

**Celem pracy** była ocena stężeń czynników wzrostowych w surowicy oraz zależności stężeń od histologicznej złośliwości, wielkości zmiany nowotworowej i liczby zajętych węzłów chłonnych.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 125 kobiet, podzielonych na dwie grupy. Grupa kontrolna (I) obejmowała 60 kobiet bez zmian patologicznych w gruczołach piersiowych. Grupę badaną (II) stanowiło 65 kobiet z pierwotnym, przewodowym rakiem gruczołu piersiowego, potwierdzonym badaniami klinicznymi i biofizycznymi. Średni wiek kobiet z grupy kontrolnej wynosił  $49,56 \pm 6,36$  roku, a wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI)  $23,16 \pm 2,98$  kg/m<sup>2</sup>. Średni wiek kobiet z grupy badanej wynosił  $54,6 \pm 10,89$  roku, natomiast BMI  $27,47 \pm 10,9$ . Stężenia czynników wzrostowych oceniono immunoenzymatycznie metodą ELISA, za pomocą zestawów firmy R5D System, a obecność receptorów estrogenowych metodą immunohistoenzymatyczną z użyciem zestawów firmy Dako.

**Wyniki:** U kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego w porównaniu z wartościami uzyskanymi w grupie kontrolnej występuje w surowicy znamienne zwiększenie stężeń nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ), czynnika wzrostu fibroblastów 2 (*fibroblast growth factor* 2 – FGF-2), płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin growth factor* 1 – IGF-1). Wykazano, że stężenia EGF, TGF i IGF-1 zależą od stopnia złośliwości histologicznej, wielkości zmiany nowotworowej i liczby węzłów chłonnych zajętych procesem nowotworowym.

**Wnioski:** 1. Znamienne zwiększenie stężeń czynników wzrostowych w surowicy u kobiet z pierwotnym przewodowym rakiem gruczołu piersiowego może przemawiać za miejscową ich syntezą w tkance nowotworowej.

2. Stopień złośliwości, wielkość zmiany nowotworowej i liczba zajętych węzłów chłonnych wpływają głównie na zwiększenie stężenia EGF, TGF i IGF-1.

**Słowa kluczowe:** rak przewodowy gruczołu piersiowego, EGF, TGF- $\beta$ , FGF-2, PDGF, IGF-1.

## Stężenie czynników wzrostowych w surowicy u kobiet z pierwotnym rakiem przewodowym gruczołu piersiowego

*Concentrations of growth factors in serum in women with primary ductal breast cancer*

Krzysztof Sieja, Stanisław Stanosz, Władysław Grobelny, Małgorzata Stanosz, Andrzej Puchalski

Pracownia Menopauzy i Andropauzy, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

### Wstęp

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli czynników wzrostowych w etiopatogenezie różnych chorób [1, 2]. Do dotychczasowej uznanej regulacji neurohormonalnej i immunologicznej ustroju dołączyły się nowe elementy związane z działaniem autokrynnym i parakrynnym czynników wzrostowych [3, 4]. Wpłynęło to istotnie na poglądy dotyczące wielu procesów ustrojowych. Czynniki wzrostowe są wytwarzane przez różne tkanki, stymulują podziały komórek oraz mają właściwości troficzne.

Nieprawidłowa ekspresja aktywności tych substancji może prowadzić do głębokiej dysregulacji wzrostu i przyczynić się do powstawania nowotworów [5, 6].

Ekspresja czynników wzrostowych jest regulowana przez hormony i inne cytokiny [4, 7].

### Materiał i metody

Badany materiał obejmował 60 kobiet zdrowych (grupa I, kontrolna) i 65 kobiet z pierwotnym rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (grupa II, badana). Średni wiek kobiet z grupy I wynosił  $49,56 \pm 6,36$  roku, a wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI)  $23,16 \pm 2,98$ . Średni wiek kobiet z grupy badanej wynosił  $54,6 \pm 10,89$  roku, a wskaźnik masy ciała (BMI)  $27,47 \pm 10,9$ . Grupy nie różniły się statystycznie pod względem wieku i BMI. Średnia rozrodność w grupie I wynosiła 2,1, a w grupie II 1,7 (NS). U kobiet z grupy kontrolnej badaniem mammograficznym i ultrasonograficznym nie stwierdzono zmian patologicznych w gruczołach piersiowych. Badanie czynników wzrostowych w surowicy kobiet z grupy badanej przeprowadzono w chwili ustalenia rozpoznania histopatologicznego przed zastosowaniem zasadniczego postępowania leczniczego.

