

# ЭНДОМЕТРИОЗ И РАК ЯИЧНИКОВ. ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ? ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ РАКА ЯИЧНИКОВ И ЭНДОМЕТРИОЗА

**М.М. Сонова<sup>1</sup>, Л.В. Адамян<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>, Ю.Г. Паяниди<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

<sup>2</sup> ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Увеличение частоты случаев заболевания эндометриозом связано с изменениями в образе жизни; эндометриоз можно назвать одной из «болезней цивилизации». Эндометриоз ассоциирован со злокачественными эпителиальными опухолями яичников и имеет с ними сходные биологические черты. Одним из звеньев сложного патогенеза при этих заболеваниях может быть формирование окислительного стресса с последующими молекулярно-биологическими последствиями. В обоих случаях отмечается повышение уровня СА-125, маточные трубы могут быть триггером патологических процессов. Общие факторы, влияющие на увеличение заболеваемости: хронические аднекситы, раннее менархе, поздняя менопауза, первичное бесплодие, отсутствие родов. Общие факторы, снижающие риск заболевания: удаление или перевязка маточных труб, прием контрацептивных препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов.*

**Ключевые слова:** эндометриоз, рак яичников, маточная труба, окислительный стресс, воспаление.

## ENDOMETRIOSIS AND OVARIAN CANCER. IS THERE A RELATIONSHIP? THE COMMON PATHOGENETIC FEATURES OF OVARIAN CANCER AND ENDOMETRIOSIS

**M.M. Sonova<sup>1</sup>, L.V. Adamyan<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>, Yu.G. Payanidi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Chair of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Post-Graduate Studies of A.I. Evdokimov  
Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Federal Budgetary State Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Russian Academy of Medical Sciences

*Increasing in the incidence of endometriosis is associated with a change in popular lifestyle and refers to the so called «diseases of civilization». Endometriosis is associated with malignant ovarian tumors and has similar biological traits. The formation of oxidative stress with subsequent molecular-biological consequences can be a part of complex pathogenesis of these diseases. In both cases, the level of CA-125 increases, so fallopian tubes can trigger pathological processes. General factors which affect increase in the incidence are chronic adnexitis, early menarche, late menopause, primary infertility, lack of delivery. Removal of fallopian tubes or its ligation, contraceptive pills and non-steroidal anti-inflammatory drugs can be named as general factors which reduce the risk of prevalence.*

**Key words:** endometriosis, ovarian cancer, fallopian tube, oxidative stress, inflammation.

В последнее время в мировой научной литературе появилось много данных о взаимосвязи патогенетических механизмов рака яичников и эндометриоза, что побудило нас представить обзор современных исследований на эту тему. По прогнозам, число заболевших раком яичников и эндометриозом со временем будет только увеличиваться.

Рак яичников и эндометриоз имеют большую распространенность среди женского населения: рак яичников составляет около 26% от числа всех злокачественных опухолей [2], а эндометриоз стоит на третьем месте после воспалительных заболеваний женских гениталий и миомы матки в структуре гинекологической патологии. По данным Всемирного исследовательского

фонда эндометриоза (WERF), каждая 10-я женщина репродуктивного возраста (176 млн женщин от 17 до 49 лет) болеет эндометриозом [7, 8]. По разным данным частота генитального эндометриоза составляет приблизительно 3–10% женщин репродуктивного возраста в популяции, 25–80% женщин с бесплодием, 2–5% женщин в постменопаузе и 40–80% женщин с тазовыми болями [9]. Точное же количество случаев эндометриоза неизвестно, поскольку точный диагноз требует хирургического вмешательства, гистологической верификации и хорошего представления хирурга о различных формах эндометриоза.

Оба заболевания имеют генетическую предрасположенность. При наследственном раке яичников аналогичная форма опухоли встречается в 4–6 раз чаще, чем в общей популяции, а для родственниц первой степени родства риск заболеть раком яичников превышает общепопуляционный в 9–10 раз [6]. При раке яичников существенно выражены катаболические нарушения, такие как кахексия, анемия, нарушение основного обмена и т.п., которые мы не наблюдаем при эндометриозе. При эндометриозе наиболее значимый фактор — выраженность болевого синдрома и бесплодие, что серьезно отражается на качестве жизни пациенток.

Смертность при различных гистологических формах рака яичников высока, несмотря на стадию выявления процесса (показатель пятилетней выживаемости колеблется на уровне 90%–37% при обнаружении заболеваний на ранних стадиях и, снижаясь, доходит до 40%–5%, если выявляется на более поздних стадиях). Даже при клинически «ранних» стадиях заболевания выживаемость больных очень низка [6].

Если рак яичников — злокачественное заболевание со всеми присущими злокачественным опухолям качествами, то эндометриоз имеет черты как доброкачественного, так и злокачественного заболевания. При эндометриозе, к примеру, имеет место потеря контроля клеточной пролиферации, а также наблюдается локальная форма и форма с отдаленным расположением очагов эндометриоза, что характерно для метастазирования злокачественного процесса, повышение уровня онкомаркера СА-125. Хотя эндометриоз пока нельзя назвать предра-

ковым состоянием, эпидемиологические, гистопатологические и молекулярные данные позволяют предположить, что эндометриоз имеет определенный потенциал злокачественности.

Эндометриоз — самое загадочное заболевание в гинекологии. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез заболевания продолжают оставаться предметом научных дискуссий. Основной теорией происхождения эндометриоза с момента описания этого заболевания Sampson в 1925 году остается имплантационная теория или «теория ретроградной менструации». Однако до сих пор нет ответа на вопрос: «Если менструальный рефлюкс — естественное явление, то почему не все женщины болеют эндометриозом?» или «Почему эндометриоз — не норма, а болезнь?». Согласно современным представлениям, эндометриоз — это дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [1, 3].

Патогенетические связи между раком яичников и эндометриозом давно обращают на себя внимание исследователей. J. Sampson (1925 г.) вслед за теорией «ретроградной менструации» о происхождении эндометриоза впервые опубликовал данные о патогенетической связи эндометриоза и рака яичников, руководствуясь следующими критериями: сосуществование карциномы и эндометриоза в одном и том же яичнике; схожие гистологические черты при исключении другого первичного источника [10]. Позднее Scott R.B. et al. (1953) добавил, что эндометриоз может сопровождать злокачественные ткани, но это трудно подтвердить из-за возможного «поглощения» доброкачественной ткани опухолевой инвазией [12]. Тем не менее исследователи обнаружили, что около 60–80% случаев эндометриоз-ассоциированного рака яичников (ЕАОС) возникает при наличии атипичического эндометриоза, и предположили возможность трансформации атипичического эндометриоза в рак яичников.

Okamura H. et al. (2001) и Katabuchi et al. (2005) представили доказательства прямого перехода эндометриозидных желез в атипичические клетки карциномы, изначально происходящих

из эндометриоидных кист яичников. Сегодня можно сказать, что канцерогенез яичников может включать предраковые состояния, возникающие вследствие эндометриоза, мюллеровых метаплазий поверхностного эпителия яичников, а также канцерогенеза *de novo* [13, 14]. Корреляция между эндометриозом и малигнизацией яичника была изучена в крупных эпидемиологических исследованиях. Показано, что рак яичников развивается чаще у женщин с эндометриозом, чем спорадический рак яичников в общей популяции. Анализ катамнеза 28 163 пациенток с эндометриозом, проведенный Borgfeld C. (2004), выявил повышенный риск развития рака яичников в возрасте около 49 лет по сравнению с контрольной популяцией (51,6 лет) [16].

Brinton et al. (1997) провели крупное исследование в Швеции, в нем участвовали 20 686 женщин, госпитализированных с диагнозом «эндометриоз» (средний период наблюдения по поводу эндометриоза составил 11,4 лет) [15]. Среди этих женщин были выявлены злокачественные опухоли различной локализации у 738 пациенток, из которых у 29 обнаружен рак яичников. Однако если время заболевания эндометриозом превышало 10 лет, то риск злокачественных опухолей любой локализации увеличивался до 2,5 раза. Наиболее высокий риск малигнизации в этом исследовании был у женщин с самой продолжительной по времени историей эндометриоза. При анализе этих цифр надо помнить, что в исследовании участвовали только госпитализированные пациентки с эндометриозом.

Те же исследователи (Brinton et al., 2004) провели ретроспективное исследование группы пациенток, где было проанализировано соотношение эндометриоз-ассоциированного первичного бесплодия и рака яичников по сравнению с пациентками со вторичным бесплодием без эндометриоза (соотношение шансов составило  $OR=4,19$  для первой группы и  $OR=2,72$  — для второй группы) [17]. Таким образом, был установлен более высокий риск рака яичников среди женщин с эндометриоз-ассоциированным первичным бесплодием. Продолжая наблюдение за пациентками с эндометриоз-ассоциированным первичным бесплодием, эти авторы снова показали повышенный относительный риск для развития рака яичников ( $OR 2,9$ ), рака

толстой кишки ( $OR 2,4$ ), рака щитовидной железы ( $OR 4,65$ ) и меланомы ( $OR 2,3$ ) в данной группе пациенток [18]. В более масштабном исследовании Melin et al. (2006) было изучено 64 492 случая эндометриоза, при этом у 3 349 пациенток был выявлен рак яичников; кроме того, была продемонстрирована прямая положительная корреляция эндометриоза с опухольми эндокринной системы [19]. В этом исследовании относительный риск злокачественных опухолей для женщин с рано диагностированным эндометриозом и, следовательно, с более длительным течением эндометриоза также был наиболее выраженным.

Недавно опубликованное последнее исследование в Японии включало группу из 6 398 женщин с диагностированным эндометриозом с оценкой степени риска развития рака яичников [20]. Время наблюдения составило 12,8 лет, было выявлено 46 случаев рака яичников (стандартизированное отношение частоты 8,95). Этот риск увеличивался с возрастом, достигая 13,2 у женщин старше 50 лет.

Иного мнения придерживаются Olson J.E. et al. (2002), которые завершили самое длительное исследование и не выявили повышенного риска развития рака яичников у больных эндометриозом [21]. Анализ был проведен в группе 37 434 женщин, 1 392 из которых были в постменопаузе и сами сообщили о диагнозе эндометриоза. Это исследование включало приемлемый долгосрочный период наблюдения, выявивший всего три случая заболеваемости раком яичников. Недостатком исследования служило отсутствие гистологического подтверждения эндометриоза.

