

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ, ПРОГЕСТЕРОНА И АНДРОГЕНОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СПОРАДИЧЕСКИХ ОВАРИАЛЬНЫХ КАРЦИНОМАХ



Е. Л. Савоневич, А. В. Шульга, А. В. Копыцкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Овариальные карциномы – сложное гетерогенное заболевание с разнообразием клинко-морфологических форм. В большинстве случаев опухоли яичников экспрессируют эстрогеновые (РЭ), прогестероновые (РП) или андрогеновые (РА) рецепторы, но, в отличие от рака молочной железы, эти данные в настоящее время не используются в клинической практике.

Цель исследования. Определить прогностическое значение морфологических и некоторых иммуногистохимических маркеров при овариальной карциноме и установить неблагоприятные варианты, которые требуют индивидуализации лечения.

Материал и методы. С использованием иммуногистохимических методов проведена оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону, андрогенам в образцах овариальной карциномы 79 пациенток. Нами изучена связь рецепторного статуса опухоли с выживаемостью, стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли, BRCA1 статусом, возрастом пациенток, типом лечения, предполагая, что уровень экспрессии рецепторов и прогноз заболевания будет иметь различия в подгруппах.

Результаты. Экспрессия рецепторов и ее прогностическое значение оценивались по отдельности для каждого иммуногистохимического маркера. РЭ-положительными были 32 опухоли (40,5%), РП-положительными – 13 (16,5%) и РА-положительными – 29 (40%). Кривые выживания для всех пациенток с разной экспрессией рецепторов гормонов в опухоли были идентичными и при сравнении демонстрировали медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 19 месяцев и медиану общей выживаемости (ОВ) 37 месяцев. Улучшение прогноза имело место у пациенток с РА-положительными опухолями. Позитивное влияние на прогноз имело место при отсутствии в опухоли экспрессии РЭ. Медианы ВБП и ОВ при РЭ-негативном статусе опухоли в этих группах выше более чем на 6 месяцев.

Выводы. Анализ морфологических, клинических и иммуногистохимических данных и их влияние на прогноз показали схожие результаты во всех подгруппах. Улучшение прогноза имело место у пациенток с РЭ-негативными и РА-положительными опухолями. Таким образом, в нашем исследовании установлено влияние экспрессии РЭ и РА в овариальной карциноме на прогноз для жизни. Определение рецепторного статуса опухоли яичников позволит стратифицировать пациенток на группы по данному признаку и в будущем продолжить исследования по изучению эффективности гормональной терапии овариальной карциномы.

Ключевые слова: рецепторы, половые гормоны, рак яичников, BRCA1, выживаемость

Для цитирования: Савоневич, Е. Л. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов при наследственных и спорадических овариальных карциномах / Е. Л. Савоневич, А. В. Шульга, А. В. Копыцкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 596-606. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-596-606>.

Введение

Овариальные карциномы – сложное гетерогенное заболевание с разнообразием клинко-морфологических форм. Они занимают седьмое место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований у женщин, составляя 4-6% от их общего объема, но лидируют по смертности от новообразований репродуктивной системы. Выявление данной патологии на ранних стадиях играет решающую роль в прогнозе и лечении. Несмотря на определенные успехи в диагностике овариальных карцином, большинство случаев распознается на поздних стадиях болезни, когда эффективность лечения снижена. Относительная пятилетняя выживаемость при раке яичников менее 50% [1]. На прогноз и выживаемость существенно влияют определенные иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, что подтверждает существование разных биологических подтипов заболевания. В ситуации, когда сравнимые по распространенности

и гистологической структуре опухоли различаются по агрессивности течения заболевания, чувствительности к химиотерапии, именно молекулярно-биологические маркеры могут стать ключевыми прогностическими критериями, на основании которых лечение пациенток будет персонализировано. Данные маркеры характеризуют индивидуальные особенности опухоли, такие как склонность к инвазии, метастазированию, гормональную чувствительность и др.

В процессе канцерогенеза нормальная клетка проходит несколько этапов, приводящих к ее злокачественной трансформации, геномной нестабильности и приобретению способности к повышенной неконтролируемой пролиферации. У трансформированных клеток изменяются структура цитоскелета, адгезивные и метаболические свойства поверхности, нарушается рецепторно-сигнальная функция, усиливается транспорт факторов роста [2].

Эндокринные факторы играют ключевую роль в развитии рака яичников, что подтверждает

ется данными о роли длительной комбинированной гормональной контрацепции и высокого паритета родов в предупреждении развития новообразований яичников. Эстрогены регулируют в яичниках процессы роста и дифференцировки. Прогестерон стимулирует апоптоз и снижает проницаемость клеточной мембраны, способствуя тем самым снижению инвазивного потенциала. Вместе с тем в ряде работ показано, что только высокие концентрации прогестерона ингибируют рост клеток, тогда как низкий уровень прогестерона стимулирует их рост [3]. Большинство случаев овариальной карциномы диагностируется у женщин в пери- и постменопаузе. После менопаузы, когда критически снижается уровень эстрадиола, андрогены продолжают вырабатываться в яичниках и, вероятно, влияют на процесс опухолевого роста. Андрогены способствуют клеточной пролиферации, их уровень снижается на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов.

Таким образом, одной из точек приложения эндогенных и экзогенных стимуляторов пролиферативной активности клеток в яичниках являются эстрогеновые (РЭ), прогестероновые (ПП) и андрогеновые (РА) рецепторы [4, 5]. В ряде научных исследований подтверждено наличие эстрогеновых рецепторов в клетках злокачественных новообразований разных локализаций как у женщин, так и у мужчин (рак пищевода, рак лёгкого, предстательной железы и др.). Можно предположить, что рецепторы к эстрогенам – значимая клеточная мишень, воздействуя на которую, можно воздействовать на процессы канцерогенеза и в яичниках. Успешное использование тамоксифена у пациенток, страдающих раком молочной железы, и положительным статусом эстрогеновых рецепторов позволяет существенно улучшить отдаленные результаты лечения и снизить риск рецидива заболевания. Противоопухолевое действие тамоксифена, как селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, связывают с его способностью избирательно блокировать эстрогеновые рецепторы в клетках гормоночувствительных опухолей. Роль эстрогенов в этиологии и патогенезе рака яичников, а также роль рецепторного статуса опухоли в прогнозе течения заболевания и чувствительности опухоли к химиотерапии также активно изучается, но до сих пор точно не установлена [5, 6, 7]. РП и РЭ имеют схожесть в строении и принадлежат к большому семейству ядерных рецепторов. В 1986 г. были открыты первые РЭ, которые в последующем стали называть РЭ α [8], позднее были выделены РЭ β . В настоящее время известны два вида эстрогеновых рецепторов: РЭ α (NR3A1) и РЭ β (NR3A2). Гены данных рецепторов расположены в разных хромосомах: РЭ α в локусе 6q25.1, а РЭ β – 14q22-24. Существуют различия в локализации данных рецепторов в самом яичнике: большое количество РЭ β обнаружено в клетках гранулезы, желтого тела, в то же время РЭ α чаще определяются в тека-ткани яичника [9].

