

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЯИЧНИКОВ

Т. В. БАЗАРИНСКАЯ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Представлены новые данные об этиологии и патогенезе рака яичников, которые имеют не только фундаментальное, но и важное клиническое значение, поскольку позволяют формировать научнообоснованные группы риска. Исследования показали, что эпителиальный рак яичников состоит из разнообразной группы опухолей, которые могут быть классифицированы на основании морфологических и молекулярно-генетических особенностей.**

*Ключевые слова: рак яичников, этиология, патогенез, дуалистическая модель рака яичников.*

На современном этапе развития медицинских технологий рак яичников (РЯ) продолжает оставаться смертным приговором среди гинекологических онкозаболеваний. Усилия по его раннему выявлению и новые терапевтические подходы к снижению летальности не дают значимых результатов, возможно, по той причине, что истоки возникновения и патогенез эпителиального РЯ плохо изучены.

Долгое время не удавалось определить начальные стадии онкопатологии в яичниках, поэтому в науке преобладало мнение о развитии РЯ *de novo*. Существующие до сих пор взгляды на канцерогенез яичника можно резюмировать так:

1) хотя общепризнано, что существуют значимые отличия между различными гистологическими типами, большинство опухолей яичника являются низкодифференцированными серозными карциномами, и, как следствие, овариальный рак считается одним заболеванием;

2) РЯ происходит из поверхностного эпителия яичника (мезотелия), который инвагирует в лежащую ниже строму, что приводит к формированию инклюзионных кист, которые в конечном итоге подвергаются злокачественной трансформации;

3) РЯ распространяется в тазу, брюшной полости и более отдаленных участках.

Основываясь на этих положениях, специалисты направляли свои усилия на улучшение выживаемости пациенток, поэтому были сосредоточены на раннем выявлении рака, когда он все еще ограничивался яичником, большое внимание уделялось также разработке новых химиотерапевтических препаратов, независимо от гистологического типа опухоли.

К сожалению, эти усилия оказались тщетными, о чем свидетельствует тот факт, что общая выживаемость больных РЯ за последние 50 лет не изменилась. Причина этого кроется в том, что концепция гистогенеза, на которой базировались существующие подходы, неточна.

### **Морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность рака яичников**

Главная проблема в изучении патогенеза РЯ заключается в том, что он представляет собой гетерогенное заболевание, состоящее из различных типов опухолей с широким диапазоном клинико-патологических особенностей и разным поведением. Основываясь на серии морфологических и молекулярно-генетических исследований, Robert J. Kurman и Ie-Ming Shih [1] создали дуалистическую модель, классифицируя РЯ по двум группам, обозначенным как 1-й и 2-й типы [1]. Опухоли 1-го типа клинически более медленно развиваются и обычно обнаруживаются на низкой стадии. Они демонстрируют общую линию между доброкачественными кистозными новообразованиями и соответствующими карциномами часто через промежуточную (пограничную опухоль). Эту ступенчатую последовательность событий авторы сравнивают с аналогичной параллелью при возникновении колоректальной аденомы и карциномы. В опухоли 1-го типа входят низкоклеточные (G1) серозные, низкоклеточные эндометриоидные, светлоклеточные и муцинозные карциномы.

В отличие от четких морфологических различий среди опухолей 1-го типа, у 2-го типа они более тонкие, поэтому существуют совпадения в их диагностике. У опухолей 2-го типа наблюдаются папиллярные, железистые и твердые структуры, которые диагностируются как низкодифференцированные серозные, низкодифференцированные эндометриоидные и недифференцированные карциномы в зависимости от доминирующей картины. В дополнение к этим новообразованиям злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) также включены в эту категорию, поскольку они имеют компоненты, идентичные компонентам чистого 2-го типа. Опухоли данного типа очень агрессивны и почти всегда обнаруживаются на распространенной стадии. Так как на их долю приходится примерно 75%

