

Celem pracy jest ocena zależności między stężeniami histaminy w osoczu i tkankach pierwotnych raków gruczołu piersiowego u kobiet oraz aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie histaminy.

Badaniem objęto 95 kobiet w wieku 38–70 lat, podzielonych na 2 grupy. Grupa I kontrolna obejmowała 30 kobiet z prawidłowym gruczołem piersiowym. Grupa II – 65 kobiet z rakiem przewodowym inwazyjnym sutka. W obu grupach oceniono stężenie histaminy w osoczu metodą immunoenzymatyczną, a histaminę w tkankach oraz jej enzymy – metodami izotopowymi oznaczając aktywność dekarboksylazy histydynowej i dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów, N-metylotransferazę histaminową, oksydazę monoaminową B i oksydazę diaminową. Dobowe wydalanie z moczem kwasu N-metyloimidazoloocetowego oznaczono metodą chromatografii cieczowej. Do analiz statystycznych wykorzystano program Statistica P Ed Statsoft Kraków 1998, a współczynniki korelacji Pearsona mierzone przyjmując za znamienność statystyczną $p < 0,05$.

Stwierdzono istotny wzrost stężeń histaminy w osoczu – $p < 0,01$, w tkankach raków przewodowych – $p < 0,001$, aktywność dekarboksylazy histydynowej – $p < 0,01$, aromatycznych L-aminokwasów – $p < 0,05$ i metylotransferazy histaminowej – $p < 0,05$. Aktywność oksydazy monoaminowej B ($p < 0,01$) i oksydazy diaminowej ($p < 0,001$) była istotnie niższa w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej.

Wnioski: 1. Wysokie stężenie histaminy w osoczu i tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego może być spowodowane szybszym uwalnianiem histaminy z tkanek nowotworów do krążenia. 2. Istotny wzrost stężenia histaminy w tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego może przemawiać za rolę tej monoaminy w patogenezie schorzenia nowotworowego. 3. Wykładnikiem zaburzonego metabolizmu histaminy w tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego jest znamienny wzrost aktywności enzymów biorących udział w biosyntezie oraz obniżenie aktywności enzymów uczestniczących w biotransformacji. 4. Wyższe stężenie histaminy w osoczu u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego nie zależy od wielkości guza nowotworowego, lecz od stopnia złośliwości histologicznej i liczby przerzutów do węzłów regionalnych.

Słowa kluczowe: histamina, dekarboksylaza, N-metylotransferaza, oksydaza monoaminowa B, oksydaza diaminowa, kwas metyloimidazoloocetowy.

Metabolizm histaminy w tkance pierwotnych raków przewodowych gruczołu piersiowego

Primary adenocarcinoma of the appendix: a case report

Stanisław Stanosz, Małgorzata Stanosz, Jarosław von Mach-Szczypiński

Pracownia Menopauzy i Andropauzy, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie; Zakład Patomorfologii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Wstęp

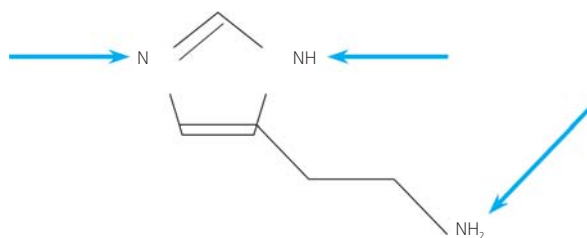
Histamina (β -aminoetyloimidazol, HA) jest aminą tkankową (nazwa pochodzi od greckiego słowa *histon* – tkanka), szeroko rozpowszechnioną w świecie roślin i zwierząt [1]. Została zsyntetyzowana przez Windausa i Vohta w 1907 r. Histydyna i histamina występują w dwóch postaciach izomerycznych: L-histydyna i telemetylohistamina. Postać tele- cechuje atom wodoru znajdujący się po stronie przeciwnej łańcucha etyloaminowego, a postać pros-, gdy atom jest po stronie łańcucha. Wzór strukturalny histaminy ilustruje ryc. 1.

Prawie wszystkie tkanki zawierają histaminę, a jej stężenia są szczególnie duże w skórze, błonie śluzowej żołądka i jelit oraz w płucach. Wszystkie tkanki są zdolne syntetyzować histaminę z L-histydyny przy udziale specyficznej dekarboksylazy histydynowej, a niekiedy pod wpływem niespecyficznej dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów. Histamina bierze udział w licznych funkcjach ustroju zarówno w procesach fizjologicznych, jak i w stanach patologicznych [2–4].

