

# Особенности гормонального фона и рецепции половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия

*Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Стуканов С.Л.*

## Role of steroid hormones, estrogen receptors and metabolites in the development of endometrial hyperplasia and carcinoma

*Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Stucanov S.L.*

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

© Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Стуканов С.Л.

Комплексное изучение гормонального уровня в системном кровотоке, рецепции и метаболизма эстрогенов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия показало, что у больных раком эндометрия вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдаются выраженные нарушения в гормональной системе. Выявлено, что изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием состояния гиперэстрогемии, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии, а уровень метаболитов эстрогенов в моче у больных с гиперплазированным и малигнизированным эндометрием зависит от уровня половых стероидов в системном кровотоке. Определены взаимосвязи между уровнем рецепторов стероидных гормонов и количеством метаболитов эстрогенов, что подтверждает теорию «эстрогенной» стимуляции, предложенную для больных пролиферативными процессами эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометрий, рак, гормоны, рецепторы, метаболиты.

The integrated study of the level of hormones in systemic circulation, estrogen reception and metabolism in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer has shown that the urinary level of estrogen metabolites in patients with hyperplastic and malignant endometrium depends on the level of steroid hormones in systemic circulation. The study showed that the changes in hormonal status were characterized by a high frequency of disturbances with development of hyperestrogenemia, hypotestosterone, hypertestosterone. Moreover, the LH level and LH/FSH index were increased and FSH and progesterone levels were decreased. Correlation between the level of steroid hormone receptors and the level of estrogen metabolites has been identified. It confirms the theory of "estrogen" stimulation recommended for patients with proliferative endometrium.

**Key words:** endometrium, cancer, hormones, receptors, metabolites.

УДК 618.14:611.664]-002.18-006.6:612.621.31.018

### Ведение

Изучение различных аспектов патогенеза предрака и рака эндометрия является одной из самых актуальных задач онкогинекологии и обусловлено прежде всего неуклонным ростом заболеваемости этой патологией. В России за последние 20 лет заболеваемость раком эндометрия увеличилась в 2 раза и составляет 12,6 случая на 100 тыс. женского населения [12, 13]. За последнее десятилетие в России заболеваемость гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном и постменопаузальном возрасте не имеет тенденции к снижению, а в перименопаузе — значительно увеличилась [11].

Проблема патогенеза гиперпластических процессов и рака эндометрия в течение многих лет ассоции-

руется с развитием «эстрогенной теории» [2, 11]. Однако постоянно появляющиеся новые данные, касающиеся вопросов синтеза эстрогенов, их транспорта, метаболизма и рецепции, заставляют считать, что данная проблема еще далека от своего разрешения. Особую актуальность представляют исследования по изучению роли рецепции и метаболизма эстрогенов в патогенезе гиперпластических процессов и рака эндометрия, а также определению клинического и прогностического значения показателей, связанных с рецепцией и метаболизмом эстрогенов [3, 7].

Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев играют роль для возникновения гиперпластических процессов эндометрия, а также для инициации и поддержания роста злокачественных опухолей эндометрия [4, 6, 14].

Особенности овариального и экстрагонадного метаболизма и рецепции женских половых органов в тканях-мишенях (эндометрий, миометрий) при участии ферментов метаболизма эстрогенов определяют возможность реализации в эндометрии как промоторного, так и генотоксического вариантов гормонального канцерогенеза [2]. Поэтому является актуальным изучение эстрогенного профиля сыворотки крови, содержания метаболитов в моче и наличия в опухолях рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR).

Все вышесказанное определяет актуальность исследования, которое позволит выявить участие рецепторов эстрогенов и прогестерона, метаболитов эстрогенов в патогенезе пролиферативных процессов эндометрия, оценке онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами и определении особенностей течения рака эндометрия.

Цель исследования — комплексное изучение гормонального уровня в системном кровотоке, рецепции и метаболизма эстрогенов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия.

## Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 88 больных, в первую группу вошли 32 пациентки с гистологически верифицированным диагнозом «аденокарцинома эндометрия» различной степени дифференцировки. Вторую группу составили 36 пациенток с гиперпластическими изменениями в эндометрии, и в группу контроля вошли 20 больных без патологических изменений в эндометрии.

Всем пациенткам, страдающим гиперпластическими процессами (ГП) эндометрия, была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия. Больным раком эндометрия (РЭ) проведено радикальное противоопухолевое лечение. Гинекологическое обследование проводилось по общепринятой схеме: оценивались жалобы и время их появления, возраст менархе, регулярность менструального цикла, его продолжительность, величина кровопотери, болезненность, возраст начала половой жизни, количество беременностей, родов, аборт, выкидышей. Гормональные исследования проводились методом иммуноферментного анализа: определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона, прогестерона, уровня сексостероидсвязывающего глобулина

(SHBG). Концентрацию гормонов определяли с помощью методов радиоиммунного анализа и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы CIS Bio Int. (Франция) и Immunoteh (Чехия). Подсчет радиоактивности полученных проб осуществляли на гамма-счетчике Clini Gamma (LKB, Швеция). Расчет содержания гормонов в образцах сыворотки крови проводили в соответствии с рекомендациями фирмы производителя наборов. Определение метаболитов в моче осуществлялось с помощью набора Estramet 2/16.

Рецепторы к эстрогену и прогестерону определяли с помощью иммуногистохимического метода. Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом по традиционной методике. Демаскировку антигенов осуществляли в микроволновой печи. Использовали антитела

к рецепторам эстрогенов (фирма Dako, клон 1D5<sup>1</sup>, готовые к применению, мышинные, демаскировка в цитратном буфере pH 6,0), к рецепторам прогестерона (фирма Dako, клон PgR631<sup>1</sup>, готовые к применению, мышинные, демаскировка в цитратном буфере (pH 6,0).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 2000, Statistica 6.0. Результаты представлены в таблицах в виде среднего выборочного  $M$ , ошибки среднего  $m$ ,  $p$  — достигнутый уровень значимости. При статистической обработке результатов использовали следующие методы: критерий Шапиро—Уилки для оценки распределения; критерий Стьюдента для независимых переменных — для оценки достоверности различий между группами при нормальности распределения признака, критерий Манна—Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака; односторонний критерий Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам.

## Результаты

Возраст пациенток в группах больных раком эндометрия, гиперпластическими процессами и в группе контроля по уровню статистической значимости не различался и составил ( $52,12 \pm 0,64$ ), ( $50,21 \pm 0,89$ ) и ( $49,31 \pm 1,24$ ) года соответственно. Отягощенная наследственность по раку органов репродуктивной сис-

темы наблюдалась у 29,5% пациенток первой группы и у 18,3% больных второй группы. Частота гинекологических заболеваний в анамнезе была статистически значимо выше у пациенток первой группы и составила 81%, во второй группе — 32%.

Анализ гормонального статуса больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами представлен в табл. 1.

Таблица 1

Показатель	Исследуемая группа		
	Характеристика гормонального статуса ( $M \pm m$ )		
	Рак эндометрия	Гиперпластические процессы	Контроль
ЛГ, ЕД/мл	16,30 ± 3,60	15,31 ± 3,30	15,43 ± 4,80
ФСГ, ЕД/мл	40,93 ± 0,59*	62,15 ± 1,50	52,43 ± 5,87
ЛГ/ФСГ	0,39 ± 0,03*	0,24 ± 0,07	0,29 ± 0,01
ПрЛ, нг/мг	7,20 ± 1,19*	4,75 ± 3,34	9,85 ± 2,71
Эстрадиол, нмоль/л	174,29 ± 20,35	172,90 ± 32,71	187,21 ± 4,98
SHBG, нмоль/л	44,90 ± 7,73*	81,60 ± 11,76**	51,80 ± 8,95
Прогестерон, нг/мл	0,52 ± 0,51**	0,55 ± 0,41	0,95 ± 0,54
Тестостерон, нг/мл	1,74 ± 1,17*	1,07 ± 0,17	1,70 ± 1,60

Примечание. ПрЛ — пролактин; \* — достоверность различий по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами; \*\* — достоверность различий по сравнению с группой контроля.

