УДК[616.441-008.1:577.175.22:618.19]-006.6:612.019-07(045)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злобнова О. А., Чеснокова Н. П., Барсуков В. Ю., Зяблов Е. В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России» (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112).

Сравнительная оценка гормонального статуса у 178 пациентов с инфильтративно-протоковой формой рака молочной железы и 196 пациентов с папиллярной формой рака щитовидной железы в динамике распространения опухолевого процесса позволила обнаружить, что развитие начальных и метастатических стадий канцерогенеза при данных формах патологии формируется на фоне принципиально различных изменений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. Инициация опухолевого роста при раке молочной железы возникает на фоне снижения содержания в крови тиреотропного гормона и возрастания уровня тироксина и трийодтиронина в крови, в то время как при раке щитовидной железы на аналогичных стадиях опухолевого процесса имело место усиление центрогенных влияний на щитовидную железу за счет гиперпродукции тиреотропного гормона, однако содержание уровня тироксина в периферической крови заметно снижалось, а уровень трийодтиронина оставался в пределах нормы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак щитовидной железы.

COMPARATIVE EVALUATION OF ABNORMALITIES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF HYPOTHALAMIC–PITUITARY–THYROID SYSTEM IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND THYROID CANCER

O. A. Zlobnova, N. P. Chesnokova, V. Yu. Barsukov, E. V. Zyablov

State Government-Financed Educational Institution of Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare and Social Development (112 Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012).

Comparative evaluation of hormone statuses in 178 patients with infiltrating ductal breast carcinoma and 196 patients with papillary thyroid carcinomain tumor process progression allowed discovering the fact as follows: development of initial and metastatic stages of mentioned cancer forms is formed against the background of totally different changes in functional activity of hypothalamic–pituitary–thyroid system. The tumor growth in patients with breast cancer begins when the level of thyroid-stimulating hormone in blood decreases and the levels of thyroxin and triiodothyronine in blood increase, whereas in patients with thyroid carcinoma at similar stages of tumor process authors noted the enhancement in centrogenous influence on thyroid gland due to thyroid-stimulating hormone hyper-production alongside with the decrease in thyroxin level in peripheral blood with triiodothyronine level being within normal range.

Key words: breast cancer, thyroid cancer.

Введение

В последние десятилетия отмечен значительный рост онкологических заболеваний, составляющих вторую по значению причину смертности населения Земли. До настоящего момента остаются актуальными проблемы этиологии и патогенеза рака молочной железы (РМЖ) и рака щитовидной железы (РЩЖ), встречающихся преимущественно у женщин в климактерическом и постменопаузальном периодах.

Следует отметить, что, несмотря на постоянное совершенствование методов оперативного вмешательства, лучевой и химиотерапии, заболеваемость РМЖ стоит на первом месте в структуре онкологических болезней женщин. Так, в 2004 г. заболеваемость РМЖ составила– 40,9, а в 2009г. – 68,8 на 100000 женского населения [2]. В связи с тенденцией роста распространенности РЩЖ остаются актуальными и проблемы патогенеза данной патологии,

несмотря на относительно скромное место (1–2 %) в общей структуре онкологических заболеваний. Так, за период с 1995 по 2009 г. заболеваемость РЩЖ в мире и по России выросла с 2,8 до 6,3 на 100000 населения [2]. В большинстве стран мира заболеваемость РЩЖ ежегодно возрастает на 4 %.

В настоящее время очевидно, что этиологические факторы, факторы риска и соответственно пусковые механизмы канцерогенеза, в частности, развития рака молочной железы и щитовидной железы, чрезвычайно гетерогенны [3,4,7].

Установлено, что неопластический процесс представляет собой необратимый, персистентный, аутохтомный рост клеток, обусловленный расстройством взаимодействия протоонкогенов и антионкогенов на основе ступенчатых изменений генома моноклона малигнизированных клеток [3,4]. Тем не менее онкогенная трансформация клетки еще не означает развития всех последующих стадий канцерогенеза. Организм человека обладает несколькими механизмами защиты против инициирующего действия канцерогенов: антитрансформационными, антионкогенным, антицеллюлярными.

В ряде исследований установлено, что динамическая смена стадий онкогенной трансформации клеток, промоции и опухолевой прогрессии возникает на фоне подавления специфических иммунологических антицеллюлярных механизмов защиты и неспецефических факторов резистентности [3,6].

Как известно, ведущими патогенетическими факторами развития стадии промоции является резкое увеличение продукции ростостимулирующих факторов (фибробластического, эндотелиального, тромбоцитарного), продуцируемых как клетками с нормальной морфофункциональной структурой, так и малигнизированными клетками, а также клетками их микроокружения [1,3].

В настоящее время одним из направлений патогенеза онкологических заболеваний, в том числе РМЖ и РЩЖ, является концепция усиленной гормональной стимуляции, согласно которой очевидна инициирующая роль нарушений гормонального баланса, в частности, продукции и метаболизма эстрогенов и прогестерона, а также тиреоидных гормонов в развитии указанной патологии [1,8]. Между тем в литературе представлены противоречивые не систематизированные данные о характере и механизмах нарушения функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при РМЖ и РЩЖ. По мнению ряда авторов, нарушение функциональной активности щитовидной железы является одним из факторов риска развития не только РЩЖ, но и РМЖ [1,3,6].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при инфильтративно-протоковой форме РМЖ (клинически узловая форма заболевания) и папиллярной форме РЩЖ в динамике распространения неоплазии, а также установление роли гормонального баланса в механизмах опухолевой прогрессии.

Материалы и методы

Для решения указанной цели проведено комплексное обследование пациентов, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Росздрава (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2007 по 2010 г. Всего обследованы 178 пациентов с инфильтративно-протоковой формой РМЖ (клинически – узловая форма патологии) и 196 пациентов с папиллярной формой РЩЖ; группу контроля составили 100 человек без клинически выраженных проявлений патологии.

Всем больным до начала лечения проводилось традиционное комплексное обследование, адекватное для той или иной формы патологии, включающее сбор анамнеза с учетом факторов риска, осмотр и пальпацию молочной железы или щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов. В то же время использовалась ультрозвуковая диагностика, тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия с цитологическим исследованием пунктата, интраоперационное цитологическое исследование и гистологическое исследование удаленной ткани после оперативного вмешательства. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса выполняли УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с онкологической патологией щитовидной железы проводили компьютерную и магнитнорезонансную томографию органов шеи, сцинтиграфию с I^{131}.

Наряду с вышеуказанными традиционными методами обследования больных, позволивших рандомизировать группы наблюдения в соответствии со стадиями распространения опухолевого процесса, проведена сравнительная оценка гормонального баланса. Содержание в крови тироксина, трийодтиронина проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием автометического анализатора «ALISEI». Тиреотропный гормон в сыворотке крови определялся при помощи набора ТиреоидИФА-ТТГ-1 с применением «Сэндвич-варианта» твердо-фазного иммуноферментного анализа. Результаты исследований обработаны программой «Медстат» (пакет программ для статистической обработки результатов медицинских и биологических наблюдений) с вычислением средней величины (M), средней ошибки средней величины (m), уровня значимости (p), корреляционной значимости. Все исследования проводились в момент поступления пациентов в стационар до назначения лечебных мероприятий.

Распределение больных на две группы наблюдения произведено в соответствии с Международной классификацией рака по системе TNM. Так, к первой группе больных с узловой формой РМЖ без метастазов были отнесены 86 пациенток (стадии T1-2N0M0). Вторую группу составили 92 пациентки с инфильтративно-протоковой формой РМЖ с регионарными метастазами (стадии T1-3N1-2M0).

Больные с патологией щитовидной железы также были распределены на две основные группы: первую группу составили 96 пациентов с РЩЖ без метастазов (стадии T1-2N0M0); во вторую группу были включены 100 больных РМЖ с наличием метастазов (стадии T1-3N1M0).

Результаты исследования и их обсуждения

Сравнительная оценка гормонального статуса при инфильтративно-протоковой форме РМЖ, а также при папиллярной форме РЩЖ позволила выявить общие закономерности и особенности нарушений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем в динамике распространения неоплазии.

