

Т.П. Якімова
О.С. Дудниченко
Н.А. Мітряєва
С.М. Карташов

Харківська медична академія
післядипломної освіти,
м. Харків
Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН
України,
м. Харків

Радіолігандний метод дослідження рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах яєчників

Radioligand technique of investigation of steroid hormone receptors in ovarian tumors

Цель работы: Изучить содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани больных с доброкачественными и злокачественными серозными опухолями яичников и уточнить связь между клиническими особенностями и рецепторным статусом.

Материалы и методы: Обследовано 70 больных раком яичников (РЯ) 2–4-й ст. и 15 — с доброкачественными цистаденомами яичников. Все опухоли имели серозную морфологическую структуру. Радиолігандним методом в опухолевой ткани определяли содержание цитоплазматических рецепторов — эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП).

Результаты: Рецепторный статус доброкачественных и злокачественных опухолей имеет различия. Основным критерием, позволяющим по исследуемым показателям разделить опухоли на злокачественные и доброкачественные, является уровень содержания РП.

Рецепторный статус опухолей больных РЯ разных возрастных периодов имеет свои особенности. У абсолютного большинства пациенток в опухолевой ткани яичников имелся один или оба рецептора. Количество опухолей, содержащих оба рецептора или не содержащих ни одного из них, чаще встречалось у больных, находящихся в менопаузе.

Рецепторный статус опухолей яичников у больных 2–4-й ст. заболевания по количеству РЭ- и РП-положительных опухолей не имел достоверных отличий. Основное отличие между стадиями составляет уровень содержания рецепторов.

Выводы: Абсолютное большинство серозных опухолей яичников, как доброкачественных, так и злокачественных, является гормонозависимыми, поскольку содержит рецепторы эстрадиола и прогестерона. Основным показателем, отличающим доброкачественные серозные опухоли яичников от злокачественных, является уровень содержания рецепторов, и прежде всего, РП. Не существует четкой связи между распространенностью опухолевого процесса при РЯ и количеством РЭ- и РП-положительных опухолей. Однако с увеличением стадии заболевания уровень содержания РП достоверно уменьшается.

Ключевые слова: рак, цистаденома яичников, рецепторы эстрадиола, рецепторы прогестерона, стадия заболевания.

Objective: To study the amount of estradiol and progesterone receptors (ER and PR, respectively) in the tumor tissue in patients with benign and malignant serous tumors of the ovaries and to clarify the association between the clinical characteristics and receptor status.

Material and Methods: The study involved 70 patients with ovarian cancer (stage 2-4) and 15 patients with benign cystadenomas of ovaries. All tumors had serous morphology. Radioligand technique was used to determine the amount of cytoplasmic receptors (ER and PR).

Results: Receptor status of benign and malignant tumors was different. The main criterion which allows to distinguish malignant tumors from benign ones was PR amount.

Receptor status in the patients of different age groups was different. In the majority of patients one or both receptors were present in the tumor tissue. The number of tumors containing either both receptors or none of them was the greatest in menopause patients.

Receptor status of ovarian tumors in patients with stage 2-4 disease did not differ significantly in the number of ER and PR positive tumors. The main difference was the amount of receptors.

Conclusion: Absolute majority of serous ovarian tumors (both benign and malignant) are hormone-dependent as they contain estradiol and progesterone receptors. Main feature distinguishing benign and malignant serous tumors of ovaries is the amount of the receptors and first of all, progesterone receptors. Dissemination of the tumor in ovarian cancer is not associated with the amount of ER and PR positive tumors, but the amount of progesterone receptors decreases with the stage of the disease.

Key words: ovarian cancer, cystadenoma of ovaries, estradiol and progesterone receptors, staging.

Розв'язання питання про гормонозалежність раку яєчників (РЯ), одного з найважливіших в онкології, дозволить уточнити патогенез захворювання, а отже, значно поліпшити своєчасну діагностику і результати лікування [1–3]. У цьому напрямку проводять численні дослідження з використанням різних методів. Крім того, вивчення етіології і патогенезу РЯ як гормонозалежного захворювання сприятиме обґрунтуванню і визначенню показань до застосування гормонів як компонента комплексного лікування [1, 2, 4, 5].

