Гормоны в онкогинекологии

*Проведенные исследования по определению содержания гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез показали, что при раке тела матки сохраняются определенные регулирующие взаимоотношения в системе гипофиз - яичники. Показано важное значение определения гормонального статуса опухоли для выбора терапии и прогноза при раке тела матки.*

**Х**арактерной особенностью злокачественных опухолей женской репродуктивной системы является то, что они возникают в гормонально-зависимых органах. В связи с этим очевидна возможность воздействия на их возникновение и развитие путем использования гормональных препаратов.
**В возникновении злокачественных новообразований в гормонально-зависимых органах главная роль принадлежит эстрогенам, действие которых проявляется развитием гиперпластических процессов.**
   Гормональная зависимость и гормональная чувствительность органов женской репродуктивной системы связаны с наличием в них стероидных рецепторов. Последние являются высокоспецифичными белковыми структурами, связывающими определенные гормоны.
   Связывание гормонов с рецепторами следует рассматривать в качестве пусковой стадии в осуществлении гормонального воздействия. Клетки опухоли, в которых отсутствуют рецепторы стероидных гормонов, не могут подвергаться влиянию гормонов, циркулирующих в организме. Следует иметь в виду, что даже наличие в клетках опухоли рецепторов стероидных гормонов необязательно свидетельствует о чувствительности опухоли к гормонотерапии. Тем не менее при решении вопроса о назначении гормональных препаратов следует обязательно оценить гормональный статус опухоли.
   С целью изучения эндокринных нарушений у пациенток, страдающих раком эндометрия, в отделении хирургической онкогинекологии ОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН совместно с лабораторией клинической биохимии проведены исследования по определению гормонов передней доли гипофиза и периферических желез. В исследовании участвовали больные раком тела матки (РТМ) в пре- и постменопаузе.
   Содержание эстрадиола (Э2), прогестерона (ПГ) и тестостерона (ТС) в сыворотке крови больных РТМ, находившихся в пременопаузе, было выше, а содержание фолликулостимулирующего гормона - фоллитропина (ФСГ), лютеинизирующего гормона - лютропина (ЛГ) и лютеотропного гормона - пролактина (ЛТГ) ниже, чем у пациенток в постменопаузе (табл.1).
   Концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (КТ) в сыворотке крови больных РТМ в пре- и постменопаузе достоверно не различались. Усиление гонадотропной функции гипофиза с наступлением постменопаузы, как известно, отмечается и у здоровых женщин.
   **Таблица 1. Содержание гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез в сыворотке крови больных раком эндометрия в зависимости от состояния менструальной функции**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Пременопауза (n = 13)** | **Постменопауза (n = 63)** |
| Э2, пг/мл | 34,3 ± 6,6 | 15,3 ± 1,8 |
| ПГ, нг/мл | 11,3 ± 1,7 | 5,6 ± 0,6 |
| ТС, нг/мл | 0,8 ± 0,1 | 0,5 ± 0,03 |
| КТ, нг/мл | 152,0 ± 14,1 | 173,0 ± 8,4 |
| АКТГ, пг/мл | 121,1 ± 16,6 | 88,0 ± 9,5 |
| ФСГ, мЕ/мл | 20,9 ± 5,3 | 68,4 ± 6,6 |
| ЛГ, мЕ/мл | 22,2 ± 5,3 | 52,9 ± 4,2 |
| ЛТГ, нг/мл | 10,7 ± 1,7 | 16,8 ± 2,3 |

   Полученные нами результаты свидетельствуют о сохранении у больных РТМ определенных регулирующих взаимоотношений в системе гипофиз-яичники.
   У больных РТМ, находящихся в постменопаузе, отмечаются выраженные нарушения функции эндокринной системы, проявляющиеся увеличением концентраций АКТГ, ЛГ, ЛТГ, КТ и соотношения ЛГ/ФСГ и уменьшением соотношения ПГ/Э2.
   Отмечено наличие связи между уровнем ФСГ в сыворотке крови больных и степенью дифференцировки опухоли. Концентрация ФСГ в сыворотке крови при низкодифференцированном РТМ составила 98,4 ± 8,5 мЕ/мл, при умереннодифференцированном - 69,9 ± 9,6 мЕ/мл, а при высокодифференцированном - 50,5 ± 7,1 мЕ/мл.
   При изучении динамики концентрации гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез у больных РТМ в процессе лечения выявлены значительные их колебания в зависимости от менструального статуса пациенток.
