

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНУ И ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Е.С. Проценко, Е.В. Полякова, Р.Н. Пономарчук

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучена роль рецепторов к эстрогену и прогестерону при назначении гормональной терапии больным раком молочной железы в различных возрастных группах по материалам Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМНУ. Установлено, что наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону отличается в зависимости от возраста больных. В предменопаузальном возрасте преобладают эстрогеновые рецепторы со слабо-позитивной реакцией, в постменопаузальном больше прогестероновых рецепторов, тогда как в старческом возрасте в 80% случаев рецепторы отсутствуют. Полученные данные необходимо учитывать при назначении гормональной терапии больным раком молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, рецепторы к эстрогену и прогестерону, гормонотерапия

Проблема рака молочной железы (РМЖ) привлекает пристальное внимание. Это связано с продолжающимся возрастанием частоты возникновения РМЖ [3, 4]. РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости женского населения, в странах СНГ в 2003 г. его доля колебалась от 18-23% в России, Узбекистане, Беларуси, Казахстане и Молдове до 28-36% в Армении и Грузии от 28 до 36%. В России прирост абсолютного числа заболевших за период с 1993 по 2003 г. составил 28,4% [1]. По данным ВОЗ, раком молочной железы ежегодно заболевают около 750 тыс. женщин, и именно это заболевание является главной причиной смертности женщин в возрасте от 40 до 55 лет [5, 9]. Статистические данные показывают, что в Соединенных Штатах каждая 8-я женщина рискует заболеть РМЖ в течение всей своей жизни; в Европейском Союзе этому риску подвержена 1 женщина из 12, а в Японии – 1 из 80 [9].

В возникновении и развитии заболеваний молочных желез огромную роль играет состояние гипоталамо-гипофизарной системы [11]. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормональнозависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма. Эстрогены в большей степени влияют на пролиферацию эпителия ацинусов, дольковых и междольковых протоков, тогда как андрогены в большей степени влияют на степень выраженности фиброза [5, 9]. Одним их характерных признаков злокачественных опухолей является их

«умение» стимулировать свой рост самостоятельно. Они выделяют факторы роста, которые связываются с рецепторами (белковыми молекулами, расположенными в опухоли) после чего происходит стимуляция роста. Стимулирующими факторами могут быть и вещества, находящиеся в организме человека. Так, в случае рака молочной железы такими веществами могут выступать эстрогены – женские половые гормоны [6].

Значительный прогресс в лечении рака молочной железы внесли исследования по выявлению и количественному определению в опухолевых клетках стероидных рецепторов к эстрагену и прогестерону. Пациентки, опухоли которых содержали рецепторы к эстрогену и прогестерону, в 50-65% случаев оказались чувствительными к гормональной терапии. В то же время, если опухоль содержала один тип рецептора, чувствительность к гормональной терапии значительно снижалась. В случае если опухолевые клетки не содержали рецепторов, то эффективность гормонотерапии не превышала 10%. В настоящее время общепринято, что если более 10% опухолевых клеток содержат рецепторы к эстрогену или прогестерону, то опухоль следует считать гормоночувствительной [13].

В настоящее время гормональные препараты применяются на различных этапах комбинированного и комплексного методов лечения операбельных форм рака молочной железы, а также в случаях генерализации опухолевого процесса.

Следует признать, что первичная опухоль молочной железы состоит из биологически различных популяций клеток. Они различаются по многим параметрам, в частности по скорости роста, кариотипу, наличию или от-

существованию гормональных рецепторов, продукции опухоль-ассоциированных белков, иммуногенности, чувствительности к гормонотерапии [13].

Рецепторы к эстрогену и прогестерону представляют собой белковые молекулы, расположенные в злокачественных клетках. Эстрогены соединяются с ними и образуют комплексы, обладающие стимулирующим действием. Разрушение этого механизма лежит в основе гормонотерапии.

Определение рецепторов к эстрогену и прогестерону в опухоли молочной железы является на сегодняшний день стандартным мероприятием, позволяющим планировать объем лечения, определять в нем роль гормонотерапии, а также риск возникновения рецидива заболевания [2].

