В последнее время все чаще стали обращаться к изучению концентрации гормонов в сыворотке крови больных. Среди подобных работ по исследованию пролактина можно выделить сообщения как о достоверном повышении уровня пролактина при раке (Rolandi E. и соавт., 1973; Димитрова С., 1979) и доброкачественных заболеваниях (Cole E. P. и соавт., 1976) молочной железы, так и о его относительно нормальном уровне при опухолевой патологии молочной железы (Zumoff B., 1979). Вместе с тем, большое внимание привлекают сообщения о противоопухолевом эффекте в эксперименте и клинике таких «антипролактинных» факторов, как L-ДОФА (Sacks P., 1985), алкалоиды спорыньи (Schultz K. и соавт., 1973), антипролактинная сыворотка (Butler T., 1973), а также гипофизэктомия (Wilson R. и соавт., 1969).

Современные представления о роли и механизме действия гормональных факторов в генезе рака молочной железы создают предпосылки для поиска более эффективных методов лечения и профилактики этого заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической значимости изменения уровня пролактина в крови и обоснование патогенетической терапии распространенных форм заболевания.

Материалы и методы

Нами проанализированы сведения о 50 больных раком молочной железы стадий T1-4 N0-3 M1 в возрасте от 36 до 75 лет. Гормональный профиль был исследован у женщин, страдающих РМЖ, до оперативного вмешательства и включал в себя исследование лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, пролактина. Для определения гормонов в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа. У всех больных диагноз подтвержден при гистологическом исследовании. Определение гормонального статуса опухоли выполняли при помощи моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам клона 1D5 (DAKO), моноклональных антител к прогестероновым рецепторам клона PgR 636 (DAKO). Характер иммуногистохимических реакций на онкобелок HER 2/NEU оценивали по протоколу ГЕРЦЕПТ-ТЕСТА (фирма DAKO Cytomation) визуально в баллах с учетом интенсивности окраски и процента окрашенных клеток. В каждом случае подсчитывали 200 клеток.

Все образцы первичных опухолей фиксировали в формалине и заливали в парафин.

Статистическую обработку результатов, проводили на персональном компьютере «Pentium IV» с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistica 6.0 (ППП Statistica). В качестве метода для определения статистической достоверности исследований применяли метод Пирсона и метод максимального правдоподобия хи-квадрат, а для вычисления меры сопряженности признаков использовали метод гамма-корреляции.

Результаты

При клиническом анализе исследуемой группы больных I стадия заболевания была диагностирована у 4 пациенток, стадия IIA — у 16, стадия IIB — у 10, стадия IIIA — у 6, стадия IIIB — у 12, IV — у 2 пациенток. Наиболее часто встречающейся морфологической формой является инфильтративно протоковый рак



молочной железы (48%), далее инфильтративно дольковый (44%), остальные гистологические формы составили 8%. Всем больным проведены иммуногистохимические исследования рецепторов эстрогена и прогестерона, а также реакция на онкобелок HER 2/NEU. При анализе рецепторного статуса учитывались основные параметры опухоли: размер первичной опухоли и распространенность за пределы первичного очага. Нами выявлено, что 60% опухолей рецептор, положительные по эстрогенам и 48% опухолей рецептор, положительные по прогестерону, а 46% опухолей позитивны по обоим рецепторам. Реакция на онкобелок HER 2/NEU была негативная в 36% и в 64% позитивная.

При исследовании уровня гормонов в крови выявили, что у 27% больных содержание пролактина в сыворотке было выше, а у 73% — ниже среднего значения. Уровень фолликулостимулирующего гормона у 53% больных был выше, а у 47% — ниже среднего значения, лютеинизирующий гормон у 53% больных был выше, у 47% — ниже среднего значения, тестостерон у 15% больных был выше, у 85% — ниже среднего значения. У 30% больных содержание эстрадиола было выше, у 70% — ниже среднего значения.

Обсуждение полученных результатов

При проведении многофакторного корреляционного анализа отмечено, что пропорционально увеличению уровня пролактина в сыворотке крови наблюдается снижение содержания в крови уровней лютеинизирующего гормона ($r=-0,17$), эстрадиола ($r=-0,20$), тестостерона ($r=-0,22$). Низкий уровень содержания в крови лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона коррелировал с положительной реакцией на белок HER 2/NEU ($r=-0,25$), эстрогеновым ($r=-0,22$) и прогестероновым ($r=-0,20$) рецепторам. В свою очередь высокий уровень пролактина в крови коррелировал с наличием эстрогеновых ($r=0,60$) и прогестероновых ($r=0,62$) рецепторов в опухолевой ткани.

