

С.И. Самойлова, Б.С. Хышиктуев, Н.Н. Чарторижская, Е.А. Фесик, Т.В. Бурдинская

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ СЕЛЕНА И РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ЗАБАЙКАЛЬЯ

ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», Чита
ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита

Изучено распределение селена в крови, моче и опухолевой ткани у женщин с раком молочных желез. Показаны особенности распределения этого микроэлемента в зависимости от иммунофенотипа злокачественной опухоли и стадии заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, селен, иммунофенотип

INTERACTION BETWEEN MAINTENANCE OF SELENIUM AND RECEPTOR STATUS OF MAMMARY CANCER IN WOMEN IN ZABAİKALJE

S.I. Samoilova, B.S. Hishiktuev, N.N. Chartorizhskaya, E.A. Fesik, T.V. Burdinskaya

Zabaikalsk Postmortem Bureau, Chita
Chita State Medical Academy, Chita

The selenium distribution in blood, urine and tumoral tissue of women with breast cancer was studied. The features of distribution of this microcell depending on immunophenotype of malignant tumor and disease stage are shown.

Key words: breast cancer, selenium, immunophenotype

Рак молочной железы (РМЖ) — самая частая злокачественная опухоль у женщин [2, 3, 7], при которой одним из важным патогенетическим факторов является нарушение стероидного гомеостаза [2, 8]. Гормонально-рецепторный статус опухоли — это предсказательный признак ее чувствительности к гормонотерапии [9]. Отбор пациентов для гормонотерапии проводится на основании изучения рецепторов стероидных гормонов непосредственно в ткани опухоли. Наличие в ней рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) позволяет говорить о благоприятном прогнозе клинического течения заболевания [11]. Считается целесообразным выделение рецептор-позитивных (ER+ /PR+), рецептор-негативных раков (ER— /PR—) и раков с негативной экспрессией одного из рецепторов (ER+ /PR—; ER— /PR+) [5]. При наличии в опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона эффективность гормонотерапии достигает 50—70 %; при отсутствии одного вида рецепторов она снижается до 30—40 % [6, 9].

Роль селена в гормональном канцерогенезе опосредована ферментами семейства цитохрома P-450, играющими важную роль в метаболизме канцерогенных веществ [4], в частности стероидных гормонов — ароматазы, ответственной за превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол [6, 10]. Ароматаза принадлежит к XIX классу суперсемейства цитохромов P-450, кодируемого геном CYP 19 [10]. Селен связан с мембранами митохондрий и агранулярной эндоплазматической сетью, где он в составе негемового железосеропротеида X участвует в цепи переноса электронов между флавопротеидами и цитохромом P-450 [1]. Влияние селена на рецепторы эстрогена

и кодирующие его гены описаны при раке молочной железы, простаты. Селен, катализируя формирование дисульфидного мостика, связывается с реактивными сульфгидрильными группами в факторах транскрипции, изменяет их связь с ДНК, тем самым, регулируя экспрессию гена [12]. Селен в составе метилселенистой кислоты блокирует экстрадиолзависимый рост опухолевых клеток при раке молочной железы и экспрессию гена ER-альфа [13, 14].

Целью нашего исследования явилась оценка взаимосвязи селенового статуса и иммунофенотипа РМЖ у женщин Забайкальского края, одного из селенодефицитных регионов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 49 женщин с раком молочной железы в возрасте от 31 до 71 года. Все пациентки лечились в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер»; проживали на территории Забайкальского края 5 и более лет. Стадия злокачественного процесса установлена в соответствии с классификацией TNM.

Образцы опухолей фиксированы в нейтральном забуференном формалине 16—24 часа, с последующей заливкой в парафин, приготовлением срезов толщиной 5 мкм. Исследование рецепторного статуса выполнено иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных мышиных антител к рецепторам эстрогена (клон 1D5 «Dako») и прогестерона (клон 1A6 «Dako»). Для визуализации реакции использована система EnVizion «Dako». Выявление пероксидазной активности проведено с помощью 3,3-диаминобензидина. Для оценки результатов окрашивания

суммировали бальные показатели интенсивности окраски и количества окрашенных ядер.

Содержание селена определяли в крови, моче и ткани молочной железы. Для этого у обследуемых женщин произведен забор крови и мочи в объеме 5 мл до начала оперативного лечения, без предшествующего лучевого лечения, химио- и гормонотерапии. Из опухоли, на границе опухоли и неизменной ткани, интактной ткани молочных желез были взяты фрагменты массой 5–10 г. Содержание селена определяли спектрофлуориметрическим методом по И.И. Назаренко.

