

преимуществ по сравнению с проведением только неoadъювантной ХТ.

На основании полученных данных нами были сделаны следующие выводы.

1. Неoadъювантная ХТ у больных МР РМЖ как в самостоятельном режиме, так и в комбинации с пред- и послеоперационной ЛТ является высокоэффективной, что позволяет добиться операбельности опухолевого поражения.

2. Частота и время до прогрессии опухолевого процесса у пациенток с МР РМЖ, получивших комплексное лечение с включением неoadъювант-

Таблица 4. Лечебный патоморфоз, достигнутый у больных после неoadъювантной терапии (по Г.А. Лавниковой, 1976)

Группа	I степень	II степень	III степень	IV степень
1А	8	14	7	3
1Б	8	14	6	2
2А	2	16	8	4
2Б	5	15	6	3
Всего, %	19,0	48,8	22,3	9,9

ной химиолучевой терапии, коррелируют с размерами первичной опухоли, наличием метастазов в регионарных ЛУ, а также со степенью лечебного патоморфоза опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman M., Esteve J., Damiecky P. et al. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific publications. Lyon, 1993.
 2. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7—33.
 3. Муратходжаев Н.К., Косимов Д.А. Рак молочной железы в Узбекистане (статистический анализ). Ташкент,

2006.
 4. Портной С.М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространенного рака молочной железы и диссеминированного рака молочной железы. Практик онкол 2000;(2):57—60.
 5. Лятагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. М.: Миклош, 2004.

с. 169—203.
 6. Семиглазов В.Ф., Зернов К.Ю., Божок А.А. и др. Воспалительная форма рака молочной железы (предсказывающие и прогностические факторы эффективности первичной химиотерапии). Вопр онкол 2007;53(1):21—5.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ РОЛЬ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Г.А. Неродо, Р.Н. Салатов, Р.Г. Луганская, И.П. Сидоренко, М.В. Кашубина
 ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

SPECIFIC FEATURE OF HORMONAL PROFILE IN PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT BREAST CANCER AND THEIR ROLE IN THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY
 M.B. Kozlova, E.M. Frantziyantz, G.A. Nerodo, R.N. Salatov, R.G. Luganskaya, I.P. Sidorenko, M.V. Kashubina
 Rostov Cancer Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies

The hormonal background was studied in 32 menopausal patients who had primary breast cancer (Stage III) or its recurrence in the postoperative scar. The patients with the primary process, unlike those with a recurrence, were found to have increased adrenocortical cortisol-forming activity and changed thyroid homeostasis. In both types of the neoplastic process, the blood concentrations of estradiol, testosterone, prolactin, follicle-stimulating and luteinizing hormones were disturbed in a substantial number of cases; the distinctive feature of the primary process and its recurrence lies in the opposite direction. An association of individual differences in the concentrations of estradiol and testosterone with the efficiency of neoadjuvant chemotherapy was analyzed in patients with recurrent cancer.

Key words: breast cancer, recurrence, hormonal profile, chemotherapy

Высокая частота заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) наряду с наблюдающимся в последние годы неуклонным ростом обоих показателей и значительным числом рецидивов определяют постоянное внимание исследователей к разным аспектам данной патологии [1]. В настоящее время отсутствует четкое представление об этиологии РМЖ, но патогенетическая роль гормонов в механизмах его развития не вызывает сомнения, что и определяет интерес к исследованию их статуса у данной категории больных. Гормональный статус онкологического больного формируется в результате динамически изменяющегося в процессе развития заболевания взаимодействия опухоли и организма, в связи с чем изучение его особенностей необходимо вести как в отношении гормонов, регулирующих состояние общего гомеостаза (тиреоидные и глюкокортикоидные гормоны), так и связанных с гормональным канцерогенезом в молочной железе. Установлено, что эстрогены и их метаболиты служат канцерогенами для эпителиоцитов молочной железы, действуя на обеих стадиях канцерогенеза — инициации и промоции опухолевого роста [2, 3]. Определенная роль в генезе новообразования в железе принадлежит α - и β -рецепторам эстрогенов [4, 5]. Важным фактом для теории гормонального канцерогенеза было обнаружение в молочной железе и в ткани РМЖ локального синтеза и метаболизма эстрогенов [6, 7], а также образование пролактина, который также играет существенную роль в развитии патологии [8, 9]. Тканевый синтез определяет возможность аутокринного/паракринного влияния гормонов и создания в органе более высокой их концентрации по сравнению с уровнем в крови. Тем не менее отклонения в концентрации циркулирующих гормонов также имеют существенное значение как в генезе РМЖ, так и в формировании биологических свойств и поведения опухоли. От этого в большой степени зависят и эффективность лечения, и прогноз заболевания [10, 11].