На гормонозалежність даного захворювання вказують як епідеміологічні, так і клінічні дослідження. Втім, через емпіричність використання препаратів [5, 6] застосування у клініці гормонотерапії не привело до бажаних

результатів. Нині у проблемі гормонозалежності РЯ актуальним є дослідження рецепторного статусу пухлин, у тому числі рецепторів стероїдних гормонів (РСГ). Відомо, що яєчники не тільки продукують статеві стероїдні гормони, але й становлять для них тканину-мішень, тобто перебувають під регулярним контролем даних гормонів [4, 6].

За даними більшості авторів, як при доброякісному, так і злоякісному процесі, пухлинна тканина яєчників містить РСГ, через які здійснюється дія статевих стероїдних гормонів на клітини і тканину. Це стосується й епітеліальних злоякісних новоутворів яєчників [3, 4, 7].

Певна частина хворих на РЯ може позитивно реагувати на гормональне лікування, однак необхідні чіткі критерії відбору хворих [7, 8].

У зв'язку з цим багато авторів вказують на нагальну необхідність детальнішого вивчення РСГ при РЯ. Більшість інформації з цього приводу, наведеної у літературних джерелах, ґрунтується на нечисленних дослідженнях. Іншим недоліком у вивченні даного питання можна вважати те, що в аналізі значного матеріалу розглядають лише один із боків складного механізму (організм (спадковість, екзогенні фактори) — гормони — рецептори — пухлинний процес) [7–9]. У доступній літературі ми не знайшли даних, що спиралися б на системний підхід до вивчення РСГ у хворих на РЯ із урахуванням клінічних особливостей проведеного лікування, показників виживаності та інших факторів, які впливають на виникнення і перебіг захворювання. Тому метою даної роботи стало вивчення вмісту рецепторів естрадіолу (РЕ) та прогестерону (РП) у пухлинній тканині хворих з доброякісними і злоякісними серозними пухлинами яєчників і уточнення зв'язку між клінічними особливостями і рецепторним статусом.

Методика дослідження

Обстежено 70 хворих на РЯ 2–4-ї ст. і 15 — на доброякісні цистаденоми яєчників. Морфологічна структура всіх новоутворень була серозною. Радіолігандним методом у пухлинній тканині визначали вміст цитоплазматичних рецепторів — РЕ і РП. Дослідження проводили методом конкурентного зв'язування міченого ліганда з використанням вугілля, вкритого декстраном. Рецепторпозитивними прийнято вважати пухлини, у цитозолях яких міститься не менше 10 фмоль рецепторів на 1 мг білка.

Результати та їх обговорення

Ми вивчили залежність вмісту РЕ і РП у пухлинах яєчників від вікового періоду пацієнток і типу пухлини. Результати дослідження подано у табл. 1.

Як з неї видно, групи хворих із доброякісними пухлинами РЯ порівнянні за віковим критерієм. Аналізуючи кількість пацієнток з РЕ-позитивними пухлинами, можна дійти ви-

сновку, що серед осіб із злоякісними новоутворами такий тип пухлин є більш поширеним. Крім того, у хворих, які перебувають у менопаузі, кількість РЕ-позитивних пухлин більша, ніж у хворих репродуктивного періоду. Це закономірно як для доброякісних, так і злоякісних новоутворів. Таку залежність встановлено і відносно РП-позитивних пухлин.

Вивчення розподілу РЕ- і РП-позитивних пухлин у хворих з цистаденомами яєчників показало, що у репродуктивному періоді РП-позитивні новоутвори переважають над РЕ-позитивними. У хворих, які перебувають у менопаузі, кількість тих та інших практично не відрізняється, як і у хворих на РЯ репродуктивного періоду. У пацієнток з РЯ, що перебувають у менопаузі, РЕ-позитивні пухлини поширені дещо більше, ніж РП-позитивні.

При дослідженні у пухлинній тканині яєчників показників, що характеризують РСГ, виявлено, що доброякісні і злоякісні новоутвори значно відрізняються не за кількістю рецепторпозитивних чи негативних пухлин, а за рівнем вмісту РЕ та РП. Він виявився вищим у РЕ-позитивних пухлинах хворих на РЯ: у репродуктивному віковому періоді — в 1,6, у менопаузі — в 1,5 разу. Однак значні коливання рівня РЕ у пухлинах і пов'язане з цим збільшення довірчого інтервалу через відсутність статистичної вірогідності у різниці показників дозволяє характеризувати виявлену залежність як тенденцію.