Badania Maślińskiego i wsp. [5] potwierdzają, że histamina jest ważnym mediatorem reakcji immunologicznych zachodzących w gruczolach sutkowych i rozwoju zmian włóknisto-torbielowatych gruczołu sutkowego [2]. Dalsze badania sugerują istotną rolę histaminy w rozwoju zmian nowotworowych ustroju [3, 4]. Niewiele doniesień i niejednoznaczne wyniki związane z wpływem histaminy na rozwój zmian nowotworowych w gruczole sutkowym stały się inspiracją do oceny zawartości histaminy w tkance raków przewodowych sutka i aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie histaminy.

Cele pracy:

- 1) ocena korelacji między stężeniami histaminy w osoczu i tkankach pierwotnych raków przewodowych gruczołu piersiowego u kobiet,
- 2) ocena korelacji między stężeniami histaminy w tkankach pierwotnych raków gruczołu piersiowego u kobiet a aktywnością dekarboksylazy histy-



Ryc. 1. Wzór strukturalny histaminy
Fig. 1. Structural pattern of histamine

The aim of this work was to assess the dependence between concentration of histamine in serum and primary mammary gland cancer tissue and activity of histamine metabolism enzymes.

The work concerned 95 women age 38-70, divided into two groups. Group I (control) consisted of 30 women with physiological mammary gland. Group II consisted of 65 women with ductal breast cancer. In both groups the authors evaluated histamine concentration in serum by immunoenzymatic method, the concentration of histamine in tissue and metabolic enzymes of histamine: histidine decarboxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase, N-histamine methyltransferase, monoamine oxidase B and diamine oxidase. The 24 h expulsion of methyloimidazoloctan acid was evaluated with chromatography method. Statistical analysis was performed based on Statistica P Ed Statsoft Kraków 1998, Pearsona correlation factor $p < 0.05$

The authors discovered a significant increase in concentration of histamine in serum $p < 0.01$, in tissue of ductal breast cancer $p < 0.001$, activity of histidine decarboxylase $p < 0.01$, aromatic L-amino acid $p < 0.05$, histamine methyltransferase $p < 0.05$. Activity of monoamin oxidase B $p < 0.01$, diamine oxidase $p < 0.001$, showed a significant decrease in comparison to the control group.

Conclusion: 1. High concentration of histamine in serum and tissue of ductal breast cancer could provoke increased release of histamine from cancer tissue. 2. Significant increase of histamine tissue of ductal breast cancer could promote this monoamine in pathological changes in cancer. 3. The expression of disorders in histamine metabolism in tissue of ductal breast cancer is a significant increase of histamine synthesis enzyme activity and decrease of biotransformation histamine enzymes. 4. The high concentration of histamine in serum in women with ductal breast cancer that could promote this monoamine in pathological changes in cancer is not dependent on tumour size but on level of malignancy and number of metastases.

Key words: histamine, decarboxylase, N-methyltransferase, monoamine oxidase B, diamine oxidase, methyloimidazoloctan acid.

dynowej (HDC) i aktywnością dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów (AADC),

- 3) ocena korelacji między stężeniami histaminy w tkankach pierwotnych raków gruczołu piersiowego u kobiet a aktywnością metylotransferazy histaminowej (HMT),
- 4) ocena zależności stężeń histaminy w osoczu w zależności od wielkości guzów nowotworowych, stopnia złośliwości histologicznej i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Materiał i metody

Badaniem objęto 95 kobiet w wieku 38–70 lat, podzielonych na 2 grupy. Grupa I kontrolna obejmowała 30 kobiet w wieku $50,5 \pm 6,3$ lat, u których przeprowadzane były operacje plastyczne gruczołów piersiowych bez zmian patologicznych potwierdzonych badaniami klinicznymi i biochemicznymi. W grupie II było 65 kobiet w wieku $53,9 \pm 17,1$ z rakiem przewodowym gruczołu sutkowego potwierdzonym badaniem histopatologicznym wycinków pooperacyjnych. Wstępna diagnostyka zmian w sutkach u kobiet grupy II została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, biofizycznych i cytologicznych materiału uzyskanego drogą punkcji cienkoigłowej zmian nowotworowych (FNB – *fine needle biopsy*).

Receptory estrogenowe jądrowe oznaczono metodą immunohistochemiczną przy użyciu zestawu LSAB+ firmy Dako.

