

Мереуца Ион - доктор наук, профессор, Заведующий кафедры Онкологии, Гематологии и Радиотерапии USMF „N. Testemițanu” Республика Молдова
Монастырская Анастасия – резидент, кафедры Онкологии, Гематологии и Радиотерапии USMF „N. Testemițanu” Република Молдова

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ten million new cases of a cancer and more than 6,2 million death from diseases of this group are registered annually in the world. From 5 to 40% of malignant new growths of all anatomic localizations have a hereditary etiology, and this percent increases in connection with growth of the general incidence.

The syndrome of hereditary breast cancer (breast cancer) and ovarian cancer (OC) makes a significant contribution to oncological morbidity: it accounts for 5-7% of all cases of breast cancer and more than 10-15% of OC. Mutations in the classical genes of family breast cancer / BRCA1 and BRCA2 occur in about 20-30% of pedigrees.

Hereditary BC and OC are characterized by an autosomal dominant type of inheritance with high (incomplete) penetrance, early age of appearance and pronounced genotypic and phenotypic heterogeneity. Genetic testing is performed as a part of genetic counselling. The main inclusion criteria are multiple affected family members with breast/ovarian cancer, breast cancer at young age (under 35–50 years), ovarian cancer at any age, male breast cancer, morphological features of breast cancer (triple-negative, medullar tumors), ethnicity (Jewish ancestry).

Key words: cancer of a mammary gland; hereditary syndromes; a hereditary cancer of the mammary gland; contributing factors, genetic mutations, ovarian cancer.

Наследственные опухолевые синдромы - группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» генетических нозологий - муковисцидоза, фенилкетонурии и т. д., частота которых выражается сотыми долями процента, встречаемость наследственных видов форм рака представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1—2% людей (10,21). Синдром наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) вносит существенный вклад в онкологическую заболеваемость: на его долю приходится 5-7% всех случаев РМЖ и более 10-15% РЯ (5,12).

РМЖ самая частая злокачественная патология у женщин: его индивидуальный риск на протяжении жизни составляет примерно 10%. В ряде случаев РМЖ достаточно легко обнаруживается на ранних стадиях и полностью излечивается. К сожалению, даже

повсеместное внедрение скрининга лишь незначительно сократило смертность от РМЖ: это связано с недостаточной чувствительностью диагностических подходов, а также с высоким метастатическим потенциалом некоторых форм РМЖ [1]. РЯ встречается значительно реже РМЖ - не более чем у 1.5% жительниц планеты, однако практически всегда это заболевание обнаруживают на поздних неизлечимых стадиях. Опухоли яичника длительное время развиваются бессимптомно, а методы их обнаружения - ультразвуковое исследование и анализ уровня маркера СА-125 - отличаются невысоким уровнем надежности [2]. РМЖ и РЯ представляют собой заболевания одной и той же системы организма - репродуктивной, поэтому они характеризуются определенным сходством гормональных, метаболических и поведенческих факторов риска. Интересно, что эти два заболевания являются главными компонентами самого частого наследственного синдрома у человека - так называемого синдрома наследственного РМЖ/РЯ (breast-ovarian hereditary cancer syndrome) [3].

Наследственные РМЖ и РЯ характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, ранним возрастом возникновения и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [3-6].

По данным многочисленных исследований, 20-50% наследственного рака молочной железы (НРМЖ) и 90-95% - наследственного рака яичников (НРЯ) у женщин, а также от 4 до 40% РМЖ у мужчин обусловлены терминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 [2,3,7,8]. С учетом синдромальной патологии НРМЖ и НРЯ могут быть ассоциированы также с мутациями в генах TP53, CHEK2, MLH1, MSH2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD5.

Гены BRCA1, BRCA2

Предрасположенность к РМЖ стала областью активных исследований, ознаменовавшихся в 90-е годы XX века открытием гена BRCA1 на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), а затем гена BRCA2 на длинном плече 13-й хромосомы (13q12—13).

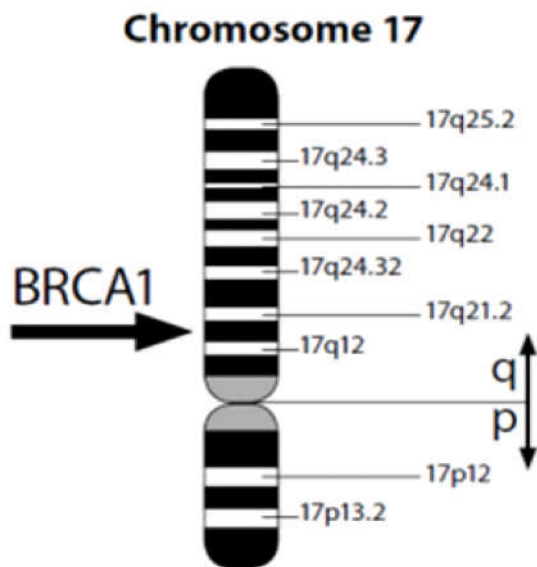


Рис. 1. Структура хромосомы 17

Мутации в гене непрерывно пополняется новыми вариантами мутаций, и в настоящее время в ней представлены данные о более 1 400 мутаций гена BRCA1 и около 1 100 мутаций гена BRCA2.

Многочисленные исследования пока-зывают, что мутации в BRCA1 приводят не только к высокому риску развития рака яичников в

течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц поврежденного BRCA1 гена зачастую наблюдается ранний возраст возникновения рака яичников, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением как яичников, так и молочной железы. Семейный анамнез подобных пациенток характеризуется наличием рака молочной железы и яичников у кровных родственников.

Мутации в BRCA1 гене обладают следующими характеристиками:

1. Повышают до 65 % жизненный риск рака молочной железы;
2. Повышают от 40 до 60 % жизненный риск развития второго рака молочной железы;
3. Повышают до 39 % жизненный риск развития рака яичников;
4. Повышают риск других злокачественных эпителиальных опухолей (например, рака простаты, рака желудка).

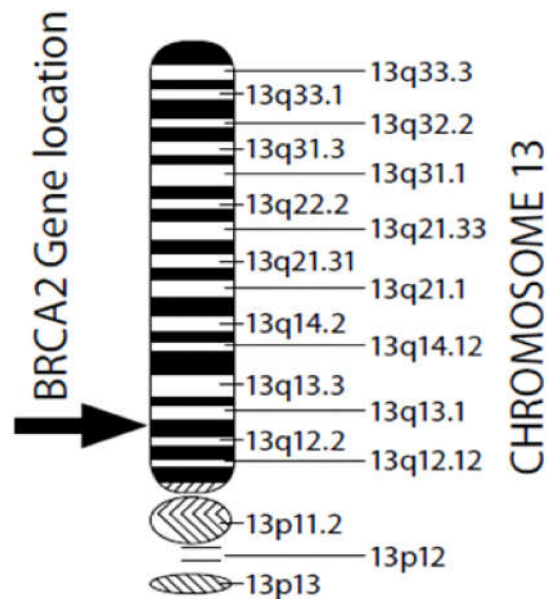


Рис. 2. Структура хромосомы 13

Нарушения гена BRCA2 выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухолевого роста. В отличие от BRCA1 мутации BRCA2 могут носить не только генеративный, но и соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического рака яичников. Продукты

генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом связанных с активацией транскрипции и репарации ДНК. Например, показано, что клетки с инактивированным геном BRCA2 характеризуются повышенной чувствительностью к мутагенам и более интенсивно накапливают хромосомные повреждения.

Мутации в BRCA2 гене оказывают следующие воздействия:

1. Повышают до 45% жизненный риск рака молочной железы у женщин и до 6% у мужчин;
2. Повышают до 11% жизненный риск рака яичников;
3. Повышают риск других злокачественных опухолей, таких как меланома, рак гортани, рак поджелудочной железы, рак желудка.

Отмечен более ранний возраст возникновения неоплазий у носителей BRCA1 [1].

Вероятность развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2 на протяжении жизни чрезвычайно высока.

А. Antoniou и соавт. (2003) проводили анализ 22 исследований с включением 8 136 женщин с семейной историей заболевания РМЖ и/или раком яичников, 500 из которых являлись носителями патологического генотипа BRCA. Авторы сделали вывод о том, что кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% у женщин с мутацией BRCA1 и 45% с мутацией BRCA2 (рис. 3, 4). При этом если РМЖ диагностирован у кого-либо из семьи в возрасте моложе 35 лет, кумулятивный риск достигает 87% в 70 лет у носителей мутаций гена BRCA1 и 55% у носителей мутаций BRCA2 (25, 11).

Распространенность мутаций неодинакова в разных географических регионах. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя («founder» эффект) — преобладание нескольких мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, специфичных для этнической группы (22, 33).

В странах Восточной Европы и в России широко распространены определенные

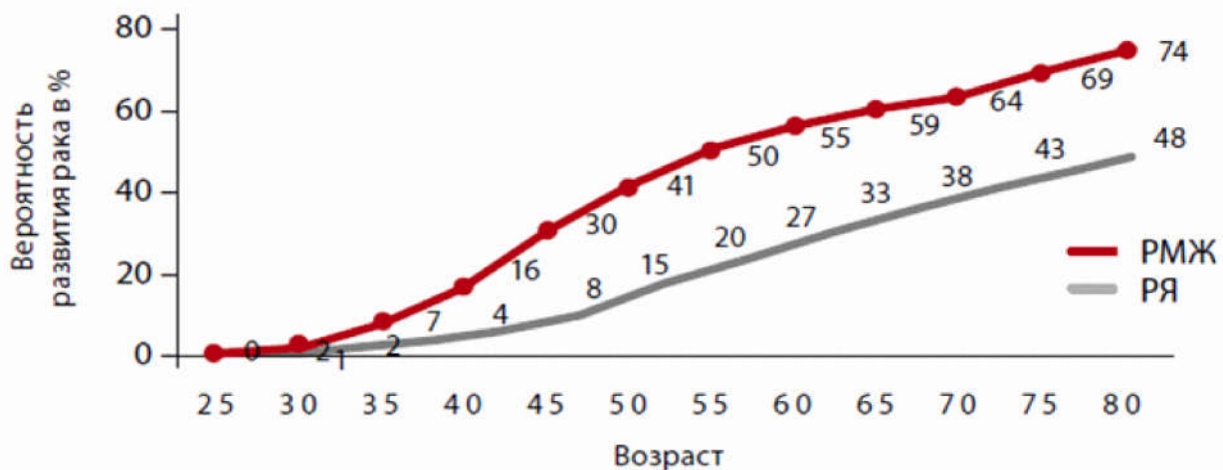


Рис. 3. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA1

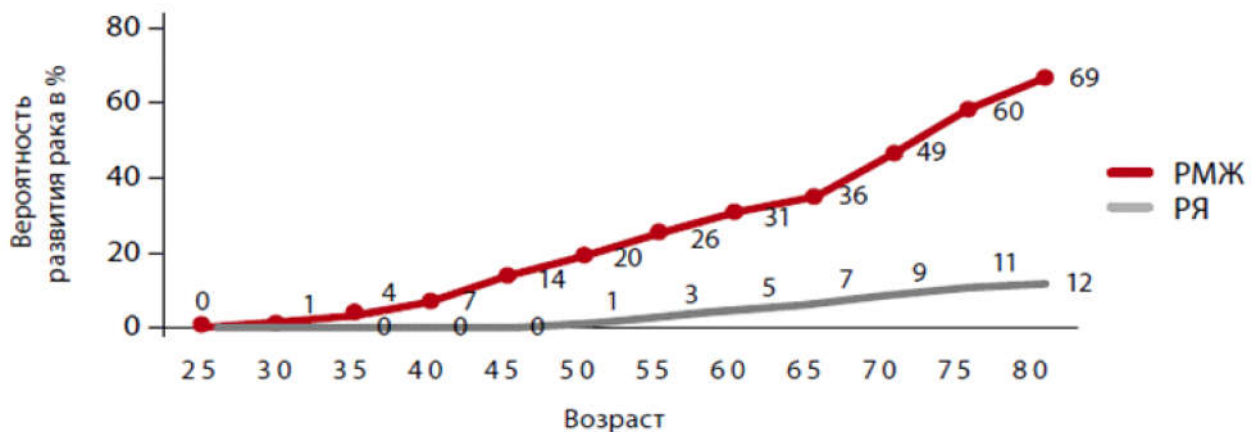


Рис. 4. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA2

мутации в гене BRCA1, что позволяет внедрять соответствующие молекулярные скрининг-вые программы и оптимизировать генетическое тестирование [7]. В российской популяции преобладают мутации в гене BRCA1, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, в то время как мутации, идентифицированные в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), уникальны.

В научной литературе выделены факторы риска развития наследственного рака молочной железы, которые имеют свою классификацию, описанную в работе В. В. Семиглазова и Э.Э. Топузова [6]. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма: менструальная, половая, детородная, лактационная функции; гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки (13, 5).

Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями: ожирение; гипертоническая болезнь; сахарный диабет; атеросклероз; заболевание печени; заболевания щитовидной железы (гипотиреоз); дисгормональные гиперплазии молочных желез.

Генетические факторы (носители генов BRCA 1 или BRCA 2):

- РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» виды формы РМЖ);

- молочно-яичниковый синдром;
- синдромы: РМЖ + опухоль мозга, РМЖ + саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA-синдром (саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников).

Генодеоматозы:

- болезнь Коудена — множественная трихолом-мома кожи + рак щитовидной железы + РМЖ;
- аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;
- болезнь Блума — аутосомный наследственный генодерматоз + РМЖ.

Экзогенные факторы: ионизирующее излучение; курение; химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей; избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета; алкоголь. (28, 14)

Исследования показали, что женщины с более плотной тканью молочной железы, в которой содержится больше железистой и соединительной ткани, более подвержены риску развития рака, чем женщины, у которых ткань молочной железы менее плотная (и состоит большей частью из жировой ткани) [13, 21—23].

Из перечисленных выше факторов риска развития НРМЖ авторы выделяют: пол, возраст, раннее менархе и позднее наступление менопаузы, поздние первые или последние роды, отсутствие родов, пролиферативные заболевания половых органов, отягощенный семейный анамнез, генетические мутации [16, 24—25]. Отмечено, что у женщин имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2—3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет снижают риск заболеваемости РМЖ. и наоборот, ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации в генах BRCA 1 или BRCA 2. Рожавшие женщины имеющие мутации в генах BRCA 1 или BRCA 2 существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [4, 7, 11, 26].

Однако наличия одного из этих факторов недостаточно, чтобы отнести женщину к группе риска. Определить вероятность развития РМЖ у каждой конкретной женщины можно только на основании оценки всех параметров, как способствующих, так и препятствующих возникновению заболевания (9, 17).

В современном аспекте проблемы НРМЖ наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы.

Мутации не выявлено — риск развития рака молочной железы и рака яичