

Актуальні вопроси онкоінекології

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 дискутабельным 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 онкологических 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 патогномоничных 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 онкологического реестра, 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.

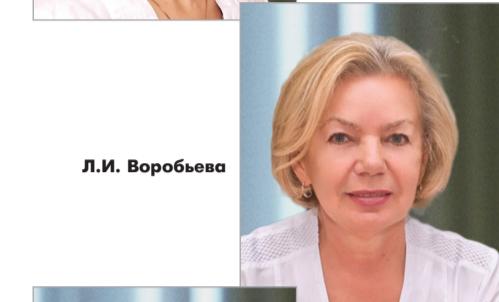
Гипотеза гиперстимуляции яичников была предложена M.F. Fathalla (1971) и основывается на повышении риска РЯ у женщин с большим количеством овуляций. Предполагается, что во время овуляции происходит погружение и повреждение клеток поверхностного эпителия яичника, а последующие репаративные процессы в 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 применявшим 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 дискутабельно, 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

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
г. Киев



Ю.Г. Ткаля



Л.И. Воробьева



В.С. Свинцицкий

препараты для повышения fertильности. Однако в последующих исследованиях (по типу «случай-контроль» и когортных) выявлено непостоянство связи между применением гонадотропинов и РЯ. Рецепторы ФСГ и ЛГ обнаруживаются 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 повышению 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 1 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 трансплантированием 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, C. Cottreau 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 ацетилсалicyловую кислоту и парацетамол. Конечными мишениями сигнальной системы, запускаемой нестероидными противовоспалительными средствами, служат NO-синтаза, циклооксигеназа-2, VEGF и транскрипционный фактор NF-κB, которые вовлечены в механизмы канцерогенеза.

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 гормональной ткани, что в настоящее время изучено. Вопрос гормонального 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 гормонального 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 эндокринозависимом органе.

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

на гіпофіз, опосредованому гіпоталамусом. Синтез гормонів гіпофіза активується, викликаючи гіперстимулляцію периферичної жлези. Таким чином, підвищується зміст гормонів в крові і через рецепторний апарат проходить гіперстимулляція процесів проліферації в тканині, яка претерпіває опухолову трансформацію.

Схематично механізм гормонального канцерогенеза можна зобразити так:

- гормональні нарушения, дисбаланс, підвищене мітогенне дієвство;
- ускорена проліферація;
- обратима блокування дифференціації;
- прогресуюча ембріоналізація тканин, змінення рецепторного статуса клітин;
- порушення структури і функції тканевого гомеостазу, порушення контролю проліферації;
- неконтролювані злокачественні рости низькодифференційованих клітиногенних клітин з активизованними онкогенами, інвазія, метастазування.

Таким чином, в теорії гормонозависимого рака учитується не тільки якісна сторона канцерогенного фактора, але і кількісна – інтенсивність і режим дії, злиття яких повинно викликати такий рівень ембріоналізації, який перевищує восстановлючу спроможність тканевого гомеостазу.

Ендокринологічні особливості постменопаузи в аспекті канцерогенеза

Согласно теорії, висунутій В.М. Дильманом, в кожному організмі існують три ендокринологічні гомеостази – репродуктивний, адаптивний, енергетичний. Онтогенетичні зміни в цих системах обумовлюють предрасположеність до розвитку гормонозависимих злокачествених опухолей, в основі чого лежить сполучене порушення на рівні «центральної і периферичної». Со сторони «центральної» відбувається відсутність зростання яичників, які втратили функцію компенсації гонадотропінів по механізму обратної зв'язки, що призводить до компенсаторного збільшення яичників в течію певного періоду («периферії»). І чим інтенсивніше буде компенсація, тим більш вираженими будуть побочні явища, викликані избыточним дією полової гормонів на органи репродуктивної системи.

Усилюється периферичний синтез менопаузальних некласических естрогенів (фенолстериоїдів), які окають менше виражене, ніж класическі естрогени, інгибіторне дією на гіпоталамо-гіпофізарну систему, а підвищення продукції гонадотропінів обумовлює гіперплазію тека-ткани яичників. Строма яичників після менопаузи являється основним місцем гормонопродукції, і переважною є андрогенна. Це підтверджують дані имуногістохімічного дослідження з визначенням ферменту стероїдогенеза 3β -гідроксистероїддегідрогенази. Некласическі фенолстериоїди і естрон – основні гормони в постменопаузі – обумовлюють в результаті ароматизації з

андростендіона (sekреція якого в менопаузі виконується в більшій ступені надпочечниками і в меншій – яичниками). Фенолстериоїди являють собою сильними агоністами естрадіола, активність яких метаболітів перевищує активність післядного в декількох разах (в частності, 16α -гідроксіестрон – в 8 раз), вони формують стойкі зв'язки з специфічними рецепторами різних тканин.

