

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЯИЧНИКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ

КАРЕЛИНА О.Б., АРТЫМУК Н.В., ФЕТИСОВА Т.И.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

LECTURE

RISK FACTORS OF OVARIAN CANCER AND POSSIBLE PREVENTIVE STRATEGIES

OLGA B. KARELINA, NATALIA V. ARTYMUК, TATIANA I. FETISOVA

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

В статье приведены современные данные, имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе, по диагностике, профилактике и дальнейшей тактике ведения пациенток с опухолями яичников. Рак яичников является одной из основных форм злокачественных новообразований женских половых органов. Значительные показатели летальности, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и лечения делают рак яичников актуальной проблемой современной медицины. Основное внимание в статье уделено факторам риска развития рака яичников, таким, как масса тела, контрацепция, особенности родов и возраста начала половой жизни. Значимую роль в исходе и течении данного заболевания играет диагностический алгоритм, сроки выявления, стадия и морфологический тип опухоли. Симптоматика рака яичников не является специфичной, ранние стадии заболевания чаще всего бывают случайной наход-

кой, что вызывает значительные затруднения для правильной постановки диагноза. В связи с этим выявление случаев рака яичников происходит на поздних стадиях, что существенно сокращает благоприятный исход. До настоящего времени меры профилактики не разработаны. Отсутствуют скрининговые методы выявления рака яичников, оказывающие влияние на смертность. В развитии наследственных злокачественных эпителиальных опухолей яичника определяющую роль играют герминальные мутации генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2*. Выявление наследственной предрасположенности женщин к раку яичника, формирование групп высокого риска, определение носителей мутаций в генах *BRCA1/2* может благоприятствовать выявлению рака яичников на ранних стадиях, определять прогноз заболевания и профилактику метастазирования.

Ключевые слова: рак яичников, скрининг, профилактика, *BRCA1*, *BRCA2*.

Abstract

Here we review the current data on prevention, diagnosis, and treatment of ovarian cancer, one of the most prevalent genitourinary cancers characterized by high mortality and case fatality rates due to the lack of efficient screening and treatment approaches. Major risk factors of sporadic ovarian cancer include early menarche, late menopause, nulliparity, infertility, endometriosis, polycystic ovary syndrome, use of hormonal contraceptives after menopause,

smoking, alcohol abuse, and overweight/obesity. Hereditary ovarian cancer is primarily related to *BRCA1/2* mutations and polymorphisms. Progression and outcome of ovarian cancer are largely defined by tumor stage and grade at diagnosis. Importantly, signs and symptoms of ovarian cancer are not specific, and early diagnosis frequently represents an accidental finding. Hence, ovarian cancer is mainly diagnosed at the late stage that significantly affects both overall and disease-free survival. To date, there are no

[◀ English](#)

evidence-based screening methods for early detection of ovarian cancer. We propose that implementation of routine genetic testing for *BRCA1/2* mutations and polymorphisms in women with family history

of ovarian cancer may improve early diagnosis and survival rates.

Keywords: ovarian cancer, screening, prevention, *BRCA1*, *BRCA2*.

Рак яичников – одна из наиболее часто встречающихся и агрессивных злокачественных гинекологических опухолей, является первой причиной смерти от злокачественных новообразований женской половой сферы. Удельный вес злокачественных новообразований яичников в структуре общей онкологической заболеваемости населения России составляет 2,3%, в структуре онкологической патологии женщин – 4,3%. В Российской Федерации за период с 2006 по 2016 гг. прирост заболеваемости составил 10,4%, в 2016 г. выявлены 14 017 новых случаев рака яичников [1, 2]. В Кемеровской области в 2016 г. среди злокачественных заболеваний у женщин на долю рака яичников приходилось 4,1%, выявлен 221 новый случай, прирост – 25,4%. Смертность от рака яичников у женщин Кемеровской области в 2016 г. составила 2,7%. При этом большая часть случаев заболевания диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса, что обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики данной патологии.

