

© Репина Н.Б., 2004
УДК 618.11-006-02

ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Н.Б.Репина

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

В статье приведены современные данные по этиологии и патогенезу эпителиальных опухолей яичников. Особое внимание уделено механизмам канцерогенеза в свете последних данных молекулярной генетики.

Проблема опухолей яичников является одной из наиболее актуальных и трудных разделов клинической онкологии. В структуре причин смертности женщин ведущее место среди новообразований половых органов занимают злокачественные опухоли яичников [6].

Опухоли яичников делятся на доброкачественные, пограничные и злокачественные [1, 10]. Эпителиальные опухоли составляют 60% всех новообразований яичников и 80-90% их злокачественных форм. Эпителиальные опухоли развиваются из покровного эпителия яичников, т.е. из серозы. В течение эмбриогенеза выстилка целомической полости состоит из мезотелиальных клеток мезодермального происхождения, при этом гонадный валик покрыт серозным эпителием. Мюллеровы протоки, которые дают начало фаллопиевым трубам, матке и влагалищу, являются результатом инвагинации мезотелиальной выстилки. Клетки эпителиальных опухолей могут напоминать различные варианты дифференцировки мюллеровского типа. Серозные опухоли могут иметь сходство с фаллопиевой трубой, муцинозные - с эндоцервиксом, эндометриоидные - с эндометрием [12, 18].

Реже встречаются неэпителиальные

новообразования, развивающиеся из стромы полового тяжа (феминизирующие гранулезостромальноклеточные опухоли, текома, фиброма, маскулинизирующие андробластомы).

Другую группу новообразований яичника составляют герминогенные опухоли (дисгерминома, эмбриональная карцинома, хорионкарцинома, зрелые и незрелые тератомы).

Яичники являются частой локализацией метастазов рака желудка и толстой кишки (опухоли Крукенберга), рака молочной железы, тела матки и др. [2].

Особое место среди новообразований яичников занимают пограничные опухоли [9]. В качестве самостоятельной нозологической единицы они были введены в Международную гистологическую классификацию ВОЗ в 1973 г. Эти новообразования имеют синонимы: опухоли потенциально низкой степени злокачественности, карцинома низкой степени злокачественности. Пограничные опухоли яичников составляют 10-15% всех новообразований органа. Опухоли с низкой степенью злокачественности, впервые описанные Taylor в 1929 году, протекают относительно благоприятно, ограничиваясь поражением

только яичника. Однако необходимо помнить, что в 10% возможны находки перитонеальных имплантантов. Большинство пограничных опухолей серозных или муцинозных гистотипов. Их диагностика остается прерогативой исключительно патогистологического метода исследования и, хотя эта группа опухолей является объединенной в самостоятельную нозологическую единицу по своим морфологическим признакам, клинически она не однородна. При этом больные с различными морфологическими вариантами опухоли нуждаются в индивидуальном подходе при выборе лечебной тактики и осуществлении наблюдения в последующем [5].

Совокупность результатов экспериментальных эпидемиологических, клинических и эндокринологических данных позволяет отнести ОЯ к группе гормонозависимых опухолей, но не всегда гормоноиндуцируемых. Существенным звеном патогенеза является синдром нарушений репродуктивной функции: раннее менархе, ранняя (до 45 лет) или (поздняя) менопауза, бесплодие, сочетание ОЯ с миомой матки, с генитальным эндометриозом, гиперпластическими процессами эндометрия. Характерны повышения гонадотропной функции гипофиза, хроническая гиперэстрогения при сниженной секреции прогестерона [4, 15, 16].

М. Fathalla (1971 г.) [24] первым выдвинул овуляторную гипотезу возникновения эпителиальных опухолей: после овуляции покровный эпителий яичника интенсивно пролиферирует, заполняя раневой дефект, образовавшийся после разрыва фолликула. Чем больше число овуляций, тем выше потенциальный риск отклонений в репаративных процессах. Пролиферирующий эпителий может подвергнуться злокаче-

ственной трансформации, а экзогенные агенты (возможно, HPV) могут служить в качестве инициаторов или промоторов в этой трансформации. Циклическая пролиферация покровного эпителия ведет к формированию кист включения. Кисты включения - это мелкие железисто-кистозные образования, локализующиеся под покровом яичника. Образуются они в результате инвагинации покрова с последующим отшнурованием инвагинированной части. Объяснением того, как из мезотелиального покрова яичника возникают не только серозные опухоли, близкие к нему по своему клеточному составу, но и муцинозные, и эндометриоидные является теория метаплазии [8]. В результате метаплазии клетка не обязательно остается в той же тканевой системе. Она может перейти в любую другую.