   Нами проводилось троекратное определение содержания гормонов в сыворотке крови больных: до лечения, через 10 - 12 и 45 - 55 дней после операции на фоне гормональной терапии прогестинами.
   У пациенток в пременопаузе через 10 - 12 дней после оперативного вмешательства отмечены снижение концентрации Э2 и ПГ и повышение содержания ЛГ, ФСГ и ЛТГ (табл.2). Следовательно, у больных РТМ сохраняется определенная регулирующая взаимосвязь в системе гипофиз-яичники в виде тормозящего влияния половых гормонов на секреторную деятельность гипофиза.
   При повторном определении уровня гормонов через 45 - 55 дней после операции на фоне гормональной терапии выявлено уменьшение концентрации ФСГ, ЛТГ, АКТГ. В то же время содержание остальных гормонов на фоне гормональной терапии не менялось.
**Таблица 2. Концентрация гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез в сыворотке крови 13 больных раком эндометрия в периоде пременопаузы**

|  |  |
| --- | --- |
| Гормон | Время обследования после операции |
| До лечения | через 10 - 12 дней | через 45 - 55 дней |
| Э2, пг/мл | 34,3\*1 ± 6,6\*2 | 14,2\*1 ± 3,0 | 16,3\*2 ± 5,2 |
| ПГ, нг/мл | 11,3\*3 ± 1,7\*4 | 6,6\*3 ± 1,3 | 6,2\* 4 ± 1,3 |
| ТC, нг/мл | 0,8 ± 0,2 | 0,5 ± 0,1 | 0,5 ± 0,1 |
| КT, нг/мл | 152,0 ± 14,1 | 148,3 ± 13,8 | 114,2 ± 13,3 |
| АКТГ, пг/мл | 121,1\*5 ± 16,6 | 126,1\*6 ± 15,5 | 47,0\*5 ± 13,1\*6 |
| ФСГ, мЕ/мл | 20,9\*7 ± 5,3 | 43,2\*7 ± 5,9\*8 | 27,7\*8 ± 3,4 |
| ЛГ, мЕ/мл | 20,2\*9 ± 5,3\*10 | 42,2\*9 ± 7,2 | 45,0\*10 ± 7,8 |
| ЛТГ, нг/мл | 10,7\*11 ± 1,7 | 24,1\*11 ± 3,9\*12 | 11,6\*12 ± 1,8 |

   П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. звездочками отмечены статистически значимые различия. Цифры при звездочках обозначают, какие показатели сравниваются между собой (они отмечены одинаковыми цифрами). Значимость различий: \*1 p < 0,02; \*2 p < 0,05; \*3 p < 0,05; \*4 p < 0,05; \*5 p < 0,01; \*6 p < 0,01; \*7 p < 0,02; \*8 p < 0,05; \*9 p < 0,05; \*10 p < 0,05; \*11 p < 0,01; \*12 p < 0,02.
   Иной характер имели изменения уровня гормонов у женщин в период постменопаузы (табл. 3).
   У них спустя 10 - 12 дней после операции уменьшалось содержание в сыворотке крови ФСГ и ЛГ, содержание ЛТГ возрастало, а концентрация других гормонов не менялась.
   Эти данные свидетельствуют о весьма незначительной роли яичников в выработке половых стероидных гормонов у больных РТМ, находящихся в периоде постменопаузы.
   Обращает на себя внимание и тот факт, что концентрации половых стероидных гормонов у больных РТМ в пременопаузе после операции и в постменопаузе до операции не различались.
   Спустя 45 - 55 дней после операции у больных РТМ, находящихся в постменопаузе, произошло снижение концентрации Э2, ПГ, КТ, ЛГ и ЛТГ. Концентрации ТС, АКТГ и ФСГ у больных РТМ через 10 - 12 и 45 - 55 дней практически не различались.
   **Исследование наличия и уровней рецепторов гормонов в раковой опухоли тела матки показало, что у подавляющего числа больных опухоли были рецепторположительными.** Так, рецепторы эстрогенов (РЭ) обнаружены у 87%, а рецепторы прогестерона (РП) - у 82% больных. Рецепторы глюкокортикоидов (РГ) и андрогенов (РА) обнаруживались соответственно у 61 и 55% пациенток. У 75% больных РТМ опухоли одновременно содержали РЭ и РП. У 8% пациенток опухоли были рецепторотрицательными по РЭ и РП. 4 вида рецепторов одновременно обнаруживались в 41% опухолей. Лишь 3% опухолей были лишены всех видов рецепторов стероидных гормонов.
   Уровень рецепторов в раковых опухолях тела матки колебался в широких пределах: от порогового значения до 750 фмоль на 1 мг белка для РЭ и до 2419 фмоль/мг для РП.
   **Таблица 3. Концентрация гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез в сыворотке крови 63 больных раком эндометрия периода постменопаузы в процессе лечения**

|  |  |
| --- | --- |
| Гормон | Время обследования после операции |
| До лечения | через 10 - 12 дней | через 45 - 55 дней |
| Э2, пг/мл | 15,2\*1 ± 1,8 | 14,0\* 2 ± 1,6 | 8,7\*1 ± 1,9\*2 |
| ПГ, нг/мл | 5,6\*3 ± 0,6 | 4,8\*4 ± 0,6 | 2,8\*3 ± 0,3\*4 |
| ТC, нг/мл | 0,5 ± 0,03 | 0,5 ± 0,04 | 0,6 ± 0,04 |
| КT, нг/мл | 173,0\*5 ± 8,4 | 164,7\*6 ± 9,3 | 128,9\*5 ± 9,4\*6 |
| АКТГ, пг/мл | 88,0\*7 ± 9,5 | 66,3 ± 12,1 | 41,0\*7 ± 9,8 |
| ФСГ, мЕ/мл | 68,4\*8 ± 6,6\*9 | 47,4\*8 ± 4,3 | 52,7\*9 ± 3,9 |
| ЛГ, мЕ/мл | 52,9\*10 ± 4,2\*11 | 41,0\*10 ± 3,7\*12 | 30,7\*11 ± 2,4\*12 |
| ЛТГ, нг/мл | 16,8\*13 ± 3,3 | 27,2\*13 ± 3,5\*14 | 11,7\*14 ± 1,5 |

   \*1 p < 0,02; \*2 p < 0,05; \*3 p < 0,001; \*4 p < 0,01; \*5 p < 0,001; \*6 p < 0,01; \*7 p < 0,01; \*8 p < 0,01; \*9 p < 0,05; \*10 p < 0,05; \*11 p < 0,001; \*12 p < 0,05; \*13 p < 0,05; \*14 p < 0,001.
   Наивысший уровень РГ составлял 340 фмоль/мг, РА - 89 фмоль/мг. Средний уровень РЭ составлял 122,9 ±9,9 фмоль/мг , РП - 368,2 ± 27,8 фмоль/мг, РГ - 71,4 ± 6,0 фмоль/мг, РА - 32,3 ± 2,6 фмоль/мг.
   Выявлена тесная корреляционная связь между наличием в опухоли РЭ и РП, что имеет значение при выборе препаратов для гормональной терапии.
   При проведении корреляционного анализа не удалось выявить зависимости между содержанием гормонов в сыворотке крови у больных и уровнем рецепторов этих гормонов в раковой опухоли тела матки.
   У больных, находящихся в периоде пременопаузы, опухоли содержали большее количество РП, чем у больных в постменопаузе: соответственно 457,5 ± 59,2 фмоль на 1мг белка и 326,6 ± 29,2 фмоль/мг (р < 0,05).
   **Уровень рецепторов стероидных гормонов у больных раком эндометрия был связан с длительностью постменопаузы.** По мере увеличения длительности постменопаузы отмечалось возрастание уровней РЭ, РП и РА.
   При изучении характера распределения и средних уровней рецепторов стероидных гормонов в зависимости от распространенности опухолевого процесса выявлена определенная закономерность. Средние уровни РЭ и РП у пациенток с I и II стадиями РТМ были выше по сравнению с таковыми у больных с III и IV стадиями.
   Изучение особенностей распределения и средних уровней рецепторов стероидных гормонов в раковой опухоли тела матки показало их зависимость от глубины инвазии в миометрий. В опухолях с инвазией до 5 мм уровень РП был более высоким по сравнению с таковым при глубине врастания опухоли в мышечную стенку матки более 5 мм.
   **Содержание рецепторов стероидных гормонов было тесно связано со степенью дифференцировки опухоли.** Высокодифференцированные аденокарциномы более часто содержали РЭ и РП. Так, средний уровень РЭ в высокодифференцированных опухолях составил 129,3 фмоль/мг, а в низкодифференцированных - только 70 фмоль на 1 мг белка; средний уровень РП в высокодифференцированных опухолях составил 491 фмоль/мг, в низкодифференцированных - 142,5 фмоль / мг белка.
