

А.С. Дудниченко

Т.П. Якимова

С.М. Карташов

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, Харьков, Украина

Ключевые слова: рак яичника, рецепторы эстрадиола и прогестерона, химиотерапия, дифференцировка опухоли.

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Резюме. Изучена связь между степенью дифференцировки опухоли, химиотерапевтическим воздействием и рецепторным статусом опухоли у 70 больных раком яичника (РЯ) II–IV стадий. Установлено, что при серьезных злокачественных опухолях яичника существуют отличия в уровне содержания рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП), зависящие от степени дифференцировки опухоли. Высокодифференцированный РЯ достоверно отличается от опухолей с умеренной и низкой дифференцировкой по уровню содержания РП. При химиотерапевтическом воздействии в опухолевой ткани происходят изменения рецепторного статуса, также зависящие от степени дифференцировки. Серьезный РЯ сохраняет чувствительность к гормональной терапии независимо от химиотерапевтического воздействия, однако потенциально более чувствительными к гормонотерапии являются высокодифференцированные опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о гормонозависимости рака яичника (РЯ) остается одним из наиболее важных в современной онкогинекологии. Его решение позволит не только уточнить патогенез заболевания, что значительно улучшит своевременную диагностику и результаты лечения, но и обосновать и определить показания к проведению гормонотерапии в качестве компонента комплексного лечения этой патологии [2, 9, 10]. О гормонозависимости РЯ свидетельствуют результаты как эпидемиологических, так и клинических исследований, в ходе которых было установлено, что яичники не только продуцируют половые стероидные гормоны, но и выступают тканью-мишенью для них [9, 19, 20]. В настоящее время актуально исследование рецепторного статуса опухолей, в том числе рецепторов стероидных гормонов (РСГ).

РЯ — это патология, своевременная диагностика которой влияет на последовательность проведения этапов комбинированного или комплексного лечения [3, 7, 8]. Так, в определенных клинических ситуациях лечение больных РЯ начинают с химиотерапевтического воздействия. Цитостатики вызывают гибель части опухолевых клеток, что проявляется терапевтическим патоморфозом в опухоли и метастазах. Не погибшие после химиотерапии (ХТ) клоны опухолевых клеток различаются между собой. Часть клонов практически не изменяет свои свойства, другие — под влиянием химиопрепаратов приобретают измененные характеристики [5, 6]. При этом, вероятно, изменяется и рецепторный статус оставшихся опухолевых клеток [9, 16]. По имею-

щимся в литературе сведениям, целостного представления по этому вопросу нет, что связано как с небольшим количеством таких исследований, так и с противоречивыми данными разных авторов. Так, имеются сведения, что ХТ не влияет на рецепторный статус первичной опухоли яичника [17]. Приводятся также данные об изменении рецепторов эстрадиола (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) под влиянием ХТ (изменяется количество и снижается их уровень) [9] или об изменениях только РП [18]. Установлено, что РЭ- и РП-положительные опухоли яичника более чувствительны к ХТ, чем РЭ- и РП-отрицательные [16]. Большинство авторов лишь констатируют полученные данные, практически не объясняя результаты своих исследований.

На эффективность лечения больных РЯ значительное влияние оказывают биологические особенности опухоли, которые обусловлены морфологической структурой. Вместе с тем, у больных с одинаковыми гистотипом и стадией заболевания отдаленные результаты лечения варьируют в широких пределах, что обусловлено различной степенью дифференцировки опухолевых клеток и, по-видимому, факторами неопухолевого характера. По данным большинства исследователей, степень дифференцировки опухоли служит одним из основных прогностических факторов, поскольку является наиболее важной характеристикой биологических особенностей РЯ [4, 14, 22].

