

УДК: 618.11-006.55

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ***Е. Л. Савоневич, к. м. н.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье приведен анализ данных литературы относительно роли основных факторов риска в развитии рака яичников (наследственного фактора, ожирения, гормонального дисбаланса при эндокринных нарушениях, бесплодия и ряда других) на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях. Приведены доказательства существования наследственных форм рака яичников, описаны особенности их клинического течения, диагностические критерии, принципы профилактики.*

**Ключевые слова:** рак яичников, факторы риска, канцерогенез, мутация, наследственность, ожирение, бесплодие, иммунитет

*The article gives the data analysis of publications devoted to the role of main risk factors in development of ovarian cancer (hereditary factor, obesity, hormonal disbalance and endocrine disorders, infertility and a number of others) on molecular-cellular, organ and systemic levels. The evidence of the existence of hereditary ovarian cancer forms is given and the peculiarities of their clinical picture, diagnostic criteria, principles of prevention are described.*

**Key words:** ovarian cancer, risk factors, carcinogenesis, heredity, mutation, obesity, infertility, immunity

Рак яичников в Беларуси составляет 4-6% среди всех злокачественных опухолей у женщин и занимает шестое место в структуре онкозаболеваемости. По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 тысяч вновь выявленных случаев рака яичников, и более 100 тысяч женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. Встречаясь реже, чем рак эндометрия и рак шейки матки, рак яичников имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано преимущественно с поздней диагностикой. Летальность больных раком яичников на первом году после установления заболевания составляет 35-40%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя – 41%, пятилетняя – 35% [3]. Особенностью рака яичников является то, что продолжительное время он протекает бессимптомно, и у подавляющего большинства пациенток диагностируется в III-IV стадиях. Отсутствие специфической симптоматики, универсального высокоинформативного неинвазивного метода ранней диагностики злокачественных опухолей яичников, недостаточная информативность ультразвукового метода и опухолевых маркеров диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении. В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком яичников. Сокращение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», способствует, возможно, повышению риска развития неоплазии в яичнике. Несмотря на то, что исследования по проблеме рака яичников занимают одно из ведущих мест в онкологии, этиологические факторы и конкретные патогенетические механизмы этого заболевания остаются до конца не выясненными. В последнее время решение этих задач во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака яичников и выявление лиц с потенциально высоким риском заболеть этой формой рака среди родственников. С позиции современных знаний, роль наследственных факторов в процессе возникновения рака не всегда трактуется однозначно. Наследственность влияет на большую или меньшую предрасположенность организма к возникновению опухоли. Она создает тот фон, на котором канцерогенные и модифицирующие факторы окружающей человека среды и образа жизни могут

реализоваться в виде злокачественной опухоли того или иного органа. Основываясь на литературных данных, можно утверждать, что около 30% всех новообразований возникают в результате высокой генетически обусловленной предрасположенности [14]. Подтверждается это исследованиями по изучению заболеваемости злокачественными опухолями среди однойцевых близнецов. Вероятность развития у второго близнеца такой же опухоли, которой страдает первый, во много раз превышает средний популяционный риск [20]. Самые первые сообщения о наследственном раке появились в Древнем Риме (около 100 года н.э.) и касались рака молочной железы. Первые документированные сведения о наследственном раке опубликовал в 1866 году Брога. Эти работы были посвящены раку молочной железы и имели для него особое значение, так как касались 10 случаев рака молочной железы в четырех поколениях родственников его жены.

Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм рака яичников явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2 (Breast Cancer Associated Gene), герминальная мутация в одном из аллелей которых дает высокий риск развития этой патологии. Ген BRCA1 был картирован на длинном плече 17 хромосомы и в 1994 году был выделен с использованием позиционного клонирования. Последующие работы с этим геном показали, что мутация BRCA1 имеется в семьях с ранним началом заболевания раком яичников и/или раком молочной железы. BRCA1 экспрессируется во многих тканях, включая яичники и молочные железы. Он кодирует белок, состоящий из 1863 аминокислот. Участок хромосомы 17q21, где располагается ген BRCA, часто делетируется при раке яичников и раке молочной железы. Делеции могут быть как соматическими, так и герминальными, что в итоге приводит к развитию, соответственно, ненаследственных и наследственных форм рака яичников. Другой ген BRCA2 был картирован на 13 хромосоме (13q12-13) и клонирован спустя два года. Это ген, кодирующий белок, состоящий из 3418 аминокислот. С молекулярно-генетической точки зрения функция генов BRCA1 и BRCA2 (особенно BRCA2) до конца еще не выяснена. Установлено, что эти гены участвуют в контроле целостности генома, они представляют собой рецессивные гены-супрессоры, обеспечивающие регуляцию клеточной пролиферации. Потеря такой роли вследствие поломки гена может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачествен-

