

Ханафиев Г.Х., Берзин С.А.

Механизмы патогенеза кистозных образований молочных желез

Маммологический центр, г.Екатеринбург, Кафедра онкологии ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, г.Екатеринбург

Khanafiev G.Kh., Berzin S.A.

The mechanisms of the pathogenesis of cystic formations of breasts

Резюме

Цель исследования - оценка иммуноморфологического профиля карцином молочной железы на фоне лекарственного лечения. Исследование основано на анализе результатов определения иммуноморфологических свойств опухолей в 200 отобранных случаях рака молочной железы (возраст 25-80 лет, средний возраст 57 лет) за период 2009 года. Наибольшее число отнесено к базалоидному варианту рака молочной железы (49%), ламинальный тип наблюдался в 43% случаев. В процессе лекарственного лечения происходит снижение экспрессии маркера пролиферативной активности опухолевых клеток. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона после гормонотерапии остается без динамики, после проведения химиотерапии существует тенденция к повышению экспрессии гормональных рецепторов. Ключевые слова: Рак молочной железы, иммуногистохимия, гормонотерапия, рецепторы стероидных гормонов

Summary

of The 64 women with different nature of the cysts of the mammary glands studied the content of some of the hormones in their fluid, which is associated with the content of these hormones in the blood. In addition, studying the cellular structure of biopsy cysts and paracysts tissues of the mammary glands. The quantitative content of the cystic fluid hormones direct mammatropic effect is the factor, which, first of all, defines the form of cystic disease - single her or multiplicity, and, secondly, that with a high content of hormones in the multiple cysts are connected and proliferative-dysplastic processes in the epithelium of their lining. The high content of cysts in the aforementioned hormones makes clear the failure of the treatment of cystic disease of the introduction of exogenous androgens, progestins, estrogen-progestin combinations.

Key words: cysts of mammary glands, hormones in the cystic fluid of a mammary gland

Введение

Кистозная болезнь является широко распространенной патологией молочных желез, а среди всех форм фиброаденоматозов ее удельный вес по данным различных исследователей составляет от 2% до 30%.

Пик заболеваемости кистозной болезнью приходится на пременопаузальный период и предшествует пику заболеваемости раком молочной железы на 10 лет. Это, а также находки в оперативно удаленных кистах очагов начального рака в 7,5% случаев (S.D. Pепле 1988г.; G.M. Zonderland 1995г.), требует разработки эффективных и в то же время рациональных способов лечения кистозной болезни молочных желез.

49% кистозной болезни протекает без экстрамаммарных проявлений дисгормонозов, и, если лечение тех, которые такими проявлениями сопровождаются, оказывается во многих случаях успешным, то лечение протекающих без них представляет сложную задачу.

Частая первичная множественность кист, рецидивы после их удаления, нежелательность оперативных травм

молочных желез, усугубляющих предраковую ситуацию, требуют разработки эффективных консервативных методов. Но имеющиеся в арсенале маммологов в настоящее время методики, как известно, неэффективны.

Целью нашего исследования явилось изучение содержания в кистозной жидкости молочных желез и в крови группы гормонов, известных прямым или опосредованным влиянием на молочную железу у женщины, не имеющих экстрамаммарных проявлений дисгормонозов.

Материалы и методы

Материал для исследования был получен от 64 пациенток в возрасте от 31 до 59 лет, имевших: 15 - солитарные кисты, 16- множественные, 17 - рецидивирующие, 16- кисты с пристеночными образованиями.

Методика. Обследование заключалось в осмотре, пальпации, маммографии, УЗИ, пневмоцистографии, прицельной пункции кист с аспирацией содержимого и взятием периферической крови из локтевой вены по

стандартной методике. Кровь и кистозная жидкость исследовались на содержание гормонов иммунофлуоресцентным методом с использованием стандартных диагностических наборов «АМЕРЛАЙТ». Оценка содержания гормонов в крови производилась сопоставлением со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам, а в кистозной жидкости – с содержанием их в крови в норме и при различных формах кистозной болезни.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, содержание в периферической крови выбранных для исследования гормонов оказалось при всех вариантах кистозной болезни в пределах нормы. Незначительно повышенным было лишь содержание фолликулостимулирующего гормона, особенно при солитарных кистах, но при статистической обработке эти различия не достоверны.