Процесс развития опухоли можно рассматривать как заболевание, возникающее в результате множества мутаций, возникающих спорадически в соматических клетках. Известно, что многие онкологические заболевания имеют наследственные и спорадические формы. До 30% случаев овариальной карциномы обусловлены наличием врожденных генетических особенностей. Наследственная предрасположенность к раку передается как любой другой аутосомный признак по законам Менделя с разной степенью пенетрантности и манифестацией в более раннем возрасте, чем спорадические формы рака. Наиболее изученный в настоящее время рак яичников, ассоциированный с герминальной мутацией в гене BRCA1, имеет определенные молекулярно-генетические характеристики и клинические особенности. При BRCA1-ассоциированном раке в клетках опухоли часто встречается и мутация в гене TP53, развивается серозная карцинома high-grade. Доказана способность BRCA1 связывать рецептор эстрогенов, сдерживая чрезмерную пролиферацию клеток в эстроген-зависимых органах, а также влияя на метаболизм эстрогенов в организме. Установлено, что при BRCA1-ассоциированном раке молочной железы опухолевые клетки имеют высокую степень злокачественности и соответствуют трижды негативному молекулярному подтипу, при котором на поверхности опухолевых клеток не экспрессируются РЭ и РП [10].

Для объективной оценки прогноза течения заболевания, выбора эффективного метода лечения овариальной карциномы целесообразно оценивать возможность использования генетических, гистологических и иммуногистохимических критериев как в отдельности, так и в комплексе, в качестве показателей эффективности терапии серозного рака яичников. Сопоставление полученных данных приблизит нас к пониманию природы и характера пролиферативных процессов и клеточной гибели, что позволит оптимизировать тактику ведения данного контингента пациенток.

Особый интерес представляют случаи, когда при распространенном раке яичников на первом этапе лечения необходимо проведение курсов неoadъювантной химиотерапии. Для выбора правильной тактики лечения конкретной опухоли с определенным рецепторным статусом после проведенной лекарственной терапии также важна комплексная оценка биологических маркеров непосредственно в опухолевой ткани. Индивидуальный подход к лечению овариальной карциномы, основанный на оценке молекулярно-биологического фенотипа опухолевых клеток, может изменить течение заболевания, снизить риск рецидива опухоли и смерти пациентов, способствовать улучшению прогноза и качества жизни у пациентов.

Цель исследования – определить прогностическое значение морфологических и некоторых иммуногистохимических маркеров при овариальной карциноме и установить неблагоприятные варианты, которые требуют индивидуализации лечения.

Материал и методы

В исследование были включены 79 пациенток с первичной овариальной карциномой в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст составил $53,3 \pm 10,8$ года). Из 79 женщин у 42 (53%) выявлена герминальная мутация гена BRCA1. У 22 пациенток с овариальной карциномой диагностирована герминальная мутация BRCA1 5382insC, у 15 женщин – BRCA1 4153delA, у 3 – BRCA1 300T/G, единичные случаи BRCA1 3875delA и BRCA1 1806C/T. В 16 из 79 случаев (20%) имел место первично-множественный рак. У 12 пациенток диагностирован рак молочной железы, у 2 – колоректальный рак. Только в 3 случаях первично-множественные опухоли развивались синхронно. Среди 16 пациенток с первично-множественным раком 10 были носителями мутации в гене BRCA1. Менструальный цикл был сохранен у 32 женщин (41%), в постменопаузе находились 47 пациенток (59%). Женщины проходили лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника». Было проведено комплексное лечение в виде оперативного вмешательства и курсов полихимиотерапии, согласно протоколам МЗ РБ. Для определения морфологических, иммуногистохимических особенностей и чувствительности опухолей к проводимой химиотерапии исследованы 40 случаев рака яичников после проведения неoadъювантной химиотерапии, 39 образцов хемонаивных карцином. По показаниям 40 женщинам проводилось от 1 до 5 курсов неoadъювантной полихимиотерапии с включением препаратов платины (в среднем $2,85 \pm 1,1$ курса) перед хирургическим вмешательством. Сроки наблюдения за пациентами составили от 14 до 93 месяцев. Отдаленные результаты лечения оценивались по факту прогрессирования заболевания, развития рецидива заболевания. В зависимости от этого были сформированы 2 группы пациенток: без прогрессирования ($n=17$) и с прогрессированием ($n=62$). Клинические данные о женщинах получены из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) и национально-го канцер-регистра. Распространенность опухолевого процесса оценивали в соответствии с классификацией FIGO. В ходе ретроспективного анализа операционно-биопсийного материала в ряде случаев изменены стадия заболевания, степень дифференцировки, что обусловлено обнаружением в структуре опухоли новых морфологических признаков на основании критериев Международной гистологической классификации опухолей яичников [11]. При анализе 79 наблюдений овариальных карцином на основании общепринятых морфологических признаков выявлено, что во всех случаях имел место серьезный гистологический тип. Основную часть составили низкодифференцированные карциномы (63 случая), в 15 случаях имела место умеренная дифференцировка опухолевых клеток, у 1 пациентки был недифференцированный рак. Оценены стромально-паренхиматозное соотношение, степень выраженности некрозов и кровоизлияний в группе. Детальная клиническая характери-

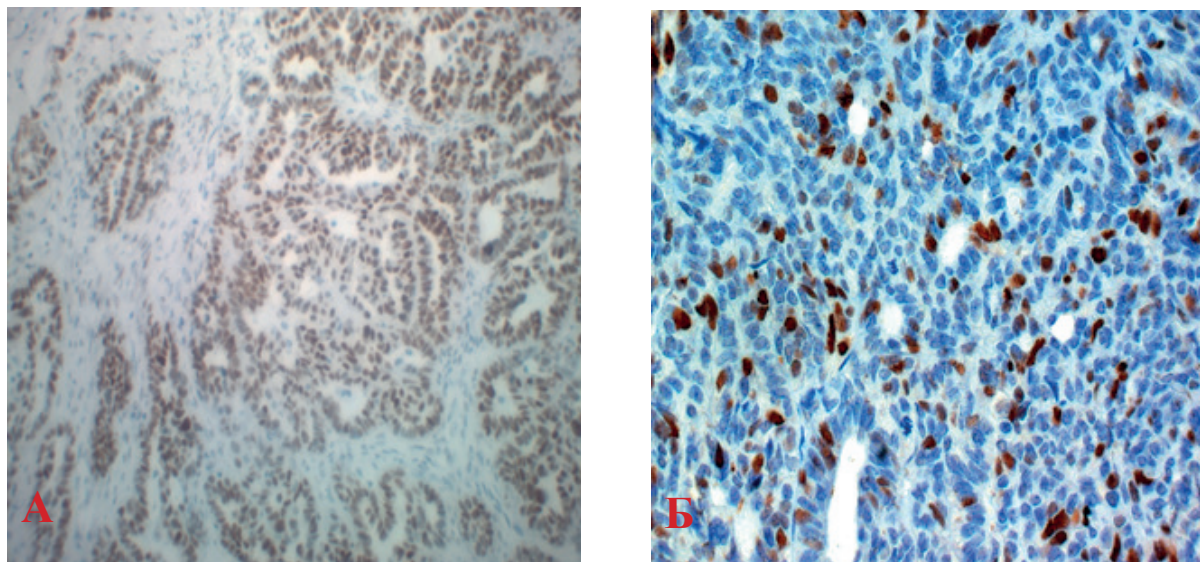
стика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Общая клинико-морфологическая характеристика группы ($n=79$)