Развитие рецидива обусловлено влиянием ряда как общих, так и местных факторов [12]. Однако гормональный гомеостаз у пациенток с рецидивом РМЖ и его отличительные черты по сравнению с таковыми больных первичным РМЖ изучены крайне недостаточно.

Целью работы было проведение сравнительной оценки состояния гормонального гомеостаза у больных первичным РМЖ и больных с рецидивом заболевания и исследование роли его особенностей в эффективности лекарственной химиотерапии (ХТ) у пациенток с рецидивным РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных местно-распространенным первичным РМЖ III стадии и 34 — с местным рецидивом РМЖ в послеоперационном рубце. Возраст обследованных варьировал от 52 до 70 лет (средний возраст — 60 лет), все пациентки находились в менопаузе.

В крови больных радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотех» (Чехия) определяли содержание общего и свободного тироксина (T_4), общего и свободного трийодтиронина (T_3), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, эстрадиола (E_2), тестостерона (Тст), прогестерона (Прг), пролактина (Прл), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых менопаузальных женщин. АутомиелоХТ осуществляли препаратами доксорубин, 5-фторурацил и циклофосфан в суммарных дозах 100, 1500 и 1200 мг соответственно. Перед введением препараты инкубировали в течение 30 мин при температуре 37°C с аутологичной костномозговой взвесью, получаемой из крыла подвздошной кости. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У больных первичным РМЖ содержание общего T_4 в крови незначительно, но статистически достоверно снижено — в 1,2 раза по сравнению со здоровыми женщинами и в 1,3 раза по сравнению с его уровнем у пациенток с рецидивом. В этой группе не обнаружено отклонений данного показателя от контрольного значения (табл. 1). Однако концентрация физиологически активной свободной формы T_4 одинакова в сравниваемых группах и в обоих случаях она достоверно ниже, чем в группе контроля. Недостаточность у больных первичным РМЖ общей тироксинсекретирующей активности щитовидной железы сопровождалась снижением уровня циркулирующего общего T_3 , основная часть которого (до 80%) образуется, как известно, вне щитовидной железы при монодейдировании T_4 во многих тканях организма [13]. При этом концентрация свободной формы данного гормона у женщин с рецидивом РМЖ оставалась на уровне контроля, в то время как для первичного РМЖ характерно было ее достоверное повышение в среднем в 1,4 раза. Несмотря на выявленные отклонения в содержании тиреоидных гормонов у пациенток с первичным процессом, секреция гипофизом ТТГ в обеих группах не отличалась

Таблица 1. Содержание гормонов у пациенток с первичным РМЖ и с рецидивом заболевания