В литературе имеется много сведений относительно влияния экспрессии РСГ на течение и прогноз многих гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе и РЯ. Однако данных,

включающих системный подход к изучению РСГ у больных РЯ с учетом степени дифференцировки опухолевых клеток, в доступной литературе мы не встретили. Поэтому целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между степенью дифференцировки опухолевых клеток, химиотерапевтическим воздействием и рецепторным статусом (РЭ и РП) серозных опухолей яичника.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 70 пациенток с РЯ II–IV стадий. У всех больных опухоли имели строение эпителиального серозного рака. В зависимости от распространенности процесса больные были распределены следующим образом: II стадия — 9, III стадия — 40 и IV стадия — 21 больная. У 41 больной операцию выполняли на первом этапе (схема лечения — «операция + химиотерапия», ОП + ХТ), т.е. проводили исследование опухолевой ткани, не подвергшейся ХТ воздействию. У 29 больных аналогичные исследования опухоли выполняли после проведения 1–3 курсов неoadъювантной ХТ (схема лечения — ХТ+ОП). Применяли стандартные схемы ХТ: СР у 20 и САР у 9 больных.

В опухолевой ткани с помощью радиоиммунологического метода определяли содержание РЭ и РП. Опухоли, связывающие более 10 фмоль меченого гормона на 1 мг белка цитозоля, расценивали как рецепторположительные [9]. Гистологическое исследование проводили, используя окраску препаратов гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона. Для характеристики степени дифференцировки опухолевых клеток подсчитывали митотический индекс и количество патологических митозов по Алову [1], определяли наличие и объем некрозов в опухоли, характер ее роста в окружающие ткани. Для обнаружения в опухоли спонтанных изменений и терапевтического патоморфоза использовали критерии, разработанные ранее [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у больных РЯ, оперированных на первом этапе лечения, степень дифференцировки опухолевых клеток имела достаточно существенные связи с рецепторным статусом опухоли (см. таблицу). РЭ наиболее часто выявляли в высокодифференцированных опухолях: соответственно в 1,3 и

1,4 раза чаще ($p > 0,05$), чем в умеренно- или низкодифференцированных. При исследовании уровня РЭ выявлено, что опухоли с высокой и умеренной дифференцировкой клеток практически не различаются, а при низкодифференцированном РЯ по сравнению с высокодифференцированным достоверно снижен уровень РЭ. По сравнению с умереннодифференцированными опухолями снижение этого показателя в 3,6 раза имело характер тенденции ($p > 0,05$).

При исследовании РП установлено, что эти рецепторы экспрессируются в высоко- и умереннодифференцированных опухолях с практически одинаковой частотой, а в низкодифференцированных — соответственно в 4,2 и 3,8 раза ($p < 0,05$) реже. Выявлены достоверные отличия в содержании РП между РП(+)-высокодифференцированными опухолями и РП(+)-РЯ с умеренной и низкой дифференцировкой клеток. Отмечена тенденция к снижению (в 1,7 раза, $p > 0,05$) уровня РП по мере изменения дифференцировки опухолей от умеренной к низкой.

Исследование РСГ опухолей (см. таблицу) после ХТ воздействия свидетельствует, что суммарная (без учета дифференцировки) частота РЭ(+)- и РП(+)-опухолей практически не изменилась. После проведения ХТ появилась лишь тенденция к снижению уровня РЭ и к повышению — РП в опухолевых клетках. Иными словами, воздействие ХТ на рецепторный статус опухолей без учета степени дифференцировки последних можно охарактеризовать как незначительное.

