

Актуальные вопросы онкогинекологии

Рак яичника и гормональный канцерогенез (обзор литературы)

Рак яичника (РЯ) является одной из самых сложных проблем онкогинекологии. Данная патология занимает седьмое место в структуре заболеваемости и четвертое – среди причин смертности от всех злокачественных опухолей у женщин, а в структуре опухолей женской репродуктивной сферы – соответственно четвертое (после рака грудной железы, тела и шейки матки) и первое места. Гормонозависимость РЯ остается дискуссионным вопросом современной онкогинекологии. Его решение позволит не только уточнить патогенез развития РЯ, его прогноз, но и обосновать показания к проведению гормональной терапии в качестве компонента комплексного лечения.

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется около 225 тыс. новых случаев злокачественных опухолей яичников и 140 тыс. женщин умирают от этого заболевания. За последние 10 лет в странах СНГ отмечается прирост заболеваемости РЯ на 8,5%. Наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдаются в развитых странах Европы (северные страны, Великобритания) и США. В Украине в 2012 году впервые выявлено 4190 больных с новообразованиями яичников, 2378 женщин умерли от этой патологии.

За последние 10 лет смертность от РЯ в разных странах мира, в том числе и в Украине, имеет тенденцию к увеличению. По данным популяционных канцер-регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных РЯ составляет 63%, трехлетняя – 41%, пятилетняя – 35%.

К основным причинам низкой выживаемости пациенток с РЯ относятся: бессимптомное течение болезни на ранних стадиях, отсутствие патогномных симптомов, широкий возрастной диапазон заболевших женщин, вследствие чего у 75% больных РЯ диагностируется на III-IV стадии.

Стратегия лечения пациенток с РЯ включает хирургический компонент и химиотерапию (чувствительность опухолей яичников (ОЯ) к цитостатикам составляет около 75%). При некоторых ОЯ (дисгерминомы, андробластомы) применяют лучевую терапию. Возможность использования различных методов лечения создает предпосылки для длительного лечения больных и позволяет рассматривать данную патологию как хронический процесс, требующий постоянного поэтапного применения различных методов лечения.

Несмотря на усовершенствование методик хирургического лечения и использование современных схем химиотерапии, отдаленные результаты лечения больных с распространенным РЯ остаются неудовлетворительными. По данным Национального канцер-регистра, пятилетняя выживаемость при II ст. составляет 55-67%, III ст. – 11-15%, IV ст. – 0-5%.

Существует несколько гипотез, объясняющих злокачественную трансформацию эпителия яичников, при которой не

обнаруживается генетическая предрасположенность к возникновению РЯ, обусловленная мутациями генов BRCA₁ и BRCA₂.

Гипотеза гиперстимуляции яичников была предложена M.F. Fathalla (1971) и основывается на повышении риска РЯ у женщин с большим количеством овуляций. Предполагается, что во время овуляции происходит погружение и повреждение клеток поверхностного эпителия яичника, а последующие репаративные процессы в таких клетках повышают риск возникновения мутации с малигнизацией. В соответствии с этой гипотезой риск РЯ ниже у женщин, имевших много родов в анамнезе, долго кормивших грудью и применявших пероральные контрацептивы. Имеются также экспериментальные подтверждения гипотезы гиперстимуляции яичников, полученные в опытах на приматах и других животных. Однако против данной гипотезы свидетельствует то, что прогестагенные препараты не всегда подавляют овуляцию (в зависимости от режима введения), но при этом не менее эффективны в профилактике РЯ, чем контрацептивы. Кроме того, при синдроме поликистозных яичников риск возникновения РЯ повышается, хотя количество овуляторных циклов у этих женщин снижено. Впрочем, последнее утверждение дискуссионно, так как в последние годы установлено, что РЯ чаще развивается при трубном бесплодии, при котором сохраняется овуляция, в то время как у женщин с эндокринным бесплодием, имеющих ановуляторный цикл, а также сочетание гормональных нарушений с метаболическими изменениями, РЯ практически не развивается (Карташов С.М., Чехун В.Ф., 2003).