Regularne cykle miesiączkowe występowały grupie I – 86,6%, a w grupie II – 50,71%, wskaźnik masy ciała BMI wynosił w grupie I $22,3 \pm 2,7$, a w grupie II $27,7 \pm 3,9$. Przed zabiegiem operacyjnym pobierano krew z żyły odtokowej w godzinach rannych w celu oznaczenia histaminy w osoczu krwi. Wycinki zdrowej tkanki gruczołów piersiowych grupy kontrolnej i tkanki raków sutka u kobiet grupy II pobierano w czasie zabiegu operacyjnego, po zamrożeniu w płynnym azocie i zawinięciu w podwójną folię przechowywano w temperaturze -30°C przez 14 dni do dalszych badań w celu oznaczenia stężenia histaminy i aktywności jej enzymów.

Stężenie histaminy w osoczu oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA, zestawami firmy Immunotech [6], natomiast w tkankach gruczołu sutkowego metodą izotopową Taylora [7]. Aktywność dekarboksylazy histydynowej oraz dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów w tkankach oznaczano metodą izotopową wg Wataneba [8], oksydazy diaminowej (DAO) metodą izotopową Fogel i wsp. [9], aktywność oksydazy monoaminowej B (MAO-B) metodą Fogler i wsp. [10], aktywność metylotransferazy histaminowej metodą Snydera i wsp. [11], dobowe wydalanie kwasu telemetyloimidazoloctanowego (MIAA) metodą chromatografii cieczowej wysokociśnieniowej [12]. Badania morfologiczne tkanek wykonywano w Zakładzie Patomorfologii i Genetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Badania biochemiczne natomiast w Zakładzie Amin Biogennych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi i Pracowni Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Bremie-Niemcy.

Do analizy statystycznej użyto programu Statistica PC Ed Statsoft Kraków 1998, współczynniki korelacji Pearsona mierzono przyjmując za znamienność statystyczną $p < 0,05$.

Na wszystkie badania uzyskano zgodę Komisji Etyki Lekarskiej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, nr BN.001/7/2000.

Wyniki

Wyniki zestawiono w czterech tabelach. Tabela 1. przedstawia charakterystykę kobiet w grupie I kontrolnej i grupie II – z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego, poddanych badaniom klinicznym, histologicznym i biochemicznym. Wynika z nich, że masa ciała i BMI u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego jest większa w porównaniu z wartościami grupy kontrolnej ($p < 0,05$).

W tab. 2. zestawiono wyniki badań klinicznych i histopatologicznych raków gruczołu piersiowego u kobiet. Wykazano, że u 65 badanych kobiet, rak przewodowy sutka występował w 57 przypadkach (87,7%), *Ca lobulare* w 5 (7,7%),

Tabela 1. Charakterystyka kobiet w grupie I kontrolnej i II z rakiem przewodowym sutka objętych badaniami klinicznymi, histologicznymi i biochemicznymi

Table 1. Clinical, histological and biochemical characteristics of women of control group I and exam group II with ductal breast cancer

Parametr	Grupa I	Grupa II	p
liczebność	30	65	---
wiek	50,5±6,3	53,9±7,1	NI
masa	60,9±5,9	70,8±9,4	0,05
BMI	22,3±2,7	27,7±3,9	0,05
regularność cykli miesięczkowych w %	86,6	77,1	NI
rodność	2,1	1,7	NI
zamieszkanie w aglomeracjach miejskich	79	83	NI
nałogi	18	22	NI

Ca cribriforme u 3 [4,6 %]. W rakach przewodowych inwazyjność występowała u 59 (90,7%) kobiet, a rak nieinwazyjny u 6 (9,3%). Receptory estrogenowe w rakach przewodowych stwierdzono w 57 (87,7%) przypadkach, a brak receptorów w 8 (12,3%). Wymiary guzów sutka T₁ 21 (32,3%), T₂ 15 (23,1%), T₃ 29 (44,6%). Stopień histologicznej złośliwości raków wg Blooma i Richardsona stwierdzono w I stopniu u 17 (26,1%) kobiet, w II stopniu u 37 (56,9%), w III stopniu u 11 (16,9%). Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzono w 23 przypadkach (35,4%), a przerzuty w 42 (64,6%). Odległe przerzuty do węzłów nadobojczykowych po stronie guza stwierdzono u 7 pacjentek (10,77%).