Полученные результаты мы сочли вполне естественными, так как экстремальных проявлений дисгормонозов у этой группы больных не было.

В таблице 2 представлено в сравнении содержание гормонов в кистозной жидкости, при различных формах кистозной болезни.

Из таблицы видно, что в жидкости солитарных кист содержание исследованных нами гормонов находится в пределах значений стандарта для периферической крови. В содержимом множественных, рецидивирующих и кист с пристеночными образованиями отмечается иная картина. Одна часть гормонов, таких как пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий – содержались в кистозной жидкости в тех концентрациях, которые в норме отмечаются и в крови. Тиреостимулирующий гормон содержался даже в концентрациях в 2 раза меньших нижней границы нормы для крови. Но другая часть гормонов, известных прямым, а не опосредованным действием на ткани молочных желез: прогестерон, тестостерон, кортизол и эстрадиол в кистозном содержимом отмечена в значительно больших, чем в стандартах для крови концентрациях. Прогестерон найден в концентрациях, превышающих верхнюю границу нормы для крови в 1,6 раза, кортизол – в 1,5 раза, эстрадиол – в 4,8 раза, а тестостерон – в 11,2 раза.

Таблица 1. Содержание гормонов в сыворотке крови у женщин с различными вариантами кистозной болезни

Показатели	I группа - с одиночными кистами (15 женщин)	II группа - с множественными кистами (16 женщин)	III группа - с рецидивирующим и кистами (17 женщин)	IV группа - с внутрикистозными образованиями (16 женщин)	Нормальные показатели уровня гормонов в крови.
ТСГ, мМЕ/мл	1,4±0,45	1,5±0,47	1,5±0,64	1,3±0,57	0,24-2,9
СТ4, нмоль/мл	15,7±3,43	15,4±3,86	15,0±3,60	16,1±3,68	10-25
Прл, мМЕ/мл	444,8±164,21	329,3±83,58	392,9±213,30	294,0±142,20	86-715
ЛГ, мМЕ/мл	6,2±4,33	6,0±4,61	6,9±5,28	6,3±4,54	0,79-10,26
ФСГ, мМЕ/мл	16,8±12,26	11,9±4,55	9,5±3,63	11,9±4,13	0,7-7,9
П, нмоль/л	7,2±5,86	7,1±6,65	9,4±4,82	8,1±5,21	5,84-96
Е ₂ , нмоль/л	126,2±21,51	139,7±28,16	140,0±27,63	133,3±24,17	91-1149
Корт, нмоль/л	331,3±89,74	326,1±91,13	270,4±123,00	280,6±91,46	48,3-663
Т, нмоль/л	1,2±0,48	1,2±0,61	1,2±0,61	1,2±0,74	0-5

Таблица 2. Содержание гормонов в кистозной жидкости у женщин с различными вариантами кистозной болезни

Показатели	I группа - с одиночными кистами (15 женщин)	II группа - с множественными кистами (16 женщин)	III группа - с рецидивирующими кистами (17 женщин)	IV группа - с внутрикистозными образованиями (16 женщин)	Нормальные показатели уровня гормонов в крови.
ТСГ, мМЕ/мл	0,1±0,03	0,1±0,08	0,1±0,10	0,1±0,06	0,24-2,9
СТ4, нмоль/л	32,0±9,72	27,0±6,49	28,9±6,47	29,4±6,31	10-25
Прл, мМЕ/мл	24,4±17,92	15,9±16,73	17,5±19,62	15,8±16,52	86-715
ЛГ, мМЕ/мл	1,3±1,91	1,4±1,54	1,1±1,27	1,7±1,52	0,79-10,26
ФСГ, мМЕ/мл	2,6±1,97	3,1±2,37	3,4±2,28	3,0±2,42	0,7-7,9
П, нмоль/л	23,7±14,49	160,0±75,54	154,8±73,18	160,1±71,77	5,84-96
Е ₂ , нмоль/л	4,6±5,50	5522,1±2692,09	5637,4±2653,19	5583,9±2546,16	91-1149 *
Корт, нмоль/л	14,1±15,84	1063,8±531,91	959,2±493,53	1115,1±556,65	48,3-663
Т, нмоль/л	5,6±5,40	57,1±27,34	54,6±27,16	58,8±27,73	0-5

Примечание: . -р < 0,05.

Таблица 3. Баланс маммотропных гормонов в крови (вычисленный кратно к содержанию в ней прогестерона), при различных вариантах кистозной болезни молочных желез

Показатели	I группа - с одиночными кистами	II группа - с множественными кистами	III группа - с рецидивирующими кистами	IV группа с внутрикис-тозными образованиями
ТСГ	0,19	0,21	0,16	0,16
СТ4	2,2	2,2	1,6	2,0
Прл	61,7	46,3	41,8	36,3
ЛГ	0,86	0,84	0,73	0,78
ФСГ	2,3	1,7	1,01	1,5
E ₂	17,5	19,7	14,9	22,6
Корт	46,0	45,9	28,7	34,6
T	0,16	0,17	0,13	0,15

Полученные результаты позволили предположить, что такие гормоны прямого действия на ткань молочной железы как прогестерон, тестостерон, кортизол и эстрадиол к образованию кист вероятно имеют непосредственное отношение.

Солидарность кист может указывать на то, что гормональный кистообразующий фактор в момент их установления угас или был слаб изначально. Множественный же и рецидивирующий характер кист указывает на его активность.

В таблице 2 показаны усредненные результаты исследования содержимого гормонов в кистах. По колебаниям средних ошибок видно, насколько переменны были результаты в каждом, отдельно взятом случае. В 5-ти случаях из 64-х содержание гормонов в различных кистах у одной и той же больной, и даже в одной и той же железе различалось в 10-20 раз. Это, в частности, относилось к стероидным гормонам: прогестерону, эстрадиолу, кортизолу, тестостерону.

По нашему мнению, различие содержания гормонов в кистах не представляет собой явления случайного. Это, скорее всего, при множественных кистах характеризует различные этапы кистозной болезни

Но может быть кистообразованию способствуют не столько количество отдельных гормонов в кистозном содержимом, сколько их соотношения?

Для ответа на этот вопрос мы решили оценить баланс маммотропных гормонов в крови и содержимом кист, приведя их к «общему знаменателю», вычислив кратность их концентрации к концентрации одного из них, в частности – прогестерона. Мы выбрали прогестерон, как наиболее стабильный, сведений о гиперпродукции которого, и связанной с этим патологии молочных желез в литературе мы не встретили. Этим вычислением мы решили установить во сколько раз по сравнению с прогестероном в крови и в кистах содержится больше или меньше других гормонов.

Исследование показало, что кратность соотношения всех исследованных маммотропных гормонов к прогестерону в крови (табл. 3) при всех вариантах кистозной болезни почти одинакова. Получившиеся показатели соотношений по каждому из исследованных гормонов при всех вариантах кист – цифры одних и тех же порядков.

А если учесть, что содержание гормонов в крови при кистозной болезни без экстрамаммарных проявлений дисгормонозов, как это нами было ранее выявлено (табл. 1) не отличается от нормы, то, следовательно, полученные их соотношения к прогестерону можно считать нормой для крови вообще.

В кистозном же содержимом отличия видны в соотношении гормонов уже и в солидарных кистах. Это проявляется в значительно сниженном соотношении с прогестероном всех содержащихся в их жидкости гормонов и опосредованного и прямого действия на молочную железу. Но особенно заметно снижение соотношения с прогестероном эстрадиола и кортизола почти в 100 раз (баланс эстрадиола к прогестерону в крови 17,5, в кистах – 0,19, кортизола – соответственно – 46,0 и 0,59 !).

