

УДК: 618.19 – 006-018 – 06:577.175.6

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА, ПРОГЕСТЕРОНА И МАММАГЛОБИНА ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГА-МАММОЛОГА

*Лукавенко И. М., Андриющенко В. В., Кононенко Н. Г.\*, Языков О. В.  
Сумский государственный университет, ул. Р. – Корсакова, 2, 40007, Сумы, Украина  
(получена 10.03.2013, опубликована 15.04.2013)*

Исследовано 10 образцов операционного материала (ткани молочной железы) от 6 женщин с предопухолевыми патологиями молочной железы. Определена степень экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, маммаглобина. При схожей гистологической структуре выявлена иммуногистохимическая неоднородность тканей. Это может отражать особенности гормонального статуса и возраста пациенток, а также быть проявлением опухолей молочной железы и индикатором предрасположенности к ним.

**Ключевые слова:** предопухолевая патология молочных желез, маммаглобин, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, иммуногистохимия.

\* [kngx@yandex.ru](mailto:kngx@yandex.ru)

### Введение.

В последние годы отмечен возрастающий интерес к дисгормональным заболеваниям молочных желез, в первую очередь, диффузной фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), частота которой составляет 36-50% в общей популяции, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 67-95% [1,2,3].

Прослеживается тенденция роста дисгормональных заболеваний молочных желез, которые диагностируются у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет [4,5,6,7].

Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с тем, что пролиферативные формы мастопатии рассматриваются как маркеры риска развития рака молочной железы (РМЖ), который в 3-5 раз чаще возникает при диффузных изменениях паренхимы молочных желез и в 30-40 раз при наличии в ней узловых образований [3,8,9,10]. По данным некоторых авторов риск развития рака молочной железы при непролиферативной форме ФКБ превышает популяционный в 1,27 раза, при умеренной пролиферации — в 1,88 раза, а при атипичской пролиферации, относимой рядом авторов к предраковому состоянию, — в 4,24 раза [11,12].

В.П. Харченко, Н.И. Рожкова утверждают, что развитию инвазивного рака всегда предшествуют доброкачественные заболевания молочной железы, однако лишь отдельные морфологические варианты имеют опухолевый потенциал [13].

Фиброаденома (ФА) является третьим по частоте заболеванием в группе опухолей и опухолеподобных поражений молочной железы после рака и ФКБ [14].

Общезвестно, что возникновение рака в самой ФА наблюдается крайне редко. Однако имеются противоречивые данные о том, что женщины с ФА

должны быть отнесены к группе риска по раку [15,16].

В настоящее время методы исследования молочной железы преимущественно ориентированы на очаговые образования, выявляемые на основании клинического, эхографического и/или рентгенологического методов исследования. Известно, что до 56% случаев атипичской гиперплазии молочной железы протекают без их формирования [12].

Поэтому диагностика, а, следовательно, и лечение предопухолевой патологии молочной железы затруднительны.

Молочная железа является органом-мишенью для целого ряда гормонов [17,18,19,20,21].

Это важнейшая причина особенностей ее строения, существенных перестроек в течение беременности и при лактации. Среди гормонов, являющихся регуляторами функционирования железы в норме, первостепенная роль принадлежит эстрогенам и прогестерону. Изменения их концентрации влияют на морфологические характеристики и функциональное состояние железы. Так, доказана роль гиперэстрогении в развитии мастопатии и рака железы [18].

Основным этиологическим фактором, который провоцирует изменения в молочной железе, признано изменение баланса эстрогенов и прогестерона с развитием относительной или абсолютной гиперэстрогении. Последняя приводит к пролиферации эпителия альвеол и протоков соединительной ткани, что в свою очередь, вызывает нарушение гистоструктуры молочной железы [22,23].

Прогестерон и его аналоги участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировке паренхиматозных клеток органа [19,25,26].

Под влиянием эстрогенов и прогестерона могут проявляться изменения пролиферативной

активности эпителиоцитов железы, повышение которой рассматривается как важный показатель злокачественности опухоли [19,25,26].