W tab. 3. zestawiono średnie wartości stężeń histaminy w osoczu i tkankach rakowych oraz aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie histaminy w tkance gruczołu piersiowego. Wynika z niej, że w porównaniu z grupą kontrolną u kobiet z rakiem przewodowym gruczołów piersiowych stężenia histaminy zarówno w osoczu ($p < 0,01$), jak i tkankach rakowych były istotnie wyższe ($p < 0,001$). Aktywności enzymów: dekarboksylazy histydynowej ($p < 0,01$) i dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów ($p < 0,05$) oraz N-metylotransferazy histaminowej ($p < 0,05$) były istotnie większe. Aktywność enzymów oksydazy diaminowej ($p < 0,001$) oraz oksydazy monoaminowej B ($p < 0,01$) była natomiast znacznie mniejsza w tkankach rakowych. Dobo-we wydalanie z moczem kwasu telemetyloimidazolooctowego u kobiet grupy II była istotnie mniejsze ($p < 0,01$).

Tabela 4. przedstawia stężenie histaminy w osoczu chorych na raka przewodowego sutka w zależności od wielkości guza nowotworowego, stopnia złośliwości histologicznej i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Wynika z niej, że stężenia histaminy w osoczu nie zależą od wielkości guza nowotworowego, natomiast statystycznie wzrastają w II i III stopniu złośliwości histologicznej wg Blooma-Richardsona w porównaniu z wartościami I stopnia złośliwości. Stężenia histaminy w osoczu zależą również od liczby przerzutów do regionalnych węzłów chłon-

Tabela 2. Ocena kliniczna i histopatologiczna raków gruczołu piersiowego u kobiet (n=65)

Table 2. Clinical and histological estimation of breast cancer in women (n=65)

Parametry	Liczba	%
1) wiek/stan menopauzalny		
< 40 lat, okres premenopauzalny	5	7,7
>40 lat, okres menopauzalny	20	30,7
okres pomenopauzalny	40	61,5
2) wskaźnik masy ciała		
BMI <25	19	29,3
BMI >25	46	70,7
3) wymiary raków piersi:		
T ₁ <2 cm	21	32,3
T ₂ = 2 cm	15	23,1
T ₃ >2 cm	29	44,6
4) stopnie histologicznej złośliwości wg Blooma i Richardsona:		
I°	17	26,1
II°	37	56,9
III°	11	16,9
5) typy histopatologiczne raków piersi:		
<i>Ca ductale</i>	57	87,7
<i>Ca cribriforme</i>	3	4,6
<i>Ca lobulare</i>	5	7,7
6) obecność receptorów estrogenowych:		
pozytywne ER (+)	57	87,7
negatywne ER (-)	8	12,3
7) inwazyjność raków piersi		
inwazyjny	59	90,7
nieinwazyjny	6	9,3
8) stan regionalnych węzłów chłonnych:		
N ₀ , bez przerzutów do węzłów chłonnych	23	35,4
N ₃ , przerzuty do węzłów chłonnych	42	64,6
a) węzły (+)	48	73,8
b) 4-6 węzłów (+)	12	18,5
c) >6 węzłów (+)	5	7,7
przerzuty odległe nadobojczykowe po stronie guza	7	10,8

nych wykazując istotny wzrost w porównaniu z wartościami bez przerzutów.

U kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego występuje istotna dodatnia korelacja między stężeniami histaminy w osoczu i w tkance rakowej ($r = 0,335$; $p < 0,05$). Zależą również dodatnie korelacje między stężeniem histaminy w tkankach rakowych a aktywnością dekarboksylazy histydynowej ($r = 0,492$; $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast korelacji między stężeniem histaminy a aktywnością dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów. Występuje istotnie dodatnia korelacja między stężeniem histaminy w tkankach z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego a aktywnością metylotransferazy histaminowej ($r = 0,195$; $p > 0,05$). W rakach przewodowych gruczołu piersiowego występuje natomiast ujemna korelacja między zawartością histaminy w tkance rakowej a aktywnością oksydazy diaminowej ($r = -0,321$; $p < 0,01$) i aktywnością oksydazy monoaminowej B ($r = -0,342$; $p < 0,05$).

Tabela 3. Stężenie histaminy i aktywność enzymów w tkance gruczołu piersiowego u kobiet grupy kontrolnej (n = 30) i grupy II z rakiem przewodowym sutka (n = 65)**Table 3.** Concentration of histamine and activity of histamine enzymes in tissue in ductal breast cancer in women control group (n=30) and exam group with ductal breast (n=65)