Около 75% больных раком молочной железы (РМЖ) имеют положительные рецепторы к эстрогену и/или прогестерону на поверхности клеток опухоли. Взаимодействие этих рецепторов с эстрогеном стимулирует пролиферацию и выживание клеток рака. Более ста лет назад было показано, что удаление яичников, являющихся основным источником эстрогенов у женщин в перименопаузе, оказывает противоопухолевый эффект у больных с распространенным РМЖ [13]. Остановка их функции (хирургическая, лучевая, гормональная или цитостатическая) приводит к снижению уровня эстрогенов крови с 1000-100 до 100-10 ммоль/л, т. е. в 10 раз. Остаточный уровень эстрогенов обеспечивается превращением андростендиона, вырабатываемого корой надпочечников, в эстрогены за счет реакции ароматизации, протекающей в жировой и некоторых других тканях. В постменопаузе главным путем образования эстрогенов является ароматизация андрогенов, продуцируемых надпочечниками. Таким образом, блокада яичников не обеспечивает полной остановки образования этих гормонов, и требуется дополнительное воздействие, чтобы прервать стимуляцию опухоли. Эффективной последующей антиэстрогенной стратегией явилась блокада рецепторов этих гормонов. С этой целью были синтезированы селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам (SERM) тамоксифен и торимефен. Назначение тамоксифена в течение пяти лет у пациенток с рецептор-позитивными опухолями в менопаузе позволило сократить частоту рецидивов и возникновения рака контралатеральной молочной железы на 50%, уменьшить смертность на 28% [11,13].

Цель настоящего исследования – определить роль рецепторов у эстрогену и прогестерону в ткани опухоли больных различных

возрастных групп при назначении гормональной терапии после полиохимотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты комплексного обследования 26 больных, находившихся на лечении в ИМР им. С.П. Григорьева АМНУ по поводу РМЖ, а также изучение данных их медицинской документации, включая ретроспективное изучение архивного материала. Возраст обследованных женщин колебался от 30 до 69 лет. В зависимости от возраста больных весь исследуемый материал был разделен на следующие исследуемые группы: O₁ – больные возрастом 31-40 лет (2 случая наблюдения); O₂ – больные возрастом 41-50 лет (4 случая наблюдения); O₃ – больные возрастом 51-60 лет (14 наблюдений); O₄ – больные возрастом 61-70 лет (6 наблюдений).

Объектом для гистологического исследования служил операционный материал в виде кусочков ткани опухоли молочной железы, лимфатических узлов, эндометрия. Для общей морфологической характеристики ткани исследуемый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения гистохимических и иммуногистохимических исследований биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине Лилли, приготовленном на фосфатном буфере. Производили демаскировку эпителиев в депарафинированных и обезвоженных срезах на водяной бане 95⁰ в течение 40 минут в растворе буфера «DAKO Cytomation Target Retrieval Solution 10x concentration» с pH 6,0. Для визуализации рецепторов к эстрогену и прогестерону был использован тест-набор DAKO ER/PR System фирмы Dako, Дания.

Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Olympus BX-41. Полученный, в результате проведенного исследования цифровой массив данных обработан с помощью стандартного пакета программ Statgraphics [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что группа O₂ (40-49 лет) наиболее многочисленна и составляет 54% от общего числа наблюдаемых случаев. Группа O₄ составила 8%, а группы O₃ и O₁ по 15% и 23% соответственно. Также было отмечено, что рак молочной железы с правой стороны встречается в 84,6%, а рак молочной железы с левой стороны в 15,4%.

В литературе встречаются данные о нали-

ции двух пиков заболеваемости РМЖ: между 45 и 50 годами и после 55 лет [4, 11], что имело место и в нашем наблюдении.

Многие опухоли, а особенно РМЖ, являются гормонозависимыми. Существуют данные о том, что зависимость опухоли от гормонов продиктована уровнем стероидных гормонов в крови больных. Как известно, тамоксифен является препаратом выбора №1 в качестве гормонотерапии РМЖ при положительных или неизвестных рецепторах к эстрогену и прогестерону [10, 13]. После анализа препаратов, обработанных тест-набором, были получены следующие данные.

В группе O₂ (больные возрастом 40-49 лет) реакция на рецепторы к эстрогену и прогестерону позитивна как в молочной железе, так и в ткани эндометрия, и лимфатических узлов (рис.1, 3, 6), причем реакция на наличие эстрогеновых рецепторов сильно позитивна (+++).