Показатель	Больные		Здоровые
	первичным РМЖ	с рецидивом РМЖ	
Тироксин общий, нмоль/л	98,72±3,16 ^{1,2}	136,43±20,32	124,67±5,30
Тироксин, свободный, нмоль/л	13,65±0,48 ¹	13,20±0,93 ¹	17,0±1,39
Трийодтиронин общий, нмоль/л	1,55±0,14 ^{1,2}	2,0±0,19	2,11±0,12
Трийодтиронин свободный, нмоль/л	5,46±0,15 ^{1,2}	4,21±0,19	3,90±0,29
Тиреотропин, мкМЕД/мл	1,79±0,15	1,74±0,42	1,81±0,19
Кортизол, нмоль/л	728,0±45,15 ^{1,2}	365,0±22,17 (n=10) 240,0±17,32 ¹ (n=7)	342,31±17,36
Эстрадиол, нмоль/л	117,16±2,35 ^{1,2}	202,83±20,29 (n=7) 1100,50±440,50 (n=5) ¹ 23,90±5,50 (n=5) ¹	230,94±14,0
Прогестерон, нмоль/л	2,08±0,28	1,65±0,26 ¹	2,69±0,40
Тестостерон, нмоль/л	1,28±0,19	0,95±0,22 (n=10) 2,63±0,21 (n=7) ^{1,2}	1,18±0,22
Пролактин, мкМЕД/мл	124,80±18,15 (n=4) 680,0±109,15 (n=7) ^{1,2} 51,18±18,15 (n=4) ^{1,2}	116,52±31,96	139,68±29,57
ФСГ, мМЕД/мл	121,83±9,18 ^{1,2}	38,01±7,66 ¹	76,60±7,58
ЛГ, мМЕД/мл	60,22±6,91 ^{1,2}	11,69±3,47 ¹	35,69±4,47

Примечание. Изменения достоверны по сравнению с группой контроля (¹) и между группами с первичным РМЖ и рецидивом (²), $p < 0,05 - 0,001$.

от контроля. Сочетание нормальной регулирующей функции центральной эндокринной структуры со сниженной продукцией T_4 при первичном РМЖ может быть обусловлено изменением порога чувствительности периферического органа к стимулирующему воздействию ТТГ и/или нарушением механизма отрицательной обратной связи. Изменение уровня тиреоидных гормонов, являющихся основными регуляторами всех видов метаболизма, наряду со сдвигами равновесия в содержании физиологически активных форм гормонов указывает на возможные отклонения у женщин с первичным РМЖ многих зависящих от их активирующего влияния процессов.

Изменения тиреоидного статуса могут иметь непосредственное отношение и к рассматриваемой патологии. Установлена способность тиреоидных гормонов влиять на процессы стероидогенеза в жировой ткани молочной железы [14]. Так, обнаружено свойство тироксина регулировать пролиферацию эстроген- и прогестеронотрицательных клеток РМЖ [15].

Развитие злокачественного процесса является для организма постоянно действующим стресс-фактором, в сферу модифицирующего влияния которого вовлекаются различные ткани и систе-

мы, в том числе и участвующие в реакции организма на стресс. В состоянии кортизолообразующей функции коры надпочечников у больных обнаружены значительные различия при сравниваемых процессах. У всех обследованных пациенток с первичным РМЖ уровень кортизола в крови в среднем существенно (в 2,1 раза) превышал физиологическую норму, тогда как рецидив заболевания в большинстве случаев не сопровождался стимуляцией продукции данного стресс-гормона. У 14 (41,18%) больных отмечена даже недостаточная кортизолообразующая активность надпочечников, что проявилось статистически достоверным снижением в этой группе (в 1,4 раза) уровня циркулирующего гормона.

Принимая во внимание многочисленные функции кортизола в организме как общего характера (поддержание общего гомеостаза), так и имеющие непосредственное отношение к онкопатологии (участие в регуляции процессов пролиферации и апоптоза, способность при повышенных концентрациях в крови подавлять активность иммунокомпетентных клеток [13]), полученные результаты указывают на необходимость исследования особенностей кортизолпродуцирующего статуса надпочечников у больных РМЖ, особенно с первичным процессом.