У досліджуваних групах найбільшими були зміни вмісту рецепторів прогестерону у РП-позитивних новоутворах. Максимальний рівень РП встановлено у злоякісних пухлинах. При цьому у хворих репродуктивного періоду і тих, що перебували у менопаузі, він практично не відрізнявся. У пацієнток із доброякісними пухлинами яєчників цей показник був нижчим, ніж у хворих на РЯ. При цьому у пацієнток з цистаденомами яєчників, що перебували у менопаузі, рівень РП був вірогідно нижчим за такий у хворих на РЯ незалежно від вікового періоду.

Таблиця 1 — Вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону в пухлинах яєчників у залежності від вікового періоду хворих і типу пухлини

The amount of estradiol and progesterone receptors in ovarian tumors depending on the age of the patients and the type of the tumor

Група хворих	Тип пухлини	Віковий період	Кількість хворих, абс. (%)	Вік (р.)	Кількість пухлин РЕ+, абс. (%)	Рівень РЕ (фмоль/мг білка)	Кількість пухлин РП+, абс. (%)	Рівень РП (фмоль/мг білка)
1	Злоякісна	Репродуктивний	24 (34,3±5,6)	40,7±3,4	16 (66,7±9,6)	31,3±7,5	16 (66,7±9,6)	49,5±7,9 ^{×4}
2	Злоякісна	Менопауза	46 (65,7±6,0)	62,9±3,7	35 (76,1±6,3)	36,1±6,7	32 (69,6±6,8)	51,5±6,6 ^{×4}
3	Доброякісна	Репродуктивний	8 (53,3±12,9)	37,9±4,2	4 (50,0±17,7)	20,1±7,9	5 (62,5±17,0)	31,5±9,8
4	Доброякісна	Менопауза	7 (46,7±12,8)	63,5±6,1	4 (57,1±18,7)	23,4±8,2	4 (57,1±18,7)	25,6±8,4 ^{×1,2}

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінність між групами статистично вірогідна.

Показники, які характеризують РСГ, у злоякісних новоутворах були вищими, ніж у доброякісних, що можна пояснити морфологічними відмінностями. Так, при РЯ у пухлині більша кількість паренхіматозного компонента, тобто більше клітинних елементів пухлини, які переважно і є джерелом і носієм РСГ. У цистаденомах яєчників дослідження рецепторів проводили з невеликим об'ємом клітинної маси, тому що серозні кістоми були в основному гладкостінними, а пухлинні елементи мали інші морфофункціональні властивості.

Для повнішої характеристики пухлин потрібне одночасне дослідження двох чи більше рецепторів. Наявність або відсутність двох (чи кількох) рецепторів, рівень їх вмісту дають повніше уявлення про властивості конкретної пухлини. Це дозволяє визначити ступінь гормонозалежності процесу в окремої хворі [10, 11]. У цьому напрямку нами проведено дослідження. Розподіл хворих на РЯ в залежності від наявності в пухлині РСГ подано у табл. 2. Як бачимо, у більшості (47,1%) хворих виявлено РЕ- і РП-позитивні пухлини. Кількість осіб, у пухлинах яких визначено один з досліджуваних РСГ, була такою ж, як і у хворих з двома досліджуваними рецепторами. При цьому дещо частіше визначали пухлини із вмістом тільки РЕ (25,7%), але без РП. Новоутвори ж, які містили тільки РП, виявлено у 21,7% випадків ($p > 0,05$). Кількість хворих, у пухлинній тканині яких не визначено жодного з досліджуваних рецепторів, була незначною (5,7%).

Таблиця 2 — Розподіл хворих на РЯ в залежності від наявності у пухлині рецепторів стероїдних гормонів та вікового періоду

Distribution of the patients with ovarian cancer depending on the presence of the steroid hormone receptors and age group

Віковий період	Кількість хворих, абс. (%)	1. РЕ+РП +, абс. (%)	2. РЕ+РП -, абс. (%)	3. РЕ-РП +, абс. (%)	4. РЕ-РП -, абс. (%)
Репродуктивний	24 (34,3±5,7)	9 (37,5±9,9)	7 (29,2±8,6)	7 (29,2±8,6)	1 (4,1±4,0) **1,2,3
Менопауза	46 (65,7±5,6)	24 (52,2±7,4)	11 (23,9±6,3)	8 (17,4±5,5)	3 (6,5±3,7) **1 *2
Разом	70 (100,0)	33 (47,1±5,9)	18 (25,7±5,2)	15 (21,4±4,8)	4 (5,7±2,8)

Примітка. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — відмінність у групах у межах вікового періоду статистично вірогідна.

