

А.С. Лисянская

Обоснование подхода к выбору гормонотерапии рака яичников

Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер

Рак яичников является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей у женщин. Роль гормонотерапии при лечении рака яичников на сегодняшний день изучена не до конца. В литературе имеются данные об эффективности и безопасности терапии антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы рецидивирующего рака яичников. В статье суммированы данные эпидемиологии, пре-клинических и клинических исследований в отношении роли эстрогенов и экспрессии ароматазы при данном заболевании; а также роли ингибиторов ароматазы при лечении рака яичников.

Ключевые слова: ароматаза, эстроген, рак яичников, ингибиторы ароматазы

Эстрогены сопряжены с патогенезом и ростом трех наиболее частых раков у женщин (молочной железы, эндометрия и яичников) [8]. В этиологии и патогенезе гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы можно выделить 3 основных фактора: эндокринно-обменные нарушения, генетические и этнические факторы, канцерогенные воздействия, которые реализуются на фоне имеющихся первых двух [1]. Патогенез рака эндометрия, рака яичников и рака молочной железы сходен. К различиям патогенеза следует относить неодинаковую частоту гормонозависимых и автономных вариантов. При этом критериям гормонозависимости наиболее всего отвечают рак молочной железы и рак эндометрия, тогда как при раке яичников, отличающемся исключительным гистогенетическим разнообразием, высокая частота автономных форм может служить одним из объяснений агрессивности этого заболевания [1,3].

Злокачественные опухоли яичников занимают одно из ведущих мест в мировой статистике онкологической заболеваемости и смертности женщин. Рак яичников является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Высокая смертность пациенток с раком яичников обусловлена фактом поздней диагностики заболевания, что влечет за собой плохой прогноз для данной группы больных и низкую эффективность лечения [46]. Рецидивы заболевания остаются основной проблемой при распространенных стадиях. Только

10-15% пациентов с рецидивом могут быть излечены [17]. Вторая линия химиотерапии редко приводит к увеличению выживаемости, в то время как токсичность, ассоциированная с химиотерапией может снизить качество жизни пациенток [17]. Поэтому очень важно искать альтернативу — менее токсичную терапию с целью увеличения выживаемости и улучшения качества жизни данной когорты больных.

Приблизительно 90% всех раков яичников исходят из яичневого эпителия. Несмотря на то, что точная этиология овариального рака остается неясной, очевидно, что эстрогены играют важную роль [45,46]. По данным литературы, в этиологии и патогенезе рака яичников обсуждается роль большого числа овуляций, что приводит к усиленной пролиферации яичникового поверхностного эпителия, который заполняет дефекты в местах разрыва фолликулов. Таким образом, число овуляторных циклов в течение жизни может быть индикатором риска возникновения рака яичников [46]. Роль гормонозаместительной терапии (ЗГТ) в увеличении риска развития рака яичников все еще остается спорной. Данные, указывающие на взаимосвязь между ЗГТ и риском развития рака яичников, менее очевидны, чем для рака эндометрия или рака молочной железы. Проведено большое количество исследований, указывающих как на отсутствие вышеописанной взаимосвязи, так и на увеличение степени риска возникновения рака яичников у женщин, получавших ЗГТ [31].

Различие в результатах вышеуказанных исследований может быть обусловлено несколькими факторами: длительностью использования эстрогенов, применением только эстрогенов или их комбинации с прогестинами, видом исследования, различием в распределении гистотипов, географическим местоположением проведения исследования. Длительность использования и кумулятивная доза эстрогенов являются наиболее значимыми факторами риска. Большое число исследований было проведено с целью изучения влияния использования эстрогенов в течение 10 и более лет; в 9 из них выявлено увеличение степени риска.