Таблица 1

Показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина при инфильтративно-протоковой форме РМЖ в динамике распространения неоплазии

Изучаемые показатели	Контрольная группа	Инфильтративно-протоковая форма РМЖ	
		I группа наблюдения (стадии T1-2N0M0) без	II группа наблюдения (стадии T1-3N1-2M0) с регионарными

			метастазов			метастазами		
	N	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
Т3 общ. (нмоль/л)	35	1,57±0,090	30	1,77± 0,058	P<0,05	30	1,94±0,062	P<0,01 P1<0,01
Т4 общ. (нмоль/л)	35	100,6±3,08	30	113,2 ±2,98	P<0,01	30	119,4± 3,68	P<0,001 P1>0,05
ТТГ (мМе/л)	35	1,63±0,19	30	1,069 ±0,13	P<0,05	30	0,725±0,06	P<0,001 P1<0,001

Примечание:

Р – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

Р1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с Т1-2N0M0 стадиями этой же формы патологии.

Исследование уровня гормонов в крови больных РМЖ (стадии Т1-2N0M0) обнаружило снижение содержания ТТГ, в то время как уровень Т4 и Т3 в крови был значительно выше относительно таковых показателей группы контроля (таб.1).

Сравнительная оценка гормонального тиреоидного статуса у больных РЩЖ на Т1-2N0M0 стадиях развития неоплазии позволила обнаружить повышение содержания в периферической крови уровня ТТГ по отношению к показателю группы контроля.

Что касается содержания в крови гормонов щитовидной железы, то уровень Т4 снижался, при этом содержание Т3 в крови оставалось в пределах нормы (таб. 2).

Далее представляло интерес выяснить, с чем связано снижение содержания в крови тироксина на начальных стадиях опухолевого процесса при РЩЖ. Как оказалось, одним из механизмов снижения содержания в крови тироксина явилось аутоиммунное подавление активности фермента ТПО, обеспечивающего начальные этапы синтеза гормона. Об этом свидетельствовало резкое увеличение титра АТ к ТПО (таб. 2).

Таблица 2

Показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, титра аутоантител к тиреопероксидазе при папиллярной форме РЩЖ в динамике распространения неоплазии

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Папиллярная форма РЩЖ					
			Iа группа(стадии Т1-2N0M0) без метастазов			IIа группа (стадии Т1-3N1M0) с регионарными метастазами		
	N	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P

ТТГ (мМе/л)	35	1,61± 0,065	35	1,82± 0,073	P<0,05	33	1,93±0,088	P<0,01 P1>0,05
Т4 общ. (нмоль/л)	35	98,3± 4,14	35	83,6± 4,08	P<0,05	33	80,2±4,05	P<0,01 P1>0,05
Т3 общ. (нмоль/л)	35	1,52± 0,081	35	1,53± 0,067	P>0,05	33	1,51±0,053	P>0,05 P1>0,05
АТ к ТПО (МЕ/л)	35	11,2±0,62	33	95,2± 4,8	P< 0,001	34	78,9±4,6	P<0,001 P1<0,05

Примечание:

Р – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

Р1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с Т1-2N0M0 стадиями этой же формы патологии.

Оценка гормонального статуса при инфильтративно-протоковой форме РМЖ и папиллярной форме РЩЖ проведена на начальных стадиях опухолевого процесса и на метастатических стадиях распространения неоплазии.

Как оказалось, в группе наблюдения пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов при РМЖ (стадии Т1-3N1-2M0) отмечалось значительное снижение содержания в крови ТТГ при одновременном нарастании уровня Т4 и Т3 относительно соответствующих показателей не только группы контроля, но и группы наблюдения с начальными стадиями опухолевого процесса (таб.1).

Аналогичные исследования гормонального статуса у пациентов с папиллярной формой РЩЖ позволили обнаружить, что развитие метастатических стадий опухолевого процесса сопровождалось повышением содержания в периферической крови ТТГ по отношению к показателю группы контроля. При этом содержание Т4 в крови и АТ к ТПО оставалось стабильно сниженным, а уровень Т3 соответствовал показателям нормы (таб.2).

Резюмируя приведенные выше данные в целом, следует заключить, что развитие начальных и метастатических стадий канцерогенеза при инфильтративно-протоковой форме РМЖ и папиллярной форме РЩЖ формируется на фоне принципиально различных изменений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем.