Przed zabiegiem operacyjnym w godzinach rannych pobierano krew z żyły odłokciowej celem oznaczenia czynników wzrostowych w osoczu. U kobiet miesiączkujących krew do badań biochemicznych pobierano w 18.–20. dniu cyklu, w godzinach rannych. Stężenia czynników wzrostowych: nabłonkowego (*epidermal growth factor* – EGF), transformującego  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ), fibroblastów typu 2 (*fibroblast growth factor* 2 – FGF-2), płytkopochodnego (*platelet-derived growth factor* – PDGF) oraz insulinopodobnego typu 1 (*insulin-like growth factor* 1 – IGF-1) w surowicy oznaczano metodą ELISA, używając gotowych zestawów firmy R&D Systems. Wycinki do badania histopatologicznego u kobiet z grupy II pobierano w czasie zabiegu operacyjnego.

**Introduction:** The aim of the study was to assess growth factors in serum in women with breast cancer. These factors were analyzed according to the histological malignancy, diameter of tumour mass and the number of involved lymph nodes.

**Material and methods:** The study comprised 125 women divided into two groups: I, the control group comprising 60 women without pathological changes in breast glands; and II, the study group, comprising 65 women with primary ductal breast cancer. The breast cancer cases were determined by means of clinical and biophysical methods. Mean age of women in the control group was  $49.56 \pm 6.36$ , and body mass index (BMI) was  $23.16 \pm 2.98$ . Mean age in the study group was  $54.6 \pm 10.89$  and BMI was  $27.47 \pm 10.9$ . The concentrations of growth factors in serum were assessed by means of immunoenzymatic ELISA method with R&D System sets. Oestrogen receptors were revealed by means of the immunohistochemical method with Dako Firm sets.

**Results:** The concentrations of epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), platelet-derived growth factor (PDGF) and insulin growth factor 1 (IGF-1) in serum of women with breast cancer were significantly higher compared to the control group. It was found that the concentrations of EGF, TGF- $\beta$  and IGF-1 were dependent on the histological malignancy, the diameter of tumour mass and the number of involved lymph nodes.

**Conclusions:** 1. Significant increase in concentration of growth factors in serum in women with primary ductal breast cancer could suggest their local synthesis. 2. The increase of concentrations of EGF, TGF- $\beta$  and IGF-1 is dependent on the degree of histological malignancy, the diameter of tumour mass and the number of involved lymph nodes.

**Key words:** ductal breast cancer, EGF, TGF- $\beta$ , FGF-2, PDGF, IGF-1.

Receptory estrogenowe jądrowe oznaczono metodą immunohistochemiczną przy użyciu zestawu LSAB – firmy Dako. Badania morfologiczne tkanek wykonywano w Zakładzie Patomorfologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Uzyskane wyniki analizowano statystycznie za pomocą programu komputerowego Statistica PL, version 5 (StatSoft) z zastosowaniem testu t-Studenta.

Za poziom znamienności przyjęto  $p < 0,05$ . Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki Lekarskiej PAM w Szczecinie Nr BN 001/7/2000.

## Wyniki

Uzyskane wyniki zestawiono w postaci 5 tabel w zależności od rodzaju przeprowadzonych analiz statystycznych. W tabeli 1. przedstawiono wyniki badań klinicznych i histopatologicznych kobiet z pierwotnym rakiem przewodowym gruczołów piersiowych. Oceny badań klinicznych i histopatologicznych dokonano w zależności od wielkości guza nowotworowego, stopnia złośliwości histologicznej, inwazyjności stanu regionalnych węzłów chłonnych i obecności receptorów estrogenowych w rakach przewodowych gruczołu piersiowego. Wyniki badań stężenia czynników wzrostowych w surowicy ze-

