

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНАХ У ЖЕНЩИН

*Савоневич Е.Л.¹, Новицкая Т.В.¹,
Абдрашитов В.В.², Семеняко И.А.², Рапецкая В.И.²*

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Актуальность. Наследственные синдромы являются самой частой медико-генетической патологией. Популяционная частота мутаций, ассоциированных с фатальной предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, достигает 1-2% [1]. На долю наследственного рака приходится 5-8% случаев рака молочной железы и около 15% случаев рака яичников [2]. Идентификация мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, имеет колоссальную медицинскую значимость. Выявление здоровых носителей подобных мутаций позволяет организовать комплекс персонализированных профилактических мероприятий. Изучение первично-множественных опухолей позволяет приблизиться к пониманию как различий, существующих между отдельными опухолями, так и их схожести, основанной на единстве значительного числа факторов риска. Под полинеоплазией понимают независимое появление и развитие у одного человека двух и более новообразований. Особый интерес представляют те злокачественные новообразования, которые так или иначе связаны с проблемой «гормоны и рак». Изучение особенностей заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями становится все более актуальным в связи с улучшением результатов лечения онкологических пациентов и увеличением продолжительности их жизни, а следовательно, и повышением вероятности возникновения у них второго и последующих злокачественных новообразований. Поэтому выявление лиц, подверженных риску развития рака яичников, и его ранняя диагностика, на сегодняшний день являются одним из перспективных направлений медицины.

Цель исследования - изучение клинко-диагностических особенностей полинеоплазии органов репродуктивной системы с поражением яичников.

Материалы и методы. В УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2009 по 2019 гг. было проведено обследование 83 пациенток с карциномой яичников, у которых имел место первично-множественный характер развития опухоли. Методы исследования включали сбор семейного онкоанамнеза, детализацию жалоб, изучение гинекологического и соматического анамнеза. Всем пациенткам было выполнено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР-РВ образца венозной крови на наличие «основных» мутаций в гене BRCA1: 5382insC, 4153delA, 300T>G. Работа выполнена при поддержке БРФФИ, грант № M20P-400 от 04.05.2020 «Новые мутации в генах наследственного рака молочной железы и яичника у пациенток в Республике Беларусь».

Результаты. У 83 пациенток, включенных в исследование, было диагностировано 178 злокачественных опухолей, одна из которых локализовалась в яичниках. Первичная множественность новообразований в большинстве случаев была представлена двумя локализациями – 72 (87%), реже – тремя 10 (12%). Только у 1 пациентки были диагностированы четыре опухоли с интервалами в 7-9 лет, при этом первая опухоль возникла в молочной железе в возрасте 39 лет. В 89% наблюдений эпителиальные новообразования яичников сочетались с опухолями эпителиального гистотипа других локализаций и только в 10% случаев эпителиальные опухоли сочетались с неэпителиальными (саркомы матки, гранулезоклеточные опухоли яичников, менингиома). У двух женщин были диагностированы злокачественные гранулезоклеточные опухоли яичников одновременно с раком эндометрия (2,5%).

Чаще всего развитие злокачественных новообразований яичников сочетается с раком молочной железы – 27 случаев (33%), опухолями тела матки – 24 (29%) и опухолями желудочно-кишечного тракта – 17 (20%).

Рак молочной железы, безусловно, лидирует среди злокачественных новообразований у женщин. Очевидна при этом связь с влиянием гормонально-метаболических факторов на возникновение опухоли. Среди факторов риска рака молочной железы, наряду с наличием того же заболевания у родственников и доброкачественными процессами в молочной железе значение имеют поздние первые роды, раннее менархе и поздняя менопауза. Однако, если сочетание раннего начала менструальной функции и поздней менопаузы свидетельствует о длительном репродуктивном периоде и, соответственно, о более длительной гормональной стимуляции молочной железы, то поздние первые роды отражают отсроченное завершение полноценного функционального созревания органа. Рак тела матки встречается в несколько раз реже, чем рак молочной железы и на сегодняшний день среди всех гормонозависимых новообразований этиология рака тела матки представляется нам наиболее понятной. В группе факторов риска рака эндометрия доминируют малое число родов или бесплодие, ожирение, поздняя менопауза, в то время как раннее менархе и поздние первые роды далеко не так важны, как в отношении развития рака молочной железы. Считается, что основную роль в патогенезе заболевания играет избыточная эстрогенная стимуляция эндометрия в сочетании с недостаточностью гормонов желтого тела. В эту теорию укладываются многие имеющиеся факты и наблюдения, с ее позиций можно объяснить связь возникновения болезни с бесплодием, ожирением, поликистозом яичников. Увеличение частоты развития рака эндометрия у пациенток с раком молочной железы на фоне длительного приема тамоксифена демонстрирует различия в патогенезе этих гормонозависимых опухолей. Важный момент, сближающий особенности патогенеза рака яичников с раком эндометрия, заключается в том, что длительный прием контрацептивов уменьшает риск развития и того, и другого.