Тем не менее большинство эпидемиологических исследований указывают на увеличение частоты рака яичников среди пациенток с эндометриозом. Существует предположение о наличии общих факторов, влияющих на увеличение заболеваемости как эндометриозом, так и раком яичников. Это такие, как раннее менархе (до 12 лет), поздняя менопауза (после 52 лет), хронические аднекситы, первичное бесплодие, отсутствие родов в анамнезе. С другой стороны, при наличии таких защитных факторов, как перевязки и удаление маточных труб, гистерэктомии, применение оральных контрацептивов, роды, длительные периоды лактации,

наблюдается снижение заболеваемости этими патологиями.

Мы проанализировали данные литературы о молекулярном патогенезе рака яичников и эндометриоза с позиции выделения различных патогенетических типов опухолей яичников. Можно заключить, что общие патогенетические факторы эндометриоза и рака яичников включают семейную предрасположенность, генетические и иммунобиологические изменения, механизмы клеточной адгезии и ангиогенеза, а также различные гормональные факторы.

На сегодняшний день все попытки объяснить происхождение рака яичников из поверхностного эпителия яичников не могут решить основную загадку — объяснить явное отсутствие предшественника поражения (предраковых заболеваний) в яичниках и на поверхности яичника. Известно, что трансформация в высокодифференцированную серозную карциному доброкачественных серозных цистаденом — явление достаточно редкое. Таким образом, нет никакой убедительной последовательности *аденома-карцинома* для серозного рака яичников [66].

Для понимания существующих патогенетических механизмов опухолей яичников обратимся к эмбриологии. Известно, что яичники развиваются из различных слоев бластодермы, включая целомический эпителий мезодермы, примордиальные зародышевые клетки эндодермы желточного мешка. Матка, фаллопиевые трубы, шейка матки и верхняя треть влагалища развиваются из мюллерового протока. Развитие яичников и тканей мюллерового протока независимы друг от друга. Демонстрирует это синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера, при котором отсутствуют органы мюллерового протока (матка с маточными трубами, верхняя треть влагалища), но есть нормально развитые яичники. Они покрыты слоем поверхностного эпителия, производного от целомического эпителия, и не имеют мюллерового происхождения [65]. Серозная оболочка брюшины, фаллопиевых труб и матки также покрыты аналогичным эпителием, подтверждает это положительная экспрессия мезенхимальных маркеров Vimentin и N-Cadherin [68].

Недавно была обнаружена зона стволовых клеток на переходной зоне между маточной трубой и яичником, которая содержит клетки,

склонные к злокачественной трансформации [67]. Наличие этой зоны стволовых клеток между маточной трубой и яичником, по современным представлениям, может быть источником развития рака яичников [52].

Именно разницей в эмбриональном происхождении можно объяснить разнообразие злокачественных форм опухолей яичников. Типичные представители злокачественных образований яичников — опухоли, происходящие из стромы яичника (клеток гранулезы, текомы и т.д.) или из зародышевых клеток (дисгерминомы, тератомы и т.д.). Эти опухоли, в основном, ограничиваются только яичниками и распространяются на брюшину достаточно поздно. Эпителиальные опухоли — также типичные представители злокачественных образований яичников, но имеют тенденцию к распространению по брюшине.

Теория вторичной мюллеровой системы призвана объяснить, почему эпителий рака яичников схож именно с эпителием данных образований. Но первичная эпителиальная карцинома не была описана в местах локализации параовариальных кист, что делает существующую теорию происхождения рака яичников из клеток вторичного мюллерова протока сомнительной [55].

Эндометриоидные светлоклеточные опухоли яичников наиболее часто ассоциированы с эндометриозом. Они относятся к первому типу низко-злокачественных достаточно дифференцированных опухолей яичников, характеризующихся мутациями генов *BRAF* и *KRAS* более чем в 60% случаев, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*. Эти опухоли развиваются поэтапно и имеют сравнительно доброкачественное течение. Серозные цистаденомы, в эпителии которых выявляются мутации генов *BRAF* и *KRAS*, — предшественники пограничных серозных опухолей. Определение этих мутаций может позволить прогнозировать дальнейшее развитие опухолевого процесса у пациентов с цистаденомами яичников. При морфологических формах рака яичников первого типа встречаются клетки эктопического эндометрия с мутациями генов *PTEN*, *PIK3CA* и др. [27].

Ко второму типу опухолей яичников относят высокозлокачественные (низкодифференцированные) опухоли с мутациями генов P53

в 96% случаев, *BRCA1* и *BRCA2* в 22% случаев, *Bcl-2*, *HLA-G*, *HER2-neu*, *C-kit*, диким типом *KRAS*, высоким уровнем *Ki-67*. Этот тип опухолей имеет очень агрессивное течение со смертностью до 80% случаев. Вероятно, отсутствие эндометриоза при гистологических исследованиях опухолей второго типа связано с уже свершившимся перерождением клеток эктопического эндометрия.