В связи с покровом следует упомянуть и о теории субцеломической мезенхимы [7]. По этой теории покров яичника и прилежащие к нему слои стромы являются частью системы, представленной выстилкой малого таза, подсерозной стромы матки, труб, маточных связок, в которой заложен потенциал к многообразной дифференцировке, способность отвечать на специфические гормональные стимулы, формировать структуры, родственные цитогенной строме матки, развиваться в сторону гладкомышечных клеток. Доказательством обоснованности этой теории могут служить хорошо известные факты появления децидуальной реакции не только под корой яичника, но и на брюшине малого таза и даже в сальнике.

После приведенных данных в целом гипотеза генеза эпителиальных опухолей яичников из кист включения кажется вполне доказуемой. Косвенным

доказательством правильности таких представлений являются данные о том, что прерывание овуляции беременностью или лактацией, а также длительным приемом гормональных контрацептивов существенно снижает риск развития ОЯ [17].

В последнее время получен ряд доказательств гипотезы, согласно которой в возникновении некоторых гистотипов РЯ (особенно серозной цистаденокарциномы) определенное значение имеет инфицированность вирусом папилломы человека [2]. Встречающееся в ряде наблюдений тотальное поражение брюшины мелкими бородавчатого вида метастазами при небольших первичных опухолях и отсутствие асцита дает основание расценивать РЯ как общее поражение всей выстланной целомическим эпителием брюшины.

Наследственный фактор является одним из важных факторов риска в развитии рака яичников, хотя большинство карцином яичника (95%) являются спорадическими и их риск развития в популяции не превышает 1,5%, т.е. заболевает 1 из 100 женщин. В настоящее время описаны три основных синдрома наследственной предрасположенности к возникновению рака яичника: семейный рак яичников, семейный рак молочной железы/яичников, синдром Линча 2. Успехи генной инженерии позволили выявить ряд онкогенов, экспрессия которых ассоциирована с семейными формами рака яичников и рака молочной железы. К ним относятся онкогены В СА-1 и В СА-2. У носительниц данных генов к 60 годам частота возникновения рака яичников может достигать 70%. Не без основания ряд авторов предлагает, учитывая такую высокую вероятность развития данной онкологической патологии, проводить у этой

группы женщин профилактическое удаление придатков после завершения репродуктивного возраста [18].

В происхождении неэпителиальных опухолей (стромальноклеточных и герминогенных), поражающих женщин преимущественно молодого возраста и детей, основная роль отводится неблагоприятным факторам в период эмбриогенеза.

В современных исследованиях опухолевый рост рассматривается как результат дисбаланса между пролиферацией клеток и апоптозом - запрограммированным процессом гибели клеток [3, 11, 17, 19]. Смерть биологической клетки как естественный запрограммированный природный процесс, не связанный с патологией, впервые был описан почти полвека назад, а термин «апоптоз» предложил Ю. Керр и соавт. Принято считать, что основное предназначение апоптоза как физиологического процесса - поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологической ситуацией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки. Некроз представляет собой гибель клеток в результате их острого повреждения, характеризуется набуханием клетки с последующим нарушением целостности и обычно сопровождается воспалительной инфильтрацией. В отличие от пассивного некроза апоптоз является активным процессом, находящимся под генетическим контролем и его важной особенностью является то, что удаление умирающих клеток происходит без развития воспаления. По определению Новикова В.С., апоптоз - гибель клеток,

связанная с активацией внутриклеточной суицидной программы, приводящей к фрагментации клетки и её устранению близрасположенными клетками или тканевыми макрофагами без признаков воспалительной реакции. Проявления апоптоза можно разделить на пять основных типов:

1. Смерть клеток в процессе онтогенеза. Апоптоз играет важную роль в процессе эмбрионального развития, он включен в реализацию многих морфогенетических процессов. Программированная клеточная гибель в своих классических проявлениях ответственна за регрессию личиночных органов в процессе метаморфоза.

2. Смерть клеток в интактной ткани. Апоптоз существует как в медленно, так и в быстро пролиферирующих популяциях клеток. В первом случае апоптоз уравнивает результаты митоза, тогда как во втором большая часть митозов, очевидно, компенсируется потерей клеток за счет миграции, а апоптоз несет иную, пока непонятную функцию. Таким образом, регуляция нормального объема клеточной массы осуществляется циклической продукцией факторов роста, стимулирующих митоз, и «факторов смерти», индуцирующих гибель клеток.