Исследованные образцы опухолевой ткани в зависимости от фенотипа РМЖ разделены на три группы: рецептор позитивные (ER + /PR +) и рецептор негативные раки (ER – /PR –), раки с утратой экспрессии одного из рецепторов (ER – /PR + или ER + /PR –). В контрольную группу включены 16 женщин аналогичного возраста, умерших от насильственных причин, без патологии молочных желез.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета программ Sta-

tistica For Microsoft Windows (версия 6,0 StatSoft Inc). Достоверность различий оценена с использованием критерия Крускала – Уоллиса, корреляционная зависимость установлена на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание селена цельной крови, неизменной ткани и пограничных с опухолевым узлом, участках молочных желез у женщин с РМЖ во всех трех группах не имеет достоверных различий (табл. 1) и сопоставимо с содержанием этого микроэлемента в целом по группе «злокачественные опухоли».

Его концентрация в моче имеет свои особенности: в группе рецептор-негативных раков значения этого микроэлемента превышает показатели 2 и 3 групп на 37,5 % и 34 % соответственно (табл. 1). Причем эта закономерность прослеживается только при ранних стадиях болезни (табл. 2). Между содержанием селена в моче и гормональным статусом опухоли обнаружена умеренная обратная корреляционная связь ($r = 0,33$ при $p < 0,05$).

Таблица 1
Содержание селена (мкг/л) в различных биологических объектах у пациенток с РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли (М/Q25–75)

Биологический объект		Контрольная группа, $n = 16$	Рак молочной железы, $n = 49$	I группа ER-/PR-, $n = 17$	II группа ER+/PR+, $n = 21$	III группа ER-/PR+ ER+/PR-, $n = 11$
Se крови		64/47–103 $P_{K-W} = 0,54$	89/51–117 $P_{K-W} = 0,960$	88/54,5–120 $P_{K-W} = 0,960$	89/51–113 $P_{K-W} = 0,960$	97/46–132 $P_{K-W} = 0,960$
Se мочи		52/42,7–65 $P_{K-W} = 0,0003$	26,5/23–40 $P_{K-W} = 0,005$	40/26,5–50,5 $P_{K-W} = 0,005$	25/18–27 $P_{K-W} = 0,005$	26,5/22–44 $P_{K-W} = 0,005$
Se молочной железы	Неизменная ткань	174/147–187 $P_{K-W} = 0,104$	134/92,7–271 $P_{K-W} = 0,539$	117/80–180 $P_{K-W} = 0,539$	159,1/131–212 $P_{K-W} = 0,539$	106/155,7–312,8 $P_{K-W} = 0,539$
	На границе интактной ткани и опухоли		444/278,8–763,1 $P_{K-W} = 0,995$	500/278,8–763,1 $P_{K-W} = 0,995$	412/312,2–667,9 $P_{K-W} = 0,995$	411,4/246,7–824,7 $P_{K-W} = 0,995$
	Опухолевый локус		1125/800–1363 $P_{K-W} = 0,0002$	1375/1157,7–1615,6 $P_{K-W} = 0,0002$	870/625–1104 $P_{K-W} = 0,0002$	1039/772,3–1382,3 $P_{K-W} = 0,0002$

Примечание: n – количество пациентов, M – медиана, Q25–75-й – интерквартильный размах, P_{K-W} – критический уровень значимости Крускала–Уоллиса.

Таблица 2
Содержание селена (мкг/л) в моче и опухолевом локусе при различных стадиях РМЖ в зависимости от иммунофенотипа опухоли (М/Q25–75)

Стадия РМЖ, n	Рак молочной железы, $n = 49$		I группа ER-/PR-, $n = 17$		II группа ER+/PR+, $n = 21$		III группа ER-/PR+ ER+/PR-, $n = 11$	
	Se мочи	Se в РМЖ	Se мочи	Se в РМЖ	Se мочи	Se в РМЖ	Se мочи	Se в РМЖ
I стадия РМЖ, $n = 14$	28,5 /25–44 $P_{K-W} = 0,0420$	844 /621–1125 $P_{K-W} = 0,0127$	44 /30,5–44 $P_{K-W} = 0,0095$	1050 /1050–1136 $P_{K-W} = 0,0084$	26 /21,5–28,5 $P_{K-W} = 0,0095$	796,3 /583,3–1022,2 $P_{K-W} = 0,0084$	57,7 /44–71,5 $P_{K-W} = 0,0095$	720 /621,2–818,8 $P_{K-W} = 0,0084$
II стадия РМЖ, $n = 28$	26,7 /24,7–44,5 $P_{K-W} = 0,0420$	1181,8 /952,7–1435,2 $P_{K-W} = 0,0127$	40 /26,5–50,5 $P_{K-W} = 0,0278$	1393 /1205,9–1675 $P_{K-W} = 0,0031$	25 /18–2 $P_{K-W} = 0,0278$	1057,1 /700,6–1150 $P_{K-W} = 0,0031$	32,7 /25,7–51,2 $P_{K-W} = 0,0278$	1395,4 /907,4–1642,4 $P_{K-W} = 0,0031$
III стадия РМЖ, $n = 7$	22 /18–24,5 $P_{K-W} = 0,0420$	1079 /984,4–1375 $P_{K-W} = 0,0127$	19 /19–19 $P_{K-W} = 0,24$	1375 /1375–375 $P_{K-W} = 0,6$	10 /10–10 $P_{K-W} = 0,24$	1079 /1079–1079 $P_{K-W} = 0,6$	22 /22–24,5 $P_{K-W} = 0,24$	1039 /989,4–1363,6 $P_{K-W} = 0,6$

Примечание: n – количество пациентов, M – медиана, Q25–75-й – интерквартильный размах, P_{K-W} – критический уровень значимости Крускала–Уоллиса.

Следует отметить, что во всех трех группах имеет место нарастание концентрации биотика в пограничной с неоплазмой ткани молочных желез и непосредственно в опухолевом узле. Так в 1 и 3 группах содержание селена возрастает в 3,7–3,8 раза в пограничных участках по сравнению с неизмененной тканью, резким повышением в раковом узле (10–12 раз). В группе с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона эти различия менее резкие: в 2,5 и 5,4 раза соответственно (табл. 1).

В этой же группе опухолей обнаружен самый низкий уровень селена. При утрате одного из рецепторов концентрация селена возрастает на 17 %, достигая максимальных величин в группе стероид-негативных раков (табл. 1). Эти статистически значимые различия между тремя сравниваемыми группами сохраняются при I и II стадиях РМЖ (табл. 2). Выявлена обратная умеренная корреляционная связь между гормональным иммунофенотипом РМЖ и содержанием селена в опухоли ($r = 0,37$ при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациенток с различным фенотипом РМЖ обнаружены различия в содержании селена в моче и опухолевом узле. Между этими параметрами имеется обратная умеренная корреляционная связь. Высокая концентрация биотика в моче и опухолевой ткани характерна для рецептор-негативных раков. Снижение элиминации селена в моче и накопление его непосредственно в ткани опухоли наблюдается в раках молочной железы с экспрессией одного или двух стероидных маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Борисов В.И. Отечная форма рака молочной железы: клиника, диагностика и лечение / В.И. Борисов, Т.В. Чхиквадзе // Вопросы онкологии. — 2008. — № 1. — С. 86–89.
3. Гарин А.М. Десять самых распространенных злокачественных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. — М.: Медицина, 2006. — 182 с.

Сведения об авторах

Самойлова Светлана Ивановна — заведующая онкоморфологическим отделением ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», 672038, г. Чита, ул. Матвеева, 64, тел. 8 (3022) 31-42-98; 8-914-4615911, e-mail: sv_samoilova75@mail.ru
Хышиктуев Баир Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39а
Чарторижская Н.Н. — начальник ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», 672038, г. Чита, ул. Матвеева, 64, тел. 8 (3022) 31-42-98
Фесик Е.А. — врач онкоморфологического отделения ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», 672038, г. Чита, ул. Матвеева, 64, тел. 8 (3022) 31-42-98
Бурдинская Т.В. — врач онкоморфологического отделения ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро», 672038, г. Чита, ул. Матвеева, 64, тел. 8 (3022) 31-42-98

4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / Д.Г. Заридзе // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 489–495.
5. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в раке молочной железы / В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникеева, О.А. Гончарова и др. // Вопросы онкологии. — 2004. — № 2. — С. 234–236.
6. Моисеенко В.М. Лекарственное лечение диссеминированных гормонозависимых опухолей / В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 601–614.
7. Пак Д.Д. Результаты хирургического лечения больных с карциномой in situ молочной железы / Д.Д. Пак, Ф.Н. Усов // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С. 105–108.
8. Семиглазов В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клецель. — СПб., 2006. — 349 с.
9. Семиглазов В.Ф. Соотношение хирургического и системного лечения рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 505–512.
10. Хансон К.П. Молекулярный патогенез билатерального рака молочных желез / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 513–523.
11. Fukutumi A.A. Prognostic and predictive factors in the adjuvant of breast / A.A. Fukutumi, S. Akashi-Tanaka // Breast cancer. — 2002. — № 9. — P. 95–99.
12. Parker T.L. Estrogen receptor activation and estrogen-regulated gene expression are unaffected by methylseleninic acid in LNCaP prostate cancer cells / T.L. Parker, D.L. Egget, M.J. Christensen // J. Nutr. Biochem. — 2007. — N 11. — P. 746–798.
13. Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells / S.O. Lee, N. Nadiminty, X.X. Wu et al. // Cancer Res. — 2005. — Vol. 15; 65 (8). — P. 3487–3492.
14. Shah M. Attenuation of estrogen receptor alpha (ERalpha) signaling by selenium in breast cancer cells via downregulation of ERalpha gene expression / M. Shah, A. Kaul, Y. Dong // Breast Cancer Res. Treat. — 2005. — № 92(3). — P. 239–250.