

## РЕЦЕПТОРЫ К ПРОГЕСТЕРОНУ В КЛЕТКАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Воробьева О.В., Новичков Е.В.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия, olavorobeva@mail.ru

Исследование направлено на определение значения экспрессии прогестероновых рецепторов в опухолевом узле для лечения и прогноза рака яичников. Так, экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометриоидных карциномах яичников сопряжена с благоприятным прогнозом опухолевого процесса, поскольку выживаемость этих больных значительно выше (5-летняя выживаемость равна 73,3% больных). Прогестероновые рецепторы в раковых клетках диагностируются преимущественно в высокодифференцированных эндометриоидных карциномах яичников. В случае выявления прогестерон-позитивных опухолей больным показано назначение химио- и гормонотерапии в составе комбинированного лечения, поскольку отмечается большая эффективность при меньшем количестве курсов лечения.

Ключевые слова: рак, яичник, рецептор, прогестерон, эндометриоидный, прогноз, пролиферация, апоптоз.

## THE RECEPTORS FOR PROGESTERONE IN THE CELLS OF MALIGNANT ENDOMETRIOID OVARIAN TUMORS AND THE PROGNOSIS OF THE DISEASE

Vorobeva O.V., Novichkov E.V.

Chuvash state University. n.a. I.N. Ulyanov, medical faculty, Cheboksary, Russia, olavorobeva@mail.ru

The study aims to determine the value of the expression of progesterone receptors in the tumor site for treatment and prognosis for ovarian cancer. Thus, the expression of progesterone receptors in endometrioid carcinomas of the ovary is associated with favorable prognosis of the tumor process, because the survival of these patients is significantly higher (5-year survival rate is equal to 73,3% of patients). Progesterone receptors in cancer cells are diagnosed preimushestvenno in well-differentiated endometrioid carcinomas of the ovary. In the case of progesterone-positive tumors, patients have shown the appointment of chemotherapy and hormonal therapy as part of combined treatment, because there is a great efficiency, with fewer courses of treatment.

Keywords: cancer, ovarian receptor, progesterone, endometrial, forecast, proliferation, apoptosis.

В последние годы во всём мире наблюдается рост заболеваемости раком яичников. Патогномичной чертой овариальных злокачественных неоплазм следует отметить то, что они развиваются в гормонально зависимом органе. Большинство отечественных и зарубежных исследователей указывают на важную роль в потенцировании и дальнейшем канцерогенезе состояние прогестероновых рецепторов, которым приписывается основная роль в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток карцином женских гонад [4; 9]. Гормональное воздействие и гормональная регуляция органов женской половой системы обусловлены наличием в них стероидных рецепторов. Известно, что проникая через клеточные мембраны, прогестерон взаимодействует с рецепторами, расположенными на ядерной мембране, индуцируя, в том числе, и геномные эффекты [1]. Тumorозные клетки, в которых не диагностируются рецепторы прогестерона, не могут быть подвергнуты воздействию гормонов, циркулирующих в крови. Наряду с этим мировой опыт убеждает в том, что даже при наличии в клетках карцином рецепторов к стероидным гормонам необязательно доказывает чувствительность их к химиотерапии [5].

В последнее время многие ученые большое внимание уделяют характеристикам рецепторного статуса гистологических компонентов опухолевого узла, который влияет на особенности лечения онкологического заболевания и прогноз для больных. Так, отмечается меньшая чувствительность к действию химиотерапии у пациенток с раком яичников при отсутствии рецепторов к прогестерону и андрогену в клетках карцином, чем в группе рецепторпозитивных новообразований. Также придаётся значение свойствам рецепторного статуса клеток овариальных новообразований в прогнозе рецидивирования и метастазирования неоплазмы [3]. При этом преимущественно используются биохимические методы гормональной оценки рецепторного статуса опухолей. Однако, по мнению ведущих онкоморфологов, стандартные биохимические методы исследования рецепторов к женским половым гормонам коррелируются с их иммуногистохимическим выявлением в 85–95% случаев. Сегодня очевидно, что иммуногистохимический метод определения экспрессии рецепторов к женским половым гормонам более объективно отражает состояние рецепторного статуса рака яичников, чем биохимическое исследование гомогенатов опухолевой ткани [3].

#### **Цель исследования**

Цель настоящего исследования направлена на определение значения экспрессии прогестероновых рецепторов в опухолевом узле для лечения и прогноза рака яичников.