Этот факт можно объяснить с точки зрения теорий патогенетических групп развития

РМЖ Дильмана В.М. и Семиглазова В.Ф. [4, 7]: с возрастом наблюдается выключение овариального цикла в метаболическом отношении, что сопровождается формированием повышенной чувствительности клеток к стероидным гормонам.

В то время как в группе O₃ (больные возрастом 50-59 лет) реакция на наличие рецепторов к эстрогену умеренно позитивна (++) в 50% наблюдаемых случаев (рис. 1, 5), а реакция на наличие рецепторов к прогестерону в данной группе умеренно положительна в 66,6% наблюдаемых случаев. В этой возрастной группе типичны признаки повышения гипоталамической активности. Повышение порога чувствительности гипоталамуса ведет к увеличению секреции кортизола и к нарушениям в других гомеостатах. По определению Дильмана В.М. – это менопаузальный или гипоталамический тип рака, Семиглазов В.Ф. называет его надпочечниковым вариантом течения рака молочной железы.

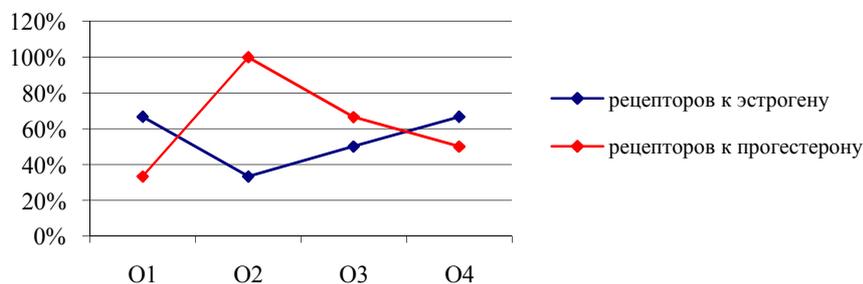


Рис.1. Частота наличия эстрогенов и прогестеронов в ткани молочной железы больных разного возраста