Согласно **гонадотропиновой гипотезе** стимуляция поверхностного эпителия яичников фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами может повышать риск его малигнизации. A.S. Whittemore и соавт. (1992) провели исследования по типу «случай-контроль», в которых показали, что у бесплодных женщин, получавших препараты, стимулирующие овуляцию, риск развития РЯ оказался выше в 2,8 раза, а пограничных опухолей – в 4 раза по сравнению с бесплодными женщинами, не получавшими

препараты для повышения фертильности. Однако в последующих исследованиях (по типу «случай-контроль» и когортных) выявлено непостоянство связи между применением гонадотропинов и РЯ. Рецепторы ФСГ и ЛГ обнаруживают у 100% нормальных клеток поверхностного эпителия яичников и у 60% злокачественных клеток. Данные исследований свидетельствуют, что ФСГ, ЛГ и хорионический гонадотропин человека могут стимулировать пролиферацию клеток РЯ и активировать митоген-активируемую протеинкиназу. Индуцированная гиперэкспрессия рецептора ФСГ ведет к повышенной экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в том числе и EGFR-2. К другим возможным онкогенам, экспрессия которых повышается при воздействии ФСГ и ЛГ in vitro, относятся β-катенин, Meis-1, циклин G2, инсулиноподобный фактор роста I и интегрин β-1. До настоящего времени ни в одном исследовании не доказано, что воздействие гонадотропинов способно индуцировать злокачественную трансформацию поверхностного эпителия яичников. Тем не менее в экспериментах с трансплантацией опухолей животным гонадотропные препараты ускоряли рост опухоли и ангиогенез, усиливали экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и адгезию клеток. Эти данные указывают, что гонадотропные гормоны стимулируют прогрессирование РЯ, но не подтверждают их этиологической роли.

Гипотеза гормональной стимуляции. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что прогестерон, его производные и комбинированные пероральные контрацептивы снижают риск РЯ. Состояния, сопровождающиеся повышенным уровнем андрогенов (синдром поликистозных яичников), повышают риск развития РЯ. Наиболее высокая концентрация андрогенов создается внутри растущих фолликулов и фолликулов, подвергшихся атрезии, которые через рецепторный аппарат поверхностного эпителия яичников усиливают пролиферацию клеток.

Гипотеза воспаления. R.B. Ness, S. Cotreau изучили этиологическую роль воспаления в канцерогенезе РЯ, которое сопровождает каждую овуляцию и приводит к высвобождению цитокинов и, как следствие, – к тканевым перестройкам, что предрасполагает к генетическим повреждениям и злокачественной трансформации клеток поверхностного эпителия. Гипотеза подтверждается снижением риска РЯ у женщин, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные средства, в частности ацетилсалициловую кислоту и парацетамол. Конечными мишенями сигнальной системы, запускаемой нестероидными противовоспалительными средствами, служат NO-синтаза, циклооксигеназа-2, VEGF и транскрипционный фактор NF-κB, которые вовлечены в механизмы канцерогенеза.



Ю.Г. Ткаля

Ю.Г. Ткаля,
Л.И. Воробьева, д.м.н.,
профессор, главный онкогинеколог МЗ Украины,
В.С. Свинцицкий, д.м.н.,
отделение онкогинекологии
Национального института рака
МЗ Украины, г. Киев



Л.И. Воробьева



В.С. Свинцицкий

Теория гормонального канцерогенеза

Гормонозависимый рак – определенный парадокс для теории онкогена, поскольку предполагает механизм трансформации за счет генотоксического действия канцерогенов, а гормоны не генотоксичны и осуществляют нормальные регуляторные функции в организме.

