



— при создании аудио- и видео- рекламы целесообразно включать интервью с пациентками и врачами, которые помогут изменить представление женщин о безысходности и бесперспективности лечения рака репродуктивных органов.

Действенные результаты в противораковой борьбе могут быть получены лишь при объединении усилий органов здравоохранения со всеми общественными, политическими и промышленными кругами общества, при обязательной поддержке правительственных структур.

Рак молочной железы: значение ферментов метаболизма эстрогенов в патогенезе и прогнозе данного заболевания

Е. Е. ШАШОВА, И. В. КОНДАКОВА, Е. М. СЛОНИМСКАЯ, Н. В. БОЧКРЕВА.
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре злокачественных новообразований среди женского населения и является гормонозависимой опухолью. Развитие и биологические характеристики гормонозависимых опухолей женской половой сферы во многом определяются метаболизмом эстрогенов. Показан широкий спектр важных биологических функций, которые регулируют эстрогены, связываясь с внутриклеточными рецепторами и активируя экспрессию различных генов [Suzuki T., et al., 2005]. К наиболее важным эффектам эстрогенов относят активацию пролиферации [Nap H., et al., 2006], ингибирование процесса апоптоза, а также стимуляцию выработки факторов роста [Seeger H., 2006]. Вышеперечисленные эффекты могут обуславливать развитие рака в эстроген-зависимых тканях. Наибольший вклад в процесс синтеза эстрогенов вносят ферменты ароматаза и стероидсульфатаза. Ароматаза осуществляет превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, тогда как стероидсульфатаза катализирует конверсию биологически инертного эстрон сульфата в эстрон. Основной транспортной формой эстрогенов, циркулирующих в периферической крови, у женщин в постменопаузе является эстрон сульфат, поэтому стероидсульфатаза имеет особое значение в патогенезе РМЖ в постменопаузальном периоде. Доказано, что локальное образование эстрогенов в постменопаузе является более важным фактором патогенеза РМЖ по сравнению с системным уровнем циркулирующих гормонов [Nakata T., et al., 2003].

Гормоны, не связавшиеся с соответствующими рецепторами, подвергаются инактивации. Первоначально происходит окисление эстрогенов до высокоактивных электрофильных интермедиатов — катехолэстрогенов в реакции, катализируемой 2-,4-,16-эстрогенгидроксилазами [Zhao Z., 2006]. Дальнейшее превращение катехолэстрогенов происходит в ходе реакций метилирования, осуществляемых катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ), и конъюгирования, катализируемых различными трансферазами, наиболее важной среди которых является глутатион-S-трансфераза (GST). Недостаточная активность этих ферментов может являться причиной накопления таких высокоактивных метаболитов эстрогенов, как катехолэстрогены, хиноны и семихиноны, которые могут связываться с ДНК и индуцировать генотоксические повреждения, мутагенез и канцерогенез [Zhao Z., 2006]. Кроме того, метаболиты эстрогенов, главным образом 4-катехолэстрогены, способствуют увеличению риска развития рака за счет их выраженного митогенного эффекта [Seeger H., 2005; Zhao Z., 2006].

Высокая активность ароматазы и стероидсульфатазы в тканях молочной железы обеспечивает локальный синтез эстрогенов и связана с развитием РМЖ. Высокий уровень экспрессии гена ароматазы коррелирует с низкой выживаемостью и прогрессированием заболевания. Результаты анализа 10-летней выживаемости показали, что в образцах тканей опухолей больных РМЖ, имеющих регионарные и отдаленные метастазы, экспрессия гена ароматазы была значительно выше по сравнению с тканями опухолей больных, характеризующихся безметастатическим течением заболевания [Salhab M., 2006].

Целью настоящей работы явилось изучение активности ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов, содержание рецепторов стероидных гормонов в нормальной, опухолевой тканях и в ткани лимфогенных метастазов при РМЖ, а также оценка их прогностической значимости.

В исследование были включены 85 больных РМЖ после выполненного радикального хирургического вмешательства. Изучались образцы нормальной, опухолевой тканей и ткани лимфогенных метастазов. Возраст больных составил 30–69 лет. Распространенность процесса оценивалась как T₁₋₃ N₀₋₂ M₀₋₁. У всех больных, включенных в исследование, диагноз РМЖ был морфологически верифицирован.

Активность ароматазы стероидсульфатазы, КОМТ и суммарная 2/4-эстрогенгидроксилазная активность были оценены радиометрическими методами, активность GST — спектрофотометрически. Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона определяли радиолигандным методом. Статистический анализ результатов включал использование непараметрического критерия Манна-Уитни, метода Каплана-Майера. Однофакторный анализ прогностической значимости признаков в отношении 2-летней безрецидивной и безметастатической выживаемости при РМЖ был выполнен с использованием критерия Гехана-Уилкса.

Изучая ферменты синтеза эстрогенов, мы обнаружили, что активность ароматазы в нормальной ткани выше, чем в опухолевой. В противоположность этому, активность стероидсульфатазы увеличивается в ряду: «нормальная ткань-опухоль-метастазы». Это означает, что синтез эстрогенов в опухоли обеспечивается стероидсульфатазой, а ароматазный путь преобладает в перифокальных тканях. Изучая суммарную 2/4-эстрогенгидроксилазную активность, выявили достоверное увеличение активности данного фермента в тканях РМЖ по сравнению с нормальной тканью и метастазами. Учитывая, что продуктом этой ферментативной реакции являются генотоксичные катехолэстрогены, можно предположить, что их образование в опухолях является фактором мутагенеза и опухолевой прогрессии. Рассматривая пути инактивации катехолэстрогенов ферментами КОМТ и GST, обнаружили, что в опухолевой ткани процесс инактивации эстрогенов ингибирован за счет снижения активности GST, тогда как в ткани метастатически пораженных регионарных лимфоузлов наблюдалось угнетение активности как GST, так и КОМТ. Это свидетельствует о недостаточной инактивации токсичных катехолэстрогенов ферментами GST и КОМТ в процессе опухолевой прогрессии.

При сопоставлении активности ферментов с менструальной функцией больных РМЖ было обнаружено увеличение активности КОМТ в группе больных в постменопаузе, по сравнению с больными с сохраненной менструальной функцией. Изменения активности ферментов локального синтеза эстрогенов, а также суммарной 2/4-эстрогенгидроксилазной активности и GST были не достоверны.

Важно отметить, что у женщин в пременопаузе активность КОМТ была значительно выше в опухолях с отрицательным статусом рецепторов эстрогена по сравнению с рецептор-положительными опухолями. Повышенная активность КОМТ в сочетании с отрицательным рецепторным статусом в опухоли в молодом возрасте, вероятно, определяет менее благоприятное течение заболевания.

В наших исследованиях наблюдалось увеличение активности ферментов синтеза: ароматазы и стероидсульфатазы и достоверное снижение активности ферментов инактивации эстрогенов GST и КОМТ при увеличении размера опухоли при РМЖ. При исследовании ферментов в зависимости от распространенности



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-l(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., Khmel'nitsky. 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 IIА — у 16, стадия IIВ — у 10, стадия IIIА — у 6, стадия IIIВ — у 12, IV — у 2 пациенток. Наиболее часто встречающейся морфологической формой является инфильтративно протоковый рак