Рак яичников и эндометриоз также имеют общие генетические законы наследования. При обоих заболеваниях, связанных с генетическими мутациями, возможна менделевская модель наследования как рака яичников, так и эндометриоза, с повышенным риском у близнецов и родственников первой степени родства [56]. Появляется все больше доказательств, что эндометриоз наследуется как сложный генетический признак, с участием взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды, придающих болезни злокачественное поведение [56]. При эндометриозе, также как и при раке яичников, наблюдаются изменения, которые приводят к клональной экспансии генетически аномальных клеток [23, 24]. Эндометриоидные кисты являются моноклональными образованиями (происходят из единственной клетки).

При эндометриозе наблюдаются различные хромосомные перестройки. Наиболее часто поражаются хромосомные локусы 9p, 11q, 22q [25]. При исследовании эндометриоза методом сравнительной геномной гибридизации обнаружена потеря ДНК-копии на 1p, 22q и X локусах, на 6p и 17q локусах. Флуоресцентный анализ гибридизации подтвердил, что изменения 17q включают усиление прото-онкогенов *HER-2/neu* [28]. Изменения в локусах 5q, 6q, 9p, 11q, 22q, p16 и p53 указывают на потерю генов, подавляющих опухолевый рост, что обнаружено при эндометриозе [25]. Например, при раке яичника и при эндометриозе обнаружены *PTEN*-генные мутации, которые ответственны за возможное озлокачествление. Также высокая концентрация мутаций в гене, кодирующем *PTEN*, была продемонстрирована в эндометриоидных кистах и светлоклеточных карциномах яичников [29]. В мышинной модели эндометриоидного рака яичников, на фоне *PTEN*-делеции происходит активация онкоге-

нов *K-ras* на эпителиальной поверхности яичников, что дает начало предраковым поражениям, которые в последующем развиваются в инвазивную эндометриоидную карциному яичника в течение 7–12 недель [26].

Изменение в локусе 10q происходит с высокой частотой в эндометриоидных кистах (56,5%), эндометриоидном раке яичников (42,1%), светлоклеточных карциномах яичников (27,3%). Эти исследования продемонстрировали, что доброкачественные эндометриоидные поражения могут развиваться в пределах нормального поверхностного эпителия яичников после экспрессии онкогенного *K-ras*, однако прогрессирование до эндометриоидного рака яичников вызывает необходимость инактивации *PTEN*. Dinulescu et al. показали, что активация *PI3K* (phosphatidylinositol 30 киназа)-*АКТ-mTOR* (мишень ропамицина у млекопитающих) и *MAP*-киназы в этих моделях может иметь потенциальную возможность использования при разработке химиотерапии [27]. Мутации в генах, кодирующих *ARID1A* и *PIK3CA*, могут быть обнаружены как в опухолях, так и в прилежащем эндометриоидном эпителии [69, 70].

На основании таких же данных Matzuk M.M. et al. (2005) предположили, что активация *v-катенина* может быть вовлечена в генез эндометриоидного или светлоклеточного рака яичников [30]. Несколько исследований, посвященных генетической модификации клеток поверхностного эпителия яичников у мыши, показало инактивацию *p53* и активацию *c-myc*, *K-ras* или *AKT*, необходимых для онкогенной трансформации, что способствовало раннему опухолевому генезу [31]. Сверхэкспрессия белков *p53* и *Bcl-2* была отмечена в злокачественных и эндометриоз-ассоциированных опухолях по сравнению с доброкачественными новообразованиями [32, 33].

Таким образом, на основании клинических, гистопатологических и молекулярно-генетических исследований можно предположить, что эндометриоз может быть предшественником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников [34]. Около 40% всех эндометриоидных и 50–90% светлоклеточных злокачественных эпителиальных опухолей яичников ассоциированы с эндометриоидными кистами [25].

Но не только эндогенные факторы провоцируют развитие эндометриоза, большое значение имеет теория влияния экзогенных факторов. Связь со стрессовыми ситуациями, стремление к отложенной по времени реализации репродуктивной функции, отсутствие поддержки культа материнства и многодетной семьи в обществе, возросшая техногенная нагрузка позволили отнести эндометриоз к «новым болезням цивилизации» [1, 3]. В основе реализации эффекта экзогенных «провокаторов» эндометриоза может лежать избыточное образование свободных радикалов. Не случайно частота заболевания увеличена в промышленно развитых центрах и имеет определенную зависимость от степени загрязненности окружающей среды. Именно в таком неблагоприятном экологическом окружении отмечается рост злокачественной трансформации эндометриальной ткани [36, 37].

Техногенная революция в последние десятилетия привела к появлению искусственных биогеоценозов, в частности, мегаполисов, а также нарушению экологических связей с последующими иммунопатологическими состояниями. Неблагоприятная экологическая обстановка, загрязнение окружающей среды вредными побочными продуктами промышленного производства вносят свой вклад в возникновение эндометриоза и рака, что подтверждается высокой частотой заболеваемости в США, Бельгии, Италии, Израиле по сравнению с развивающимися странами.

