



THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.ORG

info@healthandenvironment.org

OVARIAN CANCER

Рак яичников

Джина Соломон, доктор медицины, магистр здравоохранения
Ведущий ученый Natural Resources Defense Council
Младший профессор клинической медицины Калифорнийского университета
(Сан-Франциско)
17 февраля 2004 г.

Рак яичников - это редкий, но очень опасный вид рака. Для проживающей с США женщины риск развития рака яичников в течение всей жизни составляет около 1,5%. Ежегодно это заболевание диагностируют у примерно 30 тыс. женщин и примерно в 2/3 случаев в момент установления диагноза болезнь уже находится в достаточно тяжелой стадии ([Tortolero-Luna and Mitchell 1995](#)). Тот факт, что это заболевание часто обнаруживают на поздних стадиях, ставит рак яичников на пятое место среди связанных с раком причин смерти женщин в США. В течение последних нескольких десятилетий наблюдался весьма слабый рост заболеваемости раком яичников - примерно на 0,1% в год. Хотя показатели выживаемости несколько повысились благодаря улучшению химиотерапевтических методов, до сих пор пятилетний срок выживания наблюдается лишь в 40% случаев ([Whittemore 1994](#); [Ozols et al. 1997](#)).

В подавляющем большинстве случаев рака яичников поражаются эпителиальные клетки. Это заболевание встречается крайне редко в возрастной группе до 40 лет, но затем частота рака яичников увеличивается до возраста около 70 лет, после чего вновь незначительно сокращается ([Whittemore 1994](#)). Рак яичников гораздо чаще встречается у женщин, проживающих в США или в европейских странах по сравнению с другими странами мира. В то же время, при относительно стабильном уровне заболеваемости в странах высокого риска, сообщалось о тенденции к более резкому повышению уровня заболеваемости в странах, которые ранее считали странами низкого риска ([Tortolero-Luna and Mitchell 1995](#)).

Факторы риска развития рака яичников

Как и в случае рака груди, риск развития рака яичников зависит от гормональных, экологических и генетических факторов. Показано, например, что бездетность повышает риск этого заболевания, в то время как множественные беременности и длительный период лактации такой риск сокращают. У женщины с тремя детьми

вероятность развития рака яичников по сравнению с бездетной женщиной сокращается вдвое ([Whittemore et al.1992](#)). Эти результаты показывают, что рак груди и рак яичников могут вызывать одни и те же гормональные причины.

В отличие от рака груди, для рака яичников не было установлено явной связи с возрастом менархе, возрастом первой беременности или возрастом менопаузы ([Whittemore et al.1992](#)). Женщины, которые в течение длительного времени принимали пероральные контрацептивы, похоже, сталкиваются с меньшим риском развития рака яичников. Этот эффект наиболее явно проявляется при их приеме в течение более трех лет. Сообщали также о защитном эффекте перевязки маточных труб и гистерэктомии ([Daly and Obrams 1998](#)). В то же время, ряд исследований показывают, что применение заместительной гормональной терапии с использованием одного эстрогена или же с последовательным применением эстрогена и прогестина могут привести к повышению риска развития рака яичников ([Lacey et al. 2002](#); [Riman et al. 2002](#))

Генетика и рак яичников

Повышенный риск рака яичников связывали с наследственностью. У женщин, матери или сестры которых болели раком яичников, риск развития этого заболевания в течение всей жизни достигает примерно 9%. Небольшую часть таких случаев связывали с мутациями так называемых генов рака груди (BRCA1 и BRCA2). Наличие мутаций одного из этих генов создает риск развития рака груди или яичников в течение всей жизни, превышающий 85%. В то же время, похоже, что наследственностью можно объяснить лишь 4 - 5% случаев рака яичников, а это означает, что подавляющее большинство случаев заболевания связаны с экологическими факторами или с образом жизни ([La Vecchia 2001](#)).

В США, у белых женщин риск развития рака яичников примерно на 50% выше чем у черных. Хотя, как представляется, известные факторы риска действуют на белых и черных женщин одинаково, менее 20% различий в заболеваемости между этими двумя группами можно объяснить отличиями в известных факторах риска ([John et al. 1993](#)).

У женщин с одним или несколькими бабушками/дедушками еврейского происхождения риск развития рака яичников повышается вдвое по сравнению с женщинами, у которых не было таких предков ([Harlap et al. 2001](#)). Это может быть связано с более высокой распространенностью генов BRCA у женщин еврейского происхождения. Кроме того, постоянно сообщали о повышенном риске развития рака яичников у женщин, проживающих в более северных странах или в более северных широтах в пределах одной страны, например, во Франции, Италии и Японии. Остается неясным, связаны ли эти географические различия с различными моделями репродуктивного поведения, с генетическими отличиями или же с различными экологическими факторами. В одном исследовании пытались разделить наблюдаемые географические различия и в ходе опроса задавали вопрос о происхождении бабушек и дедушек. При этом никакого эффекта, связанного с широтой проживания предков установлено не было. Это дает основания полагать,

что наблюдаемый повышенный риск в более северных широтах больше связан с экологическими факторами, чем с генетическими. С другой стороны, в том же исследовании, которое проводили на базе небольшой больницы, были получены данные о некоторых различиях в уровнях риска для женщин нееврейского происхождения с различными европейскими корнями - при этом более низкий риск наблюдался среди женщин, бабушки и дедушки которых были выходцами из более западных стран Европы, что соответствует определенным европейским генетическим группам.

В ряде исследований изучали конкретные генетические различия и их связь с раком яичников. В частности, исследовали ген цитохром P450 (CYP) 1A1, поскольку он играет критически важную роль в нейтрализации многих экологических канцерогенов, таких как встречающихся в саже и дыме полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Кроме того, ген CYP1A1 играет определенную роль в метаболизме эстрогена, регулируя его деактивацию или превращение в побочных продукт, который связывают с генетическими мутациями. В одном исследовании турецких женщин было установлено, что отдельный подтип гена CYP1A1 (Val allele) связан с примерно шестикратным повышением риска развития рака яичников, а также доброкачественных опухолей яичников ([Aktas et al. 2002](#)). При исследовании почти трехсот женщин на Гавайях, когда особое внимание уделяли гену CYP1B1, также была установлена связь с подтипом Val allele. В этом исследовании было установлено, что наличие двух копий подтипа Val allele приводит к почти четырехкратному повышению риска развития рака яичников для всех исследуемых этнических групп (женщины европейского и азиатского происхождения, а также коренные жители Гавайских островов) ([Goodman et al. 2001](#)). При этом, прием пероральных контрацептивов ослаблял установленную зависимость между генетическим подтипом и риском рака яичников, а курение такую зависимость усиливало.

Открытие возможной связи между определенными генетическим подтипом цитохрома P450, определяющим работу ферментного комплекса и повышенным риском рака яичников является весьма важным. Это может помочь объяснить некоторые проявления генетической предрасположенности и расовые различия, которые наблюдаются для этого заболевания, поскольку подтипы этого гена отличаются у различных расовых и этнических групп и наследуются. Кроме того, это открытие может помочь получить важные сведения о механизмах взаимодействия генетической предрасположенности и экологических факторов, приводящих к развитию рака яичников.

Экологические факторы и рак яичников

Солнечный свет, витамин Д и физическая нагрузка:

Наблюдаемая более высокая частота случаев рака яичников в северных странах привела к появлению гипотезы о возможном защитном действии витамина Д в связи с раком яичников. Витамин Д естественным путем образуется в коже под действием солнечного света и сообщалось о том, что он обладает противораковыми

свойствами. В одном экологическом исследовании было установлено, что частота случаев смерти от рака яичников в США обратно пропорциональна местной среднегодовой естественной освещенности ([Lefkowitz and Garland 1994](#)). В мексиканском исследовании питания отмечалось, что более высокое потребление ретинола и витамина Д связано со снижением заболеваемости раком яичников ([Salazer-Martinez et al. 2002](#)). В исследовании Национального института по изучению рака изучали связь между воздействием солнечного света и смертностью от различных видов рака ([Freedman et al. 2002](#)). Риск рака яичников был значительно ниже в более солнечных регионах США, но у женщин, работающих в условиях большего воздействия прямого солнечного света, никакого снижения риска установлено не было.

Теоретически, физическая активность могла бы снижать риск развития рака яичников, поскольку она приводит к снижению уровня эстрогенов, количества жиров в организме и к снижению частоты овуляций. Кроме того, по меньшей мере в одном исследовании отмечалось, что у женщин с избыточным весом в старшем подростковом возрасте наблюдается повышение риска рака яичников примерно на 40% ([Lubin et al. 2003](#)). Тем не менее, в действительности никакого консенсуса по вопросу о повышении или снижении риска развития яичников за счет физической нагрузки достигнуто не было ([Cottreau et al. 2000](#)). Исследования, связанные с оценкой физической нагрузки на работе и во время отдыха, дают противоречивые результаты. В довольно масштабном итальянском исследовании была установлена более низкая частота рака яичников у женщин, которые отмечали высокую физическую нагрузку на работе, особенно в молодости ([Tavani et al. 2001](#)). В этом исследовании не смогли установить какую-либо связь с уровнем физической нагрузки на отдыхе. В США проводили опрос и оценивали уровень физической нагрузки на отдыхе в разном возрасте и в этом исследовании не смогли установить какой-либо связи между уровнем нагрузки и риском развития рака яичников, возможно, за исключением случаев с наиболее высоким уровнем физической нагрузки ([Bertone et al. 2002](#)). В большом исследовании медсестер наблюдали более 92 тыс. представительниц этой профессии в течение 16 лет, причем за этот период рак яичников развился у 377 женщин. Удивительно, но в этом исследовании более высокий риск рака яичников наблюдался у женщин, которые сообщали о наиболее высокой физической активности. Связанное с физической активностью повышение риска составляло примерно 30 - 80% ([Bertone et al. 2001](#)).

Профессиональная экспозиция: растворители, ароматические амины и органическая пыль:

Некоторые исследования рака яичников были связаны с профессиональными факторами. Например, в некоторых исследованиях отмечали связь между раком яичников и работой в химчистках, в системе здравоохранения и в сельском хозяйстве, в то время как другие исследования не находили повышенного риска развития этого заболевания у женщин, работающих в этих отраслях ([Shen et al. 1998](#)). Работу в полиграфической промышленности постоянно связывали с повышенным риском рака яичников, причем оценки повышения риска варьировали от 60% до более чем удвоенного риска ([Shen et al. 1998](#)). Поскольку у

полиграфической промышленности часто используются растворители, то подозрение пало на эти химические вещества. В ряде исследований работу в телефонных компаниях связывают с повышением риска рака яичников на 30%, что поднимает вопрос о влиянии экспозиции по электромагнитным полям ([Sala et al. 1998](#)).

Не так давно было проведено масштабное исследование в Швеции, в котором использовались очень информативные результаты переписи населения, а также реестры раковых заболеваний и смертей ([Shields et al. 2002](#)). Изучали всех женщин, которые работали в период проведения переписей 1960 или 1970 гг. и отслеживали информацию о них их до декабря 1989 г. За этот период, исследованием было охвачено примерно 1,7 млн. женщин и среди них было установлено почти 9.600 случаев рака яичников. Для классификации вероятных факторов экспозиции использовали кодировку профессий (солнечный свет, подъем тяжестей, пестициды, выхлопные газы дизельных двигателей и радиация). Поскольку экспертам сложно более или менее достоверно оценить профессиональную экспозицию на основе одних лишь данных о профессии и отраслях, в этом исследовании возможны серьезные ошибки в классификации. Ошибки такого типа обычно приводят к недооценке возможных реально существующих связей между экспозицией и заболеванием. С другой стороны, поскольку это исследование охватывает широкий круг различных профессий и отраслей, существует реальная вероятность проявления возможных зависимостей в силу чисто статистической вероятности. Это масштабное исследование подтвердило некоторые ранее полученные результаты, такие как повышенный риск, связанный с полиграфической промышленностью или с телефонными станциями. Наиболее значимая связь была установлена для женщин, занятых в производстве бумаги и упаковочных материалов, а также в деревообрабатывающей промышленности. У этих женщин риск развития рака яичников увеличивается более чем в 2 раза. Повышенный риск также наблюдается у работающих в текстильной и обувной промышленности. Авторы отмечали, что канцерогенные ароматические амины широко используются в качестве красителей в обувной промышленности, полиграфии и в текстильной промышленности. Органическая пыль часто встречается в текстильной, кожевенной, деревообрабатывающей и бумажной промышленности. В этом исследовании не было установлено какой-либо связи между раком яичников и экспозицией по растворителям, пестицидам и электромагнитным полям, солнечным светом и физической активностью.

Тальк и рак яичников:

Вопрос о возможной связи между применением порошка талька в области гениталий и развитием рака яичников крайне противоречив. Порошок талька может наноситься непосредственно на кожу в области гениталий после ванны или же на поверхность гигиенических прокладок. Кроме того, тальк могут наносить на презервативы или на колпачки. В одном экспериментальном исследовании обнаружили, что введенные во влагалище частицы углерода могут перемещаться в фаллопиевы трубы в течение 30 минут, а из этого следует, что таким же образом себя могут вести частицы талька, оказавшиеся в области гениталий ([Egli and](#)

[Newton 1961](#)). В одном патологическом исследовании начала 1970-х годов внедренные частицы талька были обнаружены в 75% изученных опухолей яичников ([Henderson et al. 1971](#)). Тальк вызывал подозрения многие годы, поскольку он химически связан с асбестом и в прошлом порошок талька был загрязнен волокнами асбеста. У женщин с профессиональной экспозицией по асбесту отмечался повышенный риск развития рака яичников ([Keal 1960](#)). Кроме того, один из наиболее распространенных типов рака яичников - инвазивный серозный рак, очень близок к мезотиеломе. Мезотиелома - это вид рака, который вызывается именно экспозицией по асбесту. С другой стороны, в нескольких исследованиях, в ходе которых тальк вводили непосредственно в яичники крыс, не было установлено значительного увеличения случаев рака яичников ([Wehner 2002](#)).

В нескольких ретроспективных исследованиях, в которых проводили сравнительный анализ женщин с раком яичников и женщин без этого заболевания, установили явную связь между применением талька и раком яичников. В некоторых из этих исследований отмечали лишь незначительную связь, а в других указывали на повышение риска почти в 2,5 раза ([Chang and Risch 1997](#)). В двенадцати довольно обширных исследованиях "случай-контроль" отмечалась связь между экспозицией по тальку и раком яичников, в то время как в трех небольших исследованиях такой связи установлено не было. В одном исследовании, охватывающем более тысячи женщин, отмечалось, что 45% женщин с раком яичников указывали на использование талька в области гениталий, а в группе женщин без этого заболевания соответствующий показатель составлял 36%, что дает общее повышение относительного риска на примерно 60%. У женщин, которые сами тальком не пользовались, но у которых тальк в области гениталий регулярно использовали их мужья, также обнаружили повышение риска развития рака яичников на 50%. Единственная группа женщин в этом исследовании, для которой не было установлено подобной связи, включала женщин, которым ранее сделали перевязку маточных труб, что свидетельствует о возможном защитном эффекте, связанном с перекрытием пути из внешней генитальной области в яичники ([Cramer et al. 1999](#)). Кроме того, использование талька до беременности было связано с гораздо более высоким риском чем после беременности. Это может означать, что во время беременности в яичниках могут происходить изменения, снижающие восприимчивость. Авторы этого исследования высказали предположение, что на долю использования талька можно отнести примерно 10% случаев рака яичников у населения в целом.

Результаты исследований, которые все более настойчиво указывали на связь между тальком и раком яичников, были поставлены под сомнение в феврале 2000 г., когда было опубликовано ретроспективное исследование по этому вопросу, представляющее собой один из компонентов масштабного исследования состояния здоровья медсестер ([Gertig et al. 2000](#)). Из более чем 78 тыс. женщин этой группы, охваченных этим исследованием, у 307 женщин к июню 1996 г. был установлен рак яичников. Ранее, в 1982 г., все эти женщины отвечали на вопрос об использовании талька в области гениталий. Вопрос был сформулирован таким образом, чтобы установить, использовали ли они тальк "когда-либо", так что по ответам

невозможно понять, когда тальки использовался и использовался ли он постоянно. В этом исследовании не было установлено общей связи между использованием талька и раком яичников, даже когда исследователи попытались учесть многочисленные факторы, которые могли бы повлиять на такую связь. Тем не менее, в группе женщин, у которых впоследствии развился серозный инвазивный рак яичников, было примерно на 40% больше утвердительных ответов на вопрос об использовании талька "когда-либо". На долю перерождения серозных клеток приходится более половины всех случаев инвазивного рака яичников, этот тип связывают с асбестом, а в другом исследовании его ранее связывали с тальком.

Был проведен комплексный анализ 16 исследований по вопросам связи между тальком и раком яичников. В общей сложности эти исследования охватывали 11.933 женщины ([Huncharek et al. 2003](#)). Объединенные результаты анализа показывают общее повышение риска развития рака яичников на 33% в связи с использованием талька, причем это повышение является статистически значимым. Тем не менее, авторы этого анализа высказали определенные сомнения в достоверности полученного результата: во-первых, не было установлено четкой зависимости между дозой и эффектом (в таком случае, более высокий риск наблюдался бы у женщин, которые использовали тальк дольше или в больших количествах) и во-вторых, в исследованиях, когда для сравнения использовали женщин, госпитализированных с другими заболеваниями, никаких различий в использовании талька установлено не было, связь была установлена только тогда, когда для сравнения использовали здоровых женщин. Авторы полагают, что выявленная связь может объясняться неудачным планированием исследований.

Гербициды и атразин:

В итальянском исследовании женщин с раком яичников сравнивали с женщинами, у которых были другие виды рака и установили, что в случае рака яичников существует в 2,2 раза более высокая вероятность "возможной экспозиции по гербицидам" (по данным заполненных анкет). У женщин с раком яичников установили в 4,4 раза более высокую вероятность "реальной экспозиции" в связи с личным применением гербицидов ([Donna et al. 1984](#)). Как и во всех исследованиях на основе анкетирования, фактическую экспозицию не измеряли и существует возможность ошибочных ответов на вопросы анкеты.

Члены этой же исследовательской группы провели второе исследование "случай - контроль" в 1989 г. На этот раз изучали не госпитализированных пациентов, а местное население в целом. Они проводили сравнительный анализ 69 женщин с раком яичников и других женщин из тех же муниципальных районов. По результатам анкетирования они установили, что у женщин с раком яичников вероятность "возможной экспозиции" по триазиновым гербицидам выше в 1,9 раза, а вероятность "реальной экспозиции" выше в 2,7 раза ([Donna et al. 1989](#)). К группе триазиновых гербицидов относятся такие химические вещества как атразин, симазин и цианазин. Атразин является наиболее широко используемым гербицидом в США, он применяется для обработки посевов кукурузы на Среднем Западе и для обработки сахарного тростника во Флориде. Атразин является наиболее часто

обнаруживаемым пестицидом в ручьях, реках и озерах, а в некоторых местах он встречается в питьевой воде. Хотя атразин не вызывает рак яичников у лабораторных животных, известно, что он нарушает циклическую функцию яичников, нарушая действие гормонов гипофиза, регулирующих эту функцию. При воздействии на свиней относительно низких доз атразина в одном исследовании было установлено развитие множественных фолликулярных кист в яичниках и кистозная дегенерация вторичных фолликул, что соответствует предположению об аномальной стимуляции тканей яичников ([Gojerman et al. 1996](#)).

Резюме

Рак яичников почти наверняка вызывается действием комплекса генетических, гормональных и экологических факторов. Как представляется, гормональные циклы и овуляция могут со временем способствовать развитию рака яичников. Потенциальная связь с такими экологическими факторами как растворители, красители, органическая пыль (бумажная и древесная пыль) и триазиновые гербициды основывается на ограниченных научных данных и остается неопределенной. Витамин Д может обладать определенным защитным действием, препятствуя развитию рака яичников. Данные о возможной связи между экспозицией по тальку и раком яичников противоречивы и не позволяют прийти к определенному заключению. Тем не менее, похоже, что использование талька в области гениталий связано с повышенным риском развития рака яичников.