Доказано, що перетворення андростендіона в естрон в процентах відносно корелює з масою тела жінок. Увеличення продукції постменопаузальних естрогенів по мере наростання маси тела пов'язано з участием жирової тканин в процесі ароматизації андрогенів. Поступлення естрогенів через ароматизацію андрогенів не обмежується тільки жировою тканиною. Етим здатністю обладають практично всі тканини. Рецептори естрогенів (РЭ) α і β обнаружено в мозку, кровеносних судинах, сердці, кістках, грудних жлезах, яичниках, матці. Тільки РЭ β виявлені в легенях, почках, мочевому пузирі, кишечнику. В матці і грудних жлезах домінують РЭ α . Внегонадное естрагенообразование 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, выделяют 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 постменопаузі наряду з відсутністю овуляторної функції яичників проходить міцне включення ряду компенсаторних механізмів, що забезпечують достаточний рівень і різноманітний спектр біологічно активних метаболітів.

Согласно теорії В.В. Фролькіса (1975) старіння – це наслідок накопичення спонтанних мутацій в хромосомах в результаті дії вітальніх механізмів репарації ДНК, що приводить до послаблення іммунологічної реактивності організму.

С точки зору В.М. Дильмана (1989), гормони не є канцерогенами, а виступають в ролі промоторів, вони не викликають необратимі стойкі зміни в генетичному апараті, що необхідно для злокачественної трансформації клітин. Учені виділили два типи гормонального канцерогенеза: промоторний (фізіологічний) і генотоксичний. Перший тип асоціюється з ускладненням гормональної стимуляції (гормон діє як фактор, створюючий умови для збільшення кількості опухолевих клітин). Для другого характерно підвищення обертання свободних радикалів в процесі метаболізму гормонів, що приводить до окислювальному повреждення клітичних мембрани і послаблення репарації ДНК.

Проведено дослідження, в яких досліджувалися рівні РЭ в грудних жлезах, вульві, ендометрії в різні періоди постменопаузи. На основі

получених даних автори установили, що з початком постменопаузи в клітинах тканей-мишеней проходить достаточно інтенсивне зниження концентрації РЭ, однак у частини пацієнтів зберігається висока концентрація РЭ незалежно від тривалості постменопаузи. Дослідники виділили два види рецепторного статуса тканей-мишеней у пацієнтів з постменопаузою:

- при першому проходить достаточно інтенсивне зниження экспресії РЭ в течію перших 5–10 років постменопаузи;
- при другому відсутністю залежності постменопаузи в тканях-мишенях зберігається висока экспресія РЭ.

Таким чином, на основі висловленої інформації можна зробити висновок, що, незважаючи на низькі рівні циркулюючих в крові стероїдних гормонів у постменопаузальних жінок, при наявності певних факторів існують всі необхідні умови для збільшеної продукції естрогенів і стимуляції їхніми органами-мишеною.

Зміни в яичниках в постменопаузі при ендографічному дослідження

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 допплер-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 подобные включения обусловлены сохранением фолликулярного аппарата, через 5 лет после наступления менопаузы с помощью гистологического метода в яичниках определяются только единичные фолликулы, что соответствует инклюзионным кистам. При гиперпластическом типе яичника возможна визуализация единичных цветовых 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.

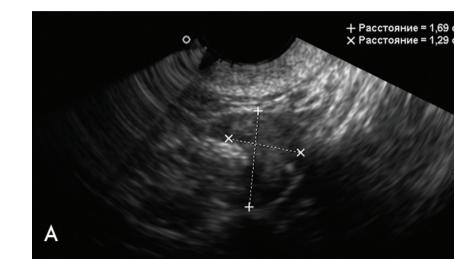


Рис. 1. Атрофичний яичник (возраст пациентки – 65 лет)

А – эхографическое исследование;

Б – допплер-картирування.