При проведении оценки гормонального статуса в исследуемых группах было выявлено, что содержание ЛГ и тестостерона у пациенток с РЭ было выше, чем у больных с ГП и уровень статистической значимости выше, чем в группе контроля, при этом индекс ЛГ/ФСГ был достоверно выше в группе пациенток с РЭ в сравнении с группой ГП и контролем.

Уровень ФСГ у пациенток с раком эндометрия был ниже, чем при гиперпластических процессах, а уровень прогестерона статистически значимо ниже у больных РЭ по сравнению с группами ГП и контроля.

Содержание пролактина было достоверно выше в группах пациенток с ГП в сравнении с больными РЭ. Уровень эстрадиола статистически значимо не различался во всех трех группах. Что касается уровня SHBG, то наибольшие показатели были выявлены в группе больных ГП, а наименьшие в группе пациенток с РЭ.

Таким образом, при анализе особенностей гормонального статуса выявлено, что у больных РЭ отмечалась гипертестостеронемия в 65% случаев, гипопрогестеронемия в 71% случаев, гиперпролактинемия в 58%, повышение базального уровня ЛГ, индекса

ЛГ/ФСГ, снижение уровня SHBG и ФСГ по сравнению с группой контроля.

Результаты исследования содержания метаболитов эстрогенов в моче представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели содержания метаболитов эстрогенов в моче у больных с гиперпластическими процессами, раком эндометрия и в контрольной группе ( $M \pm m$ )

Показатель	Исследуемая группа		
	Рак эндометрия	Гиперпластические процессы	Контроль
2 ОНЕ 1, нг/мл	10,60 ± 3,40**	7,40 ± 2,20	5,20 ± 1,25
16 ОНЕ 1, нг/мл	14,40 ± 4,06**	11,87 ± 3,90	4,10 ± 1,70
УЕМ(2+16), нг/мл	26,70 ± 7,40**	18,50 ± 4,10	9,40 ± 6,00
2/16 соотношение	0,68 ± 0,20**	0,79 ± 0,30	1,42 ± 0,60

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с пациентками гиперпластическими процессами; \*\* — достоверность различий по сравнению с группой контроля.

При анализе полученных данных выявлено, что достоверные различия получены при сравнении уровня значений всех исследованных метаболитов эстрогенов у больных раком эндометрия при сравнении с группой контроля ( $p \leq 0,05$ ), кроме того отмечается выраженная тенденция к увеличению 2 ОНЕ1, 16 ОНЕ1 и УЕМ (2 + 16) в группе больных с гиперпластическими процессами в эндометрии по сравнению с группой контроля.

Результаты иммуногистохимического определения уровня экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота обнаружения и уровень экспрессии стероидных гормонов в моче у больных с гиперпластическими процессами, раком эндометрия и в контрольной группе

Группа		Степень экспрессии					
		Низкая		Умеренная		Высокая	
		n	%	n	%	n	%
РЭ	ER	5	17,8	12	53,5	5	17,8
	PR	3	10,7	10	35,7	9	32,1
ГП	ER	2	33,0	2	33,0	2	33,0
	PR	2	33,0	4	66,0	0	0
Контроль	ER	0	0	6	100,0	0	0
	PR	1	16,0	4	68,0	1	16,0

Примечание. ER — рецепторы к эстрогенам; PR — рецепторы к прогестерону.

При анализе полученных результатов было выявлено, что у больных раком эндометрия, которые были рецепторопозитивными, чаще всего (53,5%) отмечалась умеренная экспрессия ER (101—200 баллов), тогда как низкая (51—100 баллов) и высокая (более 200 баллов) экспрессия встречалась одинаково часто (17,8%). В группе больных с гиперпластическими процессами в эндометрии отмечались умеренная, высокая и низкая степень экспрессии ER в эндометрии одинаково часто (33%). В группе контроля подавляющее количество больных имели умеренную экспрессию как рецепторов эстрогенов (100%), так и рецепторов прогестерона (68%).

Анализ полученных данных показал, что уровень экспрессии рецепторов прогестерона практически в 2 раза был выше уровня экспрессии эстрогенов во всех группах, что соответствует данным литературы [9, 11]. Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену (ER+) у больных был достоверно выше по сравнению с пациентками контрольной группы, что подтверждает высокую гормоночувствительность злокачественных опухолей эндометрия. Встречаемость фенотипа ER+PR+ среди опухолей эндометрия гораздо выше, чем среди гиперпластических процессов эндометрия,  $p \leq 0,05$ . В то же время количество опухолей эндометрия, в которых одновременно отсутствовали рецепторы эстрогенов и присутствовали рецепторы прогестерона, невелико (9%), тогда как среди больных с гиперпластическими процессами этот рецепторный фенотип был доминирующим,  $p \leq 0,05$ .

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что у большинства больных раком эндометрия вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдаются выраженные нарушения в гормональной системе [2, 10]. Согласно полученным данным, показатели гормонального статуса у пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия значительно отличаются от аналогичных показателей здоровых женщин. Выявлено, что изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием состояния гиперэстрогемии, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии. Кроме того, отмечается

повышение базального уровня лютеинизирующего гормона, индекса ЛГ/ФСГ и снижение содержания фолликулолестимулирующего гормона. Гиперэстрогемия у пациенток с раком эндометрия обусловлена более активным метаболизмом половых стероидных гормонов в жировой ткани вследствие усиления периферической конверсии эстрона, а также за счет снижения выработки сексстероидсвязывающего глобулина (SHBG) в печени [6]. Кроме того, как известно, у данной категории больных происходит усиление внегонадного образования эстрона из андрогенов и ингибирование циклической секреции ЛГ. Об относительной гиперэстрогемии у больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами свидетельствует достаточно выраженное снижение уровня прогестерона, что созвучно ранее полученным данным [7]. Повышение уровня эстрогенов и прежде всего неактивной фракции эстрона приводит к гиперсенситивизации аденогипофиза по отношению к люлиберину, увеличивает продукцию гипоталамусом и самого люлиберина, вследствие чего повышается уровень ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ, что приводит к повышению продукции андрогенов и нарушению фолликулогенеза [11]. Нарушение стероидогенеза и изменение уровня ЛГ и SHBG вызывает также и гипертестостеронемия за счет повышения свободного тестостерона крови при нормальной секреции кортизола и адренокортикотропного гормона у женщин с пролиферативными процессами в эндометрии [1, 3, 21].

Необходимо отметить, что «классические» эстрогены — эстрадиол и эстрон, образуясь из андрогенных предшественников (тестостерон и андростендион), способны к взаимопревращениям и формированию значительного числа метаболитов. Наибольшее значение в реакциях обмена эстрогенов следует придавать окислительным процессам и в первую очередь гидроксилированию [18, 20]. Часть гидроксилированных производных эстрогенов получила название неклассических фенолстероидов на основании особенностей их структуры и ряда свойств. Увеличение продукции этих соединений рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и как фактор предрасположенности к развитию рака эндометрия [6, 11, 16]. Наиболее важными являются 2-, 16- и 4-гидроксилирование, при этом 2- и 4-гидроксипроизводные относятся к разряду катехолэ-

эстрогенов, которые способны в результате дальнейших ферментативных реакций превращаться в метоксиметаболиты. Что касается 16-гидроксиэстрогена, то в ряде исследований была показана его способность являться инициатором неопластической трансформации, кроме того 16-ОНЕ обладает умеренной утеротропной активностью и способен активировать эстрогенные рецепторы [1, 5, 21]. В то же время 16-ОНЕ может взаимодействовать с аминокислотными группами белков с последующим образованием шиффовых оснований, что является косвенным свидетельством его способности к образованию аддуктов с ДНК и, как следствие доказывает его проластотропные свойства [14]. Между тем особенности метаболизма эстрогенов таковы, что чем меньше образуется их 16-гидроксипроизводных, тем выше вероятность формирования 2-гидроксидериватов и увеличения соотношения 2-/16-гидроксиэстроген, несмотря на участие в этих реакциях различных форм цитохрома Р-450. Тем не менее вовлечение 2-гидроксипроизводных в процесс метаболической активации эстрогенов делает их важным звеном в цепи реакций, приводящих к гормониндуцированному повреждению ДНК как существенному элементу гормонального канцерогенеза [13, 15].