3. Смерть клеток в процессе патологической атрофии и гипоплазии. Апоптоз включен в процесс патологической атрофии в так называемых эндокринозависимых тканях, например, при атрофии половых желез после кастрации.

4. Альтруистический суицид клеток. Смерть может играть биологически полезную роль в элиминации тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом: например, клеток-мутантов или клеток, пораженных ви-

русом. Апоптоз стимулируется при лечении опухолей химиопрепаратами, что чрезвычайно важно для организма. Уничтожение пораженных вирусом клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение ткани по сравнению с другим механизмом смерти. При этом фрагментация ДНК имеет исключительно важное биологическое значение, так как она предупреждает перенос генетического материала при фагоцитировании апоптозных телец.

5. Клеточная смерть, вызванная слабым повреждением. В этом случае имеется в виду слабое воздействие тех агентов, которые могут вызвать некроз (гипотермия, гипертермия) [11].

В настоящее время считается, что регулирование апоптоза происходит также комплексно, как и регулирование пролиферации клеток. Апоптоз играет двойную роль: положительную - самоубийство клеток приводит к гибели антигена и отрицательную - самоубийство клеток снижает содержание иммунокомпетентных клеток. Для выявления апоптоза используют микроскопию, гистохимические и иммунохимические реакции, к маркерам апоптоза в клеточных популяциях отнесены: рецептор клеточной поверхности Fas, известный также как АПО-1, Fas/CD-95, Fas-L (лиганд), семейство Bcl-2, антионкоген p-53, и др. [3, 14]. Апоптоз может быть включен множеством внутренних и внешних сигналов и направлен на освобождение от старых или поработанных в избытке клеток, а также от клеток с нарушениями дифференцировки и повреждением генетического вещества. Снижение способности к апоптозу у опухолевых клеток играет существенную роль в развитии многих опухолей, однако осуществляется это с помощью различных механизмов, анализ которых

может быть полезен для оценки существующих и поиска новых путей подавления опухолевого роста. Наиболее хорошо изученным механизмом подавления апоптоза, лежащего в основе наработки опухолевого клона, является ауто- и паракринное повышение экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним, возникающее в опухолевых клетках вследствие активации онкогенов. Именно это свойство делает клетки опухолевого клона независимыми от микроокружения и лежит в основе их метастазирования. Другим механизмом поломки апоптоза в опухолевых клетках является мутация в генах, контролирующих суицидальную программу. Онкогенная трансформация клетки часто сопровождается мутацией в гене p-53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза. Малоизученным, но не менее важным как в понимании онкогенеза, так и в поисках новых путей его коррекции лежит торможение апоптоза в результате нарушений его эффекторных механизмов и путей передачи проапоптотических сигналов.

Одним из ключевых моментов развития опухолевого процесса является снижение противоопухолевого иммунного надзора. Известно, что в этих процессах активное участие принимают сами опухолевые клетки, секретируя растворимые иммуносупрессорные факторы и снижая иммуногенную активность экспрессированных на своей поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости [1, 13]. Однако исследования последних лет выявили альтернативный механизм подавления опухолевыми клетками иммунного надзора, оказавшийся связанным с апоптозом. Fas является членом семьи рецепторов к фактору некроза опухолей (TNF) и широко распространен среди

клеток разных видов, в том числе, и на опухолевых клетках. Связывание рецептора Fas с Fas-лигандом индуцирует апоптоз в клетках, его экспрессирующих. Fas-лиганд выделяется цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК клетками и опухолевыми клетками и является фактором «смерти», индуцирующим апоптоз в клетках-мишенях. Эти данные лежат в основе гипотезы, согласно которой опухолевые клетки могут отражать иммунную атаку, убивая цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки. При этом экспрессия Fas на опухолевых клетках часто бывает снижена и/или нарушен механизм реализации поступающих с этого рецептора проапоптотических сигналов. При экспрессии Fas-L на опухолевых клетках его растворимая форма может попадать в циркуляцию, провоцируя клетки, имеющие на своей поверхности Fas-рецептор, к апоптозу и тем самым, вызывая мультиорганные поражения, часто наблюдаемые у онкологических больных.