#### **Материалы и методы исследования**

Для исследования использовали операционно-биопсийный материал 76 случаев злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения, у которых клинически была установлена I–III стадии процесса (включая T1cN0M0 и T3a-cN1M0 стадии по классификации TNM), первично леченных в Кировском областном клиническом онкологическом диспансере и в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Чебоксары с 1991 по 2007 г. Использовались клинические истории болезни, операционные журналы, амбулаторные карты и сведения об отдалённых результатах наблюдения за больными раком яичников. Во всех случаях препараты для гистологического исследования толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологическая форма неоплазм определялась в соответствии с рекомендациями Международной гистологической классификации опухолей яичников, степень дифференцировки опухоли устанавливалась в соответствии с критериями Browders. Также проводилось иммуногистохимическое фенотипирование рецепторного статуса опухолей с помощью моноклональных антител PR (Novocastro) в разведении 1:100 соответственно. В качестве системы визуализации реакции использовался диаминобензидин (ДАБ). Лечение всех 76 пациентов было одинаковым и заключалось в сочетании циторедуктивной операции (экстирпация или ампутация матки с

придатками и резекцией сальника), с несколькими курсами (от 4 до 8 курсов) химиотерапии (цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфан) и гормонотерапии (тамоксифен).

### Результаты исследования и их обсуждение

В группу наблюдения вошли больные в возрасте от 43 до 63 лет. В ходе иммуногистохимического исследования мы установили наличие экспрессии антител к рецепторам прогестерона в 15 (19,7%) новообразованиях эндометриоидного гистотипа, в то время как отсутствие рецепторов к прогестерону диагностировано в опухолевых узлах 61 (80,3%) пациентки без учета степени гистологической зрелости карциномы и возраста женщины.

При анализе зависимости экспрессии рецепторов к прогестерону в эндометриоидных раках яичников от возраста больных констатировали, что в группе прогестероннегативных опухолей средний возраст пациенток установлен в пределах  $57 \pm 5,2$  года, в то время как в группе прогестерон-позитивных раков чаще встречались молодые женщины и средний возраст их колебался около  $49 \pm 5,9$  года.

Сопоставляя степень гистологической дифференцировки эндометриоидных злокачественных опухолей яичников с наличием в раковых клетках рецепторов к прогестерону, мы визуализировали следующие показатели (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение степени дифференцировки серозных опухолей с наличием в них прогестероновых рецепторов

| Степень дифференцировки опухоли | Количество больных (%)            |                                    |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                                 | рецепторы прогестерона содержатся | рецепторы прогестерона отсутствуют |
| Высокая                         | 11 (73,3%)                        | 2 (3,3%)                           |
| Умеренная                       | 4 (26,7%)                         | 21 (34,4%)                         |
| Низкая                          | 0                                 | 38 (62,3%)                         |

Как видно из таблицы 1, содержание рецепторов прогестерона в эндометриоидных овариальных аденокарциномах прямо связано со степенью гистологической дифференцировки рака, причём новообразования прогестеронпозитивные преимущественно имеют высокую степень дифференцировки (73,3%), в то время как рецепторнегативные опухоли более чем в половине случаев низкодифференцированные (62,3%).

Однако полученные нами сведения не находят единодушного подтверждения в научных кругах. Так, коллеги из Украины, Ю.Г. Ткаля и соавт., отмечают отсутствие каких-либо различий между клиничко-анатомическими параметрами рака яичников и уровнем экспрессии антител к рецепторам прогестерона в клетках карциномы [5]. Тем не менее наши данные соответствуют исследованиям, которые также установили прямую корреляционную

связь между наличием рецепторов прогестерона и степенью дифференцировки опухоли в яичниках [2; 7; 8]. Известно, что гестогены, взаимодействуя с клетками опухолевого эпителия, подавляют их размножение и активируют скорость апоптоза, что проявляется меньшей катаплазией новообразования, а соответственно высокой степенью гистологической дифференцировки. Так установлено и значение гена рецептора прогестерона в качестве гена – супрессора опухолей.

Оценивая продолжительность жизни больных с эндометриоидным гистологическим типом рака яичников, в зависимости от рецепторного статуса карциномы получены результаты, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных эндометриоидным раком яичников, учитывая продолжительность их жизни и рецепторный статус клеток карциномы

| Показатель  | Продолжительность жизни с момента постановки диагноза, мес. |      |       |      |       |      |            |     |
|---|---|------|-------|------|-------|------|------------|-----|
|   | 1-12  |      | 13-36 |      | 37-60 |      | 61 и более |     |
| Кол-во умерших больных раком яичников с содержанием прогестероновых рецепторов в опухоли  | абс.  | %    | абс.  | %    | абс.  | %    | абс.       | %   |
|   |   | 0    | 0     | 1    | 6,7   | 3    | 20         | 11  |
| Кол-во умерших больных раком яичников без содержания прогестероновых рецепторов в опухоли | 40  | 65,6 | 9     | 14,8 | 9     | 14,8 | 3          | 4,8 |

Анализ таблицы 2 показывает относительно благоприятный прогноз у больных раком яичников с содержанием прогестероновых рецепторов в опухоли, в то время как большинство пациентов с отсутствием рецепторов к прогестерону в опухоли не доживают до одного года (неблагоприятный прогноз). Следует отметить, что средняя продолжительность жизни больных с рецепторнегативными опухолями составила лишь  $7,8 \pm 3,1$  месяца, в то время как среди рецепторположительных больных почти  $\frac{3}{4}$  пациентов прожили более пяти лет и живы на сегодняшний день.

Для уточнения влияния химиотерапии на раковую опухоль с различным статусом прогестероновых рецепторов мы сопоставили сведения об отдаленных результаты лечения и количество курсов химиотерапии в группах больных с прогестеронположительными опухолями (1 группа) и прогестеронотрицательными неоплазмами (2 группа). В ходе исследования установлено: в 1 группе 100% больных прожили более 1 года, а среднее количество курсов химиотерапии колебалось от 4 до 5, в то время как во 2 – 65,6% больных не пережили годовой рубеж после постановки диагноза на фоне 6-8 курсов проведенной послеоперационной терапии. На основании этих данных можно предположить, что опухоль,

содержащая прогестероновые рецепторы, протекает более благоприятно, а химиотерапевтическое и гормональное лечение оказывается более эффективным. Такого же мнения придерживаются как ведущие российские [4], так и зарубежные учёные [6]. В целом действие прогестерона на клетки, экспрессирующие рецепторы к нему, является не только регулятором дифференцировки, но и модулятором жизнеспособности канцероматозных клеток.

### **Выводы**

1. Наличие экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометриоидных раках яичников следует рассматривать как благоприятный фактор прогноза опухолевого процесса, поскольку выживаемость больных в этом случае значительно выше, чем при рецепторнегативных опухолях (73,3% - 5-летняя выживаемость при прогестеронпозитивных опухолях, и менее одного года в 65,6% при прогестероннегативных);
2. Прогестероновые рецепторы в раковом узле диагностируются преимущественно в высокодифференцированных эндометриоидных карциномах яичников (73,3%), а прогестероннегативные опухоли в 62,3% наблюдений имеют низкую степень гистологической зрелости;
3. В случае выявления прогестеронпозитивных опухолей больным показано назначение химио- и гормонотерапии в составе комбинированного лечения, поскольку отмечается большая эффективность при меньшем количестве курсов лечения.

### **Список литературы**

1. Колосов А.Е., Новичков Е.В., Вотинцев А.А. Пloidометрические и иммуногистохимические сопоставления в практике доклинической диагностики рецидива рака яичника // Российские медицинские вести. - 2006. - Т. 11, № 1. - С. 46-49.
2. Новичков Е.В., Вотинцев А.А. Зависимость прогноза рака яичников от экспрессии рецепторов к половым гормонам и пролиферативной активности опухолевых клеток // Архив патологии. - 2006. - Т. 68, № 2. - С. 10-13.
3. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Морфологическая характеристика и прогноз рецидива эндометриоидного рака яичников // Уральский медицинский журнал. - 2008. - № 5. - С. 75-78.
4. Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. - 2014. - Т. 21, № 1. - С. 115-121.

5. Ткаля Ю.Г., Воробьева Л.И., Свиницкий В.С., Неспрядько С.В., Турчак А.В., Гончарук И.В., Лукьянова Н.Ю., Чехун В.Ф. Клиническое значение экспрессии VEGF у больных серозным раком яичника в зависимости от гормонального рецепторного статуса опухоли // Здоровье женщины. - 2014. – Т. 6, № 92. - С. 169.
6. Cui J., Miner B.M., Eldredge J.B., Warrenfeltz S.W., Dam P., Xu Y., Puett D. Regulation of gene expression in ovarian cancer cells by luteinizing hormone receptor expression and activation // BMC Cancer. - 2011. - Vol. 11. - P. 280.
7. Sieh W., McGuire V., Rothstein J.H., Whittmore A.S., Longacre T.A., Köbel M., Bowtell D.D., Fereday S., George J., Galletta L., Chow C., deFazio A., Goodman M.T., Thompson P.J., Høgdall E., Kjær S.K., Jensen A., Deen S., Wentzensen N., Brinton L.A. et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study // The Lancet Oncology. - 2013. - Vol. 14, № 9. - P. 853-862.
8. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Khunnarong J. et al. Expressions of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer: a clinicopathologic study // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2009. - Vol. 19, № 4. - P. 620-627.
9. Yang X.Y., Xi M.R., Yang K.X. et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor status in young Chinese ovarian carcinoma patients // Gynecol. Oncol. - 2009. - Vol. 113, № 1. - P. 99-104.

**Рецензенты:**

Малышев И.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Иванов Л.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.