Parametr	Skróty określeń	Zakres wartości		Mediana		X±DS		p
		Grupa I	Grupa II	Grupa I	Grupa II	Grupa I	Grupa II	
histamina w osoczu nmol/L	HA	3,5-6,1	5,2-9,3	4,1	6,2	5,92±3,1	9,61±3,2	0,01
histamina w tkance nmol/gr/tkanki	HA	4,8-6,99	9,1-17,1	4,6	8,9	6,34±2,7	14,2±5,1	0,001
dekarboksylaza histydynowa pmol/mg/tkanki	HDC	29-44	30-64	312	36,7	39,3±26,9	54,7±17,1	0,01
dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych pmol/gr/tkanki	AADC	19-30,1	22-48	19,6	24,9	24,1±9,7	34,4±14,2	0,05
metylotransferaza histaminowa pmol/min/mg/tkanki	HMT	22-43	29-77	26,7	38,7	33,9±25	61,3±45,7	0,05
oksydaza monoaminowa B pmol/min/mg/tkanki	MAO-B	89-151	71-124	104,1	86,2	135,3±69,8	99,3±44,6	0,01
oksydaza diaminowa pmol/min/mg/tkanki	DAO	25-42	1-22	29,1	14,1	36,1±9,7	14±6,4	0,01
kwasy metyloimidazoloocetowe mg/24 godz.	MIAA	1,9-3,1	0,3-2,4	1,5	1,2	2,58±0,8	1,44±0,5	0,001

Stężenia gonadotropin ($p < 0,001$), estronu ($p < 0,05$), estradiolu ($p < 0,01$) oraz prolaktyny podstawowej ($p < 0,05$) i po teście z metoklopramidem są istotnie mniejsze. Stężenia testosteronu całkowitego, wolnego i siarczanu dehydroepiandrosteronu natomiast nie wykazywały różnic.

Omówienie wyników

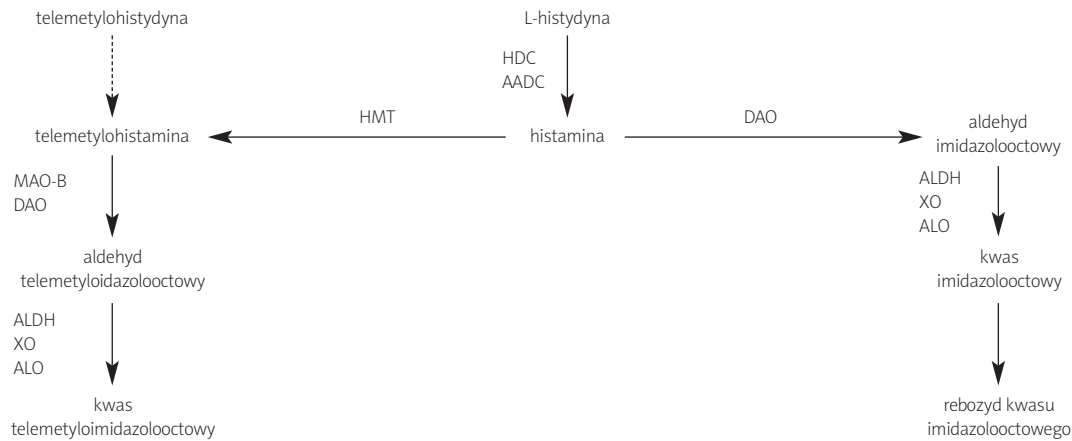
Histamina endogenna jest produktem swoistej dekarboksylazy przy udziale fosforanu 5-pirydoksalu jako koenzymu i niespecyficznej dehydrogenazy aromatycznych L-aminokwasów. Metabolizm histaminy w ustroju odbywa się dwoma torami (ryc. 2.), poprzez metylację z udziałem N-metylotransferazy, której aktywność w rakach przewodowych gruczołu piersiowego była istotnie wyższa ($p > 0,01$), oraz oksydazy monoaminowej B, której aktywność w rakach była znamiennej mniejsza ($p < 0,01$). U człowieka histamina w 75% jest metabolizowana poprzez metylację z następującą oksydacją [1]. Biotransformacja histaminy na drodze dezaminacji oksydacyjnej katalizowana jest przez oksydazę diaminową, której aktywność w rakach przewodowych gruczołu piersiowego była istotnie mniejsza ($p < 0,001$). W torze metabolicznym dezaminacji oksydacyjnej i metylacji uczestniczą również dehydrogenaza aldehydowa (ALDH), oksydaza aldehydowa (ALO) i oksydaza ksantynowa (XO), które katalizują aldehyd telemetyloimidazoloocetowy do kwasu telemetyloimidazoloocetowego, a aldehyd imidazoloocetowy do kwasu imidazoloocetowego. Schemat metabolizmu histaminy ilustruje ryc. 2.

