

А.С. Дудниченко

Т.Д. Павлова

С.М. Карташов

М.В. Князева

Харьковская медицинская  
академия последипломного  
образования,  
Харьков, Украина

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЯИЧНИКА

**Резюме.** Проанализированы данные литературы о гормональной зависимости рака яичника и о механизме участия эстрогенов в злокачественной трансформации. Исследованы уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, прогестерона у пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями яичника.

**Ключевые слова:** рак яичника, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, прогестерон.

### ВВЕДЕНИЕ

Этиология и патогенез рака яичника (РЯ) изучены недостаточно, что препятствует разработке системного подхода как к формированию групп риска и профилактике, так и к гормональному лечению больных с этими опухолями. Существуют объективные трудности исследования возможной роли эндокринных нарушений в возникновении и развитии РЯ. Одна из них — разнообразный гистогенез опухолей яичника [4, 9], вторая — их агрессивное клиническое течение, в результате чего 75–80% больных поступают в клинику с III–IV стадией заболевания, а обнаружение РЯ в начальных стадиях остается скорее исключением, чем правилом. До настоящего времени нет цельного и научно обоснованного представления об этиологии и патогенезе РЯ, знание которых значительно приблизило бы нас к решению проблемы ранней диагностики и возможности осуществления наиболее эффективного патогенетического лечения [2, 5, 6, 21]. Ключевым вопросом патогенеза РЯ продолжает оставаться гормональная зависимость этих опухолей. Показано, что в возникновении экспериментальных опухолей яичника ведущая роль принадлежит повышению уровня гонадотропинов [5, 9]. Однако несомненные доказательства этого получены в отношении опухолей, возникающих преимущественно из гормонпродуцирующих элементов ткани яичника (дисгормональных опухолей) или из стромы полового тяжа (гранулезно-текаклеточные андробластомы). Вопрос же о гормонозависимости эпителиальных опухолей яичника человека изучен пока недостаточно [4, 8, 22].

Ряд косвенных данных свидетельствует, что развитие этих опухолей происходит при измененном гормональном фоне [19]. О гормональной зависимости РЯ свидетельствует и тот факт, что применение гормональных контрацептивов снижает риск заболевания, а прием эстрогенов при менопаузальных симптомах, напротив, повышает частоту эндометриодных и светлоклеточных опухолей яичника [12].

Состояние гипофизарно-яичниковой системы у больных с доброкачественными опухолями яичника (ДОЯ) с двухфазным менструальным циклом ха-

рактеризуется нарушением секреции как гонадотропных, так и стероидных гормонов, которое часто сохраняется после хирургического лечения [6]. Что касается данных о содержании гонадотропных гормонов в крови больных РЯ, то они довольно противоречивы. Наряду с сообщениями о повышенном содержании фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), коррелирующем с течением опухолевого процесса и клиническим эффектом от проводимой химиотерапии, имеются данные, не подтверждающие значение высокого уровня ФСГ в патогенезе РЯ или ДОЯ [6, 9, 19]. Обнаружено также повышение уровня пролактина (ПЛ), который, как известно, усиливает эффект эстрогенов как стимуляторов митотической активности клеток-мишеней [8].

Большую роль в патогенезе РЯ в последние годы отводят лютеинизирующему гормону (ЛГ). Повышенное выделение ЛГ, обнаруженное многими исследователями при опухолях яичника, усиливает секрецию андрогенов в тека-клетках, что сопровождается повреждением ФСГ-рецепторов в гранулезных клетках и вследствие этого снижением эффективности воздействия ФСГ на фолликулы, нарушением роста и созревания последних. Избыток андрогенов и недостаток ФСГ приводят к кистозной атрезии фолликулов, формированию мелких кист, часть из которых, вероятно, превращается в опухоли яичника [2, 5].

Патогенное влияние повышенного уровня гонадотропинов на различные клетки яичника (в первую очередь тека-клетки) несомненно, но нельзя исключить, что повышение уровня гонадотропинов и, в частности ЛГ, может быть обусловлено действием эстрогенных гормонов. Показано, что эстрогены могут увеличить выброс ЛГ под влиянием ЛГ-рилизинг гормона, повышая чувствительность клеток гипофиза к стимулирующему сигналу [14, 22]. Выявленные изменения со стороны гонадотропных гормонов можно охарактеризовать как нарушение сопряжения между ними, связанное с дисфункцией гипофиза и гипоталамуса. При изменении соотношения гонадотропинов меняется характер стимуляции периферических органов, в том числе и яични-

ков: длительная патологическая стимуляция высокими дозами ЛГ при отсутствии уравновешивающего влияния ФСГ и ПЛ может привести к гиперплазии стромы яичников [2, 20]. Под влиянием патологической стимуляции у больных репродуктивного возраста нарушается циклическая деятельность яичников, в климактерический и постменопаузальный периоды наблюдается гиперэстрогемия [5, 15].