ной трансформации клетки. Потеря экспрессии BRCA1 коррелирует с усилением пролиферации и увеличением размеров опухоли. К настоящему времени получена существенная информация о структуре, функции и распространённости в популяциях генов BRCA1 и BRCA2. Идентифицировано более 300 мутаций различных типов, локализованных в различных зонах гена BRCA1, которые дают очень высокий риск (до 85%) возникновения рака яичников [7]. Выявлены популяционные особенности распространённости BRCA1 и BRCA2, а также определенных их мутаций (таблица 1).

**Таблица 1** – Частота мутации гена BRCA 1 у больных раком яичников в различных популяциях населения

Популяция	Частота мутации	Источник литературы
Евреи ашкенази	35,5% 67/189	<i>Boyd J. et al</i> [9]
Поляки	27,5% 57/208	<i>Moslehi R. et al</i> [6]
Пакистанцы	13,5% 49/364	<i>Menkiszak J. et al</i> [13]
Пакистанцы	13,3% 16/120	<i>Liede A. et al</i> [10]
Венгры	11,1% 10/90	<i>Van Der Looij M. et al</i> [19]
Американцы	8,6% 10/116	<i>Rubin S.C. et al</i> [7]
Канадцы	7,6% 39/515	<i>Risch H.A. et al</i> [18]
Финны	4,7% 11/233	<i>Sarantaus L. et al</i> [5]
Японцы	4,0% 3/76	<i>Matsushima M. et al</i> [15]
Англичане	3,4% 12/355	<i>Stratton J.F. et al</i> [11]
Норвежцы	3,3% 2/60	<i>Moller P. et al</i> [12]

Так, установлено, что делеция двух нуклеотидов в экзоне 2 BRCA1 – 185delAG является мажорной мутацией в популяции евреев ашкенази (большинство евреев Европы и Северной Америки). У 39% женщин, страдающих раком яичников и молочной железы, проявившихся в возрасте до 50 лет, обнаруживается эта мутация. У 8% евреек ашкенази, страдающих раком яичников и/или молочной железы, выявлена другая мутация – 6174delT в гене BRCA2 [6]. В то же время в популяции Великобритании эти мутации обнаруживаются только у 3% женщин, заболевших раком молочной железы в возрасте до 35 лет [11]. В Польше и Венгрии наиболее частой является мутация 5382 insC в гене BRCA1 [13, 19]. В целом, в Европе популяционная частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составляет 0,2-2%. Это означает, что в среднем около 2% населения Европы подвержены риску развития рака яичников только за счет этих мутаций. Средний возраст проявления наследственного рака яичников в среднем на 10 лет меньше (около 50 лет), чем в общей популяции [9, 13]. Особое внимание следует уделять трем наследственным синдромам:

- сочетание рака яичников и рака молочной железы, где оба заболевания встречаются с большей частотой, чем в общей популяции и, как правило, у одной и той же пациентки (синдром Lynch I); на его долю приходится 65-75% всех случаев наследственного рака яичников [8, 14];
- сочетание рака яичников с колоректальным раком и раком эндометрия (синдром Lynch II); встречается в 10-15% от всех случаев наследственного рака [8, 14];
- сайт-специфичный синдром рака яичников, который встречается в 10-15% наследственного рака [8, 14].

Оценивая факторы риска развития рака яичников, необходимо учитывать, что в семьях, где у двух родственников первой линии (мать, родная сестра, дочь) диагностирован рак яичников в пременопаузальном возрасте, риск развития эпителиальной карциномы составляет 35-40%, что в 30-50 раз выше, чем в общей популяции [14]. В семьях, где у одного родственника по первой линии и у одного по второй (бабушка, тетя, внучка) отмечены случаи рака яичников в пременопаузе, риск развития аналогичного заболевания выше в 2-10 раз, по сравнению с

общей популяцией. В семьях, где у одного родственника по первой линии выявлен рак яичников в постменопаузе, риск появления рака яичников возрастает только в случае появления его у родственника в пременопаузе. У женщин с раком молочной железы в анамнезе риск развития рака яичников возрастает вдвое. Наличие беременностей, родов, прием оральных контрацептивов ассоциируются со снижением риска развития рака яичников. Риск рака яичников у многорожавших женщин на 30% меньше, чем у нерожавших. Не подтвердилось предположение о связи рака яичников с приемом препаратов для стимуляции овуляции при лечении бесплодия [17].

Одним из факторов риска развития рака яичников является гормональный дисбаланс в организме, который может быть обусловлен как нарушенной функцией самой репродуктивной системы, так и других эндокринных органов. Характерной особенностью воздействия эстрогенов на клетки-мишени является угнетение апоптоза. Показано, что онкогенной активностью обладают не только половые гормоны, но и продукты, их взаимопревращений, в частности, продукты 2-гидроксилирования, 16-альфа-гидроксилирования и 4-гидроксилирования, так называемые катехолэстрогены. Установлено, например, что от уровня гормонов щитовидной железы зависит превращение эстрадиоловых фракций эстрогенов в эстриол. В условиях гипотиреоза указанная конверсия гормонов активизируется. Показано также, что при снижении оптимального уровня гормонов щитовидной железы возникает усиленная стимуляция роста эпителиальных клеток, что может привести к развитию дисплазии и неоплазии [1, 2].

Ряд исследователей высказывают точку зрения о том, что одним из ключевых факторов риска развития рака яичников является усиление продукции инсулинподобного фактора роста I (ИПФР). Рецептор ИПФР считается крайне важным для обеспечения клеточного деления, и его усиленная экспрессия приводит к неопластической трансформации клеток [2]. Высказывается точка зрения, что, наряду с ИПФР, инсулин играет важную роль в регуляции митогенной активности клеток, облегчает развитие стадии промощения опухолевого роста. В связи с этим имеются указания на роль гиперинсулинемии как фактора риска в развитии ряда опухолей. Индекс массы тела более 30 достоверно повышает риск развития рака яичников [4]. В проведенном мета-анализе 28 исследований, посвященных связи ожирения с развитием рака яичников, установлено, что в 24 работах отмечена явная их взаимосвязь, причем в 10 из них – статистически достоверная [16].

Развитие опухоли является интерактивным процессом, исход которого определяется, с одной стороны, большим или меньшим потенциалом факторов агрессии опухоли, а с другой – состоянием специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности, обеспечивающих элиминацию опухолевых клеток. В связи с этим очевидно, что одними из ведущих факторов риска развития онкологических заболеваний, в том числе и рака яичников, являются иммунодефицитные состояния, характеризующиеся недостаточностью специфических и иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности.

Как известно, первая линия защиты биологической системы от опухолевых клеток обеспечивается макрофагами и натуральными киллерами (НК-клетками), часть опухолевых клеток разрушается за счет свободных радикалов и перекиси водорода, продуцируемой макрофага-

ми. Часть естественных киллеров, активируемых под влиянием интерлейкина-2 и TNF-альфа, превращаются в клетки повышенного цитотоксического потенциала – лимфокин-активированные киллеры, в связи с чем предпринимаются попытки использовать такие клетки в терапии злокачественных новообразований. Очевидно, что снижение количества и активности НК-клеток в крови наследственного и приобретенного А-зависимого иммунодефицита могут быть факторами риска перехода стадии онкогенной трансформации клеток в стадию промоции и, соответственно, развития неоплазий, в частности, рака яичников. Установлено, что неспецифические механизмы противоопухолевой защиты эффективны, когда количество опухолевых клеток не превышает 1000. Что касается специфического противоопухолевого иммунитета, то он зачастую развивается слишком поздно и оказывается не эффективным. В то же время, в процессе опухолевой прогрессии возникает выраженный вторичный иммунодефицит, обусловленный системным действием опухоли на организм и усугубляющийся по мере использования полихимио- и лучевой терапии. Следует отметить, что одним из основных механизмов защиты против опухолевых клеток является формирование реакций клеточного типа за счет вовлечения в иммунный ответ CD8-Т-лимфоцитов киллеров и продуцентов лимфокинов. Риск развития неоплазий, в том числе и рака яичников, резко возрастает в случае развития Т-зависимого иммунодефицита. Недостаточность специфических механизмов противоопухолевого иммунитета может быть связана не только с предшествующей фоновой патологией инфекционной и неинфекционной природы, действием стрессорных раздражителей различной природы, но и с биологическими особенностями неоплазий. Последние могут быть обусловлены большой изменчивостью опухолевых клеток в динамике опухолевой прогрессии, в частности, резким снижением экспрессии антигенов гистосовместимости I класса. При этом трансформированные клетки «ускользают» от цитотоксического действия CD8-Т-лимфоцитов, способных лишь к «двойному распознаванию» онкогенного антигена в соединении с белками. Что касается значения В-зависимого иммунодефицита в механизмах индукции и промоции неоплазии, то данные литературы противоречивы, по-видимому, в связи с тем, что клеточный состав иммунной системы чрезвычайно гетерогенен и реактогенен, постоянно подвергается разнообразной стимуляции экзогенного и эндогенного характера. Установлено, что количество иммуноглобулинов в опухолевой ткани может в несколько раз превышать их уровень в нормальной исходной ткани, в то время как содержание иммуноглобулинов в крови онкологических больных резко снижается [1].