Инициация опухолевого роста при РМЖ возникает на фоне снижения содержания в крови ТТГ и возрастания уровня Т4 и Т3 в крови, в то время как при РЩЖ на аналогичных стадиях опухолевого процесса имело место усиление центрогенных влияний на щитовидную железу за счет гиперпродукции ТТГ, однако содержание уровня Т4 в периферической крови заметно снижалось, а уровень Т3 оставался в пределах нормы. Касаясь механизмов обнаруженного нами снижения уровня Т4в крови больных РЩЖ, следует отметить, что

процесс захвата йода фолликулами щитовидной железы складывается из двух относительно автономных путей: энергозависимого транспорта ионов йода из крови в эпителиальные клетки, а затем ферментативного окисления захваченных эпителием йодионов до молекулярного йода, которые происходят и в клетках, и в коллоиде под влиянием фермента – ТПО. Нами обнаружено, что при РЩЖ происходит аутоиммунное подавление активности ТПО, о чем свидетельствует высокий титр АТ к данному ферменту в крови пациентов как на начальных, так и на метастатических стадиях развития неоплазии.

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что при обеих формах неоплазии – инфильтративно-протоковой форме РМЖ (клинически узловая форма) и папиллярной форме РЩЖ сохраняется принцип обратной связи между содержанием гормонов щитовидной железы в периферической крови и уровнем ТТГ. Последнее позволяет высказать предположение, что в основе инициирующих стадий развития неоплазии при РМЖ и РЩЖ лежит первичная малигнизация клеток молочной или щитовидной железы, обусловленная генотоксическим воздействием экзогенных или эндогенных канцерогенов на клеточные элементы желез. В то время как функциональная активность гипоталамо-гипофизарной системы адекватно соответствует содержанию гормонов щитовидной железы в периферической крови.

Заключение

Закономерной особенностью нарушений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при инфильтративно-протоковой форме РМЖ (клинически – узловой формой рака) является подавление продукции ТТГ на фоне повышения содержания в периферической крови Т3 и Т4, обнаруживающих патогенетическую взаимосвязь со стадией распространения опухолевого процесса.

При папиллярной форме РЩЖ имеет место резкое усиление центрогенных стимулирующих влияний гипоталамо-гипофизарной системы на щитовидную железу, проявляющееся гиперпродукцией ТТГ, при этом синтез тироксина прогрессирующе снижается за счет аутоиммунного подавления активности фермента тиреопероксидазы.

Общей закономерностью состояния функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при инфильтратовно-протоковой форме РМЖ и папиллярной форме РЩЖ является сохранение принципа «обратной связи» между содержанием гормонов щитовидной железы в крови и продукцией ТТГ, однако при РЩЖ возникает интенсификация активирующего влияния гипоталамо-гипофизарной системы на щитовидную железу, в то время как при РМЖ имеет место подавление центрогенных стимулирующих влияний на щитовидную железу.

Список литературы

1. Бернштейн, Л. М. Гормональный канцерогенез / Л. М.Бернштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
2. Давыдов, М. И., Аксель, Е. М. // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2010. – №2 (Прил.1). – С. 55-56.
3. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / Под общей ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, В. Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.

4. Копнин, Б. П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б. П. Копнин // X Российский онкологический конгресс: Материалы конгресса. – М., 2006. – С. 99-102.
5. Berns, E. M .J .J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E. M. J. J. Berns, J. A. Foekens, I. L. Van Staveren // Gene. – 1995. – Vol.159. – P.11-18.
6. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication 28 September 2010.
7. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(5). – P.862-867.

8. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2 / neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35(10). – P.1048-1054.

1. Bernstein, L. M. Eget bivalence de estrogen et estrogen effectus switching phaenomenon: munus in progressum aetatis pathologia / L. M. Bernshteyn, E. V. Tsyrlina, T. E. Poroshina // problematum endokrinologii. – 2002. – T.48. – P.17-XXV.

2. Davydov, M. I., Axel, E. / / Acta ipsum Instituti,. Blokhin RAMN. MMX. - № II (Pril.1). – S. 55-56.

3. Carcinogenesis: pathophysiological et Volume aspectus / Sub generali editorship. VM Popkov, N. P. Chesnokovoy, V. Yu. Barsukova. – Saratov: Izd: SSMU, MMXI. – 600 s.

4. Kopnin, B. P. Moderni conceptus machinationes malignorum augmentum / B. P. Kopnin / / X Russian Cancri Congressus: Edita Congressus. – Sl, 2006. – P. 99-CII.

Рецензенты:
Афанасьева Галина Александровна, докт. мед. наук, проф. кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.
Конопацкова Ольга Михайловна, докт. мед. наук, проф. кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.