**Tabela 1.** Ocena kliniczna i histopatologiczna pierwotnych przewodowych raków gruczołu piersiowego ( $n = 65$ )

**Table 1.** Clinical and histopathological assessment of primary ductal breast cancers in women ( $n = 65$ )

Parametry	Liczba	[%]
<b>wiek/stan menopauzalny</b>		
< 40 lat, okres premenopauzalny	5	7,7
> 40 lat, okres premenopauzalny	20	30,7
okres pomenopauzalny	40	61,5
<b>wskaźnik masy ciała</b>		
BMI < 25	19	29,3
BMI > 25	46	70,7
<b>wymiary raków piersi</b>		
> 1 cm	11	16,9
1–2 cm	17	26,1
> 2 cm	37	56,9
<b>stopnie histologicznej złośliwości wg Blooma i Richardsona</b>		
I <sup>o</sup>	17	26,1
II <sup>o</sup>	36	55,4
III <sup>o</sup>	12	18,5
<b>typy histopatologiczne raków piersi</b>		
<i>Ca ductale</i>	57	87,7
<i>Ca cribriforme</i>	3	4,6
<i>Ca lobulare</i>	5	7
<b>obecność receptorów estrogenowych</b>		
pozytywne ER(+)	57	87,7
negatywne ER(-)	8	12,3
<b>inwazyjność raków piersi</b>		
inwazyjny	59	90,7
nieinwazyjny	6	9,3
<b>stan regionalnych węzłów chłonnych</b>		
N <sub>0</sub> , bez przerzutów do węzłów chłonnych	22	33,85
N <sub>2</sub> , przerzuty do węzłów chłonnych	43	66,15
<b>węzły (+)</b>		
a) 1–3 węzłów (+)	23	35,4
b) > 3 węzłów (+)	20	30,76
c) przerzuty odległe nadobojczykowe po stronie guza	6	9,3

**Tabela 2.** Stężenie czynników wzrostowych w surowicy u kobiet z pierwotnym przewodowym rakiem gruczołu piersiowego ( $\bar{x} \pm SD$ )**Table 2.** Concentrations of growth factors in serum in women with primary, ductal breast cancer ( $\bar{x} \pm SD$ )

Grupa, n	EGF [pg/ml]	TGF- $\beta$ [pg/ml]	FGF-2 [pg/ml]	PDGF [pg/ml]	IGF-1 [ $\mu$ g/l]
I, n = 60	524,2 $\pm 226,02$	203,83 $\pm 137,0$	0,78 $\pm 0,55$	17234,43 $\pm 1566,68$	44,24 $\pm 29,4$
II, n = 65	752,44 $\pm 441,08^{***}$	316,14 $\pm 285,18^*$	1,11 $\pm 1,05^*$	21264,12 $\pm 28866,84^*$	244,4 $\pm 45,82^{***}$

( $\bar{x} \pm SD$ ) – średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe;  
 p – znamienność statystyczna; \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001

**Tabela 4.** Wielkość zmiany nowotworowej pierwotnego przewodowego raka gruczołu piersiowego a stężenie czynników wzrostowych w surowicy ( $\bar{x} \pm SD$ )**Table 4.** Diameter of primary ductal breast cancer and concentration growth factors in serum ( $\bar{x} \pm SD$ )

Wielkość zmian w cm, n	EGF [pg/ml]	TGF- $\beta$ [pg/ml]	FGF-2 [pg/ml]	PDGF [pg/ml]	IGF-1 [ $\mu$ g/l]
do 1 cm, n = 11	564,6 $\pm 149,75$	483,61 $\pm 219,9$	1,2 $\pm 0,7$	21530,55 $\pm 1800,37$	229,45 $\pm 55,83$
1–2 cm, n = 17	855,17 $\pm 437,95^{**}$	251,86 $\pm 123,89^{**}$	1,11 $\pm 0,81$	21944,0 $\pm 2892,8$	240,18 $\pm 33,7^*$
ponad 2 cm, n = 37	761,03 $\pm 475,75^{**}$	303,37 $\pm 331,87^{**}$	1,07 $\pm 1,19$	20872,59 $\pm 3003,52$	250,78 $\pm 46,09^*$