Table 1. – General clinical and morphological characteristics of the group ($n=79$)

Признак	n	%
Распределение пациентов по возрасту:		
до 40 лет	6	7,5
40-49	32	40,5
50-59	17	21,5
60-69	17	21,5
70-79	7	9
Стадия заболевания FIGO:		
I-II	4	5
III-IV	75	95
Степень дифференцировки опухоли (G):		
Low-grade (G2)	15	19
High-grade (G3-4)	64	81
Первично-множественные опухоли:		
всего	16	20
синхронные опухоли	3	4
метахронные опухоли	13	16
с поражением молочной железы	12	15
BRCA1-статус пациента:		
BRCA 1 mut	42	53
BRCA 1 wt	37	47
НПХТ перед оперативным лечением	40	50

Иммуногистохимические исследования проводились на парафиновых срезах опухоли толщиной 4 мкм с использованием кроличьих моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам (клон SP-1, RM-9101-R-7, Thermo Fisher), кроличьих моноклональных антител к рецепторам прогестерона (клон YR 85, RM-2114-RQ, Thermo Fisher) и мышинных моноклональных антител к рецепторам андрогенов (клон AR 441, Thermo Fisher) и UltraVision LP Detection System (TL-015-HD). При этом определялась степень экспрессии (доля позитивных клеток) и ее интенсивность. Проводились положительные и отрицательные контрольные реакции. Для оценки количества и степени окрашивания клеток использовали программы WCIF ImageJ и Aperio Image Scope. Для оценки экспрессии PЭ, PП и PА опухолевыми клетками применена полуколичественная комбинированная система оценки и шкала Allred. Для проведения статистического анализа выделены группы с рецептор-положительными и рецептор-отрицательными карциномами. Примеры таких опухолей в зависимости от экспрессии определяемых рецепторов представлены на рисунке 1.



*А – выраженная диффузная реакция с антителами к рецепторам прогестерона, G2, ×100;
Б – выраженная очаговая реакция с антителами к эстрогеновым рецепторам, G2, ×200*

Рисунок 1. – Варианты экспрессии исследованных рецепторов клетками серозных овариальных карцином
Figure 1. – Variants of expression of the investigated receptors by cells of serous ovarian carcinomas

Значение рецептор-положительного и рецептор-отрицательного статуса опухолей оценивалось по выживаемости без прогрессирования в течение 5 лет и общей выживаемости, однодневной выживаемости без прогрессирования и летальности, BRCA1-статусу, возрасту установления диагноза овариальной карциномы, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, варианту лечения. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как временной интервал между датой установления диагноза и первыми признаками прогрессирования заболевания, подтвержденными данными клинического и/или инструментального обследования либо смертью пациентки, независимо от ее причины, если она случилась раньше. Для пациенток с овариальной карциномой в ремиссии конечной временной точкой считали дату последнего визита в онкологический диспансер. Общая выживаемость рассчитывалась как временной интервал между датой установления диагноза и датой смерти, независимо от ее причины. Только у 3 пациенток период наблюдения после установления диагноза составил 4 года, и только у 1 из них болезнь прогрессировала за время наблюдения. Причиной смерти всех умерших за 5 лет наблюдения женщин исследуемой группы, за исключением двоих, была овариальная карцинома. От других причин, по данным канцер-регистра, спустя 11 и 19 месяцев от установления диагноза умерли пациентки, соответственно, 60 и 50 лет с наличием герминальных мутаций в гене BRCA1. Максимальный период наблюдения за течением заболевания составил 135 месяцев. За время наблюдения имели место 3 случая развития новообразований других локализаций у женщин без признаков прогрессирования овариальной карциномы. Все эти случаи наблюдались у пациенток-носительниц герминальной мутации в гене BRCA1. Рак почки в I стадии был

диагностирован у пациентки 1947 года рождения, страдающей раком молочной железы в анамнезе (2000 г.) спустя 18 месяцев от заболевания овариальной карциномой в 2016 г. Рак молочной железы IIb стадии у женщины 1970 года рождения был диагностирован спустя 25 месяцев после развития овариальной карциномы. Рак лёгкого диагностирован у пациентки 1940 года рождения в возрасте 78 лет, спустя 8 лет после комплексной терапии овариальной карциномы IIIc стадии.

Для описания распределений категориальных показателей в разных группах строились таблицы сопряженности, и дальнейшее сравнение распределений производилось при помощи критерия однородности χ^2 -Пирсона (при нарушении условия его использования применялся точный тест Фишера). Метрические показатели в группах описывались при помощи минимумов, максимумов, средних значений. Сравнение уровней этих показателей между разными группами выполнялось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценка функций выживаемости производилась по методу Каплана-Майера, сравнение функций выживаемости между разными группами выполнялось при помощи лог-рангового критерия. Уровень статистической значимости был равен 5%.

Включение пациенток в исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности с оформлением информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Экспрессия рецепторов и ее прогностическое значение оценивались по отдельности для каждого иммуногистохимического маркера. Так, РЭ-положительными были 32 опухоли из 79 (40,5%), РП-положительными – 13 (16,5%) и РА-положительными – 29 из 73 (40%). Подробная информация о связи клинических данных и экспрессии рецепторов представлена в таблице 2.

Таблица 2. – Экспрессия рецепторов половых гормонов в овариальной карциноме и их связь с клинико-морфологическими данными пациенток**Table 2.** – Expression of sex hormone receptors in ovarian carcinoma and their relationship with the clinical and morphological data of patients

	РЭ			ПП			РА			Всего 79 (100%)
	«+»	«-»	P	«+»	«-»	P	«+»	«-»	P	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
	32 (40,5%)	47 (59,5%)		13 (16,5%)	66 (83,5%)		29 (40%)	44 (60%)		
5-летняя общая выживаемость										
Кол-во случаев с 5-летней выживаемостью, n (%)	8 (40%)	12 (60%)	1	5 (25%)	15 (75%)	0,3086	6 (33%)	12 (67%)	0,696	20 (26%)
Умершие в течение 5 лет, n (%)	24 (43%)	32 (57%)		8 (14%)	48 (86%)		22 (42%)	30 (58%)		56 (74%)
5-летняя выживаемость без прогрессирования										
Кол-во случаев без прогрессирования, n (%)	7 (39%)	11 (61%)	0,9656	3 (17%)	15 (83%)	1	6 (38%)	10 (63%)	1	18 (24%)
Кол-во случаев с прогрессированием, n (%)	25 (43%)	33 (57%)		10 (17%)	48 (83%)		22 (41%)	32 (59%)		58 (76%)
Одногодичная выживаемость без прогрессирования										
Кол-во случаев без прогрессирования, n (%)	15 (37%)	26 (63%)	0,6114	8 (20%)	33 (80%)	0,6474	19 (49%)	20 (51%)	0,1494	41
Кол-во случаев с прогрессированием, n (%)	17 (45%)	21 (55%)		5 (13%)	33 (87%)		10 (29%)	24 (71%)		38
Стадия заболевания										
I-II, n (%)	0	5 (100%)	0,077	1 (20%)	4 (80%)	1	1 (25%)	3 (75%)	1	5 (6%)
III-IV, n (%)	32 (43%)	42 (57%)		12 (16%)	62 (84%)		28 (41%)	41 (59%)		74 (94%)
Дифференцировка опухоли										
Low-grade (G2), n (%)	4 (27%)	11 (73%)	0,3571	1 (7%)	14 (93%)	0,443	7 (47%)	8 (53%)	0,7487	15 (19%)
High-grade (G3-4), n (%)	28 (44%)	36 (56%)		12 (19%)	52 (81%)		22 (38%)	36 (62%)		64 (81%)
Возраст установления диагноза										
Средний	54,9	52,2	0,4414	54,1	53,2	0,6864	49,4	55,2	0,0286	53,2
Диапазон	38-79	37-76		39-74	37-79		38-74	37-79		37-79
≤55 лет, n (%)	16 (33%)	32 (67%)	0,1672	7 (15%)	41 (85%)	0,8043	22 (48%)	24 (52%)	0,11	48 (61%)
>55 лет, n (%)	16 (52%)	15 (48%)		6 (19%)	25 (81%)		7 (26%)	20 (74%)		31 (39%)
BRCA-статус пациентки										
BRCA1 с мутацией, n (%)	20 (48%)	22 (52%)	0,2533	10 (24%)	32 (76%)	0,1155	18 (47%)	20 (53%)	0,2497	42 (53%)
BRCA1 дикий тип, n (%)	25 (68%)	12 (32%)		3 (8%)	34 (92%)		11 (31%)	24 (69%)		37 (47%)
Неoadьювантная полихимиотерапия										
После НПХТ, n (%)	20 (50%)	20 (50%)	0,1306	6 (15%)	34 (85%)	0,9602	18 (49%)	19 (51%)	0,1802	40 (51%)
Без НПХТ, n (%)	12 (31%)	27 (69%)		7 (18%)	32 (82%)		11 (31%)	25 (69%)		39 (49%)
Менопаузальный статус										
Менструальная функция сохранена, n (%)	13 (41)	19 (59)	1	4 (13)	28 (87)	0,6359	15 (50)	15 (50)	0,2094	32 (41%)
Постменопауза, n (%)	19 (40)	28 (60)		9 (19)	38 (81)		14 (33)	29 (67)		47 (59%)
Результаты не учтены из-за случайных погрешностей	-			-			6			

Позитивный статус РЭ в опухоли ассоциирован с распространенной формой заболевания (III-IV стадия) и возрастом установления диагноза овариальной карциномы старше 55 лет ($p=0,077$ и $p=0,1672$, соответственно). Отсутствие экспрессии РП в овариальной карциноме связано с отсутствием мутации в гене BRCA1 ($p=0,1155$). Установлено, что отсутствие экспрессии в опухоли РА взаимосвязано с возрастом установления диагноза. Наличие экспрессии РА имеет место в более молодом возрасте ($p=0,11$). Вместе с тем не установлено достоверной связи между BRCA1-статусом пациентки и экспрессией данных иммуногистохимических маркеров.

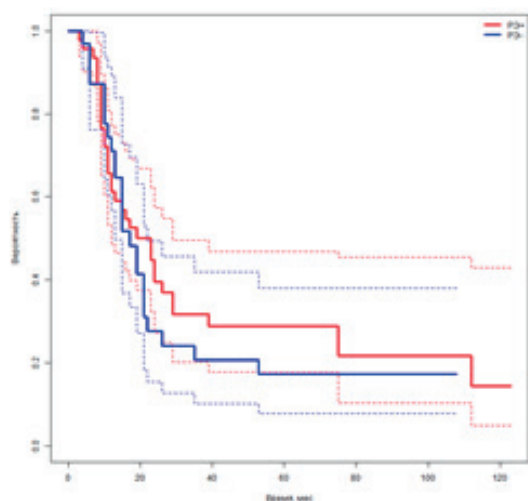
В дальнейшем нами оценена связь экспрессии разных рецепторов половых гормонов с ВБП и ОВ пациенток с овариальной карциномой. У 25 из 32 женщин с РЭ-положительными карциномами прогрессирование заболевания было диагностировано в среднем через 9,1 месяца, у 11 из 13 пациенток с РП-положительными опухолями – через 10,3 месяца, у 23 из 29 с РА-положительными карциномами – через 9,9 месяца, тогда как при отсутствии экспрессии РЭ, РП и РА прогрессирование процесса наблюдалось раньше – через 8,8 месяца, 8,6 месяца и 9 месяцев, соответственно. Медианная продолжительность жизни от момента установления диагноза для пациенток с наличием экспрессии РЭ, РП и РА была 35, 36 и 39 месяцев, соответственно, тогда

как в случаях отсутствия в опухоли РЭ, РП и РА данный период составлял 42, 37 и 30,5 месяца, соответственно.

Кривые выживания для всех пациенток с разной экспрессией рецепторов гормонов в опухоли были идентичными и при сравнении демонстрировали медиану ВБП 19 месяцев и медиану ОВ 37 месяцев. Улучшение прогноза имело место у пациенток с РА-положительными опухолями. Позитивное влияние на прогноз имело место при отсутствии в опухоли экспрессии РЭ. Медианы ВБП и ОВ при РЭ-отрицательном статусе опухоли в этих группах выше более чем на 6 месяцев.

Интерес представляют результаты изучения корреляции между уровнем экспрессии рецепторов и менопаузальным статусом женщины. В исследовании A. L. Shafrir et al. установлено, что в 22% наблюдений рак яичников был РЭ-/РП-, в 45% – РЭ+/РП+, при этом у женщин в постменопаузе новообразования яичников чаще характеризовались прогестерон-отрицательным статусом [12]. В нашем исследовании это не нашло подтверждения – в постменопаузе преобладали андроген-негативные, а не прогестерон-негативные опухоли. Не установлено связи между уровнем экспрессии рецепторов и менопаузальным статусом пациенток.