В уровне половых стероидов также обнаружены существенные различия. Содержание Э₂ при первичном РМЖ было в среднем почти в 2 раза ниже по сравнению с контролем. В отличие от этого при рецидиве РМЖ выявлялись случаи как отсутствия сдвигов в содержании гормона ($n=14$; 41,18%), так и случаи противоположно направленных резких отклонений его уровня со снижением в среднем до $23,90 \pm 5,50$ нмоль/л у 10 (29,41%) больных и повышением в среднем до $1100,50 \pm 440,50$ нмоль/л в таком же числе наблюдений. В содержании Тест у пациенток с первичным РМЖ не обнаружено отклонений от нормы, однако при рецидиве заболевания у 14 (41,18%) из 34 обследованных его концентрация в крови была достоверно повышена более чем в 2 раза. По уровню циркулирующего Прг статистически достоверных различий между больными с первичным и рецидивным процессами не обнаружено. Что касается Прл, то его уровень у пациенток с рецидивом РМЖ в среднем достоверно не отличался от показателя в группе контроля. В то же время у большинства женщин с первичным процессом выявлялись его разнонаправленные сдвиги по сравнению с нормой: у 14 (46,67%) пациенток концентрация гормона превышала норму в 4,9 раза, а у 8 (26,67%) она была достоверно снижена в 2,7 раза. Данные литературы также свидетельствуют о неоднозначной динамике содержания Прл в крови при РМЖ [8]. Отсутствие аналогичных изменений у обследованных женщин с рецидивом заболевания указывает на сохранение у них в отличие от больных с первичным процессом нормальной Прл-секретирующей активности гипофиза.

Противоположные сбои в рассматриваемых группах обнаружены и в секреции гипофизом ФСГ и ЛГ. Концентрация циркулирующего ФСГ достоверно превышала норму у пациенток с первичным РМЖ в 1,6 раза и была снижена при рецидиве заболевания в среднем в 2 раза с колебанием степени снижения у отдельных больных от 1,4 до 3,5 раза. Подобная разнонаправленность динамики в обеих группах по сравнению с группой контроля выявлена и для уровня ЛГ, который также превышал норму у женщин с первичным РМЖ и не достигал контрольного значения у больных с рецидивом заболевания. Вследствие этого у пациенток с пер-

вичной опухолью уровень гормона оказался резко (в 5,1 раза) повышенным по сравнению с показателем в сравниваемой группе.

Полученные данные свидетельствуют о ряде выраженных отличий в гормональном профиле больных в зависимости от фактора первичности злокачественного процесса или его рецидивирования.

Помимо различий в содержании отдельных гормонов в сравниваемых группах обращает на себя внимание тот факт, что при рецидиве РМЖ у больных проявилось резкое индивидуальное варьирование концентрации в крови Э₂. В связи с этим был проведен анализ зависимости эффективности лекарственной противоопухолевой терапии у пациенток с рецидивом заболевания от состояния секс-стероидного гомеостаза. Оценку динамики размера опухоли под влиянием примененного воздействия осуществляли по результатам УЗИ. Было установлено, что ответ опухоли на лекарственную терапию колебался в широком диапазоне — уменьшение размера опухоли составило от 5 до 70%. При сопоставлении этих данных с показателями уровня Э₂ в крови больных до начала лечения обнаружено, что наиболее выраженное уменьшение опухоли (на 67—70%) произошло у пациенток с низким уровнем Э₂ в крови, составляющим в среднем $23,9 \pm 5,50$ нмоль/л (табл. 2). В противоположность этому у пациенток с исходно нормальной или резко повышенной по сравнению с контролем концентрацией Э₂ ($1100,50 \pm 440,50$ нмоль/л) уменьшение опухоли в ответ на проведенное лечение составило от 5 до 44%, что свидетельствовало только о стабилизации процесса. Что касается выявленной у больных с рецидивом РМЖ как не отличающейся от контроля, так и повышенной концентрации Тест, то при аналогичном анализе не было обнаружено связи между индивидуальными различиями в уровне циркулирующего гормона и эффективностью лекарственной терапии. Полученные данные позволяют рассматривать уровень Э₂ в крови в качестве предиктора эффективности аутомиело-ХТ у больных с рецидивом РМЖ.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования указывает на различный характер гормонального фона, сопутствующий развитию первичного РМЖ и его рецидива. Одной из особенностей гормонального гомеостаза при сравниваемых процессах служит нарушение тиреоидного статуса у больных первичным РМЖ и отсутствие изменений в данном звене нейроэндокринной системы при рецидиве заболевания.