Как видно из таблицы, при множественных, рецидивирующих и кистах с пристеночными пролифератами баланс большинства гормонов к прогестерону в кистозной жидкости по сравнению с кровью оказался еще ниже: по кортизолу в среднем в 7 раз, по тироксину – в 13 раз, по лютеинизирующему гормону – в 93 раза, по фолликулостимулирующему гормону – в 85 раз, по тиреотропину – в 390 раз, по пролактину – в 463 раза. А по тестостерону и эстрогенам баланс к прогестерону в содержимом кист по сравнению с кровью оказался выше в среднем в 2 – 2,3 раза.

Следовательно, особенностями содержания гормонов в кистозной жидкости молочных желез является: во-первых, более высокое, чем в крови, содержание прогестерона, эстрогенов, кортизола и андрогенов, и, во-вторых, совершенно иной, нежели в крови, баланс гормонов прямого и непрямого действия на молочную железу. Относительно к прогестерону содержание гормонов непрямого действия снижено, а прямого (за исключением пролактина) – повышено. В различиях баланса гормонов прямого действия на молочную железу в крови и кистозной жидкости, в различиях их баланса в солидарных, множественных и кистах с пристеночными пролифератами, наиболее постоянным является высокое абсолютное и относительное содержание эстрогенов. Это позволяет заключить, что главным среди кистообразующих гормональных факторов является именно гиперэстрогеновый эффект. Реализация же этого эффекта происходит при по-

Таблица 4. Баланс маммотропных гормонов в кистозной жидкости (вычисленный кратко к содержанию в ней прогестерона), при различных вариантах кистозной болезни молочных желез

Показатели	I группа - с одиночными кистами	II группа - с множественными кистами	III группа - с рецидивирующими кистами	IV группа с внутрикистозными образованиями
ТСГ	0,004	0,0006	0,0006	0,0006
СТ4	1,35	0,17	0,19	0,18
Прл	1,04	0,10	0,11	0,10
ЛГ	0,05	0,009	0,007	0,01
ФСГ	0,11	0,02	0,02	0,02
E ₂	0,19	34,5	34,6	34,9
Корт	0,59	6,6	6,2	7,0
T	0,24	0,34	0,35	0,37

вышенном содержании в кистозной жидкости тестостерона, прогестерона и кортизола.

В добавлении к сказанному, можно заметить и еще одну закономерность – по концентрации и соотношению гормонов в содержимом полостей, множественные, рецидивирующие и кисты с пристеночными пролифератами, отличаясь от солитарных, между собой практически идентичны. Показатели абсолютного и относительного содержания в них исследованных гормонов практически одинаковы.

Цитологическое исследование кистозной жидкости показало, что при всех вариантах кистозной болезни в кистозной жидкости обнаруживаются клетки плоского эпителия. Железистый эпителий в 12-17% отмечен во множественных, рецидивирующих и кистах с внутрикистозными пролифератами. В солитарных -- он не встречался совсем. Апокриновый эпителий обнаружен у 1/5-1/6 больных с солитарными, множественными и рецидивирующими кистами и значительно реже встречался в кистах с пристеночными пролифератами. В последней группе, в единственной из всех, в кистозном содержимом не встречались клетки типа молочивных телец. Пролiferирующий эпителий с явлениями дисплазии II степени был редкой находкой в солитарных кистах, но в 1/4-1/5 случаев встречался во множественных, рецидивных кистах и кистах с пристеночными образованиями. Дисплазия эпителия III степени и цистаденокарциномы были обнаружены исключительно в кистозном содержимом кист с пристеночными образованиями (в 1/4 - 1/3 случаях).

Таким образом, по результатам цитологического исследования кистозного содержимого, наиболее ракоопасными являются все варианты множественных кист и особенно кисты с пристеночными пролифератами.

Если сравнить различия цитологических находок явлений пролиферации и дисплазии эпителия и содержание, а также дисбаланс маммотропных гормонов в пунктах кист при различных вариантах кистозной болезни, то нетрудно заметить, что они коррелируют. И, поскольку наибольшие различия в содержании гормонов в кистозной жидкости выявлены по эстрадиолу, мы решили частоту находок пролиферации и дисплазии эпителия в кистах сопоставить с концентрацией в их жидкости именно этого гормона. Для этого в двух группах больных с боль-

шими различиями в содержании эстрадиола в кистозной жидкости мы изучили частоту обнаружений пролиферации и дисплазии эпителия. В первой из них эстрадиол содержался в концентрациях в 40 раз превышавших уровень его в крови, во второй – наоборот, в 25 раз меньше, чем в периферической крови.

Исследование показало, что у женщин, в кистах которых содержание эстрадиола значительно превышало его концентрацию в крови, пролиферация и дисплазия эпителия II-III степени обнаруживались в подавляющем большинстве случаев, и, наоборот, - при низком содержании эстрадиола (меньше, чем в сыворотке крови) находок эпителия в состоянии дисплазии не было совсем. Следовательно, риск рака при кистозной болезни всего более связан с содержанием в них эстрогенов.

Цитологическое исследование околокистозной ткани молочных желез показало, что фоном солитарных кист был в большинстве случаев диффузный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента. Фоном множественных кист – более, чем в половине случаев, был диффузный фиброаденоматоз с преобладанием фиброза. Почти в половине случаев таким же, то есть диффузный фиброаденоматоз с преобладанием фиброза, был фон и кист с внутрикистозными пролифератами. Жировая инволюция была нечастым фоном кистозной болезни и встретилась только при рецидивирующих и кистах с внутрикистозными пролифератами. Соответственно в 1/6 и 1/5 части случаев. Лимфоидная инфильтрация стромы желез, указывающая на включение тканевого иммунитета, при солитарных кистах не встречалась совсем, она отмечалась только при множественных. При рецидивирующих кистах она достигает максимума (встречается у 65% больных), а с появлением внутрикистозных образований – снижается, что, связано или с подавлением тканевого иммунитета опухолью, или, наоборот, внутрикистозные образования являются следствием сниженного тканевого иммунитета.

Складывается впечатление, что количественное содержание в кистозной жидкости гормонов прямого маммотропного эффекта является тем фактором, который, в-первых, определяет форму кистозной болезни – солитарность ее или множественность, а, во-вторых, что с избыточным содержанием гормонов в несолитарных кистах

связаны и пролиферативно-диспластические процессы в эпителии их выстилки. Высокое содержание в кистах вышеназванных гормонов делает понятным безуспешность лечения кистозной болезни экзогенным введением андрогенов, прогестинов, эстрогено-прогестинных комбинаций.

Но откуда же в кистозном содержимом появились маммотропные гормоны и прямого и опосредованного действия?

Возможно 2-3 гормона секретируются молочной железой (эстрогены, прогестины, андрогены). Такие мнения встречаются и в литературе (Secretò Giorgio, 1984г., Rose David P., 1986г.). Факт ароматизации андрогенов в эстрогены в ткани железы известен (Столл Б.А., 1984г.). Но тиреоидные, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, пролактин, кортизол? Ответа на этот вопрос у нас пока нет

Далее, о чем может говорить выявленная нами картина околокистозного фона? Если соотнести количество маммотропных гормонов, особенно эстрадиола и прогестерона в солитарных и несолитарных кистах с фоном, на котором они обнаруживаются, то окажется, что меньшему содержанию эстрогенов в солитарных соответствует наиболее выраженный прогестинный эффект в окружающей их ткани. Все это указывает во-первых на то, что фон кистозной болезни может определяться резорбцией гормонов из кист, а, во-вторых, на то, что резорбция маммотропных гормонов из толстостенных рецидивирующих кист и кист с пристеночными пролифератами осуществляется в меньших количествах, чем из солитарных и тонкостенных множественных. Содержащиеся в рецидивирующих кистах и кистах с внутрикистозными образованиями гормоны более проявляют свой эффект в самих кистах, патологически воздействуя на их эпителиальную выстилку. Наличие лимфоидной инфильтрации стромы вероятно и является подтверждением развития аутоиммунной реакции. Мнения о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе фиброзно-кистозной мастопатии встречаются и в литературе (Сидоренко Л.Н., 1990г., Чумаченко П.А., Шлыков И.П., 1991г.). Результатом этого аутоиммунного процесса является развитие фиброза стромы желез.