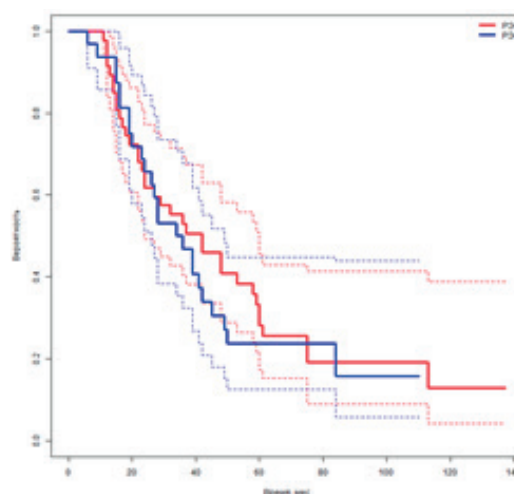
При оценке связи экспрессии рецепторов и варианта лечения – неoadъювантной или адъювантной полихимиотерапии – установлено, что



А – ВБП РЭ

	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ	
РЭ+	32	25	17	13	22
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ	
РЭ-	47	33	23	12	29

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,49$, $df=1$, $p=0,484$



В – ОВ РЭ

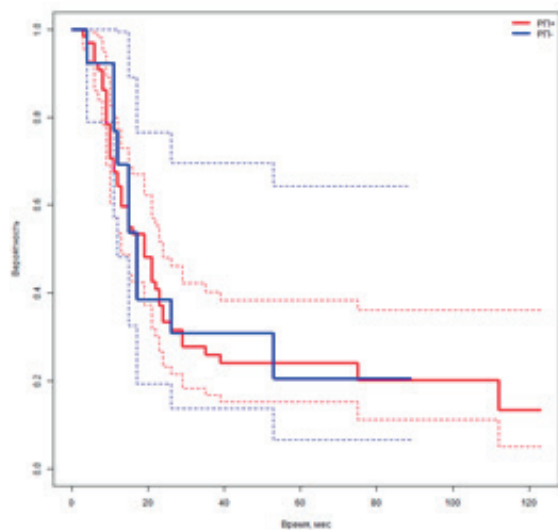
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ	
РЭ+	32	25	35	26	49
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ	
РЭ-	47	35	42	24	60

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,2$, $df=1$, $p=0,656$

Рисунок 2. – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии РЭ (А). Общая выживаемость при экспрессии РЭ в опухоли (В)

Figure 2. – Progression-Free Survival depending on the expression of ER (A). Overall survival with ER expression in a tumor (B)

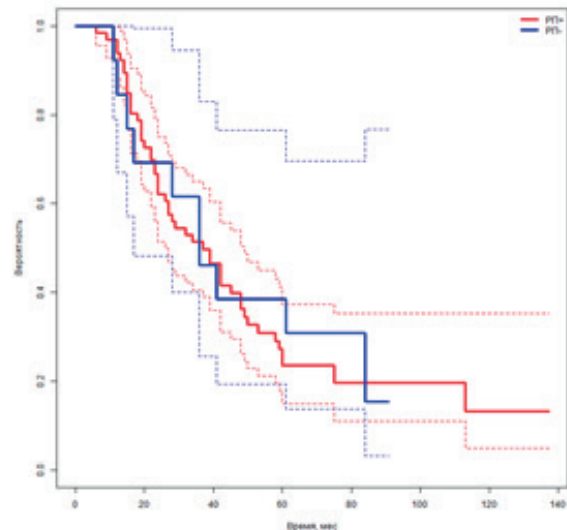
Медиана ВБП составила 17 месяцев [95% ДИ 13-22] для РЭ-положительных опухолей в сравнении с 23 месяцами [95% ДИ 12-29] для РЭ-отрицательных карцином. Медиана ОВ была 35 месяцев [95% ДИ 26-49] для РЭ-положительных опухолей в сравнении с 42 месяцами [95% ДИ 24-60] для РЭ-отрицательных карцином. Для расчета уровня p использован лог-ранговый тест



А – ВБП РП

	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ+	13	10	17	0-12
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ-	66	48	19	13-24

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,01$, $df=1$, $p=0,923$



В – ОВ РП

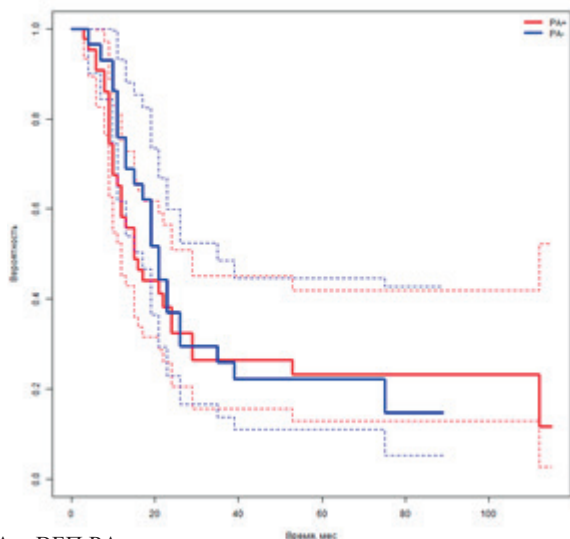
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ+	13	10	36	0-17
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ-	66	50	37	26-49

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,04$, $df=1$, $p=0,847$

Рисунок 3. – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии РП (А). Общая выживаемость при экспрессии РП в опухоли (В)

Figure 3. – Progression-Free Survival depending on the expression of PR (A). Overall survival with PR expression in a tumor (B)

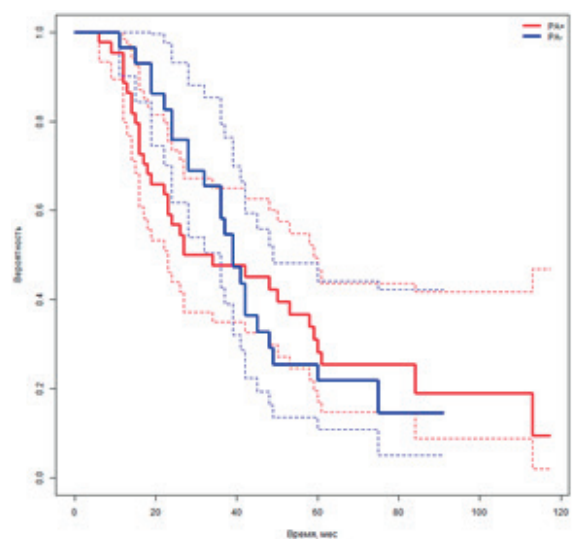
Медиана ВБП составила 17 месяцев [95% ДИ 0-12] для РП-положительных опухолей в сравнении с 19 месяцами [95% ДИ 13-24] для РП-отрицательных карцином. Медиана ОВ была 36 месяцев [95% ДИ 0-17] для РП-положительных опухолей в сравнении с 37 месяцами [95% ДИ 26-49] для РП-отрицательных карцином. Для расчета уровня p использован лог-ранговый тест



А – ВБП РА

	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ+	29	23	21	17-35
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ-	44	32	15	12-29

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,17$, $df=1$, $p=0,679$



В – ОВ РА

	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ+	29	23	39	36-49
	n	Летальный исход	Медиана ВБП	95% ДИ
РЭ-	44	33	30,500	23-59

Лог-ранговый критерий: $\chi^2=0,01$, $df=1$, $p=0,943$

Рисунок 4. – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии РА (А). Общая выживаемость при экспрессии РА в опухоли (В)

Figure 4. – Progression-Free Survival depending on the expression of AR (A). Overall survival with AR expression in a tumor (B)

Медиана ВБП составила 21 месяц [95% ДИ 17-35] для РА-положительных опухолей в сравнении с 15 месяцами [95% ДИ 12-29] для РА-отрицательных карцином. Медиана ОВ была 39 месяцев [95% ДИ 36-49] для РА-положительных опухолей в сравнении с 30,5 месяца [95% ДИ 23-59] для РА-отрицательных карцином. Для расчета уровня p использован лог-ранговый тест

вариант лекарственной терапии существенно не влиял на экспрессию РЭ, РП и РА. Однако наблюдается тенденция увеличения количества РЭ- и РА-положительных опухолей при использовании НПХТ в программе комплексного лечения. В нашем исследовании экспрессия РА (49% РА+) и РЭ (47,5% РП+) в овариальной карциноме при проведении НПХТ встречалась чаще. Только у трети пациенток с АПХТ в программе лечения имел место рецептор-положительный статус опухоли. Процент РП-положительных опухолей в обеих группах – лишь 20%.

При сравнении экспрессии рецепторов половых гормонов в зависимости от BRCA-статуса опухоли значимых различий нами не установлено. Известно, что для BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы характерно отсутствие экспрессии РЭ и РП в опухолевой ткани, тогда как при BRCA 2-ассоциированных раках молочной железы наблюдается вариабельность рецепторного статуса [10]. Наследственные BRCA-ассоциированные опухоли как в молочной железе, так и в яичниках относятся к группе high-grade карцином. В более ранних небольших исследованиях рецепторного статуса в группах пациенток с наследственной BRCA1-ассоциированной либо спорадической овариальной карциномой не установлено связи экспрессии РЭ, РП и РА, что согласуется с полученными нами результатами [13].

Большинство исследователей подчеркивают важность определения рецепторного статуса в первичной опухоли с помощью иммуногистохимических методов, однако публикации, посвященные изучению рака яичников, зачастую носят противоречивый характер [14]. Во многих работах отмечено, что наличие РЭ, РП и РЭ в первичной овариальной карциноме связано с некоторыми клинико-морфологическими признаками и относительно благоприятным прогнозом [5, 15, 16]. Другие авторы отрицают прогностическое значение данных маркеров при овариальной карциноме [17]. R. Hornung et al., исследовав рецепторный статус в 111 случаях карцином яичников, отметили прогностическое значение уровня экспрессии только РП [18]. Аналогичные результаты при многофакторном анализе получены P. Lee et al. [19]. В ряде исследований подчеркивается роль именно РЭ, причем результаты этих исследований достаточно противоречивы. По данным литературы, при раке яичников рецепторы к эстрогенам обнаруживаются в 55-80% случаев [5, 12], РЭ α и РЭ β встречаются в клетках с приблизительно одинаковой частотой, нередко наблюдается их коэкспрессия. Однако в ткани опухоли яичника экспрессия РЭ β , в отличие от РЭ α , значительно ниже, чем в окружающей нормальной ткани яичника [15]. Se-H. Park et al. связывают наличие именно РЭ α с высоким метастатическим потенциалом клеток овариальной карциномы [20]. В нашем исследовании все пациентки имели серозную овариальную карциному, большинство из которых было high-grade (81%), в связи с этим мы сочли возможным определять только экспрессию РЭ α , так как это более

доступно и значимо в клинической практике. При исследовании экспрессии РП в почти 3000 образцах инвазивной овариальной карциномы максимальное количество РП-положительных опухолей были эндометриоидными (67,4%) и серозными low-grade карциномами (57,4%), тогда как в группе серозных карцином high-grade экспрессия РП установлена только в 31,1% образцов. В этой же работе изучена связь РП-положительного статуса опухоли и прогноза. РП-положительные серозные карциномы high-grade ассоциировались с улучшением прогноза, но менее значимым, чем в группе эндометриоидных опухолей [5]. Экспрессия РА в овариальной карциноме установлена в 43,5-86% случаев, но существенно зависела от гистологического типа опухоли. При серозной карциноме она была наиболее выражена и достигала 47,5% [21, 22]. Связь рецепторного статуса с клинико-морфологическими особенностями опухолей и выживаемостью пациенток исследована J.-M. Jonsson et al. Они доказали связь РА-отрицательного статуса с овариальными карциномами high-grade и влияние экспрессии РП и РА на 5-летнюю выживаемость пациенток [23]. Таким образом, согласованного мнения о прогностической роли экспрессии половых гормонов не получено, что, возможно, объясняет недостаточное использование соответствующей гормональной терапии овариальных карцином.

В нашей работе продемонстрировано, что экспрессия рецепторов половых гормонов в серозной овариальной карциноме достоверно не связана с прогнозом, ВБП и ОВ пациенток, что согласуется с результатами других исследований [5, 14, 17, 22], где изучены преимущественно инвазивные серозные овариальные карциномы high-grade. Данное исследование было ретроспективным и отсутствие полной информации о проведенном хирургическом лечении не позволило учесть такой важный прогностический фактор, как объем циторедуктивной операции и количество остаточной опухоли. Еще одним фактором, лимитирующим наше исследование, было отсутствие пациенток, которым проводилась эндокринная терапия, что могло бы существенно повлиять на прогноз при определенном рецепторном статусе опухоли. Однако эндокринная терапия не входит в стандартную схему лечения и редко назначается пациенткам с овариальной карциномой.

В настоящее время отсутствуют убедительные клинические данные об эффективности гормональной терапии при овариальной карциноме. Однако ряд исследований позволяют предположить, что эффективность гормональной терапии при овариальной карциноме остается недооцененной [12, 24, 25].

Выводы

Анализ клинико-морфологических данных и их влияния на прогноз у пациенток с овариальной карциномой показал схожие результаты во всех подгруппах. Это позволяет предположить, что морфологическая гетерогенность серозного

рака яичников high-grade проявляется особенностями стромально-паренхиматозных взаимоотношений и распространенностью некроза, которые оказывают влияние как на клинический прогноз, так и на определяемую экспрессию рецепторов половых гормонов в опухолевой ткани. Улучшение прогноза имело место у пациенток с РЭ-отрицательными и РА-положительными

опухолями. Таким образом, в нашем исследовании установлено влияние экспрессии РЭ и РА в овариальной карциноме на прогноз для жизни. Определение рецепторного статуса опухоли яичников позволит стратифицировать пациенток на группы по этому признаку и в будущем продолжить исследования по изучению эффективности гормональной терапии овариальной карциномы.

Литература

1. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2017 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 67, iss. 1. – P. 7-30. – doi: 10.3322/caac.21387.
2. Канцерогенез : руководство / Г. И. Абелев [и др.] ; под ред. Д. Г. Заридзе. – Москва : Медицина, 2004. – 574 с.
3. Prognostic value of progesterone receptor expression in ovarian cancer: a meta-analysis / H. Luo [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, iss. 22. – P. 36845-36856. – doi: 10.18632/oncotarget.15982.
4. Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? / F. Modugno [et al.] // *Endocrine-Related Cancer.* – 2012. – Vol. 19, iss. 6. – P. 255-279. – doi: 10.1530/ERC-12-0175.
5. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study / W. Sieh [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, iss. 9. – P. 853-862. – doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
6. Active Estrogen Receptor-alpha Signaling in Ovarian Cancer Models and Clinical Specimens / C. L. Andersen [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, iss. 14. – P. 3802-3812. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1501.
7. Коэкспрессия эстрогеновых рецепторов альфа и бета в ткани серозного рака яичников / Т. А. Богуш [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 34-37. – doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-34-37.
8. Cloning of the human oestrogen receptor cDNA / S. Green [et al.] // *J Steroid Biochem.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 77-83. – doi: 10.1016/0022-4731(86)90035-x.
9. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis / K. K. Chan [et al.] // *BMC Cancer.* – 2017. – Vol. 17, iss. 1. – Art. 606. – doi: 10.1186/s12885-017-3601-1.
10. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2- related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type / W. D. Foulkes [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, iss. 6. – P. 2029-2034. – doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-1061.
11. WHO classification of tumors of female reproductive organs / ed.: R. J. Kurman [et al.]. – 4th ed. – Lyon : IARC, 2014. – 309 p.
12. The association between reproductive and hormonal factors and ovarian cancer by estrogen- α and progesterone receptor status / A. L. Shafirir [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 143, iss. 3. – P. 628-635. – doi: 10.1016/j.ygyno.2016.09.024.
13. Expression of steroid hormone receptors in BRCA1-associated ovarian carcinomas / M. Aghmesheh [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 97, iss. 1. – P. 16-25. – doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.030.
14. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (review) / H. Li [et al.] // *Oncol Rep.* – 2021. – Vol. 46, iss. 4. – Art. 223. – doi: 10.3892/or.2021.8174.
15. Correlation between estrogen receptor expression and prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis / Z. Shen [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 37. – P. 62400-62413. – doi: 10.18632/oncotarget.18253.
16. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors / P. R. Lindgren [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – Vol. 221, iss. 1-2. – P. 97-104. – doi: 10.1016/j.mce.2004.02.020.
17. Новичков, Е. В. Зависимость прогноза рака яичников от экспрессии рецепторов к половым гормонам и пролиферативной активности опухолевых клеток / Е. В. Новичков, А. А. Вотинцев // *Архив патологии.* – 2006. – Т. 68, № 2. – С. 10-13.
18. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer / R. Hornung [et al.] // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 206, № 1. – P. 97-106. – doi: 10.1016/j.canlet.2003.10.034.
19. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer / P. Lee [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 96, iss. 3. – P. 671-677. – doi: 10.1016/j.ygyno.2004.11.010.
20. Estrogen regulates Snail and Slug in the down-regulation of E-cadherin and induces metastatic potential of ovarian cancer cells through estrogen receptor alpha / S-H. Park [et al.] // *Mol Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, iss. 9. – P. 2085-2098. – doi: 10.1210/me.2007-0512.
21. Analysis of the contribution of immunologically-detectable HER2, steroid receptors and of the “triple-negative” tumor status to disease-free and overall survival of women with epithelial ovarian cancer / M. C. de Toledo [et al.] // *Acta Histochem.* – 2014. – Vol. 116, iss. 3. – P. 440-447. – doi: 10.1016/j.acthis.2013.09.010.
22. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer / A. Elattar [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol. 124, iss. 1. – P. 142-147. – doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
23. Sex Steroid Hormone Receptor Expression Affects Ovarian Cancer Survival / J. M. Jönsson [et al.] // *Transl Oncol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 5. – P. 424-433. – doi: 10.1016/j.tranon.2015.09.002.
24. Estrogen promotes estrogen receptor negative BRCA1-deficient tumor initiation and progression / C. Wang [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2018. – Vol. 20, iss. 1. – Art. 74. – doi: 10.1186/s13058-018-0996-9.
25. The role of hormonal therapy in patients with relapsed high-grade ovarian carcinoma: a retrospective series of tamoxifen and letrozole / A. George [et al.] // *BMC Cancer.* – 2017. – Vol. 17, iss. 1. – Art. 456. – doi: 10.1186/s12885-017-3440-0.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387.
2. Abelev GI, Altshtejn AD, Belickij GA, Bershtejn LM, Vasilev JuM, Zaridze DG, editor. *Kancerogenez. Moskva: Medicina; 2004. 574 p. (Russian).*

3. Luo H, Li S, Zhao M, Sheng B, Zhu H, Zhu X. Prognostic value of progesterone receptor expression in ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(22):36845-36856. doi: 10.18632/oncotarget.
4. Modugno F, Laskey R, Smith AL, Andersen CL, Haluska P, Oesterreich S. Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):255-279. doi: 10.1530/ERC-12-0175.
5. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, Høgdall E, Deen S, Wentzensen N, Moysich KB, Brenton JD, Clarke BA, Menon U, Gilks CB, Kim A, Madore J, Fereday S, George J, Galletta L, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Matsuno RK, Kjær SK, Jensen A, Høgdall C, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):853-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
6. Andersen CL, Sikora MJ, Boisen MM, Ma T, Christie A, Tseng G, Park Y, Luthra S, Chandran U, Haluska P, Mantia-Smaldone GM, Odunsi K, McLean K, Lee AV, Elishaev E, Edwards RP, Oesterreich S. Active Estrogen Receptor-alpha Signaling in Ovarian Cancer Models and Clinical Specimens. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3802-3812. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1501.
7. Bogush TA, Basharina AA, Bogush EA, Tyulyandina AS, Tyulyandin SA, Davydov MM. Kojekspressija jestrogenovyyh receptorov alfa i beta v tkani seroznogo raka jaichnikov [Coexpression of estrogen receptors alpha and beta in serous ovarian cancer]. *Rossiyskij bioterapevticheskij zhurnal* [Russian Journal of Biotherapy]. 2017;16(4):34-37. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-34-37. (Russian).
8. Green S, Walter P, Greene G, Krust A, Goffin C, Jensen E, Scrace G, Waterfield M, Chambon P. Cloning of the human oestrogen receptor cDNA. *J Steroid Biochem*. 1986;24(1):77-83. doi: 10.1016/0022-4731(86)90035-x.
9. Chan KKL, Siu MKY, Jiang YX, Wang JJ, Wang Y, Leung THY, Liu SS, Cheung ANY, Ngan HYS. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):606. doi: 10.1186/s12885-017-3601-1.
10. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olopade OI, Weber BL, McLennan J, Olivetto IA, Bégin LR, Narod SA. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res*. 2004;10(6):2029-34. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-1061.
11. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014. 309 p.
12. Shafirir AL, Rice MS, Gupta M, Terry KL, Rosner BA, Tamimi RM, Hecht JL, Tworoger SS. The association between reproductive and hormonal factors and ovarian cancer by estrogen- α and progesterone receptor status. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):628-635. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.09.024.
13. Aghmesheh M, Edwards L, Clarke CL, Byth K, Katzenellenbogen BS, Russell PJ, Friedlander M, Tucker KM, de Fazio A. Expression of steroid hormone receptors in BRCA1-associated ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):16-25. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.030.
14. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X, Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep*. 2021;46(4):223. doi: 10.3892/or.2021.8174.
15. Shen Z, Luo H, Li S, Sheng B, Zhao M, Zhu H, Zhu X. Correlation between estrogen receptor expression and prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62400-62413. doi: 10.18632/oncotarget.18253.
16. Lindgren PR, Cajander S, Bäckström T, Gustafsson JA, Mäkelä S, Olofsson JI. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;221(1-2):97-104. doi: 10.1016/j.mce.2004.02.020.
17. Novichkov EV, Votintsev AA. Zavisimost prognoza raka jaichnikov ot jekspressii receptorov k polovym gormonom i proliferativnoj aktivnosti opuholevyh kletok [Ovarian cancer prognosis and expression of receptors to sex hormones and proliferative activity of tumor cells]. *Arhiv patologii* [Archive of Pathology]. 2006;68(2):10-13. (Russian).
18. Hornung R, Urs E, Serenella E, Edward W, Ursula S, Urs H, Daniel F. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2004;206(1):97-106. doi: 10.1016/j.canlet.2003.10.034.
19. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG, Liu J. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):671-677. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.11.010.
20. Park SH, Cheung LW, Wong AS, Leung PC. Estrogen regulates Snail and Slug in the down-regulation of E-cadherin and induces metastatic potential of ovarian cancer cells through estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol*. 2008;22(9):2085-2098. doi: 10.1210/me.2007-0512.
21. de Toledo MC, Sarian LO, Sallum LF, Andrade LL, Vassallo J, de Paiva Silva GR, Pinto GA, Soares FA, Fonseca CD, Derchain SF. Analysis of the contribution of immunologically-detectable HER2, steroid receptors and of the "triple-negative" tumor status to disease-free and overall survival of women with epithelial ovarian cancer. *Acta Histochem*. 2014;116(3):440-447. doi: 10.1016/j.acthis.2013.09.010.
22. Elattar A, Warburton KG, Mukhopadhyay A, Freer RM, Shaheen F, Cross P, Plummer ER, Robson CN, Edmondson RJ. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):142-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
23. Jönsson JM, Arildsen NS, Malander S, Måsbäck A, Hartman L, Nilbert M, Hedenfalk I. Sex Steroid Hormone Receptor Expression Affects Ovarian Cancer Survival. *Transl Oncol*. 2015;8(5):424-433. doi: 10.1016/j.tranon.2015.09.002.
24. Wang C, Bai F, Zhang LH, Scott A, Li E, Pei XH. Estrogen promotes estrogen receptor negative BRCA1-deficient tumor initiation and progression. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):74. doi: 10.1186/s13058-018-0996-9.
25. George A, McLachlan J, Tunariu N, Della Pepa C, Migali C, Gore M, Kaye S, Banerjee S. The role of hormonal therapy in patients with relapsed high-grade ovarian carcinoma: a retrospective series of tamoxifen and letrozole. *BMC Cancer*. 2017;17(1):456. doi: 10.1186/s12885-017-3440-0.

SPECIFICS OF EXPRESSION OF ESTROGEN, PROGESTERONE AND ANDROGEN RECEPTORS IN HEREDITARY AND SPORADIC OVARIAN CARCINOMAS

A. L. Savanevich, A. V. Shulha, A. V. Kapytski
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Ovarian cancer is a complex heterogenic disease with various clinical and morphological subtypes. Most ovarian neoplasms express estrogen (ER), progesterone (PR) and androgen (AR) receptors, but unlike the situation with breast cancer, these data are not currently used in clinical practice.

Purpose of research. To study the prognostic value of morphological and some immunohistochemical markers in ovarian carcinoma and to establish unfavorable variants of sex steroid hormones expression, which require individualization of treatment.

Material and methods. Using immunohistochemical methods, we assessed the expression of receptors for estrogens, progesterone and androgens in ovarian carcinoma samples obtained from 79 patients. We studied the relationship of neoplasm receptor status with survival, disease stage, neoplasm differentiation, BRCA1 status, patient age, type of treatment, hypothesizing that the level of receptor expression and disease prognosis will differ in subgroups.

Results. Receptor expression and its predictive value were assessed separately for each immunohistochemical marker. As many as 32 neoplasms were ER-positive (40.5%), 13 (16.5%) were PR-positive, and 29 (40%) were AR-positive. The survival curves for all patients with different expression of hormone receptors in the neoplasm were identical and, when compared, demonstrated a median progression-free survival (PFS) of 19 months and a median overall survival (OS) of 37 months. An improved prognosis was observed in patients with AR-positive neoplasms. A positive effect on the prognosis occurred in the absence of ER expression in the neoplasm. The medians of PFS and OS with ER-negative neoplasm status in these groups were more than 6 months higher.

Conclusion. The analysis of morphological, clinical and immunohistochemical data and their impact on the prognosis showed similar results in all subgroups. An improved prognosis was observed in patients with ER-negative and AR-positive neoplasms. Thus, our study established the impact of ER and AR expression in ovarian carcinoma on the prognosis for life. Determination of the receptor status of the ovarian neoplasm will allow stratification of patients into groups according to this characteristic and further studies of the effectiveness of hormonal therapy in ovarian carcinoma.

Keywords: receptors, sex hormones, ovarian cancer, BRCA1, survival

For citation: Savanevich AL, Shulha AV, Kapytski AV. Specifics of expression of estrogen, progesterone and androgen receptors in hereditary and sporadic ovarian carcinomas. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(6):596-606. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-596-606>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке БРФФИ, договор № M16P-214, «Восстановление функции гена BRCA1 как механизм формирования резистентности к терапии препаратами платины».

Financing. This study was supported by the BRFFR, contract No. M16P-214, "Restoration of the BRCA1 gene function as a mechanism for the formation of resistance to therapy with platinum drugs."

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Савоневич Елена Леонтьевна / Savanevich Alena, e-mail: elena.savonevich@icloud.com, ORCID: 0000-0002-3661-2354

Шульга Андрей Васильевич / Shulha Andrey, e-mail: 2817474@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1917-1101

Копыцкий Андрей Витальевич / Kapytski Andrey, e-mail: andrey_cop@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1862-4300

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 04.10.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021