Наиболее убедительные данные о роли загрязнения окружающей среды в развитии эндометриоза получены в отношении диоксинов — органических материалов, продуктов различных индустриальных процессов и полихлорированных бифенилов (ПХБ), входящих в электрооборудование, краски, пестициды. Они воздействуют на человека по «пищевой цепочке». Известно, что у жительниц Бельгии, занимающей одно из первых мест в мире по частоте эндометриоза, в плазме крови была обнаружена повышенная концентрация полихлорированных бифениловых продуктов, а в грудном молоке — высокие концентрации диоксинов [38].

Из других вредных факторов окружающей среды выявлена положительная корреляционная связь между курением (1 пачка в день со

стажем более 10 лет), употреблением алкоголя, кофеина, пассивным образом жизни и развитием эндометриоза. Считается, что диоксины и другие ПХБ, в том числе никотин, взаимодействуют с арилгидрокарбонowymi рецепторами (AhR) — ядерными рецепторами, действующими как транскрипционный фактор.

Также известно, что ПХБ, взаимодействуя с AhR, может индуцировать активность эстрогенов через активацию фермента ароматазы [4]. Известно, что диоксины повышают продукцию TNF- $\beta$  и снижают цитолитическую активность NK-клеток периферической крови. Eskenazi B. et al. (2002) провели обследование женщин в Seveso в Италии, где произошел взрыв фабрики с накоплением диоксинов в окружающей среде. Женщины с высоким уровнем диоксинов болели эндометриозом в 2,1 раза чаще, чем женщины с низким уровнем диоксинов.

Рядом ученых выдвинута гипотеза, согласно которой усиление роста гетеротопического эндометрия при эндометриозе может быть обусловлено увеличением продуктов перекисидации липидов (вследствие окислительного стресса) в перитонеальной жидкости и связанного с этим лейкоцитарной инфильтрацией в очагах поражения, макрофагальной активацией и секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов [39, 40]. Считается, что некоторое повышение объема перитонеальной жидкости при эндометриозе объясняется действием свободных радикалов на липидную оболочку мембран клеток мезотелия, в результате чего мелкие молекулы (вода, электролиты) свободно проходят в брюшную полость (Wang et al., 1997).

В результате нарушения каскада цитокиновых преобразований происходит стимуляция экспрессии ароматазы — фермента, конвертирующего андрогены в эстрогены. Ароматаза была выделена в образцах эутопического эндометрия с серьезными формами эндометриоза (в норме ароматаза не должна определяться в эндометрии), хотя в намного меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [41]. Определение ароматазы в эутопическом эндометрии при генитальном эндометриозе может свидетельствовать о дефектах в генах. Можно полагать, что когда измененный эндометрий с низкими уровнями патологической экспрессии ароматазы достигает тазовой брюшины

путем ретроградной менструации, то это приводит к воспалительной реакции и повышению ароматазной активности, т.е. к локальной гиперэстрогении [42, 43, 44, 45].

О важной роли ароматазы в генезе доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия сообщают различные исследователи. Так, Vulun S.E. et al., (1994) сообщают о значимой роли ароматазы в генезе рака молочной железы и рака эндометрия, а также успешном использовании ингибиторов ароматазы в их комплексном лечении [64]. Локальная гиперэстрогения, создающаяся в условиях патологической экспрессии ароматазы, способствует установлению определенной «автономности» эндометриальных клеток, за счет чего поддерживается их пролиферация. Это свойство, присущее злокачественным заболеваниям, имеет место и при эндометриозе, как показывают различные исследования [4].

Было бы наивно полагать, что нарушенная экспрессия ароматазы — самый важный молекулярный механизм в развитии и росте эндометриоза, поскольку возможны и другие молекулярные механизмы, способствующие его развитию. Открыты нарушения в экспрессии энзимов-протеиназ, которые ремоделируют ткани, их ингибиторы (MMP, их ингибиторы), важные цитокины (IL-6, RANTES) и факторы роста (EGF) [4, 46]. К тому же нарушенная иммунная система, которая не справляется с элиминацией детрита из брюшной полости после ретроградной менструации, как предполагается, также участвует в развитии эндометриоза [65]. Тем не менее клиническая важность принадлежит экспрессии ароматазы, что подтверждается успешным лечением с использованием ингибиторов ароматазы [41, 42]. Таким образом, окислительный стресс, формирующийся под влиянием эндо-и экзогенных факторов с последующими молекулярно-биологическими нарушениями, может лежать в основе патогенеза как эндометриоза, так и рака яичников.

Согласно доминирующей имплантационной теории эндометриоза, причиной заболевания является ретроградная менструация. При этом маточные трубы несут важную функцию транспорта эутопического эндометрия к мезотелию брюшины. Предположительно,

препятствуя этому процессу, можно снизить риски развития эндометриоза, эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, которые показывают, что перевязка маточных труб значительно снижает риск развития эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников [47]. Соответственно, лигирование маточной трубы может защитить от этих подтипов рака яичников, так как это мешает ретроградному транспорту клеток эндометрия, которые, таким образом, больше не имплантируются на яичниках или на перитонеальной поверхности. Перевязка маточных труб, тем не менее, не дает существенной защиты от гораздо чаще встречающейся серозной карциномы яичника, так как клетки на бахромчатом конце фаллопиевых труб (или из зоны ствольных клеток в переходной зоне) все еще могут попасть на брюшину и яичники. С этим связаны рекомендации удаления маточных труб с целью снижения риска рака яичников.