Таким образом, нарушение сопряженных связей имеется во всех звеньях системы гипоталамуса — яичники, что подтверждает дисгормональный характер опухолей яичника [2, 4, 9].

В настоящее время нет бесспорных доказательств прямого канцерогенного действия природных эстрогенов, но стимуляция пролиферативной активности клеток в тканях-мишенях может ускорить рост трансформированных клонов; в процессе клеточного деления, кроме того, могут быть скопированы нарушения в структуре ДНК, возникшие вследствие генотоксического действия гормонов [10, 11, 17]. У больных РЯ часто выявляют признаки гиперэстрогемии: эстрогенный тип влажливости мазка, гиперплазия эндометрия, маточные кровотечения, повышенный уровень эстрогенов в крови [19]. Кроме того, в эксперименте показано, что при длительном введении эстрогенов у крыс возникают опухоли яичника [10]. Эстрадиол индуцирует деление покоящихся клеток-мишеней (в том числе и в яичнике), причем клетка-мишень, получившая гормональный стимул, способна передавать его близлежащим клеткам. Один из механизмов действия эстрогенов на клетки-мишени проявляется в повышении синтетической активности генома [3, 11]. Эстрадиол-индуцированные протеины можно разделить на функциональные группы. Одни из них связаны с энергетическим обеспечением процессов гипертрофии и гиперплазии; вторые принимают участие в регуляции транскрипции; третьи — определяют гиперплазию тканей [1, 13, 16, 17, 23].

Существенным моментом проблемы эстрогениндуцированного канцерогенеза, также вызывающим разногласия, является положение о том, в какой химической форме эстрогены действуют на ткани и участвуют в опухолевом процессе: в классической, в которой они продуцируются в гонадах или экстраго-

надных тканях (эстрадиол и эстрон), или в виде специфических метаболитов, к которым ранее относили так называемые неклассические фенолстероиды, а сейчас — гидроксипроизводные эстрогенов и в первую очередь катехолэстрогены [1, 7, 18].

Опухоли яичника возникают у женщин, имеющих ряд предрасполагающих факторов, в частности гормональные нарушения. Сравнительное исследование гормонального статуса больных с ДОЯ и РЯ позволит глубже понять одну из сторон этиологии и патогенеза этих опухолей, совершенствовать формирование групп риска, раннее выявление больных и улучшить результаты лечения. Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось определение уровня гонадотропных и половых гормонов у больных с ДОЯ и РЯ в разных стадиях.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Радиоиммунологическим методом определяли содержание в сыворотке крови ФСГ, ЛГ, ПЛ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона у 27 больных с ДОЯ и у 70 больных с I–IV стадиями РЯ. У всех больных были опухоли эпителиальной гистоструктуры. Контролем послужили результаты обследования 40 здоровых женщин. Все обследованные были репродуктивного возраста. Исследования проводили после установления диагноза до начала лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных в таблице данных, у больных всех групп отмечается усиление гонадотропной функции гипоталамуса. Выявлена четкая тенденция к повышению уровня ЛГ по сравнению с контрольной группой, особенно во 2-й фазе менструального цикла. Достоверное повышение ЛГ наблюдали во 2-й фазе цикла у больных с IV стадией РЯ. Повышение уровня ФСГ не было достоверным.

Уровень ПЛ оказался статистически существенно повышенным у больных с ДОЯ. У больных РЯ тенденцию к повышению уровня ПЛ наблюдали при I и IV стадиях опухолевого процесса.

По уровню содержания половых гормонов достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено. Несколько большие отклонения от

Таблица

Содержание гонадотропных и половых гормонов в крови здоровых женщин и больных с ДОЯ и РЯ