По результатам определения РСГ в опухолях после ХТ, проведенного с учетом дифференцировки клеток, установлено, что использование цитостатиков нивелирует разницу в частоте РЭ(+)-случаев, что связано со степенью дифференцировки: частота РЭ(+)-высокодифференцированных опухолей несколько снизилась ($p > 0,05$) по сравнению с аналогичной группой больных, не получавших ХТ, РЭ(+)-умеренно- и низкодифференцированных опухолей — повысилась ($p > 0,05$). Аналогичные тенденции (к снижению в высокодифференцированных и к повышению в умеренно- и низкодифференцированных опухолях) выявлены и при определении содержания РЭ. Обнаруженные изменения, вероятно, можно оценить как проявления снижения рецепторного статуса опухолей и повышения

Таблица

Содержание РЭ и РП в опухолях яичника в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток и предшествующего лечения

Вариант лечения	Степень дифференцировки клеток	Количество больных, абс. число (%)	Количество опухолей РЭ(+), абс. число (%)	Уровень РЭ, фмоль/мг белка	Количество опухолей РП(+), абс. число (%)	Уровень РП, фмоль/мг белка
ОП + ХТ	1. Высокая	14 (34,1 ± 7,4)	12 (85,7 ± 9,3)	49,7 ± 13,8	12 (85,7 ± 9,3)	79,1 ± 18,8
	2. Умеренная	17 (41,5 ± 7,7)	11 (64,7 ± 13,1)	41,9 ± 13,3	13 (76,5 ± 12,3)	24,2 ± 6,1***1
	3. Низкая	10 (24,4 ± 6,7)	6 (60,0 ± 15,5)	11,8 ± 6,2*1	2 (20,0 ± 12,6)*1,2	14,2 ± 7,9**1
	4. Всего	41 (100,0)	29 (70,7 ± 7,1)	38,9 ± 6,7	27 (65,8 ± 7,3)	47,7 ± 5,4
ХТ + ОП	5. Высокая	3 (10,3 ± 5,6)	2 (75,0 ± 25,0)	32,1 ± 14,2	2 (75,0 ± 25,0)	137,7 ± 48,4
	6. Умеренная	9 (31,0 ± 8,6)	7 (77,8 ± 13,8)	53,2 ± 15,1*3	8 (88,9 ± 10,4)	85,5 ± 11,3*2
	7. Низкая	17 (58,7 ± 9,1)	13 (76,5 ± 12,3)	15,0 ± 5,4*6	11 (64,7 ± 11,5)**3	17,2 ± 5,2*5,6
	8. Всего	29 (100,0)	22 (75,9 ± 9,4)	28,8 ± 5,6	21 (72,4 ± 9,7)	54,7 ± 6,9

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p = 0,05$.

1,2,3,5,6 – группы, от показателей которых достоверно отличается анализируемый показатель.

степени их дифференцировки за счет гибели низкодифференцированных клонов, более чувствительных к ХТ.

Относительное количество больных с РП(+)-опухолями с высокой и умеренной дифференцировкой клеток после ХТ практически не изменилось; частота РП(+)-низкодифференцированных РЯ возросла в 2,3 раза ($p = 0,05$). При этом уровень РП повысился по сравнению с аналогичными группами больных, не получавших лечения цитостатиками (при умереннодифференцированных опухолях разница статистически достоверна). Разница по среднему уровню экспрессии РП между опухолями с разной степенью дифференцировки клеток сохранилась.

Таким образом, при исследовании РСГ установлено, что серозные злокачественные опухоли яичника с разной степенью дифференцировки клеток отличаются между собой. В частности, высокий уровень РСГ (особенно РП) является отличительной чертой высокодифференцированных серозных опухолей яичника. Учитывая данные литературы [21], выявленная особенность позволяет рассматривать этот тип РЯ как потенциально наиболее чувствительный к гормональной терапии.

РЯ с умеренной дифференцировкой клеток по показателям, характеризующим РСГ, имеет большее сходство с низкодифференцированными опухолями, чем с высокодифференцированными. В то же время необходимо отметить, что при исследовании рецепторного статуса умереннодифференцированных клеток РЯ выявлены значительные индивидуальные колебания в уровнях РЭ и РП, что свидетельствует о неоднородности этой группы. Средние показатели в опухолях у больных этой группы достоверно отличались от показателей высокодифференцированных опухолей по уровню РП, но не РЭ. Учитывая неоднородность группы больных с умереннодифференцированными опухолями по показателям, характеризующим РСГ, можно предположить, что у больных этой группы гормональную терапию следует проводить индивидуализированно с учетом данных о рецепторном статусе.