Основные теории гистогенеза эндометриоза включают следующие позиции и этапы: ретроградная менструация, метаплазия целомического эпителия, нарушение эмбриогенеза с атипичными остатками клеток, гематогенный и лимфогенный путь распространения [11, 48, 49]. Карцинома яичников теоретически может быть вызвана генетическим изменением поврежденного эпителия яичников во время овуляции, нарушением соотношения эстрогенов/прогестерона, избытком андрогенов, ретроградной менструацией и последующим хроническим воспалением. Последние данные отводят ключевую роль в патогенезе рака яичников маточным трубам [50]. Появляется все больше данных о том, что серозный рак яичников берет свое начало от фимбриального дистального конца маточной трубы, тогда как яичник получается вовлеченным лишь на более позднем этапе [6].

Рак яичников, имеющий значительное сходство с эпителиальными клетками фаллопиевых труб, классифицируется как серозный рак. Тем не менее связь между серозным раком яичников и трубным эпителием установлена исключительно лишь в последние годы. В 2001 году Piek J.M. et al. составлено первое подробное описание трубного сегмента у женщин,

имеющих известную предрасположенность к возникновению рака яичников (носительство мутаций в гене *BRCA*), которым была проведена профилактическая аднексэктомия [51]. Среди 12 образцов они столкнулись с шестью случаями дисплазии эндосальпинкса и пятью случаями гиперпластических изменений в маточной трубе. Гистологические исследования показали схожесть этих изменений с серозным высокодифференцированным раком яичников при отсутствии стромальной инвазии.

В последующем была обследована большая группа пациенток с мутациями *BRCA*. Оказалось, что у 10–15% профилактически удаленных придатков матки имела «серозная трубная интраэпителиальная карцинома» (STIC) на фимбриальном конце фаллопиевой трубы [52]. В 2003 году Piek J.M. et al. предположили, что большинство случаев наследственного рака яичников на самом деле происходят из маточной трубы в процессе адгезии слущенных опухолевых клеток [53]. Исследования были продолжены, была проанализирована возможность существования STIC у женщин со спорадическим раком яичников без семейной предрасположенности, которая составила 50–60% [54].

Przybycin et al. провели исследования серозной трубной интраэпителиальной карциномы у пациентов с муцинозными, эндометриоидными злокачественными опухолями и канцероматомами яичников и подтвердили ассоциацию STIC с серозным раком яичников [52]. На основе мутаций *p53*, Kuhn et al. также подтвердили общее клональное происхождение серозной трубной интраэпителиальной карциномы и метастатического поражения ([55]. Одним из объяснений может быть недавно обнаруженное присутствие зоны стволовых клеток в переходной зоне между трубами и эпителием яичников. Возможно, эти клетки участвуют в восстановлении яичника после овуляции.

По этой гипотезе становится очевидным, почему регулярные овуляции становятся фактором риска развития не только эндометриоза, но и серозного рака яичников. Это предположение подтверждается эпидемиологическими данными о снижении частоты рака яичников при применении оральных контрацептивов,

беременности и кормлении грудью. На самом деле использование оральных контрацептивов более пяти лет снижает риск рака яичников на 50% [56, 57]. Предположительно, в результате воспалительного микроокружения и окислительного стресса происходит повреждение ДНК клеток эпителия бахромчатого отдела фаллопиевых труб [55, 58].

Таким образом, будущая профилактика рака яичников должна быть направлена на формирование групп риска среди больных эндометриозом и их динамическим наблюдением, расширением показаний к сальпингэктомии. Возможно рассмотрение вопроса о профилактическом удалении фаллопиевых труб во время гистерэктомии, стерилизации т.д. [60]. Профилактический эффект достигается при удалении вероятного места происхождения злокачественного заболевания [61]. К примеру, двусторонняя аднексэктомия в возрасте 40 лет, то есть после завершения планирования семьи, может быть рекомендуемым стандартом медицинской помощи для женщин с генетической предрасположенностью к возникновению рака яичников.

Сохранение маточных труб при профилактической оофорэктомии при носительстве *BRCA* мутации, все равно может стать причиной серозного рака яичников [62]. Функционально маточные трубы необходимы только для транспорта гамет и оплодотворенной яйцеклетки. Ранее предполагалось, что они также участвуют в сохранении кровообращения яичника, что было обоснованием сохранения маточных труб, например, при гистерэктомии. Но основные сосуды, кровоснабжающие яичники, проходят преимущественно через воронко-тазовые связки. По разным данным, через несколько месяцев после двусторонней сальпингэктомии, перфузия яичников полностью восстанавливается [63].