Таблица 2. Эффективность ХТ и содержание эстрадиола в крови больных с рецидивом РМЖ

Концентрация эстрадиола, нмоль/л	Уменьшение размера опухоли, %
$23,90 \pm 5,50$ ($n=10$)	67—70
$202,83 \pm 20,29$ ($n=14$) $1100,50 \pm 440,50$ ($n=10$)	5—44

Выявленная неоднозначность тиреоидного статуса при сравниваемых процессах сочетается с обнаруженной также только у пациенток с первичным РМЖ выраженной напряженностью стресс-реакции коры надпочечников.

Статус половых и тропных гормонов гипофиза в большинстве случаев нарушен при обоих видах патологии, однако его особенностью является, как правило, противоположная направленность фоновых сбоев при том и другом вариантах процесса.

Различия гормонального фона имеют не только межгрупповые проявления, но и внутригрупповые, индивидуальные особенности, влияющие на характер ответа опухоли на неoadъювантную лекарственную терапию. У пациенток с рецидивом РМЖ на фоне низкого содержания Э₂ в крови она сопровождалась частичной регрессией опухоли, тогда как у женщин с его нормальным или повышенным уровнем отмечали только стабилизацию процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России и Санкт-Петербурге. СПб.: Коста, 2007.
2. Mueck A.O., Seeger H., Zippert T.H. Ostrogenabhängige Neoplasie-melche Bedeutung haben Estradiol metaboliten. Zbl Gynäkol 2003;125(11):458—66.
3. Russo J., Hasan Lareef M., Balogh G. et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Steroid Biochem And Mol Biol 2003;87(1):1—25.
4. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Зимарина Т.С. и др. Сравнительное изучение эстрогенных рецепторов α и β в первичных и подвергшихся неoadъювантной гормонотерапии новообразованиях молочной железы. Бюлл эспер биол и мед 2004;138(11):559—62.
5. Ganehevska P.G., Uchikov A.P., Jshve V.S. et al. Estrogen receptors — known and biological function. Folia med 2006;48(2):5—10.
6. Берштейн Л.М. Мультикомпонентная модель эстрогенообразования в ткани опухоли молочной железы. Вопр онкол 1998;44(1):7—10.
7. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. New Engl J Med 2006;354:270—82.
8. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы. Вопр онкол 2007;53(2):131—5.
9. Zlovera M., Tauraine P., Kelly P.A., Goffin V. Involvement of prolactin in breast cancer. Redefining the molecular targets. Exp Gerontol 2000;35(1):41—51.
10. Пильмутдинова М.Р. Обоснование патогенетической гормонотерапии рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2007.
11. Hernandez L., Nunez-Villar M.J., Martinez-Arribas F. et al. Circulating hormone levels in cancer patients. Correlation with serum tumor markers and the clinical and biological features of the tumors. Anticancer Res 2005;25(1b):451—4.
12. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология. Рос онкол журн 2006;(3):50—2.
13. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 2000.
14. Горюшина О.Г. Тиреоидные гормоны в лечении больных диффузной мастопатией. Вестн РАМН 2004;(12):49—51.
15. Абувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Тироксинная регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы. Рос онкол журн 2006;(2):15—8.

Уважаемые коллеги!

В Издательстве ООО «АБВ-пресс» готовится к печати книга

« КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ (практическое руководство) »

под редакцией акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и проф. В.П. Летягина

Высокая заболеваемость раком молочной железы среди женщин привела к бурному развитию онкомаммологии. Успехи молекулярной биологии, генетики, биохимии позволили глубже проникнуть в сущность этого страдания и выявить целый ряд новых прогностических признаков, позволяющих предсказать с определенной долей достоверности исход заболевания и выработать оптимальную диагностическую и лечебную тактику. Достижения современной хирургии, лучевой и особенно лекарственной терапии дают возможность создать высокоэффективные программы лечения этой категории больных.

Монография основана на опыте самого крупного в РФ онкологического учреждения — РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН — и отличается практической направленностью. Книга особенно ценна для практических врачей — маммологов, хирургов, онкологов, рентгенологов, радиологов, химиотерапевтов, а также студентов медицинских вузов.

Выход книги запланирован на июль 2009 г.