

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ПРОЛАКТИН В ТКАНИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РОСТА

Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Моисеенко Т.И., Бандовкина В.А., Никитина В.П., Черярина Н.Д., Спиридонова Д.А., Меньшенина А.П., Бойко К.П.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия 63), e-mail: super.gormon@yandex.ru

Целью исследования явилось изучение содержания половых гормонов, стероидсвязывающего белка и пролактина в тканях шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли в ткани опухоли, ее перифокальной зоны (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли), визуально неизменной ткани, полученных при оперативном лечении 46 больных раком шейки матки (эндофитной и экзофитной формы роста) T1b-2aN0M0. Сходство гормонального статуса опухолей шейки матки характеризуется выраженной андрогенизацией на фоне резкого снижения эстрогенов и прогестерона. Обнаружена разнонаправленная динамика ССГ в зависимости от варианта роста опухоли шейки матки. Основные перестройки гормоногенеза в тканях экзофитных образований происходят в самой опухоли, тогда как ткань перифокальной зоны и визуально-неизменная ткань метаболически сходны со здоровой кожей. При эндофитном росте опухоли шейки матки в окружающих и опухолевых тканях происходят однотипные по направленности и выраженности изменения стероидных гормонов.

Ключевые слова: половые гормоны, ССГ, пролактин, эндофитные и экзофитные формы рака шейки матки.

SEX HORMONES AND PROLACTIN IN TISSUE OF CERVICAL CANCER OF VARIOUS GROWTH PATTERNS

Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Moiseenko T.I., Bandovkina V.A., Nikitina V.P., Cheryarina N.D., Spiridonova D.A., Menshenina A.P., Boyko K.P.

FSBI "Rostov research institute of oncology" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia (63 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037), e-mail: super.gormon@yandex.ru

The purpose of the study was to analyze the content of sex hormones, steroid binding protein and prolactin in tumor tissue, its perifocal zone (samples at 1 cm from the visible edge of the tumor) and visually unchanged tissue obtained from 46 patients with cervical cancer (endophytic and exophytic growth patterns) T1b-2aN0M0 during surgical treatment. Similarity in hormonal statuses in tumors of the uterine cervix is characterized by a pronounced androgenization with a sharp decrease in estrogen and progesterone levels. Multidirectional dynamics of SHBG depending on the growth pattern of cervical cancer was found. The main changes in hormonogenesis in exophytic tumor take place in the tumor itself, while tissue of perifocal zone and visually unchanged tissue are metabolically identical to intact tissue. Similar in direction and intensity changes in steroid hormones take place in surrounding and tumor tissues of endophytic cervical cancer.

Keywords: sex hormones, SHBG, prolactin, endophytic and exophytic types of cervical cancer.

Для инициации патологической атипичной метаплазии с переходом в дальнейшем в инвазивную карциному шейки необходимы половые гормоны, особенно эстрогены [6]. При этом важное значение играет нарушение метаболизма женских половых гормонов и, в частности, сдвиг соотношения между их отдельными фракциями. В этом аспекте известна негативная роль метаболита эстрогена 16α -ОН и, особенно, его равновесие с 2α -ОН-эстроном [2].

Высокий уровень эстрадиола и низкое содержание прогестерона влияет на увеличение продолжительности жизни при раке шейки матки. Показана отрицательная корреляция уровня эндогенного прогестерона и экспрессии опухолевых маркеров при данной патологии

[8]. А обнаружение рецепторов стероидных гормонов в ткани опухоли не оставляет сомнений в том, что гормоны репродуктивной системы играют определенную роль в развитии рака шейки матки [10].