Механизм гормонального канцерогенеза условно делится на две структуры. Первая – нейрогормональная регуляция на уровне организма, нарушение которой приводит к избыточной хронической пролиферации в гормонозависимой ткани, что в настоящее время изучено. Вопрос гормонозависимого рака в теории онкогена не выяснен и связан со второй структурой, которая следует за изменением пролиферативного режима в ткани и объясняет онкологический смысл гормональной стимуляции пролиферации. Поддержание постоянства внутренней среды в организме осуществляется механизмом отрицательной обратной связи. Интеграция действия гормонов происходит в гипофизе, который контролирует активность всех эндокринных желез. Однако гипофиз воспринимает сигналы преимущественно гормонального характера. Вся информация, поступающая через вегетативную нервную систему, формируется в гипоталамусе – координаторе вегетативной и эндокринной деятельности. Механизм отрицательной обратной связи проявляется в регуляции интегральной нейроэндокринной системы.

Гипоталамо-гипофизарный комплекс контролирует влияние на организм центральной нервной системы. Нарушение функции гормонозависимого органа вызывает изменение гормонального баланса многих систем. Как правило, далее следует стимуляция и активация резервов компенсации, направленных на восстановление нарушенного равновесия. Возникают компенсаторные, хронические пролиферативные процессы в эндокриннозависимом органе.

Развитие гормонозависимого рака начинается с нарушения синтеза или инактивации гормона периферической эндокринной железой, что приводит к прекращению тормозящего действия

на гипофиз, опосредуемому гипоталамусом. Синтез гормонов гипофиза активируется, вызывая гиперстимуляцию периферической железы. Таким образом, повышается содержание гормонов в крови и через рецепторный аппарат происходит гиперстимуляция процессов пролиферации в ткани, которая претерпевает опухолевую трансформацию.

Схематично механизм гормонального канцерогенеза можно изобразить так:

- гормональные нарушения, дисбаланс, повышенное митогенное воздействие;
- ускоренная пролиферация;
- обратимая блокировка дифференциации;
- прогрессирующая эмбрионализация ткани, изменение рецепторного статуса клеток;
- нарушение структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушение контроля пролиферации;
- неконтролируемый злокачественный рост низкодифференцированных клоногенных клеток с активизированными онкогенами, инвазия, метастазирование.

Таким образом, в теории гормонозависимого рака учитывается не только качественная сторона канцерогенного фактора, но и количественная – интенсивность и режим воздействия, сочетание которых должно вызывать такой уровень эмбрионализации, который превышает восстановительную способность тканевого гомеостаза.

Эндокринологические особенности постменопаузы в аспекте канцерогенеза

Согласно теории, выдвинутой В.М. Дильманом, в каждом организме существуют три эндокринологических гомеостаза – репродуктивный, адаптационный, энергетический. Онтогенетические изменения в этих системах обуславливают предрасположенность к развитию гормонозависимых злокачественных опухолей, в основе чего лежит сочетанное нарушение на уровне «центра и периферии». Со стороны «центра» происходит возрастное снижение чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию периферических гормональных регуляторов, таких как ингибин, вследствие чего наблюдается компенсаторная продукция гонадотропинов по механизму обратной связи, что приводит к компенсаторному усилению функции яичников в течение определенного периода (со стороны «периферии»). И чем интенсивнее будет компенсация, тем более выраженными будут побочные явления, вызываемые избыточным действием половых гормонов на органы репродуктивной системы.

Усиливается периферический синтез менопаузальных неклассических эстрогенов (фенолстероидов), которые оказывают менее выраженное, чем классические эстрогены, ингибиторное действие на гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение продукции гонадотропинов обуславливает гиперплазию тека-ткани яичников. Строма яичников после менопаузы является основным местом гормонопродукции, и преимущественно она андрогенная. Это подтверждают данные иммуногистохимического исследования с определением фермента стероидогенеза 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Неклассические фенолстероиды и эстрон – основные гормоны в постменопаузе – образуются в результате ароматизации из

андростендиона (секреция которого в менопаузе осуществляется в большей степени надпочечниками и в меньшей – яичниками). Фенолстероиды являются мощными агонистами эстрадиола, активность этих метаболитов превышает активность последнего в несколько раз (в частности, 16 α -гидроксиэстрона – в 8 раз), они образуют стойкие связи со специфическими рецепторами различных тканей.