( $\bar{x} \pm SD$ ) – średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe  
 p – znamienność statystyczna; p < 0,05, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01  
 p – I/II; I/III

stawiono w tabeli 2. Wynika z niej, że w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego, stężenia EGF (p < 0,001) i IGF-1 (p < 0,001) są wysoce znamienne wyższe. Natomiast stężenia TGF- $\beta$ , FGF-2 i PDGF są wyższe ze znamiennością graniczną (p < 0,05). Stężenia czynników wzrostowych w surowicy w zależności od stopnia histologicznej złośliwości przedstawiono w tabeli 3. Wynika z niej, że w porównaniu z wartościami I<sup>o</sup> złośliwości, stężenia EGF (p < 0,01) oraz IGF-1 (p < 0,01) w II<sup>o</sup> i III<sup>o</sup> złośliwości były znamienne większe. Stężenia TGF- $\beta$  (p < 0,05) i PDGF (p < 0,01) w II<sup>o</sup> i III<sup>o</sup> złośliwości były znamienne niższe w stosunku do I<sup>o</sup>. Stężenia FGF-2 w surowicy nie wykazują znamiennej różnicy w zależności od stopnia złośliwości.

Z tabeli 4. wynika, że wartości stężeń EGF (p < 0,01) i IGF-1 (p < 0,05) w surowicy wykazują znamienne wzrost w zależności od wielkości zmiany nowotworowej. Stężenia TGF- $\beta$  wykazują znamienne niższe wartości w dużych zmianach nowotworowych (p < 0,01). Stężenia FGF-2 i PDGF w surowicy nie wykazują zależności od wielkości guza nowotworowego. W tabeli 5. przedstawiono stężenia czynników wzrostowych w zależności od liczby zajętych węzłów

**Tabela 3.** Stopień histologicznej złośliwości pierwotnego przewodowego raka gruczołu piersiowego (I, II, III) wg Blooma i Richardsons a stężenie w surowicy czynników wzrostowych ( $\bar{x} \pm SD$ )**Table 3.** Histological grading according to Bloom and Richardson (I, II, III) of primary ductal breast cancer and growth factors concentrations' in serum ( $\bar{x} \pm SD$ )

Stopień n	EGF [pg/ml]	TGF- $\beta$ [pg/ml]	FGF-2 [pg/ml]	PDGF [pg/ml]	IGF-1 [ $\mu$ g/l]
I, n = 17	535,12 $\pm 145,57$	416,3 $\pm 226,99$	1,13 $\pm 0,68$	31888 $\pm 44916$	8,65 29
II, n = 36	884,07 $\pm 515,93^{**}$	269,3 $\pm 162,88^*$	1,09 $\pm 1,16$	2159,61 $\pm 3021,65^{**}$	36,75 $\pm 32,55^{**}$
III, n = 12	784,37 $\pm 340,89^{**}$	314,74 $\pm 510,27^*$	1,15 $\pm 1,06$	2105,89 $\pm 2829,95^{**}$	297,16 $\pm 50,76^{**}$

( $\bar{x} \pm SD$ ) – średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe  
 p – znamienność statystyczna; p < 0,05, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01  
 p – I/II; I/III

**Tabela 5.** Liczba zajętych procesem nowotworowym węzłów chłonnych u kobiet z pierwotnym przewodowym rakiem gruczołu piersiowego a stężenie czynników wzrostowych w surowicy ( $\bar{x} \pm SD$ )**Table 5.** Number of involved lymphonodes in women with primary ductal breast cancer and concentration growth factors in serum ( $\bar{x} \pm SD$ )

Liczba zajętych węzłów, n	EGF [pg/ml]	TGF- $\beta$ [pg/ml]	FGF-2 [pg/ml]	PDGF [pg/ml]	IGF-1 [ $\mu$ g/l]
0, n = 22	864,0 $\pm 935,38$	365,89 $\pm 259,0$	1,04 $\pm 0,95$	20735,55 $\pm 2792,08$	38,31 $\pm 36,71$
1–3, n = 23	1274,31 $\pm 2875,7^{**}$	280,57 $\pm 150,9^{**}$	1,21 $\pm 1,18$	21163,61 $\pm 407,2^*$	299,13 $\pm 40,71^{**}$
> 3, n = 20	878,56 $\pm 478,08^*$	287,31 $\pm 400,17^{**}$	1,06 $\pm 0,96$	1918,15 $\pm 2700,84^*$	267,05 $\pm 50,84^{**}$

( $\bar{x} \pm SD$ ) – średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe  
 p – znamienność statystyczna; p < 0,05, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01  
 p – I/II; I/III

chłonnych. Wynika z niej, że stężenia EGF (p < 0,05), IGF-1 (p < 0,01) i PDGF (p < 0,05) w surowicy znamienne zwiększają się z liczbą zajętych węzłów chłonnych. Z kolei stężenie TGF- $\beta$  (p < 0,01) ulega znamienne zmniejszeniu wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów chłonnych. Stężenie FGF-2 w surowicy nie wykazuje znamiennej różnicy z liczbą zajętych węzłów chłonnych.

