

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН: ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

**Ю.Г. Паяниди¹, В.Ю. Сельчук¹, К.И. Жордания¹, И.Г. Комаров¹,
Т.П. Казубская¹, Т.В. Наседкина², О.В. Федорова², П.З. Куталия¹, И.А. Кисличко¹**

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН, Москва

MULTIPLE PRIMARY MALIGNANCIES OF FEMALE GENITAL ORGANS: WAYS OF PREVENTION

Yu.G. Payanidi¹, V.Yu. Selchuk¹, K.I. Zhordania¹, I.G. Komarov¹,

T.P. Kazubskaya¹, T.V. Nasedkina², O.V. Fedorova², P.Z. Kutalia¹, I.A. Kislichko¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Prevention of cancer and its early diagnosis is today one of the promising lines of oncology. The identification of the hereditary forms of malignancies is particularly urgent, which prevents the development of tumor pathology in apparently healthy individuals the relatives of whom have cancers.

Key words: ovarian cancer, multiple primary malignancies, preventive ovariectomy

Выявление лиц, подверженных риску развития рака, и его ранняя диагностика сегодня являются одним из перспективных направлений онкологии. Наиболее эффективным подходом к решению этих вопросов следует считать выявление наследственных форм злокачественных заболеваний, которые развиваются в большинстве случаев из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли. С этих позиций чрезвычайно интересным является использование моделей первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН).

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного ≥ 2 новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган. В структуре полинеоплазий преобладает сочетание 2 опухолей (85—92% наблюдений). Случаи тройной локализации встречаются в 5—8% наблюдений. Наличие у одного больного 4—6 опухолей и более является редким и представляется казуистикой. По имеющимся наблюдениям, ПМЗН могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдром «раковых семей», Пейтца — Егерса и т.п.). В связи с этим риск развития полинеоплазий выше для лиц из наследственно отягощенных семей [1].

На сегодняшний день идентифицировано, по крайней мере, 8 моногенных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Три из них являются органоспецифическими и выражаются развитием рака одной и той же анатомической локализации. К ним

относят семейный рак яичников (РЯ), эндометрия (РЭ), молочной железы (РМЖ).

Пять синдромов представляют варианты семейного ракового синдрома и проявляются системной предрасположенностью к возникновению РЯ, РМЖ, РЭ и некоторых других локализаций. Их называют органоассоциированными.

К ним относят:

- синдром семейного РМЖ/РЯ;
- синдром семейного РМЖ/РЯ/РЭ;
- синдром семейного РМЖ/РЭ/РЯ/ толстой кишки — РТК (синдром Линча-2);
- синдром семейного РМЖ/РЭ/ органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)/легкого;
- синдром семейного РЭ/органов ЖКТ.

В последние годы неоднократно были описаны наблюдения семейного накопления рака шейки матки (РШМ) и РЯ [2]. Более того, предполагается, что существуют самостоятельные наследственные синдромы семейного рака:

- брюшины/РЯ/РШМ;
- РМЖ/РЭ/РЯ/РТК/РШМ.

При полинеоплазиях, как и в случаях, не связанных с множественным процессом, наиболее распространенной морфологической формой злокачественных новообразований шейки матки является плоскоклеточный рак.

При анализе проведенного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН исследования мы столкнулись с весьма примечательным фактом: было выявлено 36 (16,8%) больных плоскоклеточным РШМ, у которых вторая возникающая опухоль была представлена также плоскоклеточным раком.

При этом плоскоклеточный РШМ сочетался с плоскоклеточным раком кожи в 15 случаях, лег-

ких — в 7, влагалища — в 3, вульвы — в 6, тела матки и небной миндалины — по 2, восходящего отдела толстой кишки — 1.

Такое часто встречающееся проявление при полинеоплазиях плоскоклеточного рака различных локализаций (в настоящем исследовании — практически у каждой 6-й больной), вероятно, связано с единой вирусной этиологией. На сегодняшний день уже установлена роль папилломавирусной инфекции в канцерогенезе плоскоклеточного рака для следующих локализаций: мягкого неба, основания языка, небных миндалин, глотки и гортани, носовой полости, конъюнктивы, кожи, влагалища/вульвы, полового члена, ануса, пищевода, легких и мочевого пузыря [3].

В связи с этим целесообразно относить пациентов с плоскоклеточным РШМ к группе риска по развитию аналогичного рака других локализаций.