   Гормональные препараты нашли широкое применение при лечении больных со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы.
   В 1960 г. появилось сообщение R. Kelley
   и W. Baker о регрессии метастазов в легких под влиянием ОПК.
   В нашей стране первое сообщение о благоприятных результатах применения ОПК было сделано Л.А. Новиковой и Г.Н. Вершининой в 1968 г. Согласно их данным, применение ОПК в непрерывном режиме у 1/3 больных РТМ приводило к регрессии метастатических и рецидивных опухолей.
   Эти данные послужили базой для последующих работ, в которых гормональное лечение успешно применялось в качестве звена комплексного воздействия при лечении больных РТМ.
   Плодотворные исследования по применению гормонального лечения у больных РТМ были проведены в НИИ им.Н.Н. Петрова в клинике, возглавляемой Я.В.Бохманом.
   **В настоящее время прогестинотерапия используется в целях предупреждения рецидивирования и метастазирования РТМ, при прогрессировании опухолевого процесса и при возникновении рецидива или метастазов.**
   Однако данные об эффективности прогестинотерапии противоречивы. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что 5-летняя выживаемость в группе больных, которым была проведена экстирпация матки с придатками в сочетании с гормонотерапией, составила 92%.
   Выживаемость больных, получавших комбинированное лечение (операция + лучевая терапия), составила 89,7%. При комплексном лечении (операция + лучевая + гормональная терапия) 5-летняя выживаемость составила 88,8%, тогда как после операции и гормонотерапии - 81,4%.
   Полученные различия в эффективности применения различных способов лечения больных РТМ оказались статистически недостоверными.
   Большое (n = 1084) рандомизированное исследование J.Vergote и соавт. не показало улучшения результатов лечения при использовании прогестинов.
   **Тамоксифен широко и успешно используется при лечении больных раком молочной железы. По данным F. Lawton, эффект применения тамоксифена в качестве единственного гормонального препарата у больных РТМ составляет всего 20%.**
   Известно, что применение тамоксифена увеличивает уровень РП в раковой опухоли эндометрия. Казалось бы, применение тамоксифена вместе с прогестинами должно улучшить результаты лечения, однако в клинической практике этого не наблюдается.
   При использовании тамоксифена у пациенток, страдающих раком молочной железы, следует помнить о повышенной опасности возникновения РТМ. Пациентки, принимающие тамоксифен по поводу рака молочной железы, заболевают РТМ в 2 - 3 раза чаще, чем больные, не использующие этот препарат.
   Поскольку возникновение новообразований яичника обусловлено гормональными нарушениями в женском организме, представляет интерес определение уровня рецепторов различных гормонов в опухолях этого органа.
   В отделении хирургической онкогинекологии ОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН Е.Е. Маховой совместно с лабораторией клинической биохимии проведена работа по изучению цитоплазматических рецепторов стероидных гормонов в опухолях 93 больных раком яичника. РЭ обнаружены в 77% опухолей, РП - в 59%, РГ - в 73%, РА - в 50%. В опухолях 14 (20%) больных обнаружены все 4 вида гормональных рецепторов, у 5,7% пациенток они полностью отсутствовали.
   Уровни рецепторов колебались в широких пределах: от порогового значения 10 фмоль / мг белка цитозоля до 349 фмоль/мг для РЭ и до 1140 фмоль на 1 мг для РП. Наивысшие уровни РА и РГ составляли соответственно 145 и 121 фмоль / мг белка.
   У 27 больных раком яичников III и IV стадий одновременно определен уровень рецепторов в первичной опухоли и в метастазах в большой сальник. При этом выявлена идентичность уровней всех четырех видов рецепторов с высокой частотой совпадения результатов обнаружения при одновременном исследовании. Следовательно, в случаях неудалимой первичной опухоли об ее рецепторном статусе можно судить по рецепторному статусу метастазов в большой сальник.
   Изучение распределения и уровней рецепторов стероидных гормонов в опухолях у пациенток с различным менструальным статусом показало, что опухоли рецепторположительные по ПГ, чаще обнаруживались у менструирующих женщин (83%) по сравнению с больными в постменопаузе, однако средние уровни этих рецепторов в исследуемых группах не различались.
   Распределение и уровни РЭ, РП, РА и РГК достоверно не различались у менструирующих женщин и у находящихся в постменопаузе.
   Содержание рецепторов стероидных гормонов в серозных цистаденокарциномах коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. Так, в высокодифференцированных опухолях средний уровень РП составил 153,3 фмоль на 1 мг белка, а в низкодифференцированных опухолях - только 42 фмоль/мг.
   В то же время доля рецепторположительных опухолей не зависела от степени их дифференцировки.
   Выявлена корреляция между содержанием рецепторов стероидных гормонов и стадией рака яичников. Так, в опухолях I и II стадий распространения средний уровень РП составил 193,5 фмоль на 1 мг белка, а при III и IV стадиях - соответственно 67,8 и 69,4 фмоль на 1мг белка цитозоля. Такая разница в содержании РП, возможно, объясняется тем, что подавляющее большинство опухолей ранних стадий относились к высоко- и умереннодифференцированным.
   Проведение предоперационной химиотерапии влияет на уровень рецепторов стероидных гормонов. Так, в группе больных, получавших до операции противоопухолевые лекарственные препараты, РП содержали 43% опухолей, РА - 11%, тогда как у пациенток, не получавших химиотерапию, эти показатели составили соответственно 59 и 50%.
   Одновременно под влиянием химиотерапии отмечено снижение средних уровней РП и РА: соответственно с 86,5 до 36,9 фмоль на 1 мг белка и с 37,4 до 15,3 фмоль / мг. Содержание РЭ и РГК под влиянием химиотерапии практически не изменилось.
   Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что цитостатические препараты влияют преимущественно на опухолевые клетки, насыщенные РП и РА.
   Это предположение подтверждает и тот факт, что в группе больных, у которых химиотерапия дала полный эффект, опухоли оказались рецепторположительными по ПГ и андрогенам у 82 и 71% больных, тогда как в группе леченных без эффекта эти показатели составили только 45 и 32%.
**Рецепторный статус больных имеет и прогностическое значение. В группе больных, опухоли которых не содержали РП, частота возникновения рецидивов и метастазов в течение первых двух лет после лечения составила 70,4% и была достоверно выше этого показателя у пациенток с рецепторположительными опухолями (32,5%).**   Продолжительность ремиссии у больных с опухолями, рецепторотрицательными по ПГ, составила 7 мес (медианное значение), тогда как у пациенток с рецепторположительной опухолью она была выше и составляла более двух лет.
   Подобная зависимость отмечена и в отношении РА: частота возникновения рецидивов и метастазов составила 69,7% при рецепторотрицательной опухоли, а при рецепторположительной - всего 33,3%.
   Наиболее неблагоприятным прогноз оказался у больных, опухоли которых были лишены РП и РА: рецидивы и метастазы возникли в течение первых двух лет у 87,5% больных, а медиана длительности ремиссии составила всего 6 мес.
   Из приведенных выше данных явствует, что многие злокачественные эпителиальные опухоли яичников содержат рецепторы стероидных гормонов. Однако до сих пор роль гормональной терапии в лечении больных с этим видом новообразований не определена.
   Попытки применить препараты прогестина, эстрогенов, антиэстрогенов, андрогенов, гонадотропин-рилизинг-гормона при лечении больных со злокачественными новообразованиями яичников, к сожалению, особого эффекта не дали.
**Особое место занимает вопрос о применении заместительной гормональной терапии у больных, успешно леченных по поводу злокачественных опухолей органов репродуктивной системы. Не вызывает сомнения целесообразность ее применения у больных, которые излечены от рака шейки матки, влагалища и наружных половых органов.**
   Сложнее решить вопрос об использовании заместительной гормональной терапии у больных РТМ, яичника и молочной железы.
   Заместительная гормональная терапия может быть рекомендована женщинам, успешно леченным по поводу РТМ, через 0,5 - 1 год после окончания терапии в группах малого риска.
   Больные, которые находятся в состоянии ремиссии после лечения по поводу рака яичника, также могут получать заместительную гормональную терапию. Однако для окончательного решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.
   Что касается больных раком молочной железы, то к решению вопроса о назначении им заместительной гормональной терапии следует подходить с крайней осторожностью, особенно при наличии в опухоли РЭ.
   В заключение хочется выразить надежду, что гормональное лечение будет совершенствоваться, что может способствовать улучшению результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы.

# Статья Проф. д.м.н. В.П. Козаченкова, зав. отделением онкогинекологии.Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН " Гормоны в онкогинекологии "