Низкодифференцированные опухоли отличались низким уровнем РЭ и РП. В то же время частота рецепторположительных случаев опухолей у больных этой группы не имела достоверного отличия даже от больных с высокой степенью дифференцировки опухолей. Это позволяет предположить, что если в процессе опухолевого роста злокачественные клетки имеют тенденцию к снижению дифференцировки, то (с учетом показателей, характеризующих РСГ) это проявляется не переходом опухолевых клеток из рецепторположительных в рецепторотрицательные, а снижением уровня экспрессии РСГ и соответственно снижением гормонозависимости. Исходя из полученных данных, можно предположить, что и низкодифференцированные опухоли могут обладать определенной чувствительностью к гормональному воздействию. Это предположение

согласуется с результатами исследований, в которых отмечено, что такие гормонозависимые злокачественные опухоли, как рак молочной железы, в определенных ситуациях положительно реагируют на гормонотерапию при минимальном уровне РЭ и РП в опухолевых клетках [9].

Особенности изменения рецепторного статуса РЯ после ХТ, с нашей точки зрения, могут быть объяснены тем, что высокодифференцированные опухоли более однородны по своему составу [4, 22]. Химиопрепараты, вызывая лечебный патоморфоз в опухоли, уменьшили долю паренхиматозного компонента (за счет гибели опухолевых клеток) и увеличили объем стромального компонента [5, 6]; эти структурные изменения привели к тому, что средний уровень РЭ снизился. Наряду с этим химиопрепараты включаются в метаболические процессы опухолевых клеток [6, 11, 12] и, вероятно, оказывают большее влияние на РЭ и меньшее — на РП, что может быть причиной снижения уровня РЭ и повышения уровня РП после ХТ. Необходимо уточнить, что изменения такого типа в опухолях с разной степенью дифференцировки клеток произошли при использовании цисплатина, циклофосамида и доксорубина в стандартных режимах и дозах. Использование этих же химиопрепаратов в других дозах или применение цитостатиков, относящихся к другим классам, и, следовательно, обладающих другим механизмом действия, могут вызвать иные изменения РСГ в опухолях.

Изменения, связанные с ХТ при умеренной и низкой дифференцировке опухолевых клеток, схожи с описанным выше в том, что цитостатики также вызывают гибель клеток, увеличивая долю стромального и уменьшая долю паренхиматозного компонента. Однако опухоли с умеренной и низкой степенью дифференцировки более разнородны по гистологическому строению и клеточному составу [14, 15, 23]. Один-три курса ХТ приводят к гибели чувствительных к воздействию химиопрепаратов низкодифференцированных клеток и одновременно к селекции химиорезистентных клонов. Кроме того, в опухоли увеличивается (по отношению к общей клеточной массе) доля клеток, имеющих более высокую дифференцировку. Эти факторы, по нашему мнению, и определяют особенности изменения экспрессии РЭ и РП после проведения ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алов ИА. Цитофизиология и патология митоза. Москва: Медицина, 1972. 132 с.
2. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Москва: Медицина, 1989. 463 с.
3. Евтушенко ГВ, Виницкая ВК, Доценко ЮС, Иванкова ВС. Современные подходы к химиотерапии в комплексном лечении рака яичников. В: Опухоли яичников. Иркутск, 1990: 203–10.
4. Загальская ВН, Винокуров ВЛ, Нечаева ИД и др. Степень дифференцировки рака яичников и ее клиническое значение. Вопр онкол 1985; 31 (9): 62–70.
5. Зитарь ИЯ. Патоморфоз при химиотерапии опухолей. Рига, 1984. 179 с.