Более того, в последние годы неоднократно были описаны сходные наблюдения семейного накопления плоскоклеточного рака. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, накопление плоскоклеточного рака в семьях наблюдается у 30% больных плоскоклеточным РШМ.

На рис. 1 представлена родословная больной С., которая в возрасте 38 лет получала хирургическое лечение по поводу плоскоклеточного рака кожи спины, а в 43 года — по поводу плоскоклеточного преинвазивного РШМ. У ее матери в возрасте 71 года был выявлен плоскоклеточный рак кожи лица, у тети по маме в 47 лет — плоскоклеточный РШМ (была проведена сочетанная лучевая терапия), а у деда по материнской линии в 76 лет — плоскоклеточный рак кожи верхней губы. Дочь больной С. (24 лет) находится под наблюдением специалистов Медико-генетического центра.

Таким образом, можно предположить появление нового синдрома в онкологии — синдрома семейного плоскоклеточного рака.

Наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований дает ДНК-диагностика. Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований явилось

открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*, выявление мутаций которых на сегодняшний день стало уже рутинным. Они впервые были идентифицированы как гены, врожденные мутации которых ассоциированы с наследственными формами РМЖ.

У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития в течение жизни РМЖ составляет около 85% (этот риск несколько варьирует в зависимости от местоположения и/или типа мутаций). Для опухолей яичника такой риск несколько меньше — около 50%. У носителей врожденных мутаций гена *BRCA1* высока также вероятность развития опухолей толстой кишки и простаты.

При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы и яичников несколько ниже, чем при мутациях *BRCA1* [4]. Отличительными чертами мутаций *BRCA2* являются более частое возникновение РМЖ у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника. Гены *BRCA1* и *BRCA2* ведут себя как классические опухолевые супрессоры: для инициации опухолевого роста, помимо врожденной мутации, в одном из аллелей необходима и инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке. Как правило, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят к прекращению синтеза полноразмерного белка. Особенностью мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* является то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации.

Мутации в гене *BRCA1* встречаются приблизительно в 65% семей с наследственной предрасположенностью к РЯ и в 85% — к РМЖ и РЯ. Только от 5 до 10% случаев наследственного РЯ обусловлены мутациями в гене *BRCA2* [4, 5].

Увеличение риска развития новообразований наблюдается и при врожденных мутациях чекпойнткиназы *CHK2*. Оказалось, что у некоторых пациентов с клиническими проявлениями синдрома Ли — Фраумени (этот вариант ассоциирован с предрасположенностью к РМЖ у женщин и раку предстательной железы у мужчин), но не имеющих мутаций *p53*, выявляются герминальные гетерозиготные мутации гена *CHK2*. Этот факт свидетельствует о ключевой роли нарушений сигнального пути *CHK2* — *p53*, контролирующего реакции клетки на повреждения ДНК, в возникновении сильной предрасположенности к развитию самых разных новообразований. Соматические инактивирующие мутации чекпойнткиназ *CHK2* и *CHK1* обнаруживаются в некоторых случаях наиболее распространенных опухолей: рака легкого, матки, РТК и др.

В исследовании, которое проводилось на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН, определялась частота встречаемости 8 мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHK2* (185delAG,

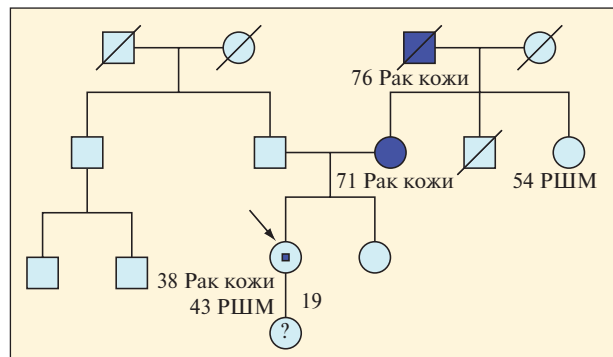


Рис. 1. Родословная больной С., 43 лет

300T>G, 4153delA, 4158A>G и 5382insC — в гене *BRCA1*, 695insT — в гене *BRCA2*, варианта 1100delC — в гене *CHEK2*) у женщин с диагнозом РЯ при использовании технологии биочипов.