Экспериментальные и эпидемиологические данные подтверждают, что эстрогены и прогестерон вовлечены в канцерогенез при опухолях

яичника. Данные зарубежных авторов указывают на то, что эстрогены способствуют злокачественной трансформации поверхностного эпителия яичника, тогда как прогестерон обеспечивает защитный эффект от развития рака яичников [43]. Зарубежными авторами было показано, что комбинированное использование эстрогенов с прогестинами снижает риск развития рака яичников [37]. В нескольких исследованиях продемонстрирована значимая связь между ЗГТ и специфическими подтипами эпителиального рака яичников, особенно немущинозными типами, такими как серозный, эндометриоидный и чисто клеточный (светлоклеточный) рак. Таким образом, может иметь место умеренная связь между использованием ЗГТ и риском возникновения рака яичников. Риск может увеличиваться при использовании эстрогенов длительностью более 10 лет и при повышении кумулятивной дозы эстрогенов.

Эпителиальные клетки органов репродуктивной системы содержат цитоплазматические и ядерные рецепторы для каждого из гормонов, влияющих на их размножение, дифференцировку и функции. Если в процессе малигнизации гормональные рецепторы сохраняются, то рост и функционирование такой опухоли могут регулироваться гормонами. Тем не менее, присутствие рецепторов эстрадиола и прогестерона в клетках рака молочной железы, эндометрия и яичников, не всегда означает их чувствительность к гормонотерапии [1,4]; могут вовлекаться и другие механизмы.

В этом отношении, следует отметить, что в норме в яичниках у женщин в постменопаузе экспрессия ароматазы в большей степени отмечена в эпителиальных клетках [12]. Гиперэкспрессия ароматазы в эпителиальных клетках у женщин в постменопаузе может быть связана с высокой активностью локального синтеза эстрогенов, таким образом делая эпителиальные клетки восприимчивыми к канцерогенным факторам и злокачественной трансформации [12]. Ткань рака яичников состоит из клеток разных типов, эпителиальных и стромальных. Какой именно тип клеток вовлечен в синтез локальных эстрогенов, остается спорным.

Ключевой фермент биосинтеза эстрогена, называется ароматазой, ингибирование которой приводит к эффективному угнетению продукции эстрогенов в организме [8]. Энзим ароматаза локализован в эндоплазматическом ретикулуле эстрогенпродуцирующих клеток [41]. Продукция эстрогена включает конверсию андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол. Конверсия андрогенов в эстрогены на периферии является основным источником эстрогенов у женщин постменопаузального

возраста. Существенным фактором в этом процессе является ароматаза, которая в норме присутствует в яичниках, плаценте [22], мышцах [29], костях [39], периферической жировой ткани [41]. У женщин до наступления менопаузы самый высокий уровень ароматазы регистрируется в клетках гранулезы яичников, тогда как в период менопаузы основной ее локализацией становится жировая ткань.

Потенциальная роль экстраовариальной ароматазы в физиологии человека и патологии была определена уже в 1960-е годы. Проведенные исследования демонстрируют, что степень конверсии андростендиона плазмы в эстрон у человека увеличивается с выраженностью степени ожирения и возрастом [15]. Это же исследование выявило значимость экстраовариальных тканей (жировой и кожи) в происхождении эстрогенов у женщин постменопаузального возраста. Образование внегонадных эстрогенов коррелирует с избыточной массой тела у женщин как в пре-, так и постменопаузе, и может отмечаться 10-кратное усиление этого процесса у пациенток в постменопаузе, страдающих ожирением [15]. Такое увеличение уровня эстрогенов, ассоциированное с избыточной массой тела и возрастом, приводит к увеличению риска возникновения гиперплазии эндометрия и рака [8]*.

Эстрогены оказывают свой стимулирующий эффект в основном через эстрогеновые рецепторы (ER), которые присутствуют в ткани 38-60% всех случаев рака яичников. Низкий уровень экспрессии ассоциирован с начальной стадией заболевания, более высокой дифференцировкой опухоли и более благоприятным прогнозом [30]. Эндометриоидные и серозные опухоли экспрессируют высокие уровни ER в отличие от мущинозных и светлоклеточных. Приблизительно 90% пограничных опухолей экспрессируют ER [2].