Таким образом, основываясь на этой гипотезе, еще раз подчеркнем, что сальпингэктомия, т.е. удаление маточных труб, становится удалением точки приложения онкогенеза яичников, что само по себе становится профилактикой рака и препятствует распространению по поверхности яичника и брюшины потенциально злокачественных клеток.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. М: Медицина 1998; С. 320.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012; № 2. С. 18–23.
3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кура Е.Ф. Эндометриозная болезнь. С.-Пб.: Н-Л, 2002. С. 452.
4. Сонова М.М. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Эндометриоз и рак яичников // Проблемы репродукции. 2012. № 3. С. 91–97.
5. Сонова М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза // Автореф... дисс... докт. мед. наук. 2009.
6. Жордания К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? // Онкогинекология. 2012. № 3. С. 4–9.
7. Nnoaham K.E., et al. FertilSteril. 2011; 96(2):366–373.
8. Simoens S. et al. Hum Reprod. 2012; 27(5):1292–9.
9. Van Gorp T., Amant F., Neven P. Vergote. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. BestPract Res ClinObstetGynaecol 2004; 18:349–71.
10. Sampson J.A. Endometrial carcinoma of ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925;10:1–72.
11. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J ObstetGynecol1927;14:422–69.
12. Scott R.B. Malignant change in endometriosis. ObstetGynecol 1953; 2:283–9.
13. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of the human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. Ital J AnatEmbriol 2001; 106 (Suppl 2):263–76.
14. Okamura H., Katabuchi H. Pathophysiological dynamics of human ovarian surface epithelial cells in epithelial ovarian carcinogenesis. Int Rev Cytol 2005;242:1–54.
15. Brinton L.A., Gridley G., Persson I., Baron J., Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am J ObstetGynecol1997; 176:572–9.
16. Borgfeldt C., Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. ActaObstetGynecol Scand2004; 83:395–400.
17. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S., Scoccia B., Althius M.D., Mabie J.E., Westhoff C.L. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. FertilSteril 2004; 82:405–14.
18. Brinton L.A., Westhoff C.L., Scoccia B., Lamb E.J., Althius M.D., Mabie J.E., Moghissi K.S. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. Epidemiology 2005;16:500–7.
19. Melin A., Sparen P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. Hum Reprod 2006; 21:1237–42.
20. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N., Imai M., Takakura K., Kuromaki T. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. Int JGynecolCancer 2007; 17:37–43.
21. Olson J.E., Cerhan J.R., Janney C.A., Anderson K.E., Vachon C.M., Sellers T.A. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. Cancer 2002; 94:1612–8.
22. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and PTEN in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. Nat Med 2005; 11:63–70.
23. Fishman A., Demirel D., Laucirica R., Ramzy I., Klima T., Lyzak J. et al. Malignant tumors arising in endometriosis: clinical-pathological study and flow cytometry analysis. Eur J ObstetGynecol 1996; 70:69–74.
24. Wu Y., Basir Z., Kajdacsy-Balla A., Strawn E., Macias V., Montgomery K., Guo S.V. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor assay (HUMARA). FertilSteril 2003; 79:710–7.
25. Varma R., Rollason T., Gupta J.K., Maher E. Endometriosis and the neoplastic process. Reproduction 2004; 127:293–304.
26. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutations of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. Cancer Res 2000; 60:7052–6.
27. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and PTEN in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. Nat Med 2005; 11:63–70.

28. Wells M. Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation. *Int J GynecolPathol* 2004; 23:316–20.
29. Taylor R.N., Lundeen S.G., Giudice L.C. Emerging role of genomics in endometriosis research. *FertilSteril* 2002; 78:694–8.
30. Matzuk M.M. Gynecologic diseases get theirgenes. *NatMed* 2005; 11:24–6.
31. Orsulic S., Li Y., Soslow R., Vitale-Cross L.A., Gutkind S.J., Varmus H.E. Induction of ovarian cancer by defined multiple genetic changes in a mouse model. *Cancer Cell* 2002; 1:53–62.
32. Nezhat F., Cohen C., Rahaman J., Gretz H., Cole P., Kalir T. Comparative immunocytochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer* 2002; 94:2935–40.
33. Chung H., When Y., Chun S., Nezhat C., Woo B., Lake-Polan M. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *FertilSteril* 2001; 75:152–9.
34. Olive D.L., Schwartz L.G. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759–69.
35. Varma R., Rollason T., Gupta J.K., Maher E. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004; 127:293–304.
36. Valenzuela P., Ramos P., Redondo S., Cabrera Y., Alvarez I., Ruiz A. Endometrioid adenocarcinomas of the ovary and endometriosis. *Eur J ObstetGynaecolReprodBiol* 2007; 134:83–6.
37. Ness R.B., Cramer D.W., Goodman M.T., Kjaer S.K., Mallin K., Mosgaard B.J. et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217–24.
38. Birnbaum L.S., Cummings A.M. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect* 2002; 110:15–21.
39. Veras E., Mao T.L., Ayhan A. et al (2009) Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behaviour: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J SurgPathol* 33:844–853.
40. Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M. et al (2010) ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 363:1532–1543
41. Attar E., Bulun S. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *FertilSteril* 2006; 85:1307–18.
42. Bulun S.E., Fang Z., Imir G., Gurates B., Tamura M., Yilmaz B. et al. Aromatase and endometriosis. *SeminReprod Med* 2004; 22:45–50.
43. Tariverdian N., Theoharides T.C., Siedentopf F., Gutierrez G., Jeschke U. et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *SeminImmunopathol* 2007; 29:193–210.
44. Khorram O., Taylor R.N., Ryan I.P., Schall T.J., Landers D.V. Peritoneal fluid concentration of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J ObstetGynecol* 1993;169:1545–9.
45. Lau K.M., Mok S.C., Ho S.M. Expression of human estrogen receptors alpha and beta, progesterone receptor, and androgen receptor mRNA in normal and malignant ovarian epithelial cells. *Proc NatlAcadSci USA* 1999; 96:5722–7.
46. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *FertilSteril* 2001; 76:1–10.
47. Sieh W., Salvador S., McGuire V. et al (2013) Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 42:579–589.
48. Gazvani R., Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J GynObstet* 2002; 76:117–26.
49. Olive D.L., Schwartz L.G. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759–69.
50. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube: a review. *Arch GynecolObstet Review*. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. (October 2013). *Archives of Gynecology and Obstetrics*.
51. Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P. et al (2001) Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195:451–456.
52. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M. et al (2010) Are all pelvic (non uterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J SurgPathol* 34:1407–1416.
53. Piek J.M., Verheijen R.M., Kenemans P. et al (2003) BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *GynecolOncol* 90:49.
54. Kindelberger D.M., Lee Y., Miron A. et al (2007) Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J SurgPathol* 31:161–169.
55. Kuhn E., Kurman R.J., Vang R. et al (2012) TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic highgrade serous carcinoma — evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 226:421–426.

56. Fleming J.S., Beaugie C.R., Hariv I. et al (2006) Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypothesis. *Mol.Cell Endocrinol* 247:4–2.
57. La Vecchia C. (2006) Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 15:117–124.
58. Murdoch W.J. (2005) Carcinogenic potential of ovulatory genotoxicity. *BiolReprod* 73:586–590.
59. Kuhn E., Kurman R.J., le Shih M. (2012) Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 1:1–9.
60. Diel J., Wischhusen J., Hausler F.S. (2011) The post-reproductive fallopian tube: better removed? *Hum Reprod* 26:2918–2924.
61. Crum C.P., McKeon F.D., Xian W. (2011) BRCA, the oviduct and the space and time continuum of pelvic serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer* 22:S29–S34.
62. Lorusso D., Di Rocco R., Mancini M., Raspagliesi F. (2013) Highgrade serous tumor arising from fallopian tube in a BRCA mutation carrier after prophylactic oophorectomy. *Case Rep Oncol* 6:21–24.
63. Morelli M., Venturella R., Mocciano R. et al (2013) Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *GynecolOncol* 129:448–451.
64. Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture. / *J ClinEndocrinolMetab* 1994, V.78, P.736–43.
65. Diel J., Marzusch K. (1993) Ovarian surface epithelium and human ovarian cancer: a review. *GynecolObstet Invest* 35:129–135.
66. Boyd C., McCluggage W.G. (2012) Low-grade ovarian serous neoplasms (low-grade serous carcinoma and serous borderline tumor) associated with high-grade serous carcinoma or undifferentiated carcinoma: report of a series of cases of an unusual phenomenon. *Am J SurgPathol* 36:368–375.
67. Flesken-Nikitin A., Hwang C.-I., Cheng C.-Y. et al (2013) Ovarian surface epithelium at the junction area contains cancer-prone stem cell niche. *Nature* 495:241–245.
68. Blaustein A. (1984) Peritoneal mesothelium and ovarian surfacecells — shared characteristics. *Int J GynecolPathol* 3:361–375.
69. Wiegand K.C., Yamamoto S., Shah S.P., Al-Agha O.M. et al (2010) ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 363:1532–1543.
70. Yamamoto S., Tsuda H., Takano M. et al (2011) PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinomas. *J Pathol* 225:189–194.
71. Hull M.L., Escareno C.R., Godsland J.M. et al (2008) Endometrial-peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment. *Am J Pathol* 173:700–715.
72. Greene M.H., Mai P.L., Schwartz P.E. (2011) Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol* 204:191–6.
73. Anderson C.K., Wallace S., Guiahi M. et al (2013) Risk-reducing salpingectomy as preventative strategy for pelvic serous cancer. *Int J Gynecol Cancer* 23:417–421.
74. Kwon J.S., Tinker A., Pansegrau G. et al (2013) Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *ObstetGynecol* 121:14–24.
75. Parker W.H., Broder M.S., Chang E. et al (2009) Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *ObstetGynecol* 113:1027–1037.
76. Gao F.F., Bhargara R., Yang H., et al. Clinicopathologic study of serous tubal intraepithelial carcinoma with invasive carcinoma: is serous tubal intraepithelial carcinoma a reliable feature for determining the organ of origin? *Hum Pathol*. 2013 (Epub ahead of print).
77. Westgren M. (2012) Prevention of ovarian cancer — let's do something. *AOGS* 91:1009–1010.
78. Erickson B.K., Conner M.G., Landon C.N. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 (Epub ahead of print).
79. Collins J.M., Domchek S.M., Huntsman D.G., Mitchell G. (2011) The tubal hypothesis of ovarian cancer: caution needed. *Lancet Onco* 112:1089–1091.