Эти эффекты гормонов объясняют применение методов иммуногистохимии для изучения рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РПр) в железе при развитии в ней опухолей [17,19,26,27].

В практической деятельности хирурга-маммолога встречается немало случаев, когда выраженность предопухолевых патологических изменений в молочной железе обусловлена не столько уровнем гормонов в крови, сколько уровнем экспрессии рецепторов к ним. Причем сведения о локализации и уровне рецепторов в научной литературе освещены недостаточно, фрагментированы и больше касаются исследований при раке молочной железы.

Проблема диагностики предопухолевых болезней молочной железы, являющихся фактором высокого риска развития РМЖ, остается нерешенной.

Таким образом, отсутствие четких и объективных данных о распределении, уровне и функциональной активности РЭ и РПр в ткани молочной железы; их взаимосвязь с гистологической формой болезни является актуальной проблемой в диагностике и лечении больных с предопухолевой патологией молочной железы. Решение этой задачи может объяснить не только патогенетические механизмы развития патологических процессов в молочной железе, но и поможет корректно назначать маммологу терапию с целью их профилактики.

Еще одним из наиболее перспективных молекулярно-генетических маркеров РМЖ является маммаглобин, который принадлежит к семейству утероглобинов - эпителиальных секреторных белков [28]. Впервые ген, кодирующий синтез маммаглобина (SCGB2A1), был идентифицирован Watson M.A и Flemind T.P в 1996 году [30,31]. Экспрессия маммаглобина определяется в основном в эпителиальных клетках молочной железы [31]. Yeо E.E., Low J.C. доказывают, что в здоровой ткани молочной железы наблюдается незначительная продукция маммаглобина [32]. Однако к настоящему времени не детализированы особенности экспрессии маммаглобина в гиперпластических, предраковых процессах и доброкачественных опухолях молочной железы [33].

Все это определяет интерес к изучению РЭ, РПр и маммаглобина в молочной железе. В то же время, в работах, имеющих практическую направленность, крайне редко проводится их параллельное изучение в сопоставимых условиях при предопухолевой патологии молочной железы.

В связи с этим в настоящей работе, являющейся фрагментом планируемых исследований данной направленности, мы изучали соотношения между количественными характеристиками названных показателей у женщин с отягощенными факторами и наличием предопухолевой патологии молочной железы. Подобное исследование, по нашему

мнению, могло бы способствовать более полному пониманию процессов регуляции состояния молочной железы при пролиферативных изменениях.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить функциональную активность и уровень экспрессии рецепторов маммаглобина, рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани молочной железы у женщин репродуктивного возраста с отягощенными факторами и наличием предопухолевой патологии молочной железы.

#### Материалы и методы исследования.

Исследовано 10 образцов операционного материала от 6 женщин с предопухолевой патологией молочной железы.

Отбор пациенток произвели по наличию хотя бы одного из отягощающих факторов [13]:

✓ 2 пациентки с билатеральными первичными фиброаденомами в парных органах (обеих молочных железах) 22 и 23 года;

✓ 1 пациентка с множественными первичными фиброаденомами в одном органе в юношеском возрасте (20 лет);

✓ 1 пациентка юношеского возраста (20 лет) с внутрипротоковой папилломой молочной железы и 2 пациентки (42 и 43 года) с мультифокальной кистозной трансформацией молочных желез, которые имели отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы, а в гистологическом материале обнаружена гиперплазия эпителия протоков;

Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике с обзорной окраской гематоксилином и еозином [34].

Исследование рецепторного аппарата проводили иммуногистохимическим методом с использованием мышинных моноклональных антител к рецепторам эстрогена (клон EP1, "Dako", США) и прогестерона (клон PgR 636, "Dako", США), а также маммаглобина (клон 304-1A5 "Dako", США).

Для анализа результатов ИГХ реакций использовали метод гистологического счета H-score [35] по формуле:

$$HS = 1a + 2b + 3c, \text{ где}$$

a – % слабо окрашенных клеток;

b – % умеренно окрашенных клеток;

c – % сильно окрашенных клеток;

1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Коэффициент экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов расценивали:

0–10 баллов – отсутствие экспрессии;

11–100 баллов – слабая экспрессия;

101–200 баллов – умеренная экспрессия;

201–300 баллов – выраженная экспрессия.

**Результаты и их обсуждение.**

Все исследованные фиброаденомы имели типичное гистологическое строение. Как и в большинстве подобных опухолей, в них сочетались участки пери- и интраканаликулярного типа. Проведенное с диагностической целью иммуногистохимическое исследование выявило их неоднородность.

Мы наблюдали преобладание экспрессии рецепторов прогестерона в фиброаденомах, что описано в ряде работ [14,36,37]. А также существенную разницу в показателях H-score по РЭ и РПр у юных пациенток с фиброаденомами и зрелыми женщинами с кистозной трансформацией молочных желез.

Исследование выявило у пациенток зрелого возраста с кистозной трансформацией молочных желез и отягощенным семейным анамнезом по РМЖ слабую экспрессию РЭ на фоне выраженной экспрессии маммаглобина.

В тоже время у юных пациенток с фиброаденомами на фоне выраженных и умеренных показателей РЭ и РПр уровень экспрессии рецепторов маммаглобина был слабым.

Следует отметить, что во всех исследуемых образцах показатели РПр были значительно выше от уровня РЭ. Вероятно, это обусловлено индуцирующим влиянием эстрадиола на синтез РПр.

В одном из наблюдений у женщины (32 года) с множественными фиброаденомами показатели уровня маммаглобина существенно отличались от слабого до выраженного в разных новообразованиях.

В участках с апокриновой метаплазией (у пациентки с поликистозом в 42 года) ткани молочной железы все показатели были негативными.

**Выводы.**

Консервативна терапия, зачастую, неэффективна и/или выбирается лечащим врачом на основании лишь клинической картины и ограниченных методов инструментальной (УЗИ, маммография), лабораторной (гормональная панель) диагностики. Выбор схемы медикаментозной патогенетической терапии ограничен. Не смотря на то, что в свою очередь, медикаментозная коррекция должна быть направлена на восстановление нормального гормонального статуса больной, четкие диагностические критерии гормонального статуса не определены. Оценка уровня экспрессии стероидных гормонов и маммаглобина в ткани у пациенток с предопухоловой патологией молочной железы является перспективным и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, предопухоловые болезни молочной железы при практически одинаковом гистологическом строении существенно различаются по экспрессии рецепторов стероидных

Диагноз	Возраст (лет)	Экспрессия рецепторов эстрогена (H-SCORE) %	Экспрессия рецепторов прогестерона (H-SCORE) %	Экспрессия рецепторов маммаглобина (H-SCORE) %
Внутрипротоковая папиллома	20	150	240	210
Повторная фиброаденома в одном органе	22	120	210	30
Множественные (две) фиброаденомы	23	150	270	60
		90	180	60
Множественные (две) фиброаденомы	32	210	240	270
		180	270	60
Поликистоз обеих молочных желез, ФКБ и отягощенный анамнез	42	30	160	210
		20	210	240
Поликистоз обеих молочных желез, ФКБ и отягощенный анамнез	43	21	90	120
		60	120	240

**Табл. 1** - Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и маммаглобину в эпителиальных клетках морфологических препаратов у женщин с предопухоловой патологией молочной железы (h-score) %

гормонов и маммаглобина. Это может отражать особенности гормонального статуса и возраста пациенток, а также быть проявлением опухолевых заболеваний молочной железы и индикатором предрасположенности к ним.

Сведения об отличии иммуногистохимической характеристики у пациентки с тяжелым семейным анамнезом по РМЖ представляются важными в свете данных о том, что повышенная экспрессия онкомаркеров (маммаглобин) может свидетельствовать о риске возникновения РМЖ в будущем. Дополнительное иммуногистохимическое исследование может играть роль в выявлении женщин группы риска по РМЖ, тем более что ФКБ является частым объектом в спектре операционного материала многих патологов, причем основной контингент составляют именно женщины молодого и юношеского возраста

**Список использованной литературы:**

1. Гилязутдинов И. А., Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинов, И. М. Боголюбова и др. – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – 416 с.
2. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 1998. – 592 с.
3. Harper A. P. Ultrasound mammography / A.P. Harper // Baltimor: University Park Press. – 1985.
4. Андреева Е. Н. Основные аспекты этиологии, патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Е.Н. Андреева, Е.В. Леднева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.
5. Стариков В. И. Фиброзно-кистозная мастопатия / В. И. Стариков // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 144–148.
6. Тагиева Т. Т. Фиброзно-кистозная мастопатия / Т. Т. Тагиева // Гинекология. – 2003. – Т. 7, № 3. – С.141–148.
7. Клиническая маммология / Под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. – М.: ООО «Фирма Стром», 2005. – 200 с.
8. Абдуллаев Р. Я., Левит С., Соболев Ю.С. Комплексная эхография. – Харьков: Факт.– 1999.– С. 56–69.
9. Заболотская Н. В. Ультразвуковая томография заболеваний молочной железы // Акушерство, гинекология и педиатрия. – 1993. – №4.–С.95–106.
10. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике // Под. ред. Митькова В. В., Медведева М. В. – М., 1997.– Т.3.– С. 132-174.
11. Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А. Патология молочной железы. – СПб.: Фолиант, 2003. – 208 с.
12. Байлюк Е. Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2010. – Т. LIX, № 1. – С. 98–105.
13. Маммология: национальное руководство / под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой.– М., 2009.– Гл.1.– С. 20–21.
14. Umekita Y. / Umekita Y., Yoshida H. // Virchows Arch. – 1998. –Vol. 433. – P. 311–314.
15. Dupont W. D. / Dupont W. D., Page D. L., Pari F. F. et al.// N. J. Med. - 1994. - Vol. 331. P. 1259-1264.
16. Levi F. / Levi F., Randimbison L., Te V., La Vecchia C. // Int. J. Cancer. - 1994. – Vol. 57. – P. 681-683.
17. Габуния М. С., Состояние молочных желез при заместительной гормональной терапии / М. С. Габуния, Т. А. Лобова, Л. Г. Егорова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 50-53.
18. Кира Е. Ф. Влияние препаратов гестагенного ряда на морфофункциональное состояние молочных желез/ Е. Ф. Кира, С. В. Бескровный, А. Б. Ильин и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Т. 49, №2. – С. 75–84.
19. Коган И. Ю. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы / Коган И. Ю.// Молекулярная медицина. – 2008. – №1. – С. 23–27.
20. Aupperlee M. D. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland/ M. D. Aupperlee, S. Z. Haslam // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, №5. – P. 2290–2300.
21. Hallberg G. Effects of pre- and postmenopausal use of exogenous hormones on receptor content in normal human breast tissue: a randomized study / G. Hallberg, I. Persson, T. Naessen et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 24. – P. 475–480.
22. Смоланка И. И. Дисгормональные гиперплазии молочной железы: этиология, клинические формы, принципы терапии / И. И. Смоланка, И. В. Досенко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007.– №3(6). – С. 42–43.
23. Луценко Н. С. Мастопатия: проблемы и решения /Н.С. Луценко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006.– №1(25). – С.55–57.
24. Федосов А. В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А. В. Федосов, А. В. Семейкин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №1.– С. 9–20.
25. Розен В. Б. Основы эндокринологии. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1994. – 383 с.
26. Branchini G. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas / G.

- Branchini, L. Schneider, R. Cericatto et al. // *Endocrine*. – 2009. – Vol. 35, №3. – P. 459 – 466.
27. Невожай В. И. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы / В. И. Невожай, Е. С. Мюллер // *Тихоокеанский мед. журнал*. – 2007. – №4. – С. 79 – 80.
28. Albani J.M. Renal pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review / J. M. Albani, A. C. Novick // *Urology*. – 2003. – Vol.62. – P.227 – 231.
29. Adkins K.L. Partial nephrectomy safely preserves renal function in patients with a solitary kidney / Adkins K.L.// *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169. – P.79 – 81.
30. Zecchin R. Radioisotopes in the diagnosis of diseases of the kidney. / R. Zecchin, M. Monici, G.C. Englaro // *Friuli Med.* – 1964. – Vol.19. P. 456 – 68.
31. Ach R.A. Robust interlaboratory reproducibility of a gene expression signature measurement consistent with the needs of new generation of diagnostic tools / R. A. Ach, A. Floore, B. Curry et al. // *BMC Genomics*. – 2007 – V.8 – P. 56 – 64.
32. Yeo E. E. Intrarenal arteriovenous fistula simulating a hypervascular renal tumor on radionuclide renal imaging. / E. E. Yeo, J. C. Low // *Clin Nucl Med*. 1995. – Vol. 20. – P. 549 – 50.
33. Боженко В. К. Возможности оценки экспрессии маммаглобина при различной патологии молочной железы. Литературный обзор. / В. К. Боженко, Е. Ф. Васкевич, Е. А. Кудинова и др. // *Вест РНЦРР*. – М. – 2010. – №9. – С. 35 – 43.
34. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
35. McClelland R. A. A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification/ R.A. McClelland, D. Wilson, R. Leake et al. // *Eur. J. Cancer*. – 1991. – Vol.27. – P. 711– 715.
36. Yu H., Prostatic specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue / H.Yu, E.P. Diamandis, M. Levesque et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1996.– Vol. 40.– P. 171– 178.
37. Diaz L. K. Interobserver agreement for estrogen receptor immunohistochemical analysis in breast cancer: a comparison of manual and computer-assisted scoring methods / L.K. Diaz, A. Sahin, N. Sneige / *Ann. Diagn. Pathol.* – 2004. – Vol. 8. – P. 23 – 27.

#### **CLINICAL SIGNIFICANCE EXPRESSION OF ESTROGEN, PROGESTERONE AND MAMMAGLOBIN RECEPTORS IN PRECANCEROUS BREAST PATHOLOGY IN THE PRACTICE OF SURGERY**

*Lukavenko I. M., Andriushenko V. V., Kononenko M. G., Yazykov O. V.*

*Sumy State University, 2 R. – Korsakova St., 40007, Sumy, Ukraine*

Review 10 samples of histological material (mammary gland tissue) from 6 women with precancerous breast pathology has been carried out. The level of estrogen, progesterone, mammaglobin receptor's expression has been defined. The same histological structure appeared nonhomogeneous according to immunogistochemical test-results. This may be representative the characteristics of the hormonal status and the age of patients, and also be a manifestation of breast cancer and an indicator of a predisposition to it.

**Keywords:** precancerous breast pathology, mammaglobin, estrogen receptor, progesterone receptor, immunohistochemistry.

**КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ ТА МАМОГЛОБІНУ ПРИ ПЕРЕДПУХЛИННІЙ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ В ПРАКТИЦІ ХІРУРГА-МАМОЛОГА**

*Лукавенко І. М., Андрющенко В. В., Кононенко М. Г., Язиков О. В.*

*Сумський державний університет, вул.Р – Корсакова, 2, 40007, Суми, Україна*

Досліджено 10 зразків операційного матеріалу (тканини молочної залози) від 6 жінок з передпухлинною патологією молочної залози. Визначений ступінь експресії рецепторів естрогену, прогестерону, мамаглобіну. Схожа гістологічна структура виявилася неоднорідною за показниками імуногістохімії. Це може віддзеркалювати особливості гормонального статусу і віку пацієнток, а також бути проявом пухлин молочної залози та індикатором схильності до них.

**Ключові слова:** передпухлинна патологія молочних залоз, мамаглобін, рецептор естрогену, рецептор прогестерону, імуногістохімія.