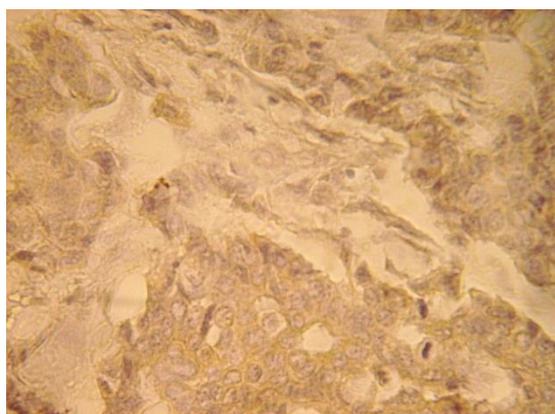


Рис.2. Eг+++ в тканях молочной железы группы O1, DAKO ER/PR System, x 400

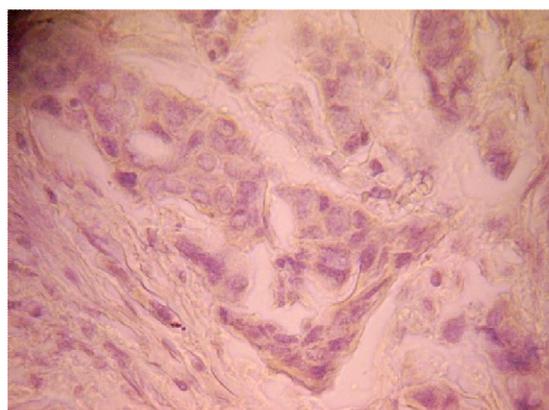


Рис.3. Pг+++ в тканях молочной железы группы O2, DAKO ER/PR System, x 400

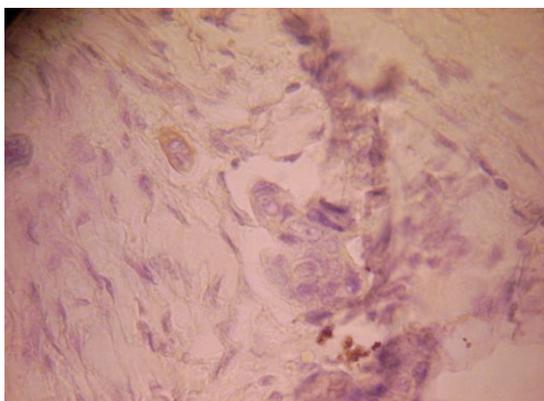


Рис.4. Pr+ в тканях молочной железы группы O4, DAKO ER/PR System, x 400

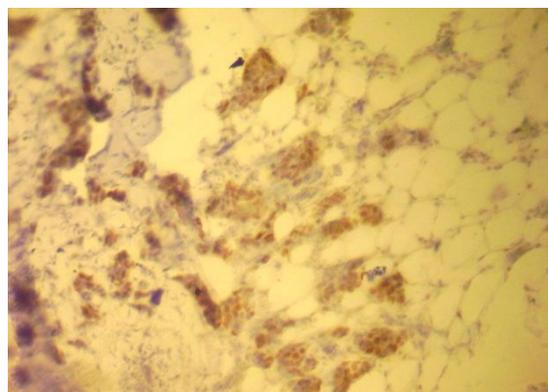


Рис.5. Eг++ в тканях молочной железы группы O3, DAKO ER/PR System, x 200

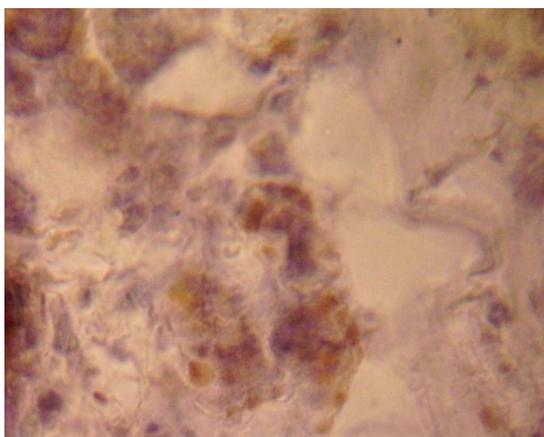


Рис.6. Pr++ в тканях лимфатического узла группы O2, DAKO ER/PR System, x 400

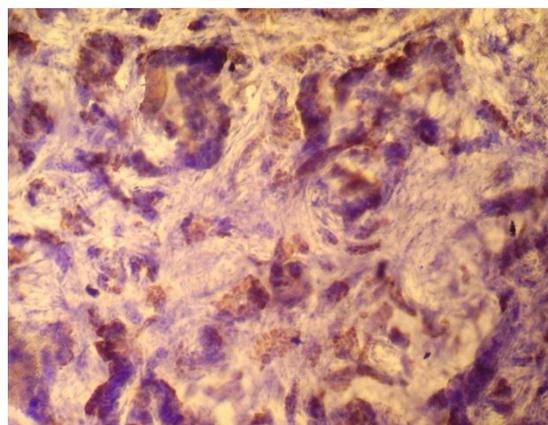


Рис.7. Eг+++ в ткани эндометрия группы O1, DAKO ER/PR System, x 400

Касательно группы O₄ (больные возрастом 60-69 лет) можно сказать, что здесь имеются некоторые отличия, от двух предыдущих: в 20 % случаях из этой группы наблюдается слабо положительная реакция на эстрогеновые и/или прогестероновые рецепторы (рис. 1, 4). В остальных 80% случаев наблюдается отрицательная реакция на эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, при чем такая картина характерна не только для ткани молочной железы, но и для ткани лимфатического узла, и для ткани эндометрия.

Следовательно, после ПХТ в большинстве случаев сохраняются рецепторы к эстрогенам и прогестерону, особенно это касается исследуемых групп O₂ и O₃, где наблюдаются положительные рецепторы к эстрогенам и к прогестерону. В группе O₄ в большинстве случаев наблюдается отсутствие рецепторов и к эстрогену, и к прогестерону в тканях молочной железы, лимфатических узлах и эндометрии. Этот факт следует учитывать при назначении гормональной терапии тамоксифеном в целях предотвращения возможной неэффективности данного вида терапии.

В данной возрастной группе онкопатология молочной железы протекает на фоне вторичного снижения гипоталамической активности [5, 7].