Установлено, что значительная часть опухолей эндометрия (52%) несет оба вида рецепторов, и, по-видимому, эти опухоли являются наиболее гормоночувствительными. Удельный вес опухолей РЭ, где отсутствуют оба вида рецепторов стероидных гормонов, составляет 27%, что выше, чем в других группах. В то же время удельный вес опухолей РЭ, где отсутствовали рецепторы эстрогенов и присутствовали рецепторы прогестерона, мал (6,8%), тогда как данный фенотип очень часто встречался при гиперпластических процессах эндометрия (41%). Таким образом, можно предположить, что у больных раком эндометрия в процессе канцерогенеза происходит постепенное развитие аномалий рецепции к эстрогену и прогестерону с утратой в первую очередь PR, что соответствует данным литературы [13, 17].

Кроме того, при изучении содержания метаболитов эстрогенов в моче был выявлен высокий уровень 2, ОНЕ и 16 ОНЕ, и соответственно низкий показатель их соотношения. Полученные данные выявили, что уровень метаболитов эстрогенов в моче у больных с гиперплазированным и малигнизированным эндомет-

рием зависит от целого ряда гормональных параметров, в том числе и от уровня половых стероидов в системном кровотоке. Определены взаимосвязи между уровнем рецепторов к эстрогену и прогестерону и количеством метаболитов эстрогенов, что подтверждает теорию «эстрогенной» стимуляции, предложенную для больных пролиферативными процессами эндометрия [3, 19].

### Заключение

Таким образом, полученные результаты могут способствовать углубленному пониманию некоторых аспектов патогенеза рака эндометрия, а также быть основой для дальнейших исследований, посвященных индивидуальному прогнозированию течения рака эндометрия и формированию групп повышенного онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия на основании оценки состояния гормонального баланса, уровня метаболитов эстрогенов и состояния рецепции стероидных гормонов.

### Литература

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сиб. онколог. журн. 2007. Прил. 1. С. 5—8.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. С. 340.
3. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // Вопр. онкологии. 2003. Т. 49 (1). С. 55—59.
4. Васильев Д.А. Активность пероксидазы в ткани рака тела матки: связь с эстрогенизацией и клинико-морфологическими особенностями опухоли: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 23 с.
5. Иленко Е.В. Рак эндометрия: молекулярно-генетические и гормонально-метаболические особенности, прогнозирование в условиях женской консультации: дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2008.
6. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфобиохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск: НТЛ, 2003. 114 с.
7. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Гуляева Л.Ф., Чернышова А.Л. и др. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск: НТЛ, 2007. 184 с.
8. Крапивина Н.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2005.
9. Урманчеева А.Ф., Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. СПб.:

- Центр ТОММ, 2008. 400 с.
10. Чернышова А.Л., Бочкарева Н.В. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом. Медицина Издано LAP LAMBERT Academic Publishing (2011-08-26). 265 с.
  11. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1009. 359 с.
  12. Чернышова А.Л., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сиб. онколог. журн. 2008. № 5 (29). С. 68—74.
  13. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 264 с.
  14. Folsom A.R., Demissie Z., Harnack L. Glycemic Index, Glycemic Load, and Incidence of Endometrial Cancer: The Iowa Womens Health Study // Nutr.Cancer. 2003. V. 46. P. 119—124.
  15. Furberg A.S., Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort // Int. J. Cancer. 2003. V. 104. P. 669—676.
  16. Hale G.E., Hughes C.L., Cline J.M. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002. V. 87. P. 3—15.
  17. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis // Carcinogenesis. 2000. V. 21. P. 427—433.
  18. Liao C.K., Rosenblatt K.A., Schwartz S.M., Weiss N.S. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants // Cancer Causes Control. 2003. V. 14. P. 357—360.
  19. Liehr J.G. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? // Endocrin. Rev. 2000. V. 21. P. 40—54.
  20. Lukanova A., Lundin E., Micheli A. et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women // Int. J. Cancer. 2004. V. 108. P. 425—432.
  21. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. 2000. V. 13. P. 295—308.

Поступила в редакцию 28.04.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

#### Сведения об авторах

А.Л. Чернышова — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Л.А. Коломиец — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гинекологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

#### Для корреспонденции

Чернышова Алена Леонидовна, тел. 8-913-824-6072; e-mail: alacher@list.ru