

© КОЗЛОВА М.Б., ФРАНЦИЯНЦ Е.М., ГЕВОРКЯН Ю.А., ДОНЦОВ В.А.,
ДАШКОВ А.В., ПОГОРЕЛОВА Ю.А.

УДК 616.351/.348-006.6-036

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛИ И В НЕПОВРЕЖДЕННОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян, В.А. Донцов, А.В. Дашков,
Ю.А. Погорелова

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Росмедтехнологий», директор – академик РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко.

***Резюме.** Проведено сравнительное исследование уровня половых гормонов в опухолевой, перитуморальной и неповрежденной тканях у больных раком прямой и ободочной кишки. Обнаружена идентичность спектра и соотношения гормонов в патологических и здоровых тканях – в наиболее высокой концентрации в них содержался пролактин, в меньшей – прогестерон и тестостерон, в низкой или нулевой – эстрадиол. Выявлены индивидуальные различия гормонального профиля тканей, связанные с более низкими или более высокими уровнями биорегуляторов. Установлено как сходство, так и различия в концентрации отдельных гормонов в опухолях в зависимости от их локализации в прямой или ободочной кишке.*

***Ключевые слова:** рак прямой кишки, рак ободочной кишки, половые гормоны, опухолевая ткань, перитуморальная зона, неповрежденная кишка.*

Козлова Маргарита Борисовна – к.б.н., старший научный сотрудник гормональной лаборатории ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»; тел. 8(863)2914810.

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., проф., заведующая гормональной лабораторией ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»; тел. 8(863)2914810.

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., проф., заведующий отделением общей онкологии ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»; тел. 8(863)2914810.

Разные отделы толстой кишки имеют, как известно, существенные различия в эмбриональном происхождении и обусловленные этим морфологические и биохимические особенности. Это, вероятно, определяет и тот факт, что раки проксимального и дистального отделов толстой кишки также обладают рядом отличительных признаков, к числу которых можно отнести разное состояние кариотипа [7], неодинаковую чувствительность к терапии фторпиримидинами [9,10], широкую вариабельность частоты обнаружения и уровня рецепторов стероидных гормонов в аденокарциномах толстой кишки [1,6], более частое сочетание при первично-множественных неоплазиях рака ободочной кишки (65,8%) по сравнению с прямокишечным раком (40%) с гормонозависимым типом рака тела матки. Различная роль половых гормонов в развитии рака разных отделов толстой кишки нашла подтверждение и в экспериментальных исследованиях, показавших, что антиэстрогенный препарат тамоксифен задерживал рост клеток рака ободочной кишки, но не влиял на рост клеток рака прямой кишки [12].

Наряду с имеющейся в литературе информацией о влиянии гормонов на развитие опухолей толстой кишки, остается мало изученным другой аспект данной проблемы, касающийся, в частности, особенностей гормонального статуса как самих опухолей, в зависимости от области локализации, так и неповрежденных тканей разных отделов кишки. В то же время подобные исследования могут способствовать большему пониманию роли гормонов в качестве факторов, влияющих на развитие колоректального рака.

На основании вышесказанного целью работы была сравнительная оценка уровня половых гормонов в тканях опухоли, в перитуморальной зоне и в неповрежденных участках прямой и ободочной кишки у больных раком данных локализаций.

Материалы и методы

Исследование содержания половых гормонов проведено в 78 образцах тканей опухоли, перитуморальной и не поврежденной зон кишки, полученных при оперативном вмешательстве по поводу рака прямой и ободочной кишки у 26 больных (14 женщин и 12 мужчин) с III стадией процесса. Возраст пациентов составлял от 31 до 78 лет с возрастной медианой 57,9 лет. По гистологической структуре новообразования представляли аденокарциномы преимущественно умеренной степени дифференцировки. В тканях радиоиммунным методом определяли содержание пролактина, прогестерона, эстрадиола и тестостерона. Полученные результаты обработаны статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 для среды Windows. Для подтверждения гипотезы достоверности различий применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания гормонов в тканях больных предварительно были проанализированы с целью выяснения его возможной зависимости от пола пациентов. Статистический анализ не выявил достоверных различий в уровне исследованных гормонов в образцах патологической и здоровой ткани у мужчин и женщин, что позволило для оценки полученных данных объединить пациентов разного пола в общую группу.

Из рассмотренных гормонов в наиболее высокой концентрации в тканях был представлен пролактин. Исследование его уровня в образцах рака прямой кишки показало, что опухоли разных больных существенно и статистически достоверно отличались по содержанию гормона – в большинстве случаев (64,29%) оно составляло в среднем $345,93 \pm 28,55$ нг/г ткани, тогда как в остальных случаях уровень гормона достоверно превышал этот показатель в 1,7 раза (табл. 1). Среди образцов патологической ткани из ободочной кишки также

были выявлены опухоли с достоверно различающимися концентрациями пролактина, при этом большинство из них (66,67%) характеризовалось более низким уровнем гормона, а в 33,33% он был достоверно выше в 1,4 раза. Не выявлено достоверного различия в содержании пролактина в опухолях прямой и ободочной кишки.