Таблиця 3 — Вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону у пухлинній тканині яєчників в залежності від стадії захворювання

The amount of estradiol and progesterone in the tumor tissue of the ovaries depending on the on the stage of the disease

Стадія захворювання	Кількість хворих, абс. (%)	Кількість пухлин РЕ+, абс. (%)	Рівень РЕ (фмоль/мг білка)	Кількість пухлин РП+, абс. (%)	Рівень РП (фмоль/мг білка)
2	9 (12,9±4,0)	7 (77,8±13,8)	63,7±15,3	7 (77,8±13,8)	109,0±23,5
3	40 (57,1±5,9)	31 (77,5±6,6)	36,9±6,4	30 (75,0±6,8)	**2 48,9±5,9
4	21 (30,0±5,4)	13 (61,9±10,6)	*3 **2 17,4±6,3	11 (52,4±10,9)	**2, 3 19,9±7,3

Примітка. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — відмінність між стадіями статистично вірогідна.

Досліджуючи вміст РСГ у пухлинній тканині хворих на РЯ, слід зазначити, що з урахуванням вікового періоду в пухлинній тканині хворих репродуктивного періоду РЕ- і РП-позитивні пухлини траплялися у 1,4 разу ($p > 0,05$) рідше, ніж у пацієнок, що перебували в менопаузі.

Новоутвори, які містили один з досліджуваних РСГ, були більш характерними для пацієнок репродуктивного віку. При цьому, якщо пухлина із вмістом РЕ і без РП у хворих репродуктивного віку трапляється незначно частіше, ніж у пацієнок, що перебували у менопаузі, то такі, що містять РП, але не містять РЕ, виявлені у цьому віковому періоді у 1,7 разу ($p > 0,05$) частіше. Кількість пухлин, що не містили ні РЕ, ні РП, була незначною. Їх відрізняло те, що такі пухлини значуще частіше виявляли у хворих, які перебували в менопаузі.

Дослідження залежності РСГ в пухлинах від поширеності пухлинного процесу має важливе клінічне значення [3, 9]. Дані, наведені в літературі щодо кількості РЕ- і РП-позитивних пухлин та рівня вмісту РЕ і РП, суперечливі. Існують відомості, що ці рецептори ні в який спосіб не пов'язані зі стадією захворювання [12, 13], інші ж автори зазначають наявність чіткої кореляції між ними [14, 15].

У зв'язку з цим ми проаналізували залежність між вмістом РЕ і РП та стадією захворювання. Результати дослідження, подані у табл. 3, показують, що в абсолютній більшості хворих були поширені — 3-тя і 4-та ст., і у незначній кількості — 2-га ст. захворювання.

Кількість хворих, у пухлині яких виявлено РЕ (тобто з рецепторпозитивними новоутворами), була однаковою при 2-й і 3-й ст. і незначно меншою при 4-й ст. захворювання. При цьому рівень РЕ у пухлинній тканині хворих з різними стадіями був неоднаковим. Так, на нашому матеріалі встановлено, що зі збільшенням стадії захворювання вміст РЕ в пухлинній тканині значно знижується. У хворих з 2-ю ст. він був у 1,7 разу вищим, ніж у пацієнок із 3-ю ст., і тільки нечисленність хворих з 2-ю ст. і пов'язане з цим збільшення довірчого інтервалу не дозволяє вважати різницю статистично вірогідною. У хворих з 4-ю ст. рівень РЕ виявився вірогідно нижчим, ніж у осіб з 2-ю та 3-ю ст. РЯ.

Кількість хворих з рецепторпозитивними пухлинами, у яких відзначено РП, при 2-й і 3-й ст. захворювання була практично однаковою, а при 4-й — нижчою більш як у 1,4 разу ($p > 0,05$). При цьому рівень РП істотніше залежав від стадії захворювання. Так, якщо при 2-й і 3-й ст. РЯ кількість хворих з РП-позитивними пухлинами не відрізнялася, то цього не можна сказати про вміст РП — при 3-й ст. він був вірогідно зниженим, а при 4-й ст. — найменшим ($p < 0,01$, порівняно з 2-ю і 3-ю ст.).

Таким чином, при аналізі показників, що характеризують РЕ і РП у пухлинній тканині яєчників, стає очевидним існування відмінностей у рецепторному статусі доброякісних і злоякісних пухлин. Останнім властива більша кількість РЕ-позитивних новоутворів. Найбільше відрізняється рівень вмісту рецепторів. Головним критерієм, який дозволяє розрізнити за досліджуваними показниками пухлини на злоякісні і доброякісні, є рівень вмісту РП, який при РЯ значуще перевищує відповідний показник при цитаденомах яєчників.

При вивченні рецепторного статусу пухлин у хворих на РЯ різних вікових періодів виявлено його вікові особливості. В абсолютної більшості хворих обох вікових груп у пухлинній тканині яєчників був присутній один або обидва досліджуваних нами РСГ. Однак кількість пухлин, що містять обидва рецептори, була більшою у пацієнок, які перебували у менопаузі. У них теж вірогідно частіше виявляли пухлини, що не містили РЕ і РП.

Досліджуючи рецепторний статус пухлин яєчників з урахуванням стадії захворювання, ми встановили, що за кількістю РЕ- і РП-позитивних пухлин 2-га і 3-тя ст. суттєво не відрізнялися, тоді як для 4-ї ст. було характерним зменшення кількості рецепторпозитивних пухлин, більш виражене для РП. Існує також істотна відмінність між стадіями за

рівнем вмісту рецепторів. Так, більш поширеному злоякісному процесу відповідає їх нижчий рівень. Для хворих з 4-ю ст. ця різниця статистично вірогідна як для РЕ, так і РП. Вірогідне зниження вмісту останнього виявлено у пацієнок із 3-ю ст.

Висновки

1. Абсолютна більшість серозних пухлин яєчників як доброякісних, так і злоякісних, є гормонозалежними, оскільки вони містять рецептори естрадіолу і прогестерону.

2. Основним показником, який відрізняє доброякісні серозні пухлини яєчників від злоякісних, є рівень рецепторів, насамперед, рецепторів прогестерону.

3. Не існує чіткого зв'язку між поширеністю пухлинного процесу при РЯ і кількістю РЕ- і РП-позитивних пухлин. Однак зі зростанням стадії захворювання вміст рецепторів прогестерону значуще зменшується.

Література

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. — М.: Медицина, 1989. — 463 с.
2. Павлова Т.Д. // *Международ. мед. журн.* — 1997. — № 3. — С. 61–65.
3. Jan Bonte M.D. // *CME J. Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 4, № 2. — P. 178–179.
4. Бассалык Л.С., Кузьмина З.В., Муравьева Н.И. *Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека*. — М.: Медицина, 1987. — 224 с.
5. Бохман Я.В., Вихляева Е.М., Луфишиц М.А. // *Опухоли яичников*. — Иркутск, 1990. — С.16–26.
6. Rao B.R., Slotman B.J. // *Endocr. Rev.* — 1991. — Vol. 12. — P. 175–185.
7. Eissa Sanna, Khalifa, Laban M. et al. // *Nutrition*. — 1995. — №5.
8. Geisler J., Zhou Z., Miller G.A. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 60. — P. 424–427.
9. DiSilvestro P., Peipert J.F., Hogan J.W. et al. // *J. Clin. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 501–505.
10. Kommos F. // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 47. — P. 317–322.
11. Kiehack D.G. // *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. — 1995. — Vol. 55, № 4. — P.189–194.
12. Athanassiadou P., Petrakakou E., Sakelariou V., Zerva C., Liossi A., Michalas S., Athanassiades P. // *Eur. J. Cancer. Prev.* — 1998. — Vol. 7. — P. 225–231.
13. Goff B.A., Ries J.A., Els L.P., Coltrera M.D., Gown A.M. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 378–385.
14. Hempling R.E., Piver M.S., Eltabbakh G.H., Recio F.O. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 447–451.
15. Simpson B.J., Langdon S.P., Rabiasz G.J., Macleod K.G., Hirst G.L., Bartlett J.M., Crew A.J., Hawkins R.A., Macineira-Perez P.P., Smyth J.F., Miller W.R. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1998. — Vol. 64. — P. 137–145.

Дата надходження: 07.11.2000.

Адреса для листування:

Дудниченко Олександр Сергійович,
Обласний клінічний диспансер, вул. Лісопарквська, 2,
Харків, 61070, Україна