Istotny wzrost stężenia histaminy w tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego ($p < 0,01$) i w osoczu ($p < 0,01$), może być spowodowany zachwianiem równowagi między biosyntezą i biotransformacją histaminy, która manifestuje się istotnymi obniżeniami dobowego wydalania z moczem kwasu telemetyloimidazoloocetowego ($p < 0,01$), końcowego metabolitu histaminy na drodze metylacji. Histamina jest magazynowana w komórkach tucznych, w ziarnistościach wydzielniczych w kompleksie z heparyną i cynkiem [14], a jej zawartość w tkankach poszczególnych narządów jest dość zróżnicowana. Histamina wpływa na czynność

Tabela 4. Stężenie histaminy w osoczu z rakiem przewodowym sutka w zależności od wielkości guza nowotworowego, stopnia złośliwości histologicznej i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych**Table 4.** Concentration of histamine in serum ductal breast cancer tissue depending on size, histological malignancy and metastasis

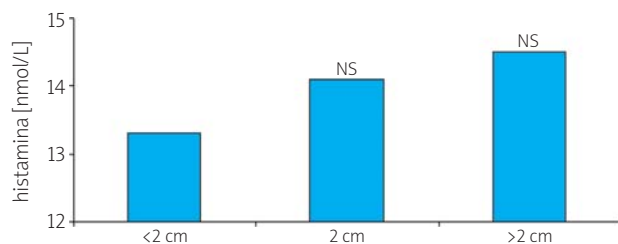
Parametry	Liczba	H (nmol/L)	p
1) wymiary guza			
<2 cm	21	13,3±5,1	–
2 cm	15	14,1±5,4	NI
>2 cm	29	14,5±7,3	NI
2) stopnie histologicznej złośliwości wg Blooma i Richardsona:			
I°	17	12,1±2,7	–
II°	37	15,3±5,2	0,05
III°	11	17,9±3,5	0,01
3) stan regionalnych węzłów chłonnych:			
N ₀ , bez przerzutów do węzłów chłonnych	23	12,2±4,1	–
N ₃ , przerzuty do węzłów chłonnych	42	16,85±2,4	
a) 1–3 węzły (+)	48	15,24±3,9	0,05
b) 4–6 węzłów (+)	12	17,5±2,1	0,01
c) >6 węzłów (+)	5	17,82±1,4	0,001
przerzuty odległe nadobojczykowe po stronie guza	7	18,3±3,7	0,001

narządów za pośrednictwem 3 typów receptorów histaminowych. Selektywne inhibitory receptora H₁ nazywamy lekami antyhistaminowymi, inhibitory receptora H₂ hamują wydzielanie kwaśnego soku żołądkowego, natomiast za pośrednictwem receptorów H₃ histamina pełni funkcję autoreceptora, hamuje uwalnianie histaminy, odgrywa rolę neuroprzekaznika ośrodkowego układu nerwowego oraz regulatora wydzielania peptydów podwzgórzowych i kontroluje liczne reakcje wegetatywne. Histamina działa bezpośrednio poprzez receptory H₂ na proliferację i wczesną ekspresję odpowiedzi komórkowej za pośrednictwem genu c-fos, powodując zwiększenie metabolizmu komórek [15]. Wzrost aktywności receptorów H₂ prowadzi do indukcji protein kinazy C



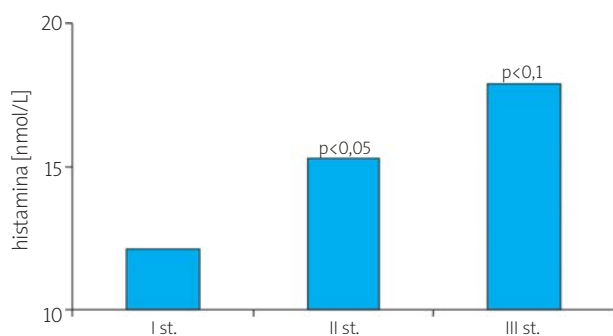
Ryc. 2. Schemat metabolizmu histaminy. HDC – dekarboksylaza histydynowa, AADC – dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów, MAO-B – oksydaza monoaminowa B, DAO – oksydaza diaminowa, ALDH – dehydrogenaza aldehydowa, ALO – oksydaza aldehydowa, XO – oksydaza ksantynowa, MIAA – kwas telemetyloimidazooloocowy