Пролиферативный эффект эстрогенов продемонстрирован в различных ER-позитивных линиях клеток рака яичников и на моделях, поддерживаемых на экспериментальных животных. Эстрогены оказывают свое действие через ER-независимый путь, однако его реализация может быть опосредована ER-зависимым путем [45] и аддуктами метаболитов эстрогенов с ДНК. Согласно относительно недавним исследованиям, существует 2 типа ER: ER- α и ER- β , кодируемые разными генами. Они имеют похожее строение [32], однако противоположный (антипролиферативный против пролиферативного) эффект на нормальный эпителий яичника и опухолевый рост.

* Рассмотрению этих вопросов посвящена и монография: Л.М. Берштейн «Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии)». СПб: Наука.: 1998. — 173 с. (прим. ред)

В яичниках без патологии [6], яичниковом эпителии [18], доброкачественных опухолях преобладает ER- β форма, тогда как при раке яичников доминируют ER- α . Известно, что индуцирующий эффект эстрогенов на опухолевый рост осуществляется в основном через ER- α [33] и что связывание эстрогенов с ER может увеличить или ингибировать транскрипцию многих эстроген-чувствительных генов [31]. Среди эстроген-чувствительных генов или протеинов, определяемых в эпителии яичника или раке, выделяют: прогестероновые рецепторы (PR), катепсин D [14], с-тус [20], фибулин — 1 [11], Bcl-2 [10], эзрин [43], hTERT (человеческая теломеразная обратная транскриптаза) [24] и др. Некоторые из них экспрессируются в тканях рака яичника. Эти эстроген-регулируемые протеины играют важную роль в пролиферации опухолевых клеток, подвижности, инвазии и метастазировании [32].

Предполагается, что механизм эстроген-индуцированного канцерогенеза осуществляется не только через ER. Классические эстрогены и их метаболиты могут непосредственно повреждать ДНК. Помимо этого, они могут вызывать анеуплоидию [38]. Действие эстрогенов через ER-независимый путь продемонстрировано при раке молочной железы [45] и раке эндометрия [16]. Ингибиторы ароматазы (ИА) блокируют синтез эстрогенов путем ингибирующего эффекта на конверсию андрогенов в эстрогены, тогда как тамоксифен, конкурентно связывается с цитоплазматическими ER, но также может действовать через ER-независимый путь, вызывая угнетение деления клетки, приводящее к регрессии опухолевых клеток и их гибели [28].

Существует нередко высказываемое мнение, что внутриопухолевые эстрогены, образующиеся путем *in situ* ароматизации, могут функционировать как аутокринные ростовые и митогенные факторы, которые ускоряют пролиферацию раковых клеток независимо от циркулирующих эстрогенов [26]. Из того, что локальная продукция эстрогенов может играть роль в развитии рака яичников, следует, что ароматаза может также играть роль, способствуя этой продукции. Частота экспрессии ароматазы при раке яичников колеблется в пределах от 33% до 81%. Анализ активности ароматазы и ее экспрессии может быть полезен для определения подгрупп пациенток с раком яичников, у которых терапия ИА может быть эффективна [27].

Большая часть доступных данных литературы подтверждает отсутствие взаимосвязи между активностью ароматазы и уровнем эстрогеновых рецепторов. Тем не менее, одна исследовательская группа опубликовала данные о наличии обратной зависимости между мРНК ароматазы

и уровнем ER- α [12]. Другие авторы показали наличие корреляции между активностью ароматазы и уровнем PR и отсутствие корреляции между активностью ароматазы и уровнем андрогеновых рецепторов. Причина таких различий в связи между активностью ароматазы и тремя вышеуказанными гормональными рецепторами остается невыясненной. Кроме того, отсутствуют данные о наличии достоверной корреляции между экспрессией ароматазы и гистотипом, степенью злокачественности опухоли и выживаемостью пациенток. Тем не менее, эндометриоидный рак яичников имеет тенденцию к более высокой экспрессии ароматазы, что подтверждается данными о большей эффективности терапии ИА у данной группы пациенток, нежели у больных с другими гистологическими вариантами овариального рака [27].