всех эпителиальных карцином яичников, которые имеют во многом похожие морфологические признаки и одинаково плохой прогноз, РЯ ошибочно рассматривают как одно заболевание. Морфологические отличия между опухолями 1-го и 2-го типов отражаются в их молекулярно-генетических особенностях. Так, опухоли 1-го типа генетически более стабильны, чем 2-го типа, и проявляют специфические мутации в различных гистологических типах клеток [2]. Они ассоциированы с мутациями KRAS, BRAF, ERB-B2, которые встречаются примерно в 2/3 низко-злокачественных серозных карцином, тогда как мутации TP-53 редки в этих опухолях. Низкозлокачественные эндометриодные карциномы имеют абберации в сигнальном пути Wnt, включающие соматические мутации CTNNB1 (кодирующие В-катенин), PTEN, PIK3CA [3]. Муцинозные карциномы обнаруживают мутации KRAS более чем в 50% образцов [4]. Светлоклеточная карцинома уникальна тем, что она имеет высокий потенциал активирующих мутаций PIK3CA, когда анализируются очищенные образцы опухолей и клеточные линии [5]. В настоящее время существует мало молекулярно-генетических данных об опухолях переходных клеток (Brenner). Высокозлокачественная серозная карцинома, принадлежащая к опухолям 2-го типа, характеризуется очень частыми мутациями TP-53 (более 80% случаев) и CCNE1, но редко имеет мутации, которые характеризуют большинство опухолей 1-го типа (KRAS, BRAF, ERB-B2, PTEN, CTNNB1 и PIK3CA) [3]. Несмотря на то что был проведен молекулярный анализ только небольшого количества злокачественных смешанных мезодермальных опухолей, немногие из них проявили похожий молекулярно-генетический профиль. Таким образом, опухоли 1-го типа как группа генетически более стабильны, чем новообразования 2-го типа, и демонстрируют отличительную картину мутаций, которые встречаются у конкретных типов клеток (низкозлокачественные серозные, низкозлокачественные эндометриодные, светлоклеточные и муцинозные). Опухоли 2-го типа демонстрируют большую морфологическую и молекулярную гетерогенность, генетически нестабильны и отличаются очень высокой частотой мутаций TP-53. Эти данные свидетельствуют о том, что у различных типов карциномы яичников различные молекулярные пути развития.

### ***Первичная клетка эпителиального рака яичников неяичникового происхождения***

Происхождение первичной клетки эпителиального РЯ и механизмы, с помощью которых он развивается, обсуждаются уже давно. Традиционный взгляд на канцерогенез яичников состоит в том, что все многообразие различных опухолей — это производные от поверхностного эпителия яичника (мезотелия) и что последние метапластические изменения приводят к развитию различных типов клеток (серозных,

эндометриодных, светлоклеточных, муцинозных и переходноклеточных), которые морфологически напоминают эпителий фаллопиевой трубы, эндометрия, желудочно-кишечного тракта или эндоцервикса и мочевого пузыря соответственно. Нормальный яичник, однако, не имеет составных частей, которые напоминают эти опухоли. Кроме того, шейка матки, эндометрий, фаллопиевы трубы развиваются из мюллеровых протоков, тогда как яичники — из мезодермального эпителия на урогенитальном гребне, отделенного от мюллеровых протоков. Ввиду этого альтернативная теория L. Dubeau [6] предполагает, что опухоли с мюллеровым фенотипом (серозная, эндометриодная и светлоклеточная) образовались из ткани мюллеровского типа, а не мезотелия. Эти ткани (кубический, реснитчатый эпителий), расположенные в паратубальных и параовариальных местах, в совокупности называются «вторичная мюллерова система» [7]. Согласно этой теории из таких кист развиваются овариальные опухоли. По мере увеличения опухоли она сжимается и в конечном итоге стирает ткань яичников, что приводит к образованию adnex tumor, которая, по-видимому, возникла в яичнике. Недавно была предложена еще одна теория, утверждающая, что большинство карцином яичника, которые являются высокозлокачественными серозными, возникают из высокозлокачественных внутриэпителиальных серозных карцином в фаллопиевой трубе и затем распространяются на яичник.