Ткани перитуморальной зоны рака прямой и ободочной кишки также содержали как более низкие в большинстве случаев (64,29% и 66,67% соответственно), так и достоверно более высокие в остальных случаях уровни гормона. При этом его концентрация в окружающей ткани прямокишечного рака не отличалась от соответствующих показателей в ткани опухоли, тогда как в ободочной кишке более высокие значения концентрации пролактина достоверно превышали ее показатель в опухоли в 1,4 раза. Аналогичные индивидуальные различия в содержании пролактина в обследованной группе больных были характерны и для неповрежденных участков прямой и ободочной кишки. Это свидетельствует о том, что развивающиеся в них опухоли в основном сохраняли уровень гормона, характерный для исходной ткани.

Таблица 1

Содержание половых гормонов в тканях больных раком прямой и ободочной кишки (в нг/г ткани)

*Примечание: статистически достоверные отличия ($p < 0,05-0,001$) или T – тенденция к изменению ($0,05 < p < 0,1$): 1 – между высокими и низкими концентрациями гормона при каждой локализации опухоли, 2 – от содержания в опухоли, 3 – от содержания в перитуморальной зоне, 4 – от содержания в опухоли прямой кишки; * - в скобках указан процент образцов с низким или высоким содержанием гормона.*

При обеих локализациях процесса обнаружено незначительное, но достоверно более высокое содержание пролактина в нормальных тканях по сравнению с опухолевыми.

Оценивая возможную роль значительных концентраций пролактина в тканях необходимо особо отметить его способность активировать метаболизм клеток и

за счет этого ускорять их рост и пролиферативную активность, что может непосредственно отражаться на биологическом поведении опухоли [5].

Прогестерон, который также является одним из участников механизма пролиферации и апоптоза [4], был обнаружен в тканях в значительно меньшей концентрации. Однако, как и пролактин, он содержался в отдельных тканях в более низкой или в более высокой концентрации. Следует отметить, что внутритканевые различия в содержании прогестерона оказались более выраженными по сравнению с различиями в содержании пролактина. Так, если в ткани рака прямой кишки и в его перитуморальной зоне более высокие концентрации пролактина превышали относительно низкие в среднем в 1,7 и в 1,6 раза соответственно, а в ободочной кишке – в 1,4 и в 1,7 раза, то аналогичные различия в концентрации прогестерона в тканях составляли 3,2 и 3,6 раза для прямой кишки и 3,4 и 3,3 раза для ободочной кишки. Помимо этого, в отличие от пролактина в содержании прогестерона были выявлены существенные различия в зависимости от локализации процесса – для рака прямой кишки, перитуморальной зоны и нормальной ткани были характерны более высокие уровни гормона, в 1,5-2,0 раза превышающие соответствующие показатели в аналогичных тканях ободочной кишки.

Содержание тестостерона в тканях также колебалось в значительном диапазоне с почти троекратным различием между его средними уровнями в тканях с более низкой и более высокой концентрацией. При этом, в отличие от пролактина и прогестерона, в опухолях прямой кишки и в их перитуморальных участках численно превалировали образцы с более высоким содержанием тестостерона. Данный признак отличал также прямокишечный рак от ободочнокишечного, в тканях которого с одинаковой частотой наблюдались тот и другой варианты гормонсодержащих образцов. Выявлены различия и в концентрации тестостерона в патологических и нормальных тканях. Во всех образцах рака прямой кишки и в 50% образцов нормальной ткани прямой кишки концентрация гормона достоверно превышала его уровень в аналогичных образцах тканей ободочной кишки в 1,5-1,7 раза. Различия были

выявлены и при сравнительной оценке уровней тестостерона в опухолевой и в окружающих тканях – рак прямой кишки, его перитуморальная зона и здоровая ткань в большинстве случаев не отличались по содержанию гормона. Исключение составляли образцы здоровой ткани прямой кишки с более высоким уровнем тестостерона, который в ней был достоверно снижен по сравнению с аналогичными уровнями стероида и в опухоли, и в перитуморальной ткани в 1,2 и в 1,3 раза соответственно. В отличие от этого при раке ободочной кишки патологическая ткань содержала значительно меньше тестостерона относительно окружающей ее ткани, а в 50% случаев – и относительно неповрежденных отделов кишки.

Еще один половой стероид – эстрадиол – был выявлен в тканях в наименьшей по сравнению с другими исследованными гормонами концентрации, наряду с этим в ряде образцов он либо полностью отсутствовал, либо определялся в следовых количествах. Важно подчеркнуть, что подобный статус эстрадиола был характерен как для патологических тканей, так и для перитуморальной зоны опухолей обеих локализаций, и для неповрежденных участков прямой и ободочной кишки.

Роль тестостерона и эстрадиола в возникновении и развитии рака толстой кишки рассматривалась рядом исследователей. Так, в эксперименте было установлено их влияние на пролиферацию энтероцитов в опухолях толстой кишки, при этом эстрогены оказывали ингибирующий, а андрогены – стимулирующий эффект, а также была показана способность клеток рака этой локализации синтезировать эстрогены [8].

Обнаруженные в данной работе низкие или нулевые уровни эстрадиола как в опухолях прямой и ободочной кишки, так и в неповрежденных тканях подтверждают, вероятно, существующее представление о том, что зависимость рака толстой кишки от эстрадиола имеет опосредованный характер, связанный, в частности, с влиянием эстрогенов на метаболизм желчных кислот, которым принадлежит важная роль в развитии злокачественной патологии этого отдела кишечника [11].

Таким образом, проведенное сравнительное исследование гормонального профиля нормальных и патологических тканей у больных раком прямой и ободочной кишки позволило, прежде всего, установить, что для всех рассмотренных тканей характерен идентичный по спектру и количественному соотношению состав половых гормонов. Во всех тканях существенно превалировал пролактин, в меньших концентрациях были обнаружены прогестерон и тестостерон, в очень низких или нулевых – эстрадиол. У пациентов обследованной группы в неповрежденных участках прямой и ободочной кишки выявлялись две разновидности гормонсодержащих тканей, отличающиеся более низким или более высоким уровнем половых гормонов. Установлено, что в опухолях, развившихся в тканях с тем или иным уровнем гормонов, сохранялся присущий исходной нормальной ткани более низкий или более высокий уровень биорегуляторов.

Оценка уровня гормонов в тканях рака прямой и ободочной кишки показала наличие как общих, так и отличающихся позиций в их гормональном статусе. Установлено, что для прямокишечного рака характерно более высокое содержание прогестерона и тестостерона, но одинаковое с ободочно-кишечным раком содержание пролактина и эстрадиола. При этом уровень прогестерона в нормальной ткани прямой кишки и перитуморальной зоне рака прямой кишки также превышал его содержание в аналогичных тканях ободочной кишки.

Принимая во внимание тот факт, что злокачественная патология толстой кишки даже в пределах клинически однородных групп характеризуется высокой гетерогенностью как течения, так и ответа на терапию, дальнейшие исследования в аспекте проведенной работы будут направлены на выяснение возможной роли обнаруженных различий в содержании половых гормонов в опухолевой и нормальной тканях у больных раком прямой и ободочной кишки как одного из факторов, влияющих на особенности развития заболевания.

SEX HORMONES IN TUMOR AND NOT DAMAGE TISSUE IN PATINETS WITH COLORECTAL CANCER

M.B. Kozlova, E.M. Frantziyantz, Yu.A. Gevorkyan, V.A. Dontzov,
A.V.Dashkov, Yu.A.Pogorelova

Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical
Technologies"

Abstract. We studied the rate of sex hormones in tumor, paratumor and intact tissues in patients with colorectal cancer. Similarity of spectrum and ratio of the hormones in the pathological and intact tissues were revealed. Prolactin was at the highest concentration. Progesterone and testosterone had lower concentrations, the lowest or zero concentrations were revealed for estradiol. We found out the differences in hormone profiles in the tissues that connected with lower and higher rate of bioregulators. Concentrations of certain hormones in tumors were different in relation with tumor localization in rectum of colon intestine.

Key words: rectal cancer, colon cancer, sex hormones, tumor tissue, paratumor zone, not damage intestine.

Литература

1. Бассалык Л.С., Короткова Т.В., Пророков В.В. и др. Прогностическое значение уровня рецепторов стероидных гормонов при раке толстой кишки // *Вопр. онкологии.* – 1987. – Т. 33, № 9. – С. 43-46.
2. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Первично множественные злокачественные опухоли. – Л., 1987. – С. 47-56.
3. Максимов Е.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // *Практ. онкология.* – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 117-123.
4. Федосов А.В., Семейкин А.В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 9-20.

5. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопр. онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131-139.
6. Alford T.C., Hoon-MyDo, Geelhold G.W. et al. Steroid hormone receptors in human colon cancers // Cancer (Philad). – 1979. – Vol. 43. – P. 980-984.
7. Bellacosa A. Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention // Genes Chromosomes Cancer. – 2003. – Vol. 38. – P. 382-388.
8. Fiorelli G., Picariello L., Martinetti V. et al. Estrogen synthesis in human colon cancer epithelial cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 1999. – Vol. 71, № 5-6. P. 223-230.
9. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 101. – P. 403-408.
10. Lindblom A. Different mechanisms in tumorigenesis of proximal and distal colon cancers // Curr. Opin. Oncol. – 2002. – Vol. 13. – P. 63-69.
11. McMichael A.J., Potter J.D. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis // J. Nat. Cancer Inst. – 1980. – Vol. 65. – P. 1201-1205.
12. Ziv Y., Gupta M.K., Milson J.W. et al. The effect of tamoxifen on established human colorectal cancer cell lines in vitro // Anticancer Res. – 1996. – Vol. 16. – P. 3767-3771.