В трех случаях имел место первично-множественный синхронный рак яичников и толстой кишки (4%). Среди 10 женщин с первично-множественным метакронным раком толстой кишки и яичников во всех случаях рак яичников был второй либо третьей опухолью у пациентки. Рак яичников в большинстве случаев был выявлен спустя 1-4 года после лечения рака толстой кишки. Рак желудка был диагностирован одновременно с раком яичников у 1 женщины в возрасте 58 лет. Имело место сочетание серозной аденокарциномы яичников с перстневидно-клеточным раком желудка. Первично-множественный синхронный рак яичников и рак желчного пузыря был диагностирован у женщины в возрасте 75 лет. У пациентки первично-множественным раком яичников, молочной железы и толстой кишки опухоли развивались метакронно. Первая опухоль – блюдцеобразный рак (аденокарцинома pT2N0M0 1в стадия) ободочной кишки – была диагностирована в возрасте 32 лет. Спустя 15 лет после хирургического лечения новообразования был выявлен рак левой молочной железы (низкодифференцированная инфильтрирующая карцинома pT2N1M0 IIв стадия). Распространенный рак яичников с вовлечением маточной трубы (умеренно дифференцированная серозная аденокарцинома) был диагностирован у этой пациентки через еще 14 лет. Сред пациенток с первично-множественным метакронным раком злокачественное новообразование яичников было диагностировано раньше рака молочной железы только в 3 случаях (7%). Еще в одном случае спустя 7 лет после лечения рака яичников был выявлен рак желудка.

Анализ клинических данных показал, что в группе первично-множественного метакронного рака возраст женщин при обнаружении первой опухоли колебался от 18 до 69 лет. Обращает внимание наличие связи возраста и локализации первой опухоли. Так большинство случаев рака молочной железы было диагностировано в возрасте до 50 лет (79 %), тогда как рак толстой кишки в 50% случаев манифестировал после 63 лет. Средний возраст заболевания раком молочной железы составил $45,9 \pm 6$ лет, раком толстой кишки – $55,1 \pm 13,6$ лет.

Первично-множественный синхронный рак с поражением яичников и матки развился у 26 женщин в возрасте от 36 до 78 лет. Злокачественные гранулезоклеточные опухоли яичников сочетались с развитием рака эндометрия у двух пациенток в возрасте 64 и 78 лет. Злокачественные опухоли яичников эпителиального генеза были представлены серозной аденокарциномой в 13 случаях, эндометриодной аденокарциномой – в 5, муцинозной аденокарциномой – у 4 пациенток.

Средний возраст обнаружения первично-множественного синхронного рака яичников и матки составил 54 ± 10 лет. В двух из 23 случаев рака яичников диагностирована аденокарцинома шейки матки (8%), в трех – саркома тела матки (12%), остальные пациентки имели рак эндометрия. Рак эндометрия у 14 женщин был эндометриодным, еще у 2 – муцинозным, в 1 случае имел место железисто-плоскоклеточный вариант рака эндометрия. Учитывая

особенности диагностики рака эндометрия и хирургического лечения при злокачественных новообразованиях яичников, в большинстве случаев рак эндометрия был диагностирован в 1-2 стадиях. Только у 2 женщин опухолевый процесс выходил за пределы матки.

Особая роль в развитии рака яичников в настоящее время отводится генетическим факторам. Генетическая предрасположенность к раку яичников стала предметом активных исследований, когда в 90-е годы XX века был открыт ген BRCA1. Мутации в гене BRCA1 наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и ассоциируются с очень высоким риском развития рака яичников и рака молочной железы. Изучение семейного анамнеза указывает на наличие наследственной предрасположенности к развитию опухолей у 36 женщин (44%). Только в 16% случаев родственники первой линии страдали раком яичников и/или молочной железы. По результатам молекулярно-генетического обследования у 20 из 83 женщин (24%) подтверждено наличие одной из «основных» мутаций в гене BRCA1. Самыми распространенными среди пациенток с первично-множественными опухолями были мутации 5382insC (55%) and 4153delA (25%). Среди женщин с раком молочной железы и раком яичников мутация в гене BRCA1 подтверждена в 56% случаев, что подтверждает значимость генетических факторов в развитии первично-множественных опухолей женской репродуктивной системы.

Выводы. Отягощенный семейный анамнез и выявление мутаций в гене BRCA1 необходимо рассматривать как неотъемлемую часть комплексного обследования женщин с злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы для определения генетического риска развития новых опухолей женской репродуктивной системы и разработки принципов генетической профилактики рака. Отличия между гормонозависимыми опухолями различных локализаций характеризуются определенным возрастным периодом, в котором они обнаруживаются чаще всего, а также частотой данной патологии в постменопаузе.

Литература

1. Germline Variation in Cancer-Susceptibility Genes in a Healthy, Ancestrally Diverse Cohort: Implications for Individual Genome Sequencing / D. L. Bodian [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, iss. 4. – P. e94554.
2. Nielsen, F. C. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways / F. C. Nielsen, H. T. van Overeem, C. S. Sorensen // Nat. Rev. Cancer. – 2016. – Vol. 16, iss. 9. – P. 599-612.