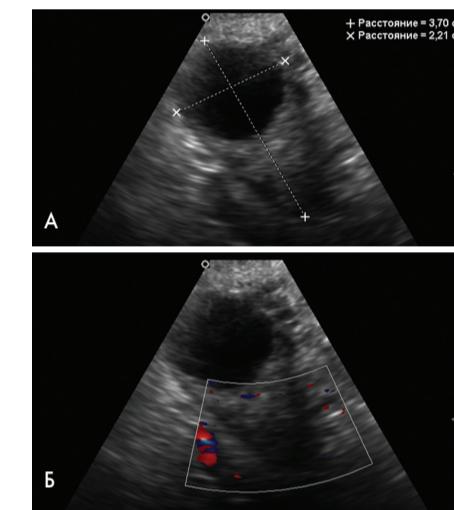


Рис. 2. Кистозный яичник (возраст пациентки – 62 года)

А – эхографическое исследование;

Б – допплер-картирування.

Дослідження гормонального статуса опухолевої ткани яичника

О гормонозависимості РЯ свідчать результати різних дослідження, в яких установлено, що яичники не тільки продуцують полові стероїдні гормони, але і виступають тканню-мишеною для них.

N. Ahmad, R. Kumar (2011), досліджуючи наявність рецепторів стероїдних гормонів (РСГ) в ОЯ у кріс, показали, що експериментальні моделі РЯ є гормонозависимими.

Дослідження гормонального статуса ткани яичників посвячені роботам багатьох вітчизняних і зарубіжних учених. Ще Kaupila, Bergqvist і соавт. (1979), A. Vierikko (1981) виявили в ході своїх досліджень, що образи тканин нормальних яичників з доброкачественною опухолью містять все РСГ. При цьому частота РЭ-позитивних (РЭ+) ОЯ серед злокачествених опухолей перевищує частоту в ОЯ з доброкачественною опухолью, і відповідає рівню экспресії РЭ в нормальній тканині яичника, а для рецепторів прогестерона (РП) і рецепторів тестостерона (РТ) набувається оберненого співвідношення. Цим даним протирічать результати дослідження M. Galli et al. (1981) і В.К. Кондратюка (2008), згідно з якими РЭ, РП, РТ одночасно присутні в 44% злокачествених ОЯ і не виявлені в одному з образів доброкачественної опухолі. Л.С. Басальк (1987), основуючись на даних своїх досліджень, зазначив,

Продовження на стр. 20.

Ю.Г. Ткаля, Л.И. Вороб'єва, д.м.н., професор, главний онкогінеколог МЗ України, В.С. Свінницький, д.м.н., відділення онкогінекології Національного інститута рака МЗ України, г. Київ.

Рак яичника і гормональний канцерогенез (обзор літератури)

Продовження. Начало на стр. 18.

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. M. Quill и соавт. (1982), A.C. Дудниченко и соавт. (2001), Г.В. Бондарь и соавт. (2009), A. Garcia-Velasco, C. Mendiola, A. 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. РЭα выявлены в 97% случаев серозных карцином яичника, в 100% – эндометриоидных, в 70% – муцинозных. При этом РЭα 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), H. Cafflez (1983), не зависит от стадии заболевания, возраста больных и радикальности операции. Эти данные подтверждают результаты исследований B.B. Баринова 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.

C.M. 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 рецептороположительные (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 A. Vierikko, G. Teufel и соавт. (1983), L. Ayadie, 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. Низкодифференцированный ОЯ свойственна низкая экспрессия РЭ и РП, однако частота рецептороположительных 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 высокодифференциированном РЯ экспрессия РСГ понижается, в умеренно- и низкодифференциированном – 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. Ayadie, S. Chaabounia, A. Khabira (2010) выдвигают две гипотезы зависимости прогноза заболевания от гормонального рецепторного статуса ОЯ.

- 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, ингибируя синтез ДНК и клеточное деление.

Совершенно иные результаты исследований представили A. Burges, A. Bruning, C. 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 A. Halon и соавт. (2011), в которых отмечены низкая выживаемость и короткий безрецидивный период у больных с опухолью низкого рецепторного статуса по РЭα, 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 H. 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. Свінницький, 2004), свидетельствуют о том, что у больных РЯ до лечения и через 24 мес после его окончания отмечалась относительная и абсолютная гиперэстрогенемия, а также гиперандрогенемия 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 гиперэстрогенемию как у больных с РЯ I ст. репродуктивного возраста, так и у больных с распространенным РЯ, находящихся в менопаузе, обосновывая наличие гиперэстрогенезации у последних усиливением внегонадного синтеза гормонов.

Применение гормональной терапии при РЯ

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

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.

Список литературы находится в редакции.