В тканях больных самой молодой группы, группы O₁ (больные возрастом 30-39 лет), наблюдалась позитивная реакция на наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону: в 66,6% положительная реакция только на рецепторы к эстрогену (рис. 1, 2, 3), а в остальных 33,3% случаев наблюдалась отрицательная реакция на данные рецепторы.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто обращаются за медицинской помощью по поводу РМЖ женщины в возрасте 40-49 лет.
2. Наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону после ПХТ отличается в зависимости от возраста пациентки.
3. В предменопаузальном возрасте характерно преобладание эстрогеновых рецепторов в опухолях и слабо позитивная реакция на них.
4. В постменопаузальном возрасте наблюдается преобладание прогестероновых

- рецепторов с умеренной реакцией на них.
5. В старческом возрасте наблюдается слабо положительная реакция на эстрогеновые рецепторы, а в 80% рецепторы в тканях отсутствуют.
 6. Согласно полученным данным, тамоксифен целесообразно назначать всем боль-

ным, но в старческом возрасте следует назначать лишь при подтвержденном наличии рецепторов.

Перспективным является изучение рецепторов к эстрогену и прогестерону в опухолях молочной железы в зависимости от морфологической формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. - М. - 2004. - С. 43-50.
2. Божок А.С., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., и др. // Современ. онкол. - 2005. - Т.7.- № 1.- С. 58-63.
3. Вышинская Г.В., Михина З.П., Данилова В.С. // Современ. онкол. - 2004. - № 6(4). - С. 158-62.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Рук. для врачей. Изд.2, перераб. и доп. -М.:Медкнига. - 1983. - 408 с.
5. Заридзе Д.Г. // Вопросы онкологии. - 2002. - Том 48. - № 4-5. - С. 489-495.
6. Онкогинекология /Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой, М.К.Михайлова. -М.:МЕДпресс. - 2000. - 383 с.
7. Семиглазов В.Ф. // Практическая онкология. - 2000. - №2 (июнь). - С. 26-30.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. -М.: ГЭОТАР. - 2000. - 256 с.
9. Трапезников Н.Н., Аксель. Е. М. Статистика злокачественных заболеваний в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность). -М. - 2001. - С. 71-76.
10. Beck J.I., Boothroyd C., Proctor M., et al // Cochrane Database of Systematic Reviews - 2005. - Vol. 71. - № 4. - P. 71-76.
11. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al // Lancet - 2007. - Vol. 369. - P. 1711-23.
12. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 60-62.
13. Wilcken N., Hornbuckle J., Gherzi D. // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2003. - Vol. 83. - № 8. - P. 411-417.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРОГЕНУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИМ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУПАХ

О.С. Проценко, О.В. Полякова, Р.М. Пономарчук

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчена роль рецепторів до естрогену та прогестерону при призначенні гормональної терапії хворим на рак молочної залози в різних вікових групах за матеріалами Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. Встановлено, що присутність рецепторів до естрогену та прогестерону відрізняється в залежності від віку хворих. У пременопаузальному віці домінують естрогенові рецептори із слабо-позитивною реакцією, у постменопаузальному віці більше прогестеронових рецепторів, тоді як у похилому віці в 80% випадків рецептори відсутні. Отримані дані необхідно враховувати при призначенні гормональної терапії хворим на рак молочної залози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак молочної залози, рецептори до естрогену та прогестерону, гормонотерапія

THE ROLE OF RECEPTORS TO ESTROGEN AND PROGESTERONE IN PRESCRIPTION OF HORMONAL THERAPY TO PATIENTS WITH BREAST CANCER IN DIFFERENT AGE GROUPS

O.S. Protcenko, O.V. Polyakova., R.N. Ponomarchuk

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The role of receptors to estrogen and progesterone in prescription of hormonal therapy to patients with breast cancer in different age groups is investigated on materials of Institute of medical radiology by named by S. P. Grigoriev AMSU. It is established, that presence of receptors to an estrogen and progesterone differs depending on age of patients. In premenopausal age estrogenic receptors with weak positive reaction prevail, in postmenopausal age quantity of progesterone receptors increases, whereas at senile age in 80 % of cases

receptors are absent. Received data is necessary for taking into account in prescription of hormonal therapy to patients with breast cancer.

KEY WORDS: breast cancer, receptors to estrogen and progesterone, hormonal therapy