Пролактин способен повышать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы, а также оказывать прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах репродуктивной системы, реализующийся путем усиления синтеза эстрогенов в яичниках. Пролактин увеличивает эстрогенсвязывающую способность, увеличивая количество рецепторов эстрогена в молочной железе. Избыток пролактина оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях половой системы, реализующееся путем усиления продукции эстрогенов яичниками. Так как мишенью пролактина является эпителий протоков в молочной железе, увеличение содержания его способствует усиленной пролиферации эпителия, тем самым увеличивая содержание опухолей с HER 2/NEU положительным

статусом. HER 2/NEU является геном, при активации которого на поверхности опухолевых клеток располагается большое число человеческих эпидермальных рецепторов фактора роста II типа. Рецепторы HER 2/NEU на мембране нарушают нормальный клеточный цикл и вынуждают клетки бесконтрольно делиться.

В последние годы выявлены факты, свидетельствующие о способности препаратов, понижающих секрецию пролактина, замедлять или подавлять рост опухолей у животных, чем и объясняется повышенный интерес к изучению роли пролактина в развитии и течении РМЖ у человека.

Коррекцию гормональных нарушений при раке молочной железы можно проводить ингибиторами пролактина и антиэстрогенами, что является перспективным направлением при лечении генерализованных форм рака молочной железы. В связи с этим практические врачи должны моделировать подход к лечению патологии молочных желез с учетом гормонального статуса женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агранат В. З., Балюра А. В. Медицинская радиология. — 1981. № 3. — С. 3-9.
2. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М.: Медицина. — 1987.
3. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л. — 1974.
4. Димитрова С. Онкология (София). — 1979. — Т. 16. — С. 65-67.
5. Ельцин Н. В. Вопросы онкологии. — 1976. — № 12. — С. 81-89.
6. Иловайская И. А., Марова Е. И. Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 42-43.
7. Кузьмина З. В., Шароухова К. С. и соавт. Вестн. АМН СССР. — 1979. — № 2. — С. 60-62.
8. Летягин В. П., Полевая Е. Б. и соавт. Советская медицина. — 1985. — № 8. — С. 29-32.
9. Сергеева Н. И., Дзеранова Л. К. и соавт. Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 13-15.
10. Сергеева Н. И., Дзеранова Л. К. и соавт. Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 13-14.
11. Серова О. Ф., Антонова Е. Г. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 75-79.
12. Склэр С. Ю. и соавт. Мед. радиология. — 1986. — № 10. — С. 32-35.
13. Butler T. Cancer Res. — 1971. — V. 31. — P. 817.
14. Cole E., Selwood R. et al. Europ J.Cancer. — 1977. — V. 13. — P. 597-603.
15. McGuire W. In: Prolactin and Human Reproduction. — London. — 1977. — V. 11. — P. 143-151.
16. Minton J. Am. J. Surg. — 1974. — V. 28. — P. 628-630.
17. Rolandi E., et al. Lancet. — 1974. — V. 2. — P. 845-846.
18. Zumoff B. Endocrine Control in Neoplasia. — New York. — 1978. — P. 349-367.

Корреляционная зависимость факторов прогноза с клиническим течением заболевания у больных раком молочной железы

Г. З. МУХАМЕТШИНА, Р. Ш. ХАСАНОВ, И. А. ГИЛЯЗУТДИНОВ.

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань.

Рак молочной железы — одна из наиболее актуальных проблем современной онкологической практики. Заболеваемость раком молочной железы долгое время была относительно невысокой, и проблема эта не вызвала повышенного интереса онкологов. Ситуация стала меняться во второй половине прошлого столетия, когда начался постепенный рост заболеваемости раком молочной железы. При этом наиболее опасным представляется его омоложение. У женщин до 30 лет этот показатель растет и достигает 28,5 на 100000 женского населения.

По экспертным оценкам, проведенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), с 2000 году в мире ежегодно регистрируются от 800 тыс. до 1 миллиона вновь заболевших раком молочной железы женщин. В России в 2004 году было выявлено 47805 женщин, заболевших раком молочной железы, а болезненность составила 284,9 на 100000 женского населения

(Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., 2005). Причем каждый год число РМЖ увеличивается на 5%, а в старших возрастных группах на 7%. По уровню заболеваемости лидируют крупные города России: Санкт-Петербург (47,5 на 100 тыс. населения) и Москва (43,1 на 100 тыс. населения).

Рак молочной железы занимает первое место по частоте возникновения среди женщин и является основной причиной смертности женщин 35-55 лет от онкологических заболеваний. Абсолютное число заболевших и умерших в России в 2004 году составило почти 48 тыс. и 23 тыс. соответственно. Показатели смертности в Российской Федерации от различных форм рака молочной железы остаются высокими, составляя 1/2 от числа заболевших, в то время как в большинстве стран ЕЭС и Северной Америке имеется тенденция к снижению смертности от рака молочной железы, где она составляет 1/3 от показателя заболе-