Fig. 2. Scheme of metabolism of histamine



Ryc. 3. Wielkość guza w centymetrach

Fig. 3. Size of tumour

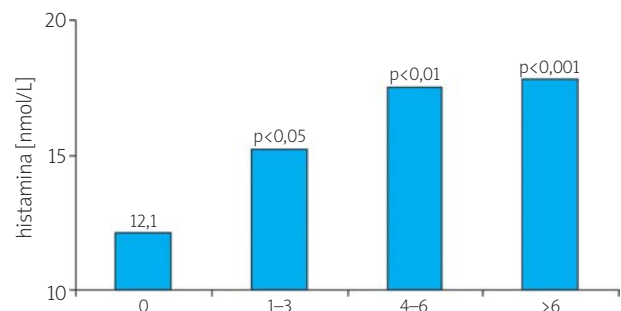


Ryc. 4. Stopień złośliwości histologicznej

Fig. 4. Histological malignant

w komórkach, ich przerostu oraz następujących zmian proliferacyjnych gruczołu sutkowego.

Stwierdzona w obecnych badaniach istotnie wyższa zawartość histaminy ($p<0,001$) w tkankach raków przewodowych sutka w porównaniu z wartościami u kobiet zdrowych, może przemawiać za rolę tej monoaminy w patogeniezie nowotworów. Istotny wzrost zawartości histaminy w tkankach raków przewodowych spowodowany jest wzrostem biosyntezy histaminy z histydyny w wyniku znamiennej większej aktywności dekarboksylazy histydynowej ($p<0,01$) i niespe-



Ryc. 5. Liczba zajętych węzłów chłonnych

Fig. 5. Number of lymph gland occupation

cyficznej dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów ($p<0,05$) oraz obniżenia aktywności DAO ($p<0,001$) i MAO-B ($p<0,01$), które wpływają na biotransformację histaminy na drodze dezaminacji oksydacyjnej. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów [16], którzy wykazali, że zawartość histaminy w guzach sutka zależy od miejsca pobrania wycinka do badania [17]. Mimo że w tkankach obwodowych dużych guzów zawartość histaminy jest wyższa, nie wykazano korelacji między wymiarami guza a stopniem zróżnicowania i miejsca pobrania wycinków do badania [18]. Stężenie histaminy w osoczu również nie zależy od wielkości guzów nowotworowych, natomiast występuje zależność od stopnia złośliwości histologicznej wg Blooma oraz liczby przerzutów do węzłów chłonnych. Stopień złośliwości histologicznej wywiera wpływ na liczbę przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych i odległych. Istotny wzrost stężenia histaminy w tkance raków przewodowych sutka może być spowodowany również znamienym wzrostem aktywności N-metylotransferazy [19], która katalizuje przemianę histaminy tkankowej do telemetylohistaminy poprzez metylację [20]. Proliferacyjne działanie histaminy w schorzeniach gruczołu sutkowego pozostaje w interakcji z naskórkowym czynnikiem wzrostowym (EGF), którego synteza pobudzana jest

przez histaminę [21]. Zastosowanie inhibitorów receptorów w leczeniu łagodnych schorzeń gruczołu sutkowego prowadzi do zahamowania procesów proliferacyjnych i rozwoju nowotworów. Wzrost aktywności receptorów histaminowych w komórkach prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek, wzrostu gęstości tkanek sutka i rozwoju zmian nowotworowych [22]. Z badań innych autorów wynika, że stężenia histaminy dodatnio korelują ze wskaźnikiem masy ciała oraz inwazyjnością nowotworów w rakach przewodowych gruczołu piersiowego [23].

Wnioski

1. Wysokie stężenie histaminy w osoczu i tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego może być spowodowane większym uwalnianiem histaminy z tkanek nowotworów do krążenia.
2. Istotny wzrost stężenia histaminy w tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego może przemawiać za udziałem tej monoaminy w patogenezie schorzenia.
3. Wykładnikami zaburzonego metabolizmu histaminy w tkankach raków przewodowych gruczołu piersiowego są: znamieny wzrost aktywności enzymów biorących udział w biosyntezie oraz obniżenie aktywności enzymów uczestniczących w biotransformacji.
4. Wyższe stężenie histaminy w osoczu u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego nie zależy od wielkości guza nowotworowego, lecz od stopnia złośliwości histologicznej i liczby przerzutów do węzłów regionalnych.

Podziękowanie

Autorzy pracy składają serdeczne podziękowanie za wyrażenie zgody na przeprowadzenie badań morfologicznych i biochemicznych prof. Wenancjusowi Domagale, prof. Agnieszce Fogel i dr. Gerritznemu.

Praca oryginalna, finansowana przez Komitet Badań Naukowych, nr 4 P05E10619

Piśmiennictwo

1. Maśliński C. Histamine and its metabolism in mammals. Part I and II. *Agents Actions* 1975; 5: 89-107 and 183-225.
2. Breckwoldt M. Endocrinology and therapy of breast diseases. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112: 1097-9.
3. Whitehead RJ, Taylor DJ, Evanson JM, Hart IR, Woolley DE. Demonstration of histamine H2 receptors on human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 518-23.
4. Adams WJ, Lawson JA, Morris DL. Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and reverses histamine stimulated in vitro and in vivo growth. *Gut* 1994; 35: 1632-6.
5. Maśliński C, Kierska D. Histamine in C3H/W mice carrying spontaneous tumors of the mammary gland. *Agents Actions* 1991; 33: 192-4.
6. Laroche D, Dubois F, Gérard JL, Lefrançois C, André B, Vergnaud MC, Dubus L, Bricard H. Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. *Br J Anaesth* 1995; 74: 430-7.
7. Taylor KM, Snyder SH. Isotopic microassay of histamine, histidine, histidine decarboxylase and histamine methyltransferase in brain tissue. *J Neurochem* 1972; 19: 1343-58.
8. Watanabe T, Taguchi Y, Sasaki K, Tsuyama K, Kitamura Y. Increase in histidine decarboxylase activity in mouse skin after application of the tumor promoter tetradecanoylphorbol acetate. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 100: 427-32.

9. Fogel WA, Ulatowska M, Adach K, Osińska Z. A sum of 14C-putrescine metabolites as a measure of DAO activity. *Column chromatography assay. Agents Actions* 1985; 16: 99-101.
10. Fowler CJ, Tipton KF. Deamination of 5-hydroxytryptamine by both forms of monoamine oxidase in the rat brain. *J Neurochem* 1982; 38: 733-6.
11. Snyder SH, Axelrod J. Sex differences and hormonal control of histamine methyltransferase activity. *Biochem Biophys Acta* 1965; 111: 416-21.
12. Søndergaard I. Quantitative determination of 1,4-methyl-imidazoleacetic acid in urine by high performance liquid chromatography. *Allergy* 1982; 37: 581-6.
13. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PC, Ed. StatSoft, Kraków 1998.
14. Masliński C, Kierska D, Fogel WA, Kinnunen A, Panula P. Histamine: its metabolism and localization in mammary gland. *Comp Biochem Physiol C* 1993; 105: 269-73.
15. Wang LD, Hoeltzel M, Butler K, Hare B, Todisco A, Wang M, Del Valle J. Activation of the human histamine H2 receptor is linked to cell proliferation and c-fos gene transcription. *Am J Physiol* 1997; 273: C2037-45.
16. Chanda R, Ganguly AK. Diamineoxidase activity and tissue histamine content of human skin, breast and rectal carcinoma. *Cancer Lett* 1987; 34: 207-12.
17. Garcia-Caballero M, Neugebauer E, Rodriguez F, Nuñez de Castro I, Vara-Thorbeck C. Histamine synthesis and content in benign and malignant breast tumours. Its effects on other host tissues. *Surg Oncol* 1994; 3: 167-73.
18. Burtin C, Scheinmann P, Salomon JC, Lespinats G, Frayssinet C, Lebel B, Canu P. Increased tissue histamine in tumour-bearing mice and rats. *Br J Cancer* 1981; 43: 684-8.
19. Stanosz S, Stanosz M. Histamine in the neoplastic tissue of the breast cancer. VI Congress of European Society for Gynecologic and Obstetric Investigation. *Madonna di Campiglio* 2002; 444-7.
20. Kikuchi K, Kanedo T, Takehara K. Effect of various growth factors and histamine on cultured colloid fibroblast. *Dermatology* 1995; 190: 4-8.
21. Stanosz S, Sieja K, Wysocki K. Histamina and epidermal growth factor in women with mild pathological state of mammary gland. *Gin Prakt* 2000; 8: 43-5.
22. Davio C, Baldi A, Mladovan A, Cricco G, Fitzsimons C, Bergoc R, Rivera E. Expression of histamine receptors in different cell lines derived from mammary gland and human breast carcinomas. *Inflamm Res* 1995; 44 (supl. 1): S70-1.
23. Sieja K, Stanosz S, von Mach-Szczypiński J, Olewniczak S, Stanosz M. Concentration of histamine in serum and tissues of the primary ductal breast cancers in women. *Breast* 2005; 14: 236-41.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Stanisław Stanosz**
Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Unii Lubelskiej 1
71-256 Szczecin
tel. +48 91 486 13 20
faks +48 91 425 33 06
e-mail: stanosz@poczta.onet.pl