### ***Оценка основных теорий***

Теория происхождения РЯ из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) имеет ряд ограничений. Гистологически единственный слой обычно тонкого мезотелия, покрывающего яичник, не имеет сходства с серозным, эндометриодным, муцинозным, светлоклеточным и переходноклеточным эпителием. Чтобы объяснить такое противоречие, авторы данной теории предположили, что мезотелий, расположенный над яичником, впадает в лежащую ниже строму, образуя так называемые «кортикальные инклюзионные кисты». Под влиянием местных факторов, возможно, стероидных гормонов, они подвергаются метапластическому изменению, в результате чего мезотелий превращается в эпителий мюллеровского типа. Эти кисты-включения с их недавно приобретенным мюллеровским фенотипом могут затем подвергаться злокачественной трансформации, приводящей к карциномам, соответствующим различным типам клеток (серозная, эндометриодная, светлоклеточная) [8]. Ограничения теории «вторичной мюллеровой системы» заключается в том, что пограничные опухоли, похожие на серозные, эндометриодные и светлоклеточные, встречаются крайне редко. Кроме того, подавляющее большинство муцинозных опухолей проявляют муцинозную дифференцировку, характерную для кишечника, а не эндоцервикального типа, и поэтому не квалифицируются как опухоли

мюллеровского типа. Аналогичная проблема существует для опухолей переходных клеток, которые напоминают уротелий, также не являющийся мюллеровским эпителием по происхождению.

Наиболее убедительные данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство первичных опухолей яичников, а именно — серозных, эндометриодных и светлоклеточных карцином, образованы из фаллопиевой трубы и эндометрия, а не непосредственно из яичника. Сообщения о единичных случаях трубной карциномы [9] встречались и ранее. Но в 2001 г. J. M. Piek et al. [10] описали похожие поражения, которые напоминали высокозлокачественную серозную карциному яичника у женщин с генетической предрасположенностью к РЯ. Это было неожиданное открытие, поскольку многочисленные исследования за последние два десятилетия, в которых тщательно изучались яичники женщин с генетической предрасположенностью к РЯ, никогда не отмечали подобные поражения. В других исследованиях, например, при удалении контралатерального яичника с односторонними карциномами, никогда не было обнаружено убедительного предракового процесса, сообщалось о ряде морфологических изменений в виде включения кист, поверхностных сосочков, в том числе некоторых проявлений малой степени атипии. Однако данные были противоречивыми. В любом случае ни одно из названных изменений не было похоже на полноценную карциному. Именно из-за отсутствия убедительных предраковых повреждений в ткани яичника была высказана гипотеза *de novo*.

Поскольку предполагалось, что предшественники яичниковой карциномы находятся в яичниках, фаллопиевы трубы во всех выше названных случаях не были тщательно изучены [11].

Последующие исследования M. J. Callahan et al. [12], в которых фаллопиевы трубы изучались прицельно, подтвердили, что *in situ* и небольшие ранние инвазивные трубные карциномы возникают у женщин с генетической предрасположенностью

к развитию РЯ. За этим последовало, что карцинома фаллопиевой трубы включилась в спектр РЯ, связанный с наследственными мутациями BRCA. Впоследствии было высказано предположение, что часть карцином яичников может развиваться в результате имплантации злокачественных клеток из трубной карциномы в яичник [13, 14].

Следующим важным шагом, связывающим патогенез РЯ в единый процесс, стало введение понятия «трубная интраэпителиальная карцинома» (ТИС), которая затем была названа «серозная трубная интраэпителиальная карцинома» (СТИС), и изучение ее взаимоотношения с карциномой яичника. D. V. Kindelberger et al. [15] описали наблюдение, в котором более 70% интактных яичников и перитонеальных серозных карцином продемонстрировали вовлечение слизистых оболочек, включая СТИС [15]. Это исследование подтвердило предположение о том, что СТИС, который почти всегда обнаруживается в фимбриях, может быть источником яичниковой серозной высокозлокачественной карциномы у женщин с наследственными мутациями в BRCA, а также у пациенток без генетической предрасположенности к РЯ. Идентификация СТИС в профилактических образцах у женщин с наследственной предрасположенностью к РЯ, при которой полная микроскопическая оценка фаллопиевой трубы и яичников не выявила инвазивной карциномы в этих органах, дала дополнительную поддержку концепции о том, что серозный неопластический процесс может начаться в фаллопиевой трубе, а не в яичнике. В пользу этого аргумента свидетельствовал тот факт, что почти все СТИС сверхэкспрессируют p53, в чем они сходны с высокозлокачественной серозной карциномой [15].

В заключение следует отметить, что новые данные об этиологии и патогенезе РЯ имеют не только фундаментальное, но и важное клиническое значение, поскольку позволяют формировать научнообоснованные группы риска.

#### Л и т е р а т у р а

1. Kurman R. J. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory / R. J. Kurman, I.-M. Shih // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2010.— № 34 (3).— P. 433–443.
2. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas / K. T. Kuo, B. Guan, Y. Feng [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2009.— № 69 (9).— P. 4036–4042.
3. Cho K. R. Ovarian cancer / K. R. Cho, I. Shih // *Ann. Rev. Pathol.*— 2009.— № 4.— P. 287–313.
4. KRAS mutation analysis in ovarian samples using a high sensitivity biochip assay / V. Auner, G. Kriegshauser, D. Tong [et al.] // *BMC Cancer.*— 2009.— № 9.— P. 111.
5. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma / K. T. Kuo, T. L. Mao, S. Jones [et al.] // *Am. J. Pathol.*— 2009.— № 174.— P. 1597–1601.
6. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours / L. Dubeau // *Lancet Oncol.*— 2008.— № 9.— P. 1191–1197.
7. Lauchlan S. C. The secondary Mullerian system / S. C. Lauchlan // *Obstet. Gynecol. Surv.*— 1972.— № 27.— P. 133–146.
8. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract / W. Cheng, J. Liu, H. Yoshida [et al.] // *Nat. Med.*— 2005.— № 11.— P. 531–537.
9. Endoscopic visualization of the process of fimbrial ovum retrieval in the human / S. Gordts, R. Campo, L. Rombauts [et al.] // *Hum. Reprod.*— 1998.— № 13.— P. 1425–1428.
10. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer / J. M. Piek, P. J. van Diest, R. P. Zweemer [et al.] // *J. Pathol.*— 2001.— № 195.— P. 451–456.

11. Histopathologic features of ovaries at increased risk for carcinoma. A case-control analysis / M. E. Sherman, J. S. Lee, R. T. Burks [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.*— 1999.— № 18.— P. 151–157.
12. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction / M. J. Callahan, C. P. Crum, F. Medeiros [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2007.— № 25.— P. 3985–3990.
13. Tubal ligation and risk of ovarian cancer / J. M. Piek, P. J. van Diest, R. P. Zweemer [et al.] // *Lancet.*— 2001.— № 358.— P. 844.
14. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis / J. M. Piek, R. H. Verheijen, P. Kenemans [et al.] // *Gynecol. Oncol.*— 2003.— № 90.— 491 p.
15. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship / D. W. Kindelberger, Y. Lee, A. Miron [et al.] // *Am. J. Surg Pathol.*— 2007.— № 31.— P. 161–169.

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Т. В. БАЗАРИНСЬКА

**Подано нові дані щодо етіології та патогенезу раку яєчників, які мають не лише фундаментальне, але й важливе клінічне значення, оскільки дають змогу формувати науковообґрунтовані групи ризику. Дослідження показали, що епітеліальний рак яєчників складається з різномірної групи пухлин, які можуть бути класифіковані на підставі морфологічних та молекулярно-генетичних особливостей.**

*Ключові слова: рак яєчників, етіологія, патогенез, дуалістична модель раку яєчників.*

## CONTEMPORARY VIEWS ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF OVARIAN CANCER

T. V. BAZARYNSKA

**New data about the etiology and pathogenesis of ovarian cancer which have not only fundamental but also important clinical significance, since they allows forming scientifically substantiated risk groups are presented. The studies have shown that epithelial ovarian cancer is not a single disease and consists of a heterogeneous group of tumors that can be classified according to the morphological and molecular genetic features.**

*Key words: ovarian cancer, etiology, pathogenesis, dualistic model of ovarian cancer.*

Поступила 06.12.2017