Спорным остается вопрос о роли пролактина при раке шейки матки. Изменение экспрессии пролактина и его рецептора показано при различных злокачественных новообразованиях [7]. Высокая экспрессия пролактина (60-80 кДа) и рецептора (PRLR) была обнаружена одними исследователями в клеточных линиях опухолей шейки матки HeLa, SiHa и C33A по сравнению с нормальными кератиноцитами [9]. По данным авторов соотношение экспрессии пролактина и его рецептора играет существенную роль в выживаемости клеточных линий рака шейки матки, а использование антагониста пролактина при раке шейки матки обеспечивает большую терапевтическую эффективность. Другими исследователями показано, что системный (в сыворотке крови) и локальный (в тканях) уровень пролактина не различался в интактной ткани, ткани предраковых заболеваний и рака шейки матки [5]. При этом экспрессия рецептора пролактина была значительно выше в ткани рака по сравнению с другими тканями, что указывает на возможную роль именно рецептора пролактина в прогрессировании рака шейки матки.

Клиническое течение эндофитных и экзофитных опухолей шейки матки различно, что, по-видимому, сопряжено, в том числе и с нарушением метаболизма половых гормонов. Однако, в доступной литературе не освещен вопрос зависимости нарушений стероидогенеза от формы роста опухоли шейки матки.

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования явилось изучение содержания половых гормонов, стероидсвязывающего белка и пролактина в тканях шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли.

Материалы и методы

У 46 больных раком шейки матки (эндофитной и экзофитной формы роста) T1b-2aN0M0 стадии процесса репродуктивного возраста ($37,2 \pm 2,8$ лет) были изучены ткани опухоли, ее перифокальной зоны, визуально неизменной ткани, полученные при оперативном лечении. Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. В качестве контроля использовали интактную ткань шейки матки, полученную после экстирпации матки по поводу рака эндометрия T1N0M0. Все женщины находились во 2 фазе менструального цикла.

Стадирование рака шейки матки проводилась в соответствии с классификацией TNM и FIGO. Диагностика рака основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии. Критерием отбора

больных являлся морфологически подтвержденный диагноз рака шейки матки. По гистологической структуре опухоли при обоих вариантах роста верифицированы как плоскоклеточный рак без ороговения.

В 10% цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере рН 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли: уровень эстрона (Е1) (ДВС, Канада), эстрадиола (Е2) и свободного эстриола (Е3) (Хема, Россия), свободного (ДВС, Канада) и общего тестостерона (Т) (Хема, Россия), прогестерона (Р4) и пролактина (Прл) (Хема, Россия), сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ) (Алкор-Био, Россия). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 10.0 Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведения сравнительного анализа гормонального статуса в ткани рака шейки матки в зависимости от варианта роста представлены в таблицах 1,2.

При эндофитном варианте роста опухоли содержание эстрона во всех образцах достоверно не отличается от аналогичного показателя в интактной ткани, тогда как уровень эстрадиола был снижен в 3,6 раза, 4 раза и 2 раза соответственно в ткани опухоли, перифокальной зоны и визуально неизменной ткани. Содержание эстриола снижено в среднем во всех исследованных тканях в 3,4 раза относительно контрольных показателей. Сумма эстрогенов значительно (в среднем в 3 раза) снижена относительно контроля во всех исследованных тканях за счет снижения эстрадиола и эстриола.

Таблица 1

Содержание гормонов, их метаболитов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при эндофитном варианте роста опухоли

показатели	ткань опухоли	ткань перифокальной зоны	визуально неизменная ткань	Интактная ткань шейки матки
Эстрон, пг/г	349,6±31,2	360,1±28,7	432,7±36,5	397,9±37,3
Эстрадиол, нг/г	0,5±0,04 ¹	0,45±0,04 ¹	0,9±0,07 ¹	1,8±0,15
Эстриол, нг/г	3,7±0,4 ¹	3,2±0,3 ¹	3,9±0,35 ¹	12,1±1,3
Сумма эстрогенов	4,6±0,43 ¹	4,01±0,38 ¹	5,2±0,47 ¹	14,3±1,3
Тестостерон общий, нг/г	79,5±6,2 ¹	76,3±8,1 ¹	89,9±7,4 ¹	45,8±3,8
Тестостерон свободный, пг/г	21,2±2,3	24,4±2,1	28,5±3,1	23,6±2,5
Прогестерон, нг/г	17,9±1,6 ¹	24,8±2,3 ¹	22,6±2,0 ¹	39,2±4,1