Опухоли яичников могут развиваться в любом возрасте (от постнатального периода до глубокой старости), хотя в целом чаще встречаются у женщин от 30 до 60 лет, рак яичников – в возрасте 70–74 года [1]. В 2016 г. злокачественные новообразования в яичниках чаще выявляли у женщин в возрасте 55–64 лет [2]. На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, зачастую игнорируемой пациентками. Неярко выраженная симптоматика на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что клиническое выявление заболевания является крайне затруднительным. В 93% случаев симптомы рака яичника маскируются проявлениями интеркуррентных заболеваний. Даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса симптомы остаются неспецифичными: наблюдаются лишь диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации. Это приводит к диагностическим ошибкам и неверному выбору лечебной тактики.

В основе развития истинного опухолевого процесса лежит пролиферация клеток, в зависимости от степени опухолевой дифференцировки различают: доброкачественные; пограничные или низкой степени злокачественности; злокачественные опухолевые процессы. В настоящее время не представляется возможным дифференцировать начальные формы рака яичников от доброкачественных опухолей. Рак яичников, как и большинство других злокачественных опухолей, в 90% случаев происходит из одной клетки с множественными нарушениями. В структуру яичника входят эпителиальная, соединительная, нервная и сосудистая ткани, все они могут стать источником опухоли, кроме того, опухоль может развиваться из яйцеклетки и ее эмбриональных и зрелых производных, из гранулезных клеток, тека-клеток, а также хилусных клеток. Кроме того, опухоль может образоваться из рудиментов, сохранившихся с периода эмбриогенеза (эпиоферена, параоферена, Вольфов протока, добавочных труб), из постнатальных участков эпителия, разрастаний, подверженных гетеротопии, метаплазии и параплазии (эпителия маточных труб и матки, который может имплантироваться на поверхность яичника, особенно при воспалительных процессах). В образовании опухоли могут принимать участие эмбриональная мезенхима (текомы) и участки мужской части гонады (из клеток Сертоли и Лейдига). Особенности анатомического и гистологического строения яичников обуславливают многообразие морфологических форм опухолей данного органа [3-5].

В связи с многообразием форм опухолей, которые могут возникать в яичниках, крайне затруднительно описать единый этиопатогенез, клиническое течение и определить верную тактику ведения пациенток [3, 5, 6]. С практической точки зрения все опухоли яичника можно рассматривать по упрощенной классификации [7]:

- 1). эпителиальные опухоли;
- 2). опухоли стромы полового тяжа;
- 3). липидоклеточные опухоли;
- 4). герминогенные опухоли;
- 5). гонадобластомы;

- 6). опухоли мягких тканей;
- 7). неклассифицированные опухоли;
- 8). метастатические опухоли;
- 9). опухолевидные процессы.

На протяжении жизни на работу яичников влияет большое количество различных факторов: социальных, демографических, экологи-

ческих, генетических, алиментарных, а также стресс, патогенные микроорганизмы и вирусы. Все это приводит к нарушению функции органа, доброкачественной трансформации, а в итоге – к формированию злокачественной опухоли. Факторы риска развития рака яичников представлены в **таблице 1**.

Раннее менархе и поздняя менопауза <i>Early menarche and late menopause</i>	Риск повышается на 2–7% каждый дополнительный год овуляторной активности [8] 2-7% increased risk for every additional year of fertility [8]
Нереализованная репродуктивная функция <i>Nulliparity</i>	3 и более родов с полноценной лактацией снижают риск на 30–60% по сравнению с нерожавшими [9] 30-60% decreased risk in women with ≥ 3 deliveries as compared to nulliparous females [9]
Бесплодие <i>Infertility</i>	Стимуляция овуляции способствует увеличению риска в 2–3 раза при приеме препаратов в течение более 12 менструальных циклов [8] 100-200% increased risk in women with ovulation induction for > 12 menstrual cycles [8]
Эндометриоз <i>Endometriosis</i>	Риск светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников [10] Increased risk of clear cell and endometrioid ovarian carcinoma [10]
Синдром поликистозных яичников <i>Polycystic ovary syndrome</i>	Риск развития эндометриоидной аденокарциномы [11] Increased risk of endometrioid ovarian cancer [11]
Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе <i>Use of hormonal contraceptives after menopause</i>	Риск развития серозных и эндометриоидных опухолей яичников [8, 10] Increased risk of serous and endometrioid ovarian cancer [8, 10]
Курение <i>Smoking</i>	Повышает риск исключительно муцинозного подтипа рака яичников [12] Increased risk of mucinous ovarian cancer [12]
Употребление алкоголя <i>Alcohol abuse</i>	Может влиять на возникновение и прогрессирование эпителиального рака яичников [13] Increased risk of epithelial ovarian cancer [13]
Избыточная масса тела/ожирение <i>Overweight/obesity</i>	Риск увеличивается на 50% у крайне тучных женщин [14] 50% increased risk in women with class III obesity [14]
Мутации в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> <i>BRCA1/2 mutations and polymorphisms</i>	Риск рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации <i>BRCA1</i> составляет 16–60%, <i>BRCA2</i> – 16–27% [15] 16-60% increased risk in carriers of <i>BRCA1</i> mutations and 16-27% increased risk in carriers of <i>BRCA2</i> mutations [15]

Таблица 1.
Факторы риска развития рака яичников

Table 1.
Risk factors of ovarian cancer

Окончательный диагноз позволяет установить только морфологическое исследование, которое верифицирует гистотип опухоли и ее доброкачественность. Все доброкачественные опухоли яичников являются облигатными предраками и требуют оперативного лечения (чаще с применением эндовидеохирургии) с момента установления диагноза. Обязательное условие – проведение срочного (интраоперационного) гистологического исследования, которое определяет окончательный объем операции. Пациенткам молодого репродуктивного возраста необходимо стараться сохранить неизменную ткань яичников, тогда как у женщин старшей возрастной группы выполняют расширенные операции. При доброкачественных опухолях яичников клинические проявления имеют место только при наличии перекрута ножки или разры-

ва капсулы, а также в случае гормонально-активных или эндометриоидных опухолей [16]. Диагностические мероприятия должны включать вагинальное, ректовагинальное и обязательно ректальное обследование. Эффективность диагностики в большей мере зависит от характера образования, величины, индекса массы тела пациентки и опущения гениталий. Обязательно проведение ультразвукового исследования, желательно с использованием трансвагинального датчика [17]. Допплеровское исследование позволяет визуализировать кровоток в яичниковой артерии, в строге яичника, в структуре образования. Визуализация органов малого таза при помощи рентгеновской компьютерной томографии [5, 18], магнитно-резонансная томография дают возможность диагностировать яичниковые образования на ранних стадиях [19]. Следует

помнить, что диагностическая пункция опухолевого образования через задний свод влагалища или через переднюю брюшную стенку может привести к диссеминации процесса, поэтому от данных манипуляций необходимо воздержаться. Однако, если при запущенных формах заболевания установить диагноз не так уж и сложно, то диагностировать самые ранние стадии весьма проблематично. При использовании ультразвуковой, компьютерной [5, 18] и магнитно-резонансной томографии [19] с той или иной степенью можно лишь заподозрить наличие злокачественной опухоли яичника. При диагностике злокачественных опухолей яичников используют опухолевые маркеры. Рутинный метод определения *CA-125*, к сожалению, мало информативен при ранних стадиях заболевания, тем более что этот маркер бывает ложноположительным и при других, даже неонкологических заболеваниях. Уровень его повышается при циррозе, миоме матки, панкреатите, беременности. Содержание *CA-125* более 35 Е/мл имеет место у 80% больных раком яичников, в связи с этим его определение является стандартом при обнаружении опухоли в малом тазу. Однако для раннего выявления рака яичников данный маркер непригоден, он имеет значение при мониторинге лечения и рецидивов [5]. Определение маркера *HE4* позволяет несколько повысить качество диагностики. В связи с этим только инвазивные методы диагностики (лапаротомия, лапароскопия) позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз. Окончательным и основным методом диагностики является морфологический. При проведении общего осмотра выявляются опухолевые образования брюшной полости различных размеров, а также признаки распространения опухолевого процесса: асцит, плеврит, перикардит, увеличение лимфатических узлов, увеличение границ печени, изменение эпигастральной и околопупочной областей, лимфостаз. При гинекологическом исследовании определяется опухолевое образование яичника или признаки распространения опухолевого процесса по органам малого таза, клетчаточным пространствам, ректовагинальной перегородке. Ректальное и ректовагинальное обследования позволяют дифференцировать принадлежность опухоли к яичникам, выявлять вовлечение в процесс прямой кишки.

Метастатические опухоли характеризуются быстрым ростом; процесс в яичнике может проявиться раньше, чем опухоль в первичном

очаге, или, наоборот, опухоль в яичнике может появиться через несколько лет после развития опухоли в первичном очаге, иногда даже после радикального удаления первичного очага. В 70–90% случаев метастатические опухоли в яичниках двухсторонние. При наличии кахексии возникает расстройство менструальной функции, в 60–70% случаев отмечается асцит. Для раннего выявления метастазов в яичники у пациенток, которым была проведена операция по поводу рака различной локализации, необходимо инструментальное обследование органов малого таза при диспансерном наблюдении.

При развитии злокачественной опухоли отмечается быстрое скрытое развитие заболевания, преимущественно за счет имплантационного механизма распространения опухоли. К моменту постановки диагноза рака яичников у 72% больных выявляются III и IV стадии заболевания. К сожалению, жалобы и клинические проявления болезни у пациенток появляются тогда, когда процесс выходит за пределы яичника, захватывает большинство органов брюшной полости или когда имеются отдаленные метастазы. При сдавлении или прорастании в органы брюшной полости и малого таза могут возникать дизурические расстройства, запоры, клиника кишечной непроходимости, боли внизу живота и в пояснице. При развитии асцита женщины жалуются на тяжесть в животе, увеличение объема живота, чувство давления и распираания, одышку. Увеличиваются периферические лимфатические узлы, возникает лимфостаз нижних конечностей. В дальнейшем развиваются симптомы интоксикации и кахексия.

При сборе анамнеза у пациентки необходимо целенаправленно выявлять факторы риска развития опухоли яичника, а также выяснять семейный онкологический анамнез. В семьях, где у двух родственников первой линии (мать, сестра, дочь) диагностирован рак яичников в пременопаузальном возрасте, риск развития эпителиальной карциномы составляет 35–40%. Генетическая предрасположенность, наследуемая по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и более ранней манифестацией заболевания, реализуется у 10–17% пациенток в форме инвазивного рака яичников (наследственный рак яичников). Более 90% случаев наследственного рака яичников ассоциированы с герминальными мутациями генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2*. При отяго-

ценном семейном анамнезе для носительниц мутаций в гене *BRCA1* риск рака яичников возрастает до 44%, для носительниц *BRCA2* – до 27%. В случае обнаружения данной патологии предлагается выполнение двухсторонней сальпингоовариэктомии, при которой показано снижение на 85–90 % риска развития рака яичников [12, 20].

До настоящего времени не существует общепринятых алгоритмов ведения пациенток с овариальным раком. Открытым вопросом оста-

ется разработка эффективных скрининговых программ [20]. Группу риска относительно развития рака яичников составляют женщины в пери- и постменопаузе с гормональными и метаболическими нарушениями, доброкачественными опухолями матки и яичников, индукцией овуляции и отсутствием родов в анамнезе. Особое внимание следует уделять женщинам сотягощенным семейным онкологическим анамнезом, а также с мутацией гена *BRCA-1* или *BRCA-2*.

Литература / References:

1. Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Gynecologic Oncology*. 2012; (1): 18-23. Russian (Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18-23).
2. *Oncological care in Russia in 2016*. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.).
3. Reed NS, Symonds RP. *Ovarian Cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018; 30 (8): 461-462.
4. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015; 26 (2): 87-89.
5. *Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum*. Wilkinson N [Ed]. London: Springer, 2014. 524 p.
6. Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Games JN, Behbakht K, Chen L-M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Epithelial Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2015.
7. La Vecchia C. *Ovarian cancer: epidemiology and risk factors*. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 2 (1): 55-62.
8. Ali AT. *Towards prevention of ovarian cancer*. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018; 18 (6): 522-537.
9. Chen Y, Du H, Bao L, Liu W. *Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review*. *J Cancer*. 2018; 9 (1): 141-147.
10. Fukui Y, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Kawata A, Tanikawa M, et al. *Polycystic ovarian morphology may be a positive prognostic factor in patients with endometrial cancer who achieved complete remission after fertility-sparing therapy with progestin*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18 (11): 3111-3116.
11. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, et al. *The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *Int J Cancer*. 2018; 142 (11): 2263-2272.
12. Wu D, Yang H, Winham SJ, Natanzon Y, Koestler DC, Luo T, et al. *Mediation analysis of alcohol consumption, DNA methylation, and epithelial ovarian cancer*. *J Hum Genet*. 2018; 63 (3): 339-348.
13. Cuello MA, Kato S, Liberona F. *The impact on high-grade serous ovarian cancer of obesity and lipid metabolism-related gene expression patterns: the underestimated driving force affecting prognosis*. *J Cell Mol Med*. 2018; 22 (3): 1805-1815.
14. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, et al. *Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer*. *Oncotarget*. 2017; 8 (68): 112258-112267.
15. Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, Takizawa K, Kimura E, Nakanishi T, et al. *Evaluation of human epididymis protein 4 and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women*. *Tumour Biol*. 2015; 3 (2): 1045-1053.
16. Sadlecki P, Jóźwicki J, Antosik P, Grabiec M. *Expression of selected epithelial-mesenchymal transition transcription factors in serous borderline-ovarian tumors and type I ovarian cancers*. *Tumour Biol*. 2018; 40 (6): 1010428318784807.
17. Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Yazbek J, Williamson R, Bharwani N, Stewart V, et al. *Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer*. *BJOG*. 2015; 122 (6): 843-849.
18. Mukuda N, Fujii S, Inoue C, Fukunaga T, Oishi T, Harada T, et al. *Bilateral Ovarian Tumors on MRI: How Should We Differentiate the Lesions?* *Yonago Acta Med*. 2018; 61 (2): 110-116.
19. Schmidt M, Segev Y, Sadeh R, Suzan E, Feferkorn I, Kaldawy A, et al. *Cancer antigen 125 levels are significantly associated with prognostic parameters in uterine papillary serous carcinoma*. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun 28. doi: 10.1097/IGC.0000000000001300. [Epub ahead of print].
20. Chien J, Poole EM. *Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium*. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (9S Suppl 5): S20-S22.

Сведения об авторах

Карелина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский

Authors

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ научной литературы, написание статьи.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка идеи и дизайна статьи.

Фетисова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, научное консультирование.

Корреспонденцию адресовать:

Карелина Ольга Борисовна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

Для цитирования:

Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96>

Статья поступила: 24.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Contribution: reviewed the literature; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the lecture.

Dr. Tatiana I. Fetisova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: reviewed the literature.

Corresponding author:

Dr. Olga B. Karelina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Olga B. Karelina, Natalia V. Artymuk, Tatiana I. Fetisova. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96>