Все эти пациентки находились на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. По числу первичных опухолей их распределили на 2 группы. В 1-ю вошли женщины с диагнозом органоспецифический РЯ ($n=68$, возраст от 31 до 76 лет, средний возраст — $54,9 \pm 11,1$ года). Вторая группа состояла из пациенток с диагнозом ПМЗН с поражением яичников ($n=19$, возраст от 27 до 76 лет, средний возраст — $49,4 \pm 12,1$ года). Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови и ткани опухолей яичников (см. таблицу).

Частота мутаций в группе больных ПМЗН с поражением яичников существенно выше по сравнению с группой пациенток с органоспецифическим РЯ ($p<0,01$). Это позволяет сделать вывод о том, что мутации в гене *BRCA1* увеличивают риск развития полинеоплазий.

Следует отметить, что в 2 изучаемых нами группах мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* не обнаружено. Это соответствует полученным ранее данным о частоте встречаемости мутаций в этих генах при РЯ в других популяциях. В отличие от *BRCA1*, мутации гена *BRCA2* могут носить соматический характер и выявляться на поздних стадиях sporadического РЯ [6]. Относительно варианта 1100delC в гене *CHEK2* можно предположить, что данная мутация не ассоциирована с риском развития РЯ, однако для подтверждения этого факта необходимы широкомасштабные исследования.

На основании проведенного исследования можно сделать очень важный с точки зрения онколога-клинициста вывод: роль как наследственных, так и sporadических мутаций в этиопатогенезе и прогнозе интересующих нас заболеваний чрезвычайно высока.

Своевременная идентификация этих генетических нарушений позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и осуществлять профилактику других злокачественных новообразований.

На сегодняшний день уже известны следующие меры профилактики sporadического РЯ у носителей мутаций генов *BRCA* [7]:

- прием оральных контрацептивов (ОК). При этом снижается заболеваемость РЯ в общей популяции. Однако эффект от приема ОК у носителей мутаций генов *BRCA* — вопрос спорный;

Частота мутаций в гене *BRCA1* у больных РЯ и ПМЗН с поражением яичников

Показатель	Органоспецифический РЯ		ПМЗН с поражением яичников	
	абс.	%	Число больных абс.	%
Мутация гена <i>BRCA1</i> :				
185delAG	1	1,47	1	5,26
300T>G	0	0	3	15,79
4153delA	0	0	1	5,26
5382insC	6	8,82	5	26,32
Всего больных, несущих мутацию ...	7	10,29	10	52,63
Всего обследовано ...	68		19	

- прием нестероидных противовоспалительных препаратов — также способствует снижению риска развития злокачественных новообразований яичников до 60% наблюдений;
- перевязка маточных труб (ПМТ) — снижает риск развития заболевания у носителей мутаций генов *BRCA* в 61% наблюдений (механизм на сегодняшний день не известен);
- ПМТ и прием ОК — уменьшают риск развития заболевания в 72% наблюдений;
- профилактическая овариэктомия.

На данном этапе профилактическая овариэктомия является одним из самых эффективных (снижает риск развития РЯ до 98% наблюдений) и вместе с тем вызывающих много споров методом профилактики РЯ. Естественно, возникает вопрос: когда же ее лучше проводить?

Известно, что средний возраст заболевания sporadическим РЯ составляет 63 года. РЯ при мутации генов *BRCA1* может проявляться значительно раньше: в 17% наблюдений — до 40 лет; в 33% — до 50 лет; средний возраст — 54 года.

Таким образом, овариэктомия рекомендуется проводить сразу же после выполнения женщиной детородной функции, предпочтительно до 40 лет. При этом значительно снижается и риск развития РМЖ.

Мировой опыт наглядно показывает, что осуществление профилактических мероприятий у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволило значительно снизить заболеваемость РЯ — до 3% [7].

Риск развития новообразований значительно повышается и при наличии врожденных дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair), исправляющей главным образом ошибки репликации ДНК и неточности репарации двунитевых разрывов. В результате таких ошибок и потери комплементарности нитей ДНК возникают петли, которые распознаются комплексами белков *MSH2/MSH6* или *MSH2/MSH3* (они отличаются по способности узнавать разные типы петель,

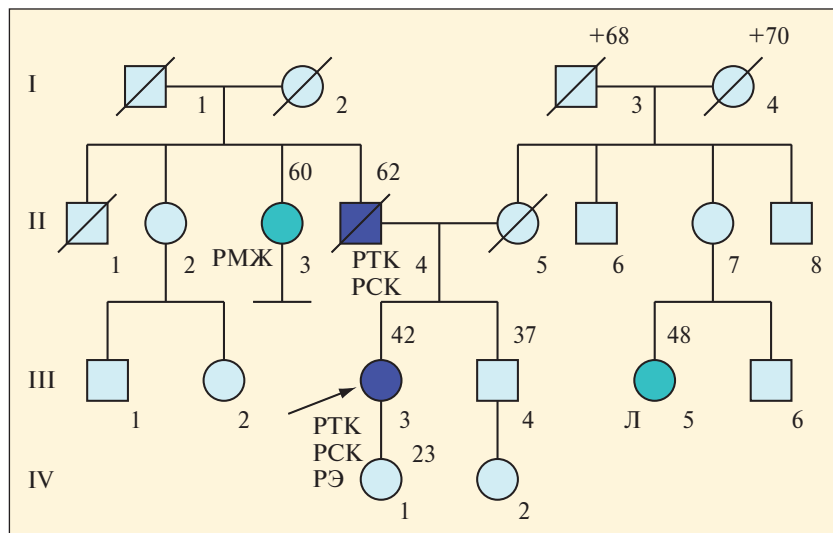


Рис. 2. Родословная больной Н. 42 лет (РСК — рак сигмовидной кишки, Л — лейкоз)

образующихся при замене оснований, инсерциях и делециях). Эти комплексы рекрутируют к местам с нарушенной структурой ДНК комплексы белков *MLH1/PMS2* или *MLH1/MLH3*, которые, в свою очередь, привлекают экзо- и эндонуклеазы, осуществляющие эксцизию аномального фрагмента ДНК, а также факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку бреши и восстановление нормальной структуры ДНК.

Врожденные гетерозиготные мутации по меньшей мере 4 генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2* из компонентов этой системы вызывают синдром Линча. Главной чертой этого синдрома является развитие в молодом возрасте опухолей толстой кишки (так называемый наследственный неполипозный колоректальный рак) и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников.

Необходимо отметить, что при наличии мутаций хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85%, РЭ — около 30% и РЯ — около 10% [7].

Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указан-

ных локализаций у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций. Ярким подтверждением этих слов является родословная больной Н. [III (3)], представленная на рис. 2.

У женщины в 32-летнем возрасте был обнаружен рак поперечно-ободочной кишки, а в 40 лет — синхронный РТК и рак сигмовидной кишки. Ее отец [II (4)] в 49 лет был оперирован по поводу синхронного рака поперечно-ободочной и слепой кишки, у сестры отца [II (3)] в 57 лет обнаружен РМЖ. Больной и ее дочери [IV (4)] проведено ДНК-тестирование в лаборатории ДНК-диагностики

Медико-генетического научного центра РАМН. При исследовании ДНК выявлена мутация в 1-м экзоне гена *MLH1*-67delG у больной и у ее 23-летней дочери, которая была включена в группу риска.

У 17% больных РТК были выявлены метастазы в яичниках, а у 25% из них наряду с поражением яичников имели место метастазы в миометрии.

С учетом высокой доли поражения метастазами яичников и даже миометрия женщинам, страдающим РТК, особенно при наличии мутации в генах *BRCA1/2* и генах системы репарации, в пре- и менопаузе целесообразно производить симультантную операцию — экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике решается ситуационно.

Следовательно, формирование групп риска по развитию как единственных, так и множественных новообразований, а также дальнейшие поиски в области молекулярной генетики необходимы не только для пациентов, но и для их практически здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая патология. Разработка комплекса профилактических мероприятий позволит предотвратить возникновение заболевания и/или выявить его на более ранних стадиях процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. Рос онкол журн 2007;(2):4—9.
2. Акуленко Л.В., Шабалина Н.В., Манухин И.Б. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы). Пробл репродукции 2000;6(1):14—9.
3. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. et al. Human papillomavirus and cervical

4. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117—30.
5. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифическим раком яичников и первично-

- множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (русская популяция). Мол биол 2007;41(1):37—42.
6. Papp J., Raicevic L., Milasin J. et al. Germline mutation analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. Oncol Rep 1999;(6):1435—8.
7. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. Cancer Res 2009;69(13):5269—84.