## Dyskusja

W świetle badań Eberta i wsp. [8] oraz Torrisi i wsp. [9] szczególną rolę we wzroście, różnicowaniu i powstawaniu niezłośliwych i złośliwych zmian w gruczole piersiowym odgrywają czynniki wzrostowe. Jednym z najbardziej znanych czynników wzrostu jest EGF. Badania Milewicz i wsp. [10] wykazały, że istnieje związek między sekrecją GH a wydzielaniem IGF-1.

W ulegających transformacji komórkach rośnie produkcja własnych czynników wzrostowych. Zdaniem Eberta i wsp. [8] komórki nowotworowe w przeciwieństwie do prawidłowych wykazują zmniejszoną zależność od egzogennych czynników wzrostowych. Związane jest to częściowo ze zdolnością do produkcji przez komórki nowotworowe własnych czynników wzrostowych. Powyższe czynniki mogą autonomicznie oddziaływać na podziały i różnicowanie komórek nowotworowych, gdy komórki te mają odpowiednie dla nich receptory.

Czynniki wzrostowe, takie jak EGF, TGF- $\beta$  czy FGF-2 mogą stymulować wzrost komórek „pnia” (*stem*) w gruczole piersiowym oraz ich różnicowanie w kierunku komórek mioepitelialnych i nabłonkowych. To one, łącznie z insulinopodobnymi czynnikami wzrostowymi (*insulin-like growth factors*), produkowanymi głównie przez wątrobę w warunkach fizjologicznych, odpowiadają za rozwój gruczołów piersiowych i przemiany zachodzące w nich w ciągu całego życia kobiety.

Stężenie EGF jest uzależnione od typu komórek i rodzaju tkanek, w których jest syntetyzowany i wydzielany do krwi [11]. Nabłonkowy czynnik wzrostu jest odpowiedzialny za wzrost prawidłowego i nowotworowego nabłonka gruczołów piersiowych. Działa na komórki gruczołu piersiowego bezpośrednio poprzez własne receptory znajdujące się w gruczole piersiowym i pośrednio przy udziale receptorów steroidowych i prolaktynowych. Zdolność do sekrecji EGF w badaniach *in vitro* wykazują zarówno komórki nabłonkowe, jak i mioepitelialne gruczołu piersiowego.

Jak wynika z badań własnych autorów niniejszej pracy, najbardziej przydatne w diagnostyce i ocenie zaawansowania raka gruczołu piersiowego jest oznaczanie stężeń EGF i IGF-1 w surowicy (tab. 2.–5.). Oznaczanie stężeń TGF- $\beta$ , FGF-2 i PDGF odgrywa mniejszą rolę (tab. 2.). Wyniki badań własnych częściowo korelują z wynikami badań Eberta i wsp. [8]. Autorzy ci przypisują duże znaczenie EGF i jego receptorom w regulacji wzrostu prawidłowych i nowotworowych komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego [8]. Na podstawie badań *in vivo* sugeruje się autokryny i parakryny działanie EGF w gruczole piersiowym. Nabłonkowy czynnik wzrostowy jest uważany za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za proliferację nabłonka i tkanki łącznej gruczołu piersiowego. Należy podkreślić, że EGF ma własne receptory docelowe w komórkach nabłonka i tkanki śródmiąższowej gruczołu piersiowego i swoiście pobudza wzrost tych komórek.

Stwierdzone w przeprowadzonych badaniach znaczne zwiększenie stężenia EGF u kobiet z pierwotnym rakiem przewodowym gruczołu piersiowego może przemawiać za jego wzmożoną syntezą w tkankach gruczołu piersiowego (tab. 2.–5.).

U kobiet z rakiem gruczołu piersiowego stwierdza się znamienne większe stężenia EGF w surowicy w porównaniu ze zdrowymi kobietami. Również doniesienia Torrisi i wsp. [9] są zgodne z wynikami badań autorów niniejszej pracy.

W dostępnym piśmiennictwie autorzy nie znaleźli informacji dotyczących zależności między stopniem złośliwości histologicznej a stężeniem czynników wzrostowych w surowicy. Z badań własnych (tab. 3.) wynika, że im bardziej jest niezróżnicowany nowotwór, tym większy obserwuje się

wzrost stężenia czynników wzrostowych, szczególnie EGF, IGF-1 i PDGF.

Fibroblastyczny czynnik wzrostowy typu 2 jest mitogennym dla wielu typów komórek. Wykazano stymulujący wpływ tego czynnika w stosunku do komórek raka gruczołu piersiowego [13]. Wiąże się on ze swym receptorem – kinazą tyrozynową (*tyrosine kinase* – TK).

Zwiększeniu stężenia EGF w surowicy towarzyszy znamienne zwiększenie stężeń TGF- $\beta$ , FGF-2 oraz PDGF i IGF-1 (tab. 2.).

Jak wynika z badań własnych, wraz ze wzrostem masy guza obserwuje się znamienne istotne zmniejszenie stężenia TGF- $\beta$ , natomiast pozostałe czynniki wzrostowe zachowują się w sposób zróżnicowany (tab. 3.). Zmniejszenie stężenia TGF- $\beta$  w surowicy prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek i postępu choroby nowotworowej [12]. Fizjologiczna rola TGF- $\beta$  w gruczole piersiowym i w rzeczywistości w większości tkanek jest słabo poznana. Transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  hamuje proliferację komórek, indukuje apoptozę i wpływa na morfogenezę za pośrednictwem pozakomórkowej macierzy (*extracellular matrix*) i procesów przemodelowania (*remodeling*). Działaniu TGF- $\beta$  towarzyszą złożone mechanizmy regulacji transkrypcji, translacji i aktywacji. Zdefiniowanie przestrzennych i czasowych wzorów utajonej aktywacji TGF- $\beta$  jest istotne do zrozumienia specyficznej roli, jaką odgrywa TGF- $\beta$  w rozwoju, proliferacji i morfogenezie gruczołu piersiowego [12]. Spośród wszystkich czynników wzrostowych wpływ PDGF na rozwój nowotworów gruczołu piersiowego jest najmniej poznany.

Wraz z zaawansowaniem procesu nowotworowego w gruczole piersiowym, czego kryterium jest m.in. liczba zajętych węzłów chłonnych (tab. 5.), autorzy zaobserwowali znamienne zwiększenie stężeń EGF i IGF-1. Odmienne natomiast zachowuje się stężenie TGF- $\beta$ , które wykazuje znamienne niższe wartości (tab. 5.). Obserwowane zmiany wiążą się z funkcją poszczególnych czynników wzrostowych, z których jedne indukują proliferację komórek, a inne ją hamują [13].

Insulinopodobne czynniki wzrostowe 1 i 2 (IGF-1, IGF-2) podtrzymują proliferację komórek, wprowadzając je do cyklu programowego podziałów komórkowych oraz stymulują ich wzrost. Receptory IGF-1 (*insulin-like growth factors receptors* 1, IGF-1Rs) regulują wielkość i strukturę komórek. Receptory działają za pośrednictwem białka IRS-1 i odgrywają rolę w transformacji i apoptozie komórek. Receptor IGF-1 jest receptorem kinazy tyrozynowej w 70% homologicznym z receptorem insulinowym [14–16].

Receptor IGF-1 jest głównie receptorem mitogenezy, transformacji i protekcji komórek przed apoptozą (działanie antyapoptotyczne). Obniżenie aktywności (*down regulation of the IGF-1R*) prowadzi do masywnej apoptozy komórek nowotworowych. Wspomniany receptor podtrzymuje proliferację komórek, która jest przede wszystkim cechą charakterystyczną komórek nowotworowych [17–19].

Pilichowska i wsp. [20] wykazali za pomocą badań immunohistochemicznych, że ekspresję IGF-1 stwierdza się we wszystkich przypadkach raka gruczołu piersiowego. W raku gruczołu piersiowego IGF-1 jest mocno wyrażone zarówno w guzie, jak i w podścielisku i może działać jako stymulator wzrostu w sposób endokryny, parakryny i autokryny.

Podsumowując, znamienne zwiększenie stężenia czynników wzrostowych w surowicy u kobiet z pierwotnym, przewodowym rakiem gruczołu piersiowego może przemawiać za miejscową ich syntezą w tkance nowotworowej. Stopień złośliwości, wielkość zmiany nowotworowej i liczba zajętych węzłów chłonnych wywiera głównie wpływ na zwiększenie stężenia EGF, TGF- $\beta$  i IGF-1.

#### Piśmiennictwo

1. Campbell BK. The modulation of gonadotrophic hormone action on the ovary by paracrine and autocrine factors. *Anat Histol Embriol* 1999; 28: 247-51.
2. Chodosh LA, D'Cruz CM, Gardner HP, et al. Mammary gland development, reproductive history, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1999; 59 (7 suppl.): 1765-71.
3. Shekhtar AB, Serov VV, Donald JC, Armstrong B, Cheng N, Nolin AD, Robert D. Inflammation, adaptive regeneration and dysregulation (Intracellular interaction analysis). *Archiv Patologii* 1991; 53: 7-14.
4. Horey RC. Establishing a framework for the functional mammary gland from endocrinology to morphology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 17-18.
5. Pezzani I, Reis FM, Di Leonardo S, Luisi S, Santuz M, Driul L, Cobellis L, Petraglia F. Influence of non-gonadotrophic hormones on gonadal function. *Molecular Cell Endocrinol* 2000; 161: 37-42.
6. Robinson GW, Karpf AB, Kratochwil K. Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4: 9-19.
7. Hansen RK, Bissell MJ. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 95-113.
8. Ebert AD, Wechsekverger C, Brandt R. Bedeutung der EGF-verwandten Peptide und ihrer Rezeptoren beim Mammakarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 59: 499-506.
9. Torrisi R, Zanardi S, Pensa F, Valenti G, De Franchio V, Nocolo G, Barreca A, Minuto F, et al. Epidermal growth factor content of breast cyst fluids from women with breast cancer and proliferative disease of the breast. *Cancer Res Breast Treat* 1995; 33: 219-22.
10. Milewicz T, Kołodziejczyk J, Basta A, Kurek S, Szałfko K, Krysiak J, Gregoraszczyk EC. Growth hormone induced local insulin-like growth factors I (IGF-I) secretion by human breast cancer explants. *Pol J Gynaecol Investig* 2001; 4: 61-5.
11. Hamado J, Nakate D, Nakae D, Kobayashi Y, Akai H, Koniski Y, Okada F, Shibata T. Increased oxidative DNA damage in mammary tumor cells by continuous epidermal growth factor stimulation. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 214-9.
12. Rose-Hellekant TA, Sandgren EP. Transforming growth factor alpha and c-myc-induced mammary carcinogenesis in transgenic mice. *Oncogene* 2000; 19: 1092-6.
13. Granato AM, Nanni O, Falcini F, Folli S, Mosconi G, De Paola F, Medei L, Amadori D. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor serum levels in breast cancer patients and healthy women: useful as diagnostic tools? *Breast Cancer Res* 2004; 6: R38-45.
14. Mundhenke C, Maass N, Jonat W, Fried A. FGF-2 Interaktionen in Mamakarzinomen und gesundem Brustdrüsengewebe. *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 62: 962-6.
15. Weksmański B, Dutkiewicz J, Kowalski T. Changes in insulin-like growth factor, 17 $\beta$ -E2 and progesterone in postmenopausal women with benign and malignant ovarian tumors. *Med Sci Monit* 2001; 7: 19-25.
16. Bourhis XL, Toillon RA, Boilly B, Hondermarck H. Autocrine and paracrine growth inhibitors of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 251-8.
17. PeSuga K, Imai K, Eguchi S, Higashi Y, Nakachi K. Molecular significance of excess body weight in postmenopausal breast cancer patients, in relation to expression of insulin-like growth factor I receptor and insulin-like growth factor II genes. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 127-134.
18. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 2002; 296: 1046-9.
19. Briand P, Lundholt BK, Skouv J, Lykersfeldt AE. Growth response of breast epithelial cells to estrogen. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 153: 1-9.
20. Pilichowska M, Kiura N, Fujiwara H, Nagata H. Immunohistochemical study of TGF-alpha, TGF-beta 1, EGFR, and IGF-1 expression in human breast carcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 969-75.

#### Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Stanisław Stanosz**  
Samodzielna Pracownia Menopauzy i Andropauzy  
Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1  
71-252 Szczecin  
tel. 48 91 484 58 70  
e-mail: stanosz@poczta.onet.pl