С того момента, как была показана взаимосвязь рака яичников и эндометриоза, и с учетом того, что активность ароматазы считается важной при эндометриозе, ароматазная экспрессия при раке яичников также может являться мишенью терапии у определенных групп пациенток [7]. Недавние пилотные исследования показали различной степени клиническую пользу для пациенток с распространенными стадиями рака яичников [34]. Несколько исследований, проведенных *in vitro*, продемонстрировали наличие противоопухолевого эффекта ИА на клетки рака яичников [39]. В одном из исследований [39] снижение индекса Ki67 было отмечено в 4 из 9 случаев овариального рака после лечения ИА. В случаях, в которых наблюдался ответ на лечение, была выявлена большая экспрессия ароматазы и ER- α , чем в случаях без ответа [39].

В проведенных клинических исследованиях также был продемонстрирован противоопухолевый эффект при рецидиве рака яичников. Монотерапия летрозолом проводилась в 5 исследованиях. Степень ответа варьировала от 0% до 35,7%, стабилизация достигалась в 20%-42% случаев [35]. Bowman и др. [5] впервые изучали степень ответа больных с рецидивом рака яичников на летрозол (2,5 мг/сут): из 50 пациенток согласно критериям Международного противоракового Союза (IUGC) полного и частичного ответа отмечено не было, стабилизация была отмечена у 20% больных. При оценке динамики маркера СА-125 у 54 больных частичный ответ был отмечен в 9,4% случаев, стабилизация у 25,9% больных. У группы пациенток со стабилизацией болезни отмечены значительно более высокие уровни ER (P=0,027) и PR (P=0,0066), чем в группе с прогрессированием заболевания, тогда как в группе больных с частичным ответом/стабилизацией согласно динамике маркера СА-125 отмечена ассоциация с высокой экспрес-

сией ER ($P=0,013$), эпидермального ростового фактора (EGFR) ($P=0,009$) и низкой — HER-2 ($P=0,026$) [5].

Анастрозол изучался в двух исследованиях. В одном из них [13] при монотерапии анастрозолом (1мг/сут) у 53 больных с рецидивом рака яичников выявлен частичный ответ у 1,9% больных и стабилизация болезни у 42%. Во втором исследовании [25] комбинированной терапии анастрозолом и ингибитором EGFR гефитинибом у 23 пациенток с рецидивом рака яичников в 4,3% случаев имел место полный ответ и в 60,9% стабилизация. Стабилизация заболевания при терапии экземестаном отмечена в 36% у 22 пациенток с рецидивом рака яичников [47].

В связи с тем, что у пациенток с рецидивирующим раком яичников ИА могут иметь терапевтическое значение, важно выделить группу чувствительных к ним пациенток. Потенциальные маркеры, включающие ER и белки, прямо или косвенно взаимодействующие с ER (PR, HER-2, EGFR), были уже исследованы, однако результаты оказались противоречивы. Bowman и соавт. [5] показали, что высокие уровни экспрессии ER, PR и EGFR и низкий уровень экспрессии HER-2 ассоциированы с лучшим ответом опухоли на терапию. В клиническом исследовании летрозолом у пациенток с пограничными и низкой степени злокачественности опухолями ответ по маркеру CA-125 в большем проценте случаев достигался у больных с ER+/PR+ опухолями, чем у ER+/PR- (3/5 против 1/8) ($P=0,07$), что подтверждает, что коэкспрессия ER/PR может говорить о лучшем опухолевом ответе [23]. Тем не менее, в других исследованиях не было выявлено связи между экспрессией ER, PR или HER-2 и ответом опухоли на терапию [35]. Фактами, объясняющими данное противоречие, могут быть: 1) различия в типе изучаемого образца опухоли (например, первичный или метастатический очаг); 2) различия в технике проведения иммуногистохимического исследования и стандартов оценки результатов; 3) изменения в функции ER при некоторых случаях рака яичника; 4) различное распределение гистотипов опухолей к терапии препаратами платины; 5) различие в количестве чувствительных опухолей к терапии препаратами платины; 6) небольшое число образцов. Последние три факта могут также объяснять противоречивые результаты эффективности лечения, приводимые в различных исследованиях [27].