Пролактин, нг/г	532,9±48,6 ¹	425,7±39,3 ¹	301,7±29,6	313,5±31,3
ССГ, нмоль/г	48,3±4,5 ¹	71,4±6,2 ¹	106,5±9,8	102,5±7,6

Примечание. ¹ – Достоверно по отношению к показателю в интактной ткани. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Содержание общего тестостерона при эндофитном варианте роста опухоли повышено по сравнению с интактной тканью в среднем в 1,8 раза, при этом показатели его свободной формы достоверно не отличаются от контрольных величин. В ткани эндофитных образований шейки матки происходит падение уровня ССГ, наиболее выраженное в опухоли – в 2,1 раза и в перифокальной зоне – в 1,4 раза при аналогичном контролю уровне этого гормона в визуально неизменной ткани.

Уровень прогестерона снижен во всех образцах тканей при эндофитном росте опухоли в среднем в 1,8 раза. Содержание пролактина не изменяется в визуально неизменных тканях, однако увеличено в ткани опухоли и соответствующей перифокальной зоне в 1,7 и 1,4 раза соответственно.

При экзофитном варианте роста опухоли шейки матки во всех исследованных тканях сумма эстрогенов снижена относительно контрольных значений, что связано с падением эстрадиола в среднем в 3 раза и эстриола – в 3,5 раза. Обращает на себя внимание однотипные по уровню изменения эстрадиола в опухолевой ткани, соответствующих тканей перифокальных и визуально неизменных зон в отличие от аналогичных показателей в тканях эндофитных образований.

Таблица 2

Содержание гормонов, их метаболитов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при экзофитном варианте роста опухоли

показатели	ткань опухоли	ткань перифокальной зоны	визуально неизменная ткань	Интактная ткань шейки матки
Эстрон, пг/г	322,9±28,6 ¹	497,6±36,1 ¹	601,3±52,7 ¹	397,9±37,3
Эстрадиол, нг/г	0,6±0,05 ¹	0,68±0,07 ¹	0,6±0,06 ¹	1,8±0,15
Эстриол, нг/г	3,5±0,4 ¹	3,3±0,31 ¹	4,3±0,5 ¹	12,1±1,3
Сумма эстрогенов	4,42±0,5 ¹	4,47±0,4 ¹	5,5±0,6 ¹	14,3±1,3
Тестостерон общий, нг/г	84,9±7,3 ¹	85,9±8,6 ¹	54±5,1	45,8±3,8
Тестостерон свободный, пг/г	28,7±2,9	26,9±2,4	20,4±1,6	23,6±2,5
Прогестерон, нг/г	27,6±2,3 ¹	34,7±3,2	35,5±3,7	39,2±4,1
Пролактин, нг/г	684,3±52,9 ¹	371,3±35,4	289,3±26,1	313,5±31,3
ССГ, нмоль/г	161,7±13,9 ¹	101,8±11,3	102,7±9,6	102,5±7,6

Примечание. ¹ – Достоверно по отношению к показателю в интактной ткани. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Андрогеновый статус тканей при экзофитном варианте роста характеризуется повышением общей формы тестостерона в ткани опухоли и перифокальной зоны на фоне неизменного показателя в соответствующей визуально неизменной ткани. Содержание свободного тестостерона не имело достоверных отличий в ткани экзофитных опухолей. При этом активность ССГ повышена лишь в ткани опухоли. При экзофитной форме роста, очевидно, происходит локальный синтез тестостерона в ткани опухоли, затрагивающий перифокальную зону, при этом, не меняя андрогеновый статус визуально неизменной ткани. Также только в опухолевой ткани при экзофитном росте достоверно снижен уровень прогестерона в 1,4 раза и повышен уровень пролактина – в 2,2 раза относительно контроля (таблица 2). Значение остальных показателей достоверно не отличаются от уровня гормонов в интактной ткани шейки матки.

Заключение

Признано, что гиперэстрогения является основной патогенетической причиной злокачественных опухолей репродуктивных органов. Это теория подтверждена многочисленными исследованиями [1]. Однако существуют данные, указывающие на участие андрогенов в опухолевой трансформации как гормонозависимых органов, так и негормонозависимых [3]. Повышенный уровень тестостерона на фоне дефицита прогестерона в ткани опухоли и перифокальной зоны обнаружен при раке эндометрия [4]. Наши результаты согласуются с данными литературы о существовании положительной корреляции между повышенным уровнем тестостерона в крови пре- и постменопаузальных женщин и риском развития рака шейки матки. Авторы полагают, что тестостерон может быть этиологическим фактором инвазивной карциномы шейки матки [11].

Результаты проведенного исследования показали, что в самой злокачественной опухоли и прилежащих тканях нарушен гормоногенез, что выражается в резкой смене приоритетов в сторону выраженного превалирования андрогенов на фоне значительного снижения эстрогенов. В опухолях шейки матки наблюдается прогестероновый дефицит, что может отражаться на активности эстрадиола и тестостерона. Наряду с однонаправленными изменениями эстроген-андрогенного соотношения и отсутствия защитного антипролиферативного действия со стороны прогестерона, выявлены различия в динамике ССГ при различных вариантах роста опухоли шейки матки. В случае экзофитного роста снижение эстрогенов и повышение андрогенов влечет за собой парадоксальное повышение выработки ССГ и снижение его при эндофитном варианте рака шейки матки. Выявленные взаимоотношения стероидных гормонов и их связывающего глобулина могут

свидетельствовать о потере со стороны гормона его специфической функции связывания и поддержании баланса активных и связанных форм половых гормонов.

Очевидные различия найдены в метаболическом состоянии окружающих опухоль тканей при различных формах роста рака шейки матки. При эндофитном росте опухоли в окружающих и опухолевых тканях происходят однотипные по направленности и выраженности изменения стероидных гормонов. Основные перестройки гормоногенеза в тканях экзофитных образований происходят в самой опухоли, тогда как ткань перифокальной зоны и визуально-неизменная ткань метаболически сходны со здоровой кожей. Это может свидетельствовать о распространенности процесса малигнизации за пределы опухоли в случаях эндофитного роста и являться возможной причиной различий в клиническом течении рака шейки матки в зависимости от формы роста.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М.: Димитрейд График Групп, 2008.
2. Киселев В. И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 55-59.
3. Кит О.И., Франциянц Е.М., Геворкян Ю.А., Комарова Е.Ф., Малейко М.Л., Сальникова М.М. Состояние стероидного гомеостаза опухолевой ткани различных форм рака желудка // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 4. – С. 35-38.
4. Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Верескунова М.И., Адамян М.Л., Кечеджиева С.М. Содержание эстрогенов и их метаболитов в ткани опухолей органов репродуктивной системы у женщин // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2010. – С. 62-66.
5. Ascencio-Cedillo R, López-Pulido EI, Muñoz-Valle JF et al Prolactin and Prolactin Receptor Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer // Pathol Oncol Res. – 2015. – Vol. 21 (2). P. 241-246
6. Chung SH, Lambert PF. Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists // Proc Natl Acad Sci U S A. 2009. – 106. – P. 19467–72.
7. Clevenger CV, Gadd SL, Zheng J. New mechanisms for PRLr action in breast cancer // Trends Endocrinol Metab. – 2009. – 20(5). – P.223-229.
8. Hellberg, Dan. Sex steroids and cervical cancer // Anticancer research. – 2012. – № 32(8). – P. 3045-54.

9. Lopez-Pulido EI, Muñoz-Valle JF, Del Toro-Arreola S et al High expression of prolactin receptor is associated with cell survival in cervical cancer cells // *Cancer Cell Int.* – 2013. – 22 (1). – P.103.
10. López-Romero R , Garrido-Guerrero E, Rangel-López A, Manuel-Apolinar L, Piña-Sánchez P, Lazos-Ochoa M et al. The cervical malignant cells display a down regulation of ER- α but retain the ER- β expression // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2013. – 15(8) – P.1594-602.
11. Rinaldi S, Plummer M., Biessy C. et al. Endogenous Sex Steroids and Risk of Cervical Carcinoma: Results from the EPIC Study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2011. – 20 (12). – P. 2532-2540

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.