Один из основных медиаторов апоптоза - это семейство Bcl-2 генов. Молекулярно-генетические исследования показали, что семейство Bcl-2 генов содержит 3 гена (bcl-2, bax, bcl-x), активность которых реализуется в сложном взаимодействии друг с другом и с другими генами, регулирующими апоптоз. Bcl-2 является фактором выживания клетки, защищая её от программированной гибели, и проявляет онкогенное свойство, так как препятствует апоптозу [20]. Способность bcl-2 протеина содействовать выживанию клеток противоположна действию bax-гомологичного протеина, формирующего гетеродимеры с bcl-2 и ускоряющего гибель клеток. Сверхсинтез bax ускоряет апоптотическую гибель, вызванную отменой цитокинов, и противодействует

репрессорной активности bcl-2. Оказалось, что именно соотношение bcl-2 к bax определяет, будет ли клетка жить или погибнет при воздействии апоптозного стимула.

Активирование зрелых и незрелых Т-клеток индуцирует экспрессию с-тус. Активность гена с-тус в нормальных клетках является необходимым условием для вступления покоящихся клеток в клеточный цикл. Нерегулируемая экспрессия этого гена может приводить к клеточной трансформации и онкогенезу. Кооперация между bcl-2 и с-тус предотвращает апоптоз.

В процессе гибели клетки участвует антионкоген p-53, являющийся индуктором апоптоза. Функция p-53 состоит в том, чтобы избавлять организм от клеток с дефектами ДНК. Нарушение функции p-53, например, в результате мутации, приводит к усилению клеточной пролиферации. Последние молекулярно-генетические исследования выявили, что гистологически доброкачественные кисты с очагами малигнизации имели мутации гена p-53, ответственного за супрессию опухоли, тогда как в доброкачественных опухолях без очагов малигнизации не было отмечено мутации гена p-53. Тем не менее, пограничные опухоли также не имели мутации p-53.

Исследования роли программированной клеточной гибели при опухолях яичника ограничены и проводились они в основном зарубежными коллегами [20-28]. В данных исследованиях отмечено, что начальные стадии развития опухолей яичника ассоциируются с высокой эпителиальной экспрессией Fas, Fas-L, bcl-2 протеинами, тогда как поздние стадии туморогенеза коррелируют с выявлением p-53 (мутированного) протеина. Авторы нашли, что про-

гестерон значительно тормозит пролиферацию клеток и вызывает апоптоз в клетках рака яичников. Лечение прогестером существенно повышает экспрессию p-53 в этих клетках, указывая на вовлечение p-53 в вызванный прогестероном апоптоз. В нескольких публикациях было уделено внимание проблеме прогнозирования эффективности лечения. При вычислении индекса апоптоза путем деления числа апоптозных клеток на 1000 клеток опухоли F. Yamasaki и соавт. установили, что его повышение коррелирует с высоким митотическим индексом, гистологически высокой стадией опухоли и короткой продолжительностью жизни. Определено, что дифференцированная карцинома более подвержена апоптозу, при недифференцированной карциноме яичников преобладает активная пролиферация с одновременной гибелью клеток. Выявлено также, что пролиферативный антиген Ki-67 и некоторые другие апоптоз-регулирующие протеины являются независимыми прогностическими факторами наряду со стадией опухолевого процесса и гистотипом опухоли.

Большое внимание уделено взаимоотношению апоптоза с иммунологическими реакциями. Слабая реакция Т-киллеров и макрофагов типична для доброкачественных образований. В пограничных опухолях активизируются Т-киллеры в паренхиме и макрофаги, а также Т-хелперы в строме. В злокачественных опухолях с высокой лимфоидной инфильтрацией отмечается выраженная реакция макрофагов и Т-киллеров в опухолевой паренхиме и выраженная реакция Т-хелперов и В-лимфоцитов в строме. Обращает на себя внимание тот факт, что апоптоз, который должен защищать от опухолевого роста, также может вызывать апоп-

тоз лимфоцитов и макрофагов, что приводит к катастрофическим последствиям в злокачественных опухолях с низкой лимфоидной инфильтрацией.