Доказано, что превращение андростендиона в эстрон в процентном отношении коррелирует с массой тела женщин. Увеличение продукции постменопаузальных эстрогенов по мере нарастания веса связано с участием жировой ткани в процессе ароматизации андрогенов. Поступление эстрогенов через ароматизацию андрогенов не ограничивается только жировой тканью. Этим свойством обладают почти все ткани. Рецепторы эстрогенов (РЭ) α и β обнаружены в мозге, кровеносных сосудах, сердце, костях, грудных железах, яичниках, матке. Только РЭ β выявлены в легких, почках, мочевом пузыре, кишечнике. В матке и грудных железах доминируют РЭ α . Внегонадное эстрогенообразование служит источником дополнительной эстрогенной стимуляции. Оценка уровня гормонов в крови у женщин постменопаузального возраста, как показали исследования, не дает полной информации о возможных вариантах развития патологических процессов, поскольку для реализации гормонального эффекта необходимо наличие достаточного уровня экспрессии рецепторов в клетках тканей-мишеней.

Среди возрастных эндокринно-обменных изменений у женщин, проявляющихся ожирением и инсулинорезистентностью, выделяются компенсаторную гиперинсулинемию. Инсулин опосредованно, через рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, усиливает ферментативную активность биосинтеза андрогенов в яичниках, подобно ЛГ, что приводит к определенному повышению их функции.

Таким образом, в постменопаузе наряду с выключением овуляторной функции яичников происходит мощное включение ряда компенсаторных механизмов, обеспечивающих достаточный уровень и разнообразный спектр биологически активных метаболитов.

Согласно теории В.В. Фролькиса (1975) старение – это следствие накопления случайных мутаций в хромосомах в результате изнашивания механизмов репарации ДНК, что приводит к ослаблению иммунологической реактивности организма.

С точки зрения В.М. Дильмана (1989), гормоны не являются канцерогенами, а выступают в роли промоторов, они не вызывают необратимых стойких изменений в генетическом аппарате, что необходимо для злокачественной трансформации клетки. Ученый выделил два типа гормонального канцерогенеза: промоторный (физиологический) и генотоксический. Первый тип ассоциируется с усиленной гормональной стимуляцией (гормон действует как фактор, создающий условия для увеличения количества опухолевых клеток). Для второго характерно повышение образования свободных радикалов в процессе метаболизма гормонов, что приводит к окислительному повреждению клеточных мембран и ослаблению репарации ДНК.

Проведены исследования, в которых изучались уровни РЭ в грудных железах, вульве, эндометрии в различные сроки постменопаузы. На основании

полученных данных авторы установили, что с началом постменопаузы в клетках тканей-мишеней происходит достаточно интенсивное снижение концентрации РЭ, однако у части пациенток сохраняется наличие высоких концентраций РЭ вне зависимости от продолжительности постменопаузы. Исследователи выделили два вида рецепторного статуса тканей-мишеней у пациенток в постменопаузе:

- при первом происходит достаточно интенсивное снижение экспрессии РЭ в течение первых 5-10 лет постменопаузы;
- при втором вне зависимости от продолжительности постменопаузы в тканях-мишенях сохраняется высокая экспрессия РЭ.

Таким образом, на основании на вышеизложенных данных можно сделать вывод, что, несмотря на низкие уровни циркулирующих в крови стероидных гормонов у постменопаузальных женщин, при наличии определенных факторов имеются все необходимые условия для избыточной продукции эстрогенов и стимуляции ими органов-мишеней.

Изменения в яичниках в постменопаузе при эхографическом исследовании

Существуют два морфологических типа яичника в постменопаузе: атрофический и гиперпластический (стромальная гиперплазия). При атрофическом типе яичник значительно уменьшен в размере и объеме, снижена звукопроводимость, имеются гиперэхогенные участки, что соответствует превалированию соединительнотканного компонента (рис. 1А). При доплер-картировании отсутствуют световые эхосигналы кровотока, нередко нет четкой визуализации яичника (рис. 1Б).

При гиперпластическом типе яичника уменьшение его размеров происходит медленно, характерен средний уровень звукопроводимости яичниковой ткани, возможно наличие мелких жидкостных включений (рис. 2А). При небольшой длительности постменопаузы с помощью гистологического метода в яичниках определяются только единичные фолликулы, что соответствует инклюзионным кистам. При гиперпластическом типе яичника возможна визуализация единичных цветочных эхосигналов кровотока, преимущественно в центральной его части (рис. 2Б).

Особенностью заболеваний яичников в постменопаузе является их нередкое сочетание с патологией эндометрия – у каждой третьей пациентки диагностируют ту или иную внутриматочную патологию. Чаще всего с ОЯ сочетаются железисто-фиброзные полипы на фоне атрофии эндометрия (49%), реже – железистая гиперплазия эндометрия (7,7%) и рак эндометрия (1,5%). Высокую частоту патологии эндометрия при ОЯ объясняют существованием так называемых ОЯ с функционирующей стромой, когда в строме опухоли выявляют гиперплазию тека-клеток, способных к гормонопродукции. С этих позиций изменения эндометрия, с одной стороны, являются вторичным процессом, с другой – при патологии яичника и эндометрия часто имеются общие факторы риска, что еще раз подтверждает гормонозависимый характер ОЯ и общий патогенез заболеваний.

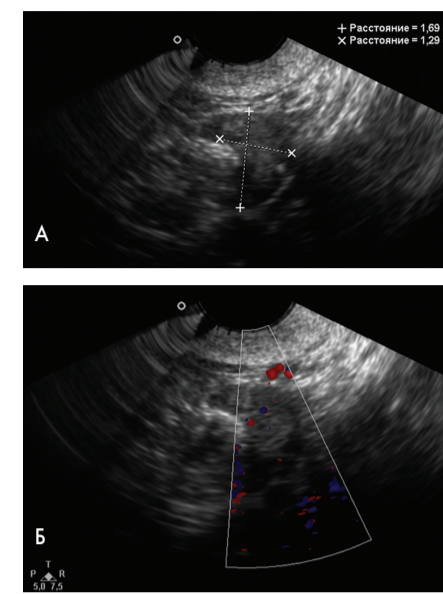


Рис. 1. Атрофичный яичник (возраст пациентки – 65 лет)
А – эхографическое исследование;
Б – доплер-картирование.

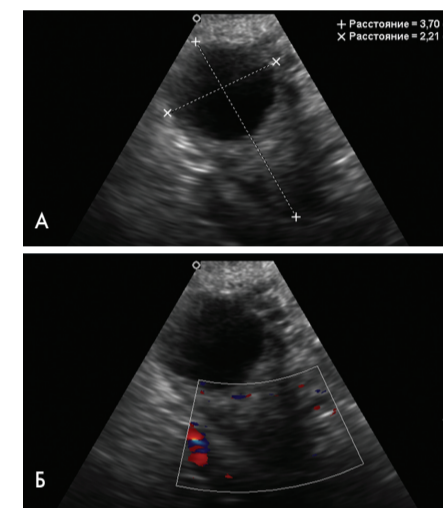


Рис. 2. Кистозный яичник (возраст пациентки – 62 года)
А – эхографическое исследование;
Б – доплер-картирование.

Изучение гормонального рецепторного статуса опухолевой ткани яичника

О гормонозависимости РЯ свидетельствуют результаты различных исследований, в которых установлено, что яичники не только продуцируют половые стероидные гормоны, но и выступают тканью-мишенью для них.

N. Ahmad, R. Kumar (2011), изучая наличие рецепторов стероидных гормонов (РСГ) в ОЯ у крыс, показали, что экспериментальные модели РЯ являются гормонозависимыми.

Изучению гормонального рецепторного статуса ткани яичников посвящены работы многих отечественных и зарубежных ученых. Еще Каурпила, Bergqvist и соавт. (1979), A. Vierikko (1981) выявили в ходе своих наблюдений, что образцы тканей нормальных яичников с доброкачественной и злокачественной опухолью содержали все РСГ. При этом частота РЭ-положительных (РЭ+) ОЯ среди злокачественных опухолей оказалась выше, чем среди доброкачественных ОЯ, и соответствовала уровню экспрессии РЭ в нормальной ткани яичника, а для рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов тестостерона (РТ) наблюдалось обратное соотношение. Этим данным противоречат результаты исследований M. Galli et al. (1981) и В.К. Кондратюка (2008), согласно которым РЭ, РП, РТ одновременно присутствуют в 44% злокачественных ОЯ и не выявлены ни в одном из образцов доброкачественной опухоли. Л.С. Бассалык (1987), основываясь на данных своих исследований, отметил,

Продолжение на стр. 30.

Ю.Г. Ткаля, Л.И. Воробьева, д.м.н., профессор, главный онкогинеколог МЗ Украины, В.С. Свиницкий, д.м.н., отделение онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины, г. Киев.

Рак яичника и гормональный канцерогенез

(обзор литературы)

Продолжение. Начало на стр. 28.

что РЭ и РП с одинаковой частотой обнаруживались как в злокачественной, так и в доброкачественной ОЯ, тогда как рецепторы к андрогенам в доброкачественных опухолях встречались в 15 раз чаще, чем в злокачественных. М. Quinn и соавт. (1982), А.С. Дудниченко и соавт. (2001), Г.В. Бондарь и соавт. (2009), А. Garcia-Velasco, С. Mendiola, А. Sanchez-Munoz и соавт. (2008) в своих работах показали, что самая высокая экспрессия РСГ наблюдалась при серозном ОЯ.

По данным S.-M. Ho (2003), опухолевая ткань яичника в 86% случаев окрашивалась позитивно для РЭ, в 50% — для РП, в 45% — для обоих рецепторов. РЭа выявлены в 97% случаев серозных карцином яичника, в 100% — эндометриоидных, в 70% — муцинозных. При этом РЭа не обнаружены ни в одном из образцов ткани нормального яичника. Однако РЭβ отмечены в 39% здоровой ткани яичника, в 41% ткани серозной, в 30% — муцинозной, в 75% — эндометриоидной аденокарциномы, в то же время экспрессия РП в одинаковом соотношении выявлены как в нормальной, так и в злокачественной ткани яичника. Ученый определил лучший прогноз у больных РЯ, получавших первую линию химиотерапии в комбинации с прогестероном.

Экспрессия РСГ в серозном РЯ, по данным P. Schwartz в соавт. (1982), Н. Caffez (1983), не зависит от стадии заболевания, возраста больных и радикальности операции. Эти данные подтверждают результаты исследований В.В. Баринаова и Н.Е. Кушлинского (2006), В.П. Козаченко и Е.Е. Маховой (2007), Nourieh Sharifi, Zohreh Yousefi (2009): уровень экспрессии РЭ, РП, РТ в ОЯ достоверно не различаются у больных репродуктивного возраста и в менопаузе.

С.М. Карташов (2000) в ходе своих наблюдений установил, что частота РЭ+ РП+ злокачественных ОЯ у женщин в периоде менопаузы составила 52,2%, тогда как в доброкачественных ОЯ — 28,6%. Для РЭ- РП+ опухолевых тканей отмечали обратную корреляцию — 29,2 и 37,5% соответственно. Аналогичную корреляцию регистрировали у женщин репродуктивного возраста — частота РЭ+ РП+ злокачественных ОЯ составила 27,5%, а доброкачественных ОЯ — 25,0%. Автор, исследуя рецепторный статус ОЯ в разные возрастные периоды больных, сделал вывод, что в менопаузе чаще встречаются рецепторположительные (РЭ+ РП+) как доброкачественные, так и злокачественные опухоли.

По данным А.С. Дудниченко, Т.П. Якимовой (2001), РЭ+ и РП+ ОЯ более чувствительны к химиотерапии. Е.Е. Махова (2007), Е.В. Новичков и А.А. Вотинцев (2006), изучая рецепторный статус опухолевой ткани яичников, наблюдали более высокую эффективность химиотерапии у больных РЯ, опухоли которых имели выраженную экспрессию РП и РТ.

Зависимость экспрессии РЭ и РП от степени дифференциации ОЯ изучали А. Vierikko, G. Teufel и соавт. (1983), L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira и соавт. (2010), они не обнаружили достоверной связи между гистологическим

типом опухоли, степенью ее дифференциации и экспрессией рецепторов стероидных гормонов.

В то же время в исследованиях А.С. Дудниченко и С.М. Карташова (2001), Л.Г. Бучинской, Н.П. Юрченко (2009) показана зависимость экспрессии РСГ от степени дифференциации опухолевой ткани яичника: для высокодифференцированных опухолей характерны высокие уровни экспрессии РЭ и РП, что позволяет рассматривать этот тип РЯ как потенциально наиболее чувствительный к гормональной терапии. Низкодифференцированным ОЯ свойственна низкая экспрессия РЭ и РП, однако частота рецепторположительных ОЯ у больных этой группы может достоверно не отличаться от таковой у пациенток с высокой степенью дифференциации ОЯ. Авторы сделали вывод, что если в процессе опухолевого роста злокачественные клетки имеют тенденцию к снижению степени дифференциации, то это проявляется снижением уровня экспрессии РСГ и, соответственно, снижением гормонозависимости. Исходя из полученных данных, исследователи предполагают, что и низкодифференцированные ОЯ могут обладать определенной чувствительностью к гормональному воздействию. Это согласуется с результатами исследований, в которых такие гормонозависимые опухоли, как рак грудной железы, в определенных ситуациях положительно реагируют на гормональную терапию при минимальной экспрессии РЭ и РП в опухолевых клетках.

Отечественные ученые установили, что гормональный рецепторный статус РЯ изменяется при воздействии химиотерапии: в высокодифференцированном РЯ экспрессия РСГ понижается, в умеренно- и низкодифференцированном — отмечена тенденция к повышению (Т.П. Якимова, А.С. Дудниченко, 2001).

Многие ученые утверждают, что выраженная экспрессия РЭ в злокачественных ОЯ является фактором высокого риска развития рецидива заболевания, а экспрессию РП и РТ следует оценивать как фактор благоприятного прогноза у женщин с РЯ. Авторы отмечают, что прогрессирование РЯ (до 6 мес) характерно для пациенток с гиперэстрогенией, в то время как развитие рецидива заболевания в более поздние сроки наблюдается на фоне подавления гормональной активности.

На основании полученных прогностических данных о рецепторном статусе ОЯ L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira (2010) выдвигают две гипотезы зависимости прогноза заболевания от гормонального рецепторного статуса опухолей:

- чувствительные к эстрогенам опухолевые клетки эффективно восстанавливают ДНК и избегают апоптоза, индуцируя клональное деление и устойчивость к лекарственной терапии;
- прогестерон вызывает клеточную дифференциацию и апоптоз, ингибирует синтез ДНК и клеточное деление.

Совершенно иные результаты исследований представили А. Burges, А. Bruning, С. Dannenmann и соавт. (2010): лучший прогноз наблюдали у больных с РЭ+ серозным РЯ, и при снижении экспрессии РЭ в опухолевой

ткани выживаемость больных уменьшалась. Эти данные подтверждены в исследованиях А. Halon и соавт. (2011), в которых отмечены низкая выживаемость и короткий безрецидивный период у больных с опухолью низкого рецепторного статуса по РЭа, а также благоприятный прогноз при РП+ ОЯ.

Интересные данные получены при изучении гормонального рецепторного статуса ОЯ Naifu Liu, Xingwu Wang, Xiugui Sheng (2012). Ученые выделили тип РЯ, при котором отсутствовала экспрессия РЭ, РП и HER2-neu, — «тройной отрицательный» тип РЯ, показав, что этот тип рака имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, он подобен «тройному отрицательному» раку грудной железы, который плохо отвечает на лекарственную терапию.

По результатам исследований Н. Arias-Pulido и соавт. (2009), пятилетняя выживаемость больных РЯ в зависимости от гормонального рецепторного статуса опухолевой ткани составила: 83% — при РЭ- РП+, 79% — при РЭ+ РП-, 61% — при РЭ+ РП+, 48% — при РЭ- РП-.

Результаты исследований, проведенных в Национальном институте рака (В.С. Свиницкий, 2004), свидетельствуют о том, что у больных РЯ до лечения и через 24 мес после его окончания отмечалась относительная и абсолютная гиперэстрогения, а также гиперандрогения на фоне выраженной абсолютной гипопрогестеронемии. В случаях раннего рецидива заболевания уровни эстрогенов и тестостерона в сыворотке крови повышались на фоне снижения ФСГ и повышения ЛГ. Такие изменения обусловлены не только наличием опухоли в яичниках (поскольку удаление последних не ликвидирует их) — они имеют патогенетическое значение в развитии заболевания и его рецидивов.

Ю.С. Сидоренко и соавт. (2008), изучая содержание половых гормонов в опухолевой ткани и крови больных РЯ, отметили относительную гиперэстрогению как у больных с РЯ I ст. репродуктивного возраста, так и у больных с распространенным РЯ, находящихся в менопаузе, обосновывая наличие гиперэстрогенизации и последних усилением внегонадного синтеза гормонов.

Применение гормональной терапии при РЯ

Вопрос о применении гормональной терапии у данного контингента больных и на сегодня остается дискуссионным.

В Украине, России и в других странах проведены нерандомизированные исследования, в которых пациенткам с прогрессирующим и химиорезистентным РЯ, а также ослабленным больным с распространенным опухолевым процессом эмпирически назначали гормональную терапию (тамоксифен, гозерелин, экземестан). Средняя продолжительность периода до прогрессирования заболевания составила 4-6 мес.

В нерандомизированном исследовании J.F. Smyth (2007) показан положительный терапевтический эффект летрозолола, назначаемого пациенткам с рецидивным РЯ с РЭ+ опухолью. Период до прогрессирования заболевания составил >8 мес, у некоторых пациенток общая выживаемость превысила 3 года.

А.Ф. Урманчеева (2008) рекомендует назначать тамоксифен больным РЯ после проведенного стандартного лечения, у которых в дальнейшем отмечался повышенный уровень СА-125 как единственный признак болезни.

Применение гормональной терапии (медроксипрогестерон, тамоксифен) в комплексном лечении больных эндометриоидным РЯ позволило повысить двухлетнюю выживаемость при I ст. на 12%, при II ст. — 10,5%, при III-IV ст. — 33,3%.

Многими учеными экспериментально доказана выраженная противоопухолевая активность агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) при лечении индуцированных ОЯ у крыс, а на фоне применения комбинации данных препаратов с цитостатиками противоопухолевый эффект значительно повышался.

Американские и британские ученые (2006, 2008, 2010) в своих исследованиях показали наличие антипролиферативного и апоптотического действия препаратов аГнРГ на клеточных линиях SKOV-3 и CaOV-3 РЯ. Исследователи выявили в клеточных линиях РЯ два вида рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона — GnRH-I и GnRH-II, при этом доказав, что связывание препаратов аГнРГ с GnRH-II имеет более мощный антипролиферативный и апоптотический эффект.

Национальными стандартами США, пересмотренными в феврале 2011 г., рекомендовано назначение гормональной терапии препаратами аГнРГ и ингибиторами ароматазы больным с химиорезистентными и рецидивными формами РЯ при отсутствии данных о гормональном рецепторном статусе опухолей, а также ослабленным пациенткам с распространенным опухолевым процессом.

Список литературы находится в редакции.

Таким образом, при анализе данных многочисленных исследований установлено, что РЯ — гормонозависимая опухоль. В злокачественной ОЯ обнаружены все РСГ (РЭ, РП, РТ), что открывает возможность воздействия на опухолевые клетки гормональными препаратами. РЯ — хроническое заболевание, которое требует постоянного лечебного воздействия. Гормональной терапии не свойственна токсичность, и, в отличие от химиотерапии, ее можно применять длительно и непрерывно. Однако на сегодня не разработаны показания к назначению и критерии применения гормональной терапии в комплексном лечении больных РЯ. Также остается открытым вопрос о достоверных факторах прогноза течения заболевания с учетом гормонального рецепторного статуса ОЯ. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости продолжения дальнейших исследований в этом направлении.