6. **Иржанов СИ.** Морфологические основы эффективности химиотерапии у больных серозными цистаденомами яичников [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Ленинград, 1982. 41 с.
7. **Новикова ЕГ, Франк ГА, Чулкова ОВ и др.** Современные подходы в терапии рака яичников. В: Онкология на рубеже 21 века. Москва, 1999: 267–8.
8. **Павлова ТД.** Рак яичников. *Международ мед журнал* 1997; **3** (1): 61–5.
9. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека / Под ред. Бассалык ЛС. Москва: Медицина, 1987. 224 с.
10. **Свиницкий ВС, Евтушенко ГВ.** Динамика показателей гормонального гомеостаза больных раком яичников. В: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000: 1055.
11. **Тюляндин СА.** Выбор химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников. *Вопр онкол* 1999; **45** (4): 350–4.
12. **Фильченков АА, Стойка РС.** Апоптоз и рак. Киев, 1999. 182 с.
13. **Якимова ТП.** Морфологические критерии оценки эффективности лучевого лечения и прогноза при раке молочной железы. Информ письмо. Киев, 1986. 3 с.
14. **Berek JS, Martinez-Mara O, Hamilton T.** Molecular and biological factors in the pathogenesis of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1993; **4**: 3–16.
15. **DiSilvestro P, Peipert JF, Hogan JW, et al.** Prognostic value of clinical variables in ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 501–5.
16. **Eissa Sanna, Khalifa, Laban M.** Multivariate analysis of DNA ploidy, steroid hormone receptors and CA 125, as prognostic factors in ovarian carcinoma: a prospective study. *Nutrition* 1995; **5**: 21–5.
17. **Geisler J, Zhou Z, Miller GA.** Estrogen and Progesterone Receptor status as Prognostic Indicators in patients with optimally cytoreduced stage III, serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1996; **60**: 424–7.
18. **Hempling RE, Piver MS, Eltabbakh GH, et al.** Progesterone receptor status is a significant prognostic variable of progression-free survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; **21**: 447–51.
19. **Jan Bonte MD.** Steroid hormone receptors as possible prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; **4**: 178–9.

20. **Rao BR, Slotman BJ.** Endocrine factors common for epithelial ovarian cancer. *Endocr Rev* 1991; **12**: 14–26.

21. **Schwartz P, Kavanagh J, Kudellea A, et al.** The role of hormonal therapy in the management of ovarian cancer. In: *Ovarian Cancer, Controversies in Management*, eds. Gershenson D and McGuire W. Churchill Livingstone 1998: 325–41.

22. **Silva EG, Gershenson DM.** Editorial: Standardized histologic grading of epithelial ovarian cancer: elusive after all these years. *Gynecol Oncol* 1998; **70**: 27–9.

23. **Simpson BJ, Langdon SP, Rabiasz GJ, et al.** Estrogen regulation of transforming growth factor-alpha in ovarian cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; **64**: 137–45.

THE RECEPTOR STATUS OF OVARIAN CANCER CELLS DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL PECULIARITIES AND CHEMOTHERAPEUTIC INFLUENCE

A.S. Dudnichenko, T.P. Yakimova, S.M. Kartashov

Summary. *The association between the degree of tumor differentiation, chemotherapeutic influence, and receptor status of the tumor was investigated in 70 patients with ovarian cancer (OC) of stages II–IV. It was found that serous malignant tumors have different levels of estradiol (ER) and progesterone (PR) receptors correlating with the degree of tumor differentiation. Highly differentiated OC differ dramatically from tumors with a moderate or low differentiation in terms of the PR level. Upon chemotherapeutic influence, the receptor status of the tumor tissue undergoes changes which also depend on the degree of differentiation. Serous OC is sensitive to hormone therapy, irrespective of the chemotherapeutic influence. Highly differentiated tumors are potentially more sensitive to hormone therapy.*

Key Words: ovarian cancer, estradiol and progesterone receptors, chemotherapy, tumor differentiation.