В заключение следует сказать, что в последнее десятилетие ученым стало ясно, что механизм и регуляция клеточной смерти - процессы столь же сложные, как механизм и регуляция клеточной пролиферации, но значительно менее изученные. Многие в регуляции апоптоза и в путях его реализации остаются неясным. Таким образом, изучение данных процессов позволяет по-новому трактовать многие события онкогенеза и открывает дополнительные возможности для повышения эффективности терапии злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. - Л., Медицина, 1989. - 464с.
2. Вишневский А.С. Опухоли яичников / А.С. Вишневский, О.Н. Скрябин // Журн. акушерства и женских болезней. - 1999. - №4. - С. 54-55.
3. Владимирская Е.Б. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста / Е.Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. - 1997. - №5. - С. 4-10.
4. Гилязудинова З.Ш. Онкогинекология: Руководство для врачей / З.Ш. Гилязудинова, М.К. Михайлова. - М.: МЕДпресс, 2000.
5. Губина О.В. Особенности клинического течения и лечения пограничных опухолей яичников: Дис. ... канд. мед. наук / О.В. Губина. - М., 1995. - С.78.
6. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников / К.И. Жордания // Современная онкология. - 2000. - Т.2, №2. - С. 51.
7. Карселадзе А.И. Морфология эпителиальных опухолей яичников: Дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Карселадзе. - М., 1989. - С.66-70.
8. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников / А.И. Карселадзе // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С.16.
9. Козаченко В.П. Диагностика и лечение рака яичников / В.П. Козаченко // Гинекология. - 1999. - №2. - С. 41.
10. Нечаева И.Д. Опухоли яичников / И.Д. Нечаева. - Л.: Медицина, 1987. - 216с.
11. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель / В.С. Новиков. - СПб., 1996.
12. Новикова Е.Р. Особенности эпидемиологии и современные методы диагностики злокачественных опухолей яичников/ Е.Р. Новикова, Е.А. Ронина // Гинекология. - 1999. - №2. - С.43-45.
13. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров - М., 1987.
14. Погорелов В.М. Морфология апоптоза при нормальном и патологическом гемопоэзе / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец // Гематология и трансфузиология. - 1995. - №5. - С.17-19.
15. Селезнева Н.Д. Доброкачественные опухоли яичников / Н.Д. Селезнева, Б.И. Железнов. - М.: Медицина, 1982. - 288с.
16. Серов В.Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В.Н. Серов. - М., 2001. - 152с.
17. Сухих Г.Т. Апоптоз в гормонально-зависимых тканях и репродуктивной системе / Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. - 1999. - №5. - С.35.
18. Урманчеева А.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева. - СПб., 2001. - 48с.
19. Хансон К.П. Молекулярная генетика рака яичников / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С.6.
20. Baekelandt M. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer / M. Baekelandt // J-Clin-Oncol. - 2000. - Vol.18, N22. - P. 3775.

21. Baekelandt M. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer / M. Baekelandt // J-Clinical-Oncol. - 1999. - Vol.17, N7. - P.2061.
22. Ben-Hur H. Apoptosis and apoptosis-related proteins in the epithelium of human ovarian tumors: immunohistochemical and morphometric / H. Ben-Hur // Eur-J-Gynaecol-Oncol. - 1999. - Vol.20, N4. - P.249-253.
23. Ben-Hur H. Apoptosis and apoptosis-related proteins (Fas, Fas ligand, Bcl-2, p53) in lymphoid elements of human ovarian tumors / H. Ben-Hur // Eur-J-Gynaecol-Oncol. - 2000. - Vol.21, N1. - P.53-57.
24. Fathalla M.F. Incessant ovulation-9 faktor in ovarian neoplasia / M.F Fathalla // Lancet. - 1971. - Vol.2.
25. Gurevish P. Expression of apoptosis and apoptosis-related proteins in microvessels of human ovarian epithelial tumors / P. Gurevish // Index-Medicus. - 2001. - Vol.21, N2B. - P.1335.
26. Sengupta P.S. P53 end related proteins in epithelial ovarian cancer / P.S. Sengupta // Eur-J-Cancer. - 2000. - Vol. 36, N18. - P.2317.
27. Skirisdottir I. P 53, bcl-2 and bax: their relationship and effect on prognosis in early stage epithelial ovarian carcinoma / I. Skirisdottir // Int-J- Gynecol-Cancer. - 2001. - Vol.11, N2. - P.147.
28. Zusman I. The immune system, apoptosis-related proteins in human ovarian tumors / I. Zusman // Int-I-Oncol. - 2001. - Vol.18, N5. - P.965-972.

THE PROBLEMS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF OVARY EPITHELIAL TUMORS

N.B. Repina

The modern data in etiology and pathogenesis of ovary epithelial tumors are presented in the article. Special attention is paid to the carcinogenic mechanisms according to the latest data of molecular genetics.