Таким образом, патогенез кистозной болезни молочных желез сложен и включает следующие компоненты:

повышенную секрецию в протоках серозного или слизистого содержимого, накопления в нем высоких концентраций маммотропных гормонов, особенно эстрогенов, резорбцию их, приводящую к местным патологическим гормональным эффектам, резорбцию белкового содержимого, обуславливающую аутоиммунные реакции и стенозирование выводных протоков.

Выводы

1. При всех вариантах кистозной болезни содержание в крови активных по отношению к молочной железе гормонов не превышает нормы.
2. В кистозном содержимом молочных желез обнаружено наличие маммотропных гормонов. Кроме того, по сравнению с содержанием в крови, в кистозном содержимом имеет место нарушение их соотношений, в которых отчетливо прослеживается преобладание эстрадиола.
3. Клеточный состав кистозной жидкости молочных желез зависит от формы кистозной болезни. В рецидивирующих и кистах с пристеночными образованиями в 30% отмечаются находки пролиферации и дисплазии эпителия, что является ситуацией риска рака.
4. Высокая степень пролиферации и дисплазии эпителия в кистозных образованиях молочных желез обнаружена в кистах с высоким содержанием эстрадиола в их жидкости.
5. Состояние фона при различных вариантах кистозной болезни указывает на различные результаты взаимодействия молочной железы с содержимым кист – резорбцию гормонов из тонкостенных, и, преимущественно, внутрикистозные эффекты в толстостенных, в рецидивирующих и кистах с пристеночными пролифератами.
6. Солитарность кист является патогенетически результатом кратковременной и прекратившейся активности кистообразующих факторов.
7. Множественный и рецидивирующий характер кист, в части из которых развиваются пристеночные пролифераты, патогенетически является результатом накопления в протоках секрета, содержащего высокие концентрации маммотропных гормонов, резорбтивных реакций, приводящих к фиброзированию стромы и стенозированию выводных протоков. ■

Литература:

1. Берзин С.А., Демидов С.М., Токарь В.Н. Гормональный дисбаланс при предракowych состояниях молочных желез. Ускорение социально-экономического развития Урала.- Свердловска 1989;(2):105-106.
2. Демидов С.М. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях и способы его коррекции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1991.
3. Серов В.Н., Берзин С.А., Коновалов В.И., Ханафиев Г.Х., Звычайный М.А., Воронцова А.В., Мазур А.Е. Изменения молочных желез у женщин при дефиците половых стероидов. Тезисы к докладу и материалам научно-практической конференции «Актуальные вопросы применения заместительной гормональной терапии в профилактике преждевременного старения организма». г. Екатеринбург 2000; 23.
4. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Медицина, М., 1990.
5. Столл Б.А. Эндокринная система и рак молочной железы. Медицина, М., 1984; 312.
6. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Зотова И.Б. Содержание гормонов в кистах молочных желез. Материалы V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии», г.Казань 2000; 3: 110.
7. Чумаченко П.А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз. Воронеж, 1987; 72-120.
8. Reed M.J., Beranek P.A., Cheng R.W., et al.

- The distribution of oestradiol in plasma from postmenopausal women with or without breast cancer: relationship with metabolic clearance rates of oestradiol. *Int. J. Cancer*, 1985; 35,(4): 457-460.
9. Secretò G., Tonilo P., Berrino F., et al. Increased androgenic and breast cancer risk in premenopausal woman. *Cancer, Res.* 1984;44(12): 5902-5905.
 10. Secretò G., Tonilo P., Risani P. et al. Androgens and breast cancer in premenopausal woman. *Cancer, Res.* 1989;49(2) 471-476.
 11. Zonderland H.M., Hermans J., Holscher H.C. Additional value of US-mammography profit and loss. *Radiology*, 1994, vol. 4, N6, p. 511-516.