| Группа                      | n  | Фаза менстр. цикла | ПЛ, нг/мл    | ФСГ, МЕд/мл | ЛГ, МЕд/мл  | ЛГ/ФСГ | Эстрадиол, пкг/мл | Прогестерон, мг/мл | Тестостерон, мг/мл | Эстрадиол/прогестерон |
|-----------------------------|----|--------------------|--------------|-------------|-------------|--------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Контроль (здоровые женщины) | 40 | 1-я                | 7,4 ± 0,8    | 6,8 ± 1,3   | 8,4 ± 1,9   | 1,2    | 95,2 ± 7,4        | 1,1 ± 0,4          | 0,37 ± 0,1         | 87                    |
|                             |    | 2-я                |              | 5,7 ± 1,2   | 10,7 ± 1,8  | 1,9    | 139,4 ± 11,3      | 9,1 ± 1,7          |                    | 15                    |
| Больные с ДОЯ               | 27 | 1-я                | 10,9 ± 1,0** | 7,3 ± 1,4   | 9,7 ± 1,6   | 1,3    | 97,9 ± 10,1       | 1,4 ± 0,3          | 0,57 ± 0,2         | 70                    |
|                             |    | 2-я                |              | 6,3 ± 1,5   | 14,7 ± 2,1  | 2,3    | 151,5 ± 12,8      | 8,2 ± 1,4          |                    | 18                    |
| Больные РЯ I стадии         | 13 | 1-я                | 9,8 ± 1,9    | 8,1 ± 1,9   | 9,2 ± 1,9   | 1,1    | 117,3 ± 12,7      | 0,8 ± 0,4          | 0,62 ± 0,3         | 147                   |
|                             |    | 2-я                |              | 6,5 ± 1,3   | 14,1 ± 1,8  | 2,2    | 159,5 ± 13,5      | 6,3 ± 2,2          |                    | 25                    |
| Больные РЯ II стадии        | 15 | 1-я                | 8,6 ± 1,8    | 7,9 ± 1,8   | 12,5 ± 2,2  | 1,6    | 99,3 ± 9,1        | 1,0 ± 0,5          | 0,48 ± 0,3         | 99                    |
|                             |    | 2-я                |              | 7,0 ± 1,7   | 14,3 ± 2,0  | 2,0    | 119,3 ± 13,8      | 5,8 ± 2,0          |                    | 21                    |
| Больные РЯ III стадии       | 22 | 1-я                | 8,7 ± 1,7    | 7,2 ± 1,5   | 8,3 ± 1,8   | 1,2    | 81,3 ± 10,5       | 0,9 ± 0,4          | 0,43 ± 0,4         | 90                    |
|                             |    | 2-я                |              | 6,5 ± 1,6   | 12,8 ± 1,9  | 2,0    | 109,5 ± 9,4       | 5,7 ± 2,1          |                    | 19                    |
| Больные РЯ IV стадии        | 20 | 1-я                | 11,1 ± 2,0   | 6,2 ± 1,3   | 8,6 ± 1,8   | 1,4    | 66,3 ± 15,1       | 0,9 ± 0,5          | 0,82 ± 0,4         | 74                    |
|                             |    | 2-я                |              | 5,2 ± 1,4   | 16,9 ± 2,3* | 3,3    | 112,9 ± 18,2      | 5,4 ± 2,6          |                    | 21                    |

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01.

контроля были характерны для эстрадиола, меньшие — для прогестерона и тестостерона.

Учитывая, что эффекты эстрогенов зависят не только от их содержания в крови, но и от уровня прогестерона, мы оценили соотношения содержания эстрадиола к прогестерону. Установлено, что малигнизация ДОЯ или признаки РЯ I стадии сопровождаются почти двукратным повышением исследуемого показателя в 1-й фазе менструального цикла и несколько меньшим (в 1,4 раза) — во 2-й фазе. Распространение опухолевого процесса (II–IV стадия РЯ) нивелирует разницу с контролем.

Таким образом, у больных с ДОЯ и РЯ наблюдаются дисгормональные нарушения, затрагивающие уровни ПЛ, ЛГ и соотношения эстрадиол/прогестерон, т.е. выявлена относительная гиперэстрогемия. Четкая корреляция выявленных изменений с типом опухолей или стадией РЯ не установлена. У больных с ДОЯ отмечается повышенное содержание ПЛ и ЛГ (во 2-й фазе цикла). При РЯ I стадии тенденция к повышению содержания ЛГ и ПЛ сочетается с относительной гиперэстрогемией в обеих фазах менструального цикла. Дальнейшее распространение процесса (II, III стадия) не проявляется достоверными отличиями исследуемых гормонов от контроля. При IV стадии РЯ вновь активизируется гипофиз, что проявляется тенденцией к гиперпролактинемии и достоверным повышением уровня ЛГ.