Если до недавнего времени не могло быть и речи о первичной профилактике рака яичников, то сегодня благодаря появлению новых диагностических молекулярно-генетических технологий и, основываясь на накопленных данных о факторах риска, эта задача может решаться в отношении наследственного рака в будущих поколенияхотяженных раком семей.

### Литература

1. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 200 с.
2. Гарин, А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли / А.М.Гарин. – М. – Тверь: «Триада», 2005. – 240с.
3. Урманчеева, А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. – 2000. – №4. – П. 7-13.
4. Body mass index and risk of ovarian cancer / M.F. Leitzmann [et al] // Cancer. – 2009. – Vol. 115, № 4. – P. 812-822.
5. BRCA 1 and BRCA 2 mutations among 233 unselected Finnish ovarian carcinoma patients / L. Sarantaus [et al] // Eur. J. Hum. Genet. – 2001. – № 9. –P. 424-430.
6. BRCA 1 and BRCA 2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer / R. Moslehi [et al] // J. Hum. Genet. – 2000. – № 66. – P. 1259-1272.
7. BRCA 1, BRCA 2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population : relationship to family history and implications for genetic testing / S.C. Rubin [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – № 178. – P. 670-677.
8. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status / J. Gronwald [et al] // J.Med.Genet. – 2006. – Vol 43. – P. 424-428.
9. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer / J. Boyd [et al] // J. Am. Med. Assoc. – 2000. – Vol. 283. – P. 2260-2265.
10. Contribution of BRCA 1 and BRCA 2 mutations to breast and ovarian cancer in Pakistan / A. Liede [et al] // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – № 71. – P. 595-606.
11. Contribution of BRCA 1 mutations to ovarian cancer / J.F. Stratton [et al] //N. Engl. J. Med. – 1997. – № 336. – P. 1125-1130.
12. Genetic epidemiology of BRCA 1 mutations in Norway / P. Moller [et al] // Eur. J. Cancer. – 2001. – № 37. – P. 2428-2434.
13. Hereditary ovarian cancer in Poland / J. Menkiszak [et al] // Int. J. Cancer. – 2003. – № 106. – P. 942-945.
14. Lynch, H.T. Hereditary cancer in adults / H.T. Lynch, R.M. Fusaro, J. Lynch // Cancer Detect Prev. – 1995. – Vol. 19, №3. – P. 219-233.
15. Mutation analysis of the BRCA 1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germline mutations, but no evidence of somatic mutation / M. Matsushima [et al] // Hum. Mol. Genet. – 1995. – № 4. – P.1953-1956.
16. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / C.M. Olsen [et al] // Eur. J. Cancer. – 2007. – Vol. 43, №4. – P. 690-709.
17. Ovulation – stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort / S. Silva Idos [et al] // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100, № 11. – P. 1824-1831.
18. Prevalence and penetrance of germline BRCA 1 and BRCA 2 mutations in population series of 649 women with ovarian cancer / H.A. Risch [et al] // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – № 68. – P. 700-710.
19. Prevalence of founder BRCA 1 and BRCA 2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary / M. Van Der Looij [et al] // Int. J. Cancer. – 2000. – № 86. – P. 737-740.
20. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies / P. Lichtenstein [et al] // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 252, №3. – P. 184-205.

Поступила 07.05.10