В связи с тем, что ER являются потенциальными прогностическими маркерами, определенные подтипы опухоли, которые экспрессируют ER, могут быть более чувствительны к лечению ИА. Например, пограничные опухоли, экспрессирующие до 90% ER [9], вероятно, будут чувствительны к этим препаратам. В одном из ис-

следований описан случай достижения полной ремиссии при лечении анастрозолом у пациентки с пограничным раком яичников и метастазом в толстую кишку [23]. Во второй фазе исследования летрозолом при пограничном раке яичников или при низкой степени злокачественности опухолей было показано, что из 13 оцененных пациенток согласно данным радиологического исследования стабилизация имела место у 5 (38,5%) больных, уровень ответа — 0%. При оценке согласно маркеру CA-125 полная и частичная ремиссия наблюдалась у 15,4% и стабилизация у 38,5% [23].

Монотерапия АИ может быть эффективна в отношении рецидивирующего рака яичников. Тем не менее, ответ на терапию в большинстве случаев умеренный или отсутствует. При раке молочной железы одним из известных механизмов резистентности к гормональной терапии является перекрест между сигнальными путями ER и рецепторов фактора роста (EGFR) [32]. В первую очередь, повышенный уровень экспрессии EGFR HER-2 ассоциирован с плохим ответом на терапию антагонистом ER тамоксифеном [32]. Одним из механизмов повышения эффективности гормональной терапии может быть ее комбинация с биологическими агентами (например: ингибиторы HER-2 и EGFR) [21]. При применении этой стратегии при раке яичников может иметь место повышение эффективности, несмотря на то, что механизм перекреста между ER и рецепторами фактора роста до конца не изучен. Несмотря на это, полученные результаты II фазы исследования комбинированной терапии анастрозолом и гефитинибом у пациенток с рецидивом рака яичников подтверждают вышеописанное предположение: степень ответа — 4,3%; стабилизация — 60,9% [25]. Эффективность лечения ингибиторами ароматазы может также повышаться путем учета их комбинации с различными ER-регулируемыми белками или генами, что требует проведения дальнейших исследований [27]. Побочные эффекты ИА в большинстве случаев умеренные и хорошо переносятся. Наиболее частыми являются приливы (35,7-42,6%), утомляемость (11,7-18,6%) и артралгия (35,6%) [19]. Другими менее частыми побочными эффектами являются тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, увеличение массы тела, переломы [13].

Резюме

Ингибиторы ароматазы эффективно применяются при лечении рака молочной железы, в то время как их роль в лечении рака эндометрия и рака яичников остается изученной не до конца [4,14]. Продолжают накапливаться данные

о вовлечении эстрогенов в канцерогенез рака яичников. Ароматаза экспрессируется в 33-81% случаев овариального рака. В клинических исследованиях по использованию ИА в монотерапии рецидивирующего рака яичников ответ получен в 0-35,7% случаев, тогда как стабилизация достигнута в 20-42% случаев. С учетом хорошей переносимости и отсутствия тяжелых побочных эффектов ИА могут быть использованы как рациональная терапия рака яичников. Более того, ИА, как полагают, могут использоваться с целью пролонгирования интервалов лечения препаратами платины. ER, PR, EGFR, HER-2 могут быть полезными маркерами ожидаемого ответа опухоли на лечение. Дальнейшие исследования необходимы для определения эффективности комбинированной терапии ИА, оценки подобной терапии у пациенток с различными типами опухолей, определения различий эффективности между платинорезистентными и платиночувствительными опухолями, а также определения биомаркеров, способных предсказать ответ на терапию ИА [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Медицина. — 1989. — с.464.
2. Abu-Jawdeh GM, Jacobs TW, Niloff J, Cannistra SA. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors // *Gynecol Oncol.* — 1996. Vol. 60. — P. 301-307.
3. Berstein L., Tehernobrovkina A., Gamajunova V. et al. Tumor estrogen content and clinic-morphological and endocrine features of endometrial cancer // *J. Cancer Res Clin Oncol.* — 2003. — Vol. 129(4). — P. 245-249.
4. Berstein L., Maximov S., Gershfeld E. et al. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2002. — Vol. 105. — P. 161-165.
5. Bowman A, Gabra H, Langdon SP et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup // *Clin Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8. — P. 2233-2239.
6. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational human fetus // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3509-3512.
7. Bulun S., Lin Z., Imir G. et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment // *Pharmacol Rev.* — 2005. — Vol. 57(3). — P. 359-383.
8. Bulun S., Simpson E. Aromatase Expression in Women's Cancers. *Innovative Endocrinology of Cancer*, ed. by L. Berstein and R. Santen, ch.8; 2008, pp. 112-132.
9. Chien CH, Wang FF, Hamilton TC. Transcriptional activation of cmyc proto-oncogene by estrogen in human ovarian cancer cells // *Mol Cell Endocrinol.* — 1994. — Vol. 99. — P. 11-19.
10. Choi KC, Kang SK, Tai CJ, Auersperg N, Leung PC. Estradiol upregulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 2351-2360.
11. Clinton GM, Rougeot C, Derancourt J et al. Estrogens increase the expression of fibulin-1, an extracellular matrix protein secreted by human ovarian cancer cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 1996. — Vol. 93. P. 316-320.
12. Cunat S, Rabenoelina F, Daures JP et al. Aromatase expression in ovarian epithelial cancers // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2005. — Vol. 93. — P. 15-24.
13. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer // *Gynecol Oncol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 596-602.
14. Galtier-Dereure F, Capony F, Maudelonde T, Rochefort H. Estradiol stimulates cell growth and secretion of procathepsin D and a 120-kilodalton protein in the human ovarian cancer cell line BG-1 // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1992. — Vol. 75. — P. 1497-502.
15. Grodin J., Siiteri P., MacDonald P. Source of estrogen production in postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1973. — Vol. 36. — P. 207-214.
16. Guo RX, Wei LH, Tu Z et al. 17 beta-estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2006. — Vol. 99. — P. 9-18.
17. Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? // *Clin Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 7439-7449.
18. Hillier SG, Anderson RA, Williams AR, Tetsuka M. Expression of oestrogen receptor alpha and beta in cultured human ovarian surface epithelial cells // *Mol Hum Reprod.* — 1998. — Vol. 4. — P. 811-815.
19. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 60-62.
20. Hua W, Christianson T, Rougeot C, Rochefort H, Clinton GM. SKOV3 ovarian carcinoma cells have functional estrogen receptor but are growth-resistant to estrogen and antiestrogens // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 1995. — Vol. 55. — P. 279-289.
21. Johnston SR. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations // *Clin Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 889s-899.
22. Kamat A, Mendelson CR. Identification of the regulatory regions of the human aromatase P450 (CYP19) gene involved in placental-specific expression // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2001. — Vol. 79. — P. 173-180.
23. Kavanagh JJ, Hu W, Fu SQ et al. Anti-tumor activity of letrozole in patients with recurrent advanced low malignant potential or low grade serous ovarian tumors // *J Clin Oncol (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Chicago, IL).* — 2007 Vol. 25. — No. 185 (Abstract 5582).
24. Kimura A, Ohmichi M, Kawagoe J et al. Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23. — P. 4505-4515.
25. Krasner CN, Debernardo RL, Findley M et al. Phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib in women

- with asymptomatic mullerian cancer // Proc Am Soc Clin Oncol. — 2005. — Abstract #5063.
26. Labrie F. Intracrinology // Mol Cell Endocrinol. — 1991. — Vol. 78. — P. 113–118.
27. Li YF, Hu W. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? // Int J Gynecol Cancer. — 2008. — Vol. 18. — P. 600–614.
28. Mabuchi S, Ohmichi M, Kimura A et al. Tamoxifen inhibits cell proliferation via mitogen-activated protein kinase cascades in human ovarian cancer cell lines in a manner not dependent on the expression of estrogen receptor or the sensitivity to cisplatin // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 1302–1313.
29. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. // Semin Oncol. — 2003. — Vol. 30. — P. 3–11.
30. Munstedt K, Steen J, Knauf AG et al. Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 1783–1791.
31. O'Donnell AJ, Macleod KG, Burns DJ, Smyth JF, Langdon SP. Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen // Endocr Relat Cancer. — 2005 — Vol. 12. — P. 851–866.
32. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications // J Clin Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 1616–1622.
33. Osborne CK, Shou J, Massarweh S, Schiff R. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer // Clin Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 865s–870s.
34. Papadimitriou C., Markaki S., Siapkarakas J. et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study // Oncology. — 2004. — Vol. 66(2). — P. 112–117.
35. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study // Oncology. — 2004. — Vol. 66. — P. 112–117.
36. Parkin D., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. — CA Cancer J Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
37. Riman T, Dickman PW, Nilsson S et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women // J Natl Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.
38. Russo J, Hasan Lareef M, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2003. — Vol. 87. — P. 1–25.
39. Sasano H., Sato S., Ito K. et al. Effect of aromatase inhibitors on the pathobiology of human breast, endometrial and ovarian carcinoma // Endocrinol. Related. Cancer. — 1999. — Vol. 6(2). — P. 197–204.
40. Simpson E., Clyne C., Rubin G. et al. Aromatase — a brief overview // Annu Rev Physiol. — 2002. — Vol. 64. — P. 93–127.
41. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR et al. Aromatase expression in health and disease // Recent Prog Horm Res. — 1997. — Vol. 52. — P. 185–213;
42. Somigliana E., Vigano P., Parazzini F. et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence // Gynecol Oncol. — 2006. — Vol. 101(2). — P. 331–341.
43. Song J, Fadiel A, Edusa V et al. Estradiol-induced ezrin overexpression in ovarian cancer: a new signaling domain for estrogen // Cancer Lett. — 2005. — Vol. 220. — P. 57–65.
44. Trope C, Marth C, Kaern J. Tamoxifen in the treatment of recurrent ovarian carcinoma // Eur J Cancer. — 2000. — Vol. 36(Suppl. 4). — S59–61.
45. Tsai EM, Wang SC, Lee JN, Hung MC. Akt activation by estrogen in estrogen receptor-negative breast cancer cells // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P. 8390–8392.
46. Urmancheeva AF, Meshkova IE. Question of epidemiology and diagnostics of ovarian cancer // Prac Oncol. — 2000. — Vol. 4. — P. 7–13.
47. Verma S, Alhayki M, Le T et al. Phase II study of exemestane (E) in refractory ovarian cancer (ROC) // J Clin Oncol (2006 ASCO Annual Meeting, Atlanta, GA). — 2006. — Vol. 24. — Abstract #5026.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

A.S. Lisyanskaya

Rationale for the approach to the choice of hormone therapy for ovarian cancer

City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg

Ovarian cancer is one of the most aggressive malignant tumors in women. The role of hormone therapy in the treatment for ovarian cancer is not fully studied up to now. The literature contains data on the efficacy and safety of treatment with antiestrogens and aromatase inhibitors for recurrent ovarian cancer. The article summarizes the epidemiology, preclinical and clinical studies related to the role of estrogen and aromatase expression in this disease as well as the role of aromatase inhibitors in the treatment for ovarian cancer.

Key words: aromatase, estrogen, ovarian cancer, aromatase inhibitors.