Таким образом, анализируя данные литературы и результаты собственных исследований, можно сделать следующие выводы:

1) ДОЯ и РЯ по данным литературы являются гормонозависимой патологией и развиваются у женщин с нарушениями функции системы гипофиз — яичники;

2) собственные исследования подтверждают наличие относительной гиперэстрогемии у пациенток с опухолями яичника. Однако гормональные нарушения при ДОЯ и начальных стадиях РЯ у женщин репродуктивного возраста не являются грубыми, что не позволяет использовать показатели содержания гонадотропных и половых гормонов в крови как самостоятельный тест для формирования групп риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн ЛМ. Онкологические аспекты эстроген-заместительной терапии. *Вопр онкол* 1998; **44** (4): 378–82.
2. Бохман ЯВ, Вихляева ЕМ, Лифшиц МА. Вопросы патогенеза и факторы риска опухолей яичников. В: *Опухоли яичников*. Иркутск, 1990: 16–26.
3. Бохман ЯВ, Бонгэ Я, Вишневецкий АС и др. Гормонотерапия рака эндометрия. С.-Петербург: Гиппократ, 1992. 137 с.
4. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Москва: Медицина, 1989. 463 с.
5. Буканова НМ. Гормональные особенности у больных опухолями яичников [Автореф дис ... канд мед наук] Москва, 1990. 16 с.
6. Запорожан ВН, Нагорная ВФ, Краснова ЖА. Патогенез и современные подходы к лечению доброкачественных эпителиальных опухолей яичников. В: *Опухоли яичников*. Иркутск, 1990: 26–38.

7. Коваленко ИГ, Колесник ОС, Берштейн ЛМ. Катехол-эстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. *Вопр онкол* 1997; **43** (3): 257–62.

8. Макаров ОВ. Патогенетические аспекты активного выявления опухолей яичников. В: *Опухоли яичников*. Иркутск, 1990: 124–32.

9. Нечаева ИД. Опухоли яичников. Ленинград: Медицина, 1987. 214 с.

10. Рыбин ЕП, Цырлина ЕВ, Гамаюнова ВВ и др. Особенности нарушений в репродуктивной системе и гормоночувствительности опухолей у больных новообразованиями, формирующими синдром «гормон-ассоциированных раков». *Вопр онкол* 1996; **42** (3): 45–50.

11. Сергеев ПВ, Карева ЕН. Молекулярные механизмы эстрадиолзависимости опухолевого роста. *Вопр онкол* 1994; **40** (4–6): 145–50.

12. Beral V, Booth M. Occurrence and Aetiology. In: *Ovarian Cancer*. Ed Springer-Verlag, 1985. 350 p.

13. Biro JC. Estrogen-induced proteins: a new class of regulatory substances. *Med Hypothes* 1986; **19**: 199–288.

14. Cagnacci A, Melis GB, Paoletti AM, et al. Effects of transdermal 17 $\beta$ -estradiol treatment and naloxone infusion on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1990; **70**: 365–70.

15. Henderson RE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; **259**: 633–8.

16. Kuivaniemi PC, DeSombre ER. The effects of sequential administration of 17-beta-estradiol on the synthesis and secretion of specific proteins in the immature rat uterus. *J Ster Biochem* 1985; **22**: 439–51.

17. Liehr JG. Genotoxic effects of estrogens. *Mutat Res* 1990; **238**: 269–76.

18. Pike MC, Spicer DV, Dalmoush I, Press MF. Estrogens, progestagens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; **39**: 1020–3.

19. Rao BR, Slotman BJ. Endocrine factors common for epithelial ovarian cancer. *Endocr Rev* 1991; **12**: 175–85.

20. Harlow BL, Cramer DW, Baron JA, et al. Greenberg ER. Psychotropic medication use and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; **7**: 697–702.

21. Sherman ME, Lee JS, Burks RT, et al. Histopathologic features of ovaries at increased risk for carcinoma. A case-control analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1999; **18**: 151–7.

22. Shushan A, Paltiel O, Schenker JG. Induction of ovulation and borderline ovarian cancer - the hormonal connection? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; **85**: 71–4.

23. Taetle R, Aickin M, Yang JM, et al. Chromosome abnormalities in ovarian adenocarcinoma: Nonrandom chromosome abnormalities from 244 cases. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; **28**: 290–300.

## HORMONE-RELATED ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF OVARIAN CANCER

A.S. Dudnichenko, T.D. Pavlova,  
S.M. Kartashov, M.V. Knyazeva

**Summary.** Literature data was studied concerning the pathogenesis of ovarian cancer with respect to hormonal dependence. The problem of estrogen-induced carcinogenesis was investigated with consideration for data related to the mechanism of estrogens' effect on the malignant process of target cell transformation. The levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and progesterone were measured in patients with malignant and benign ovarian tumors.

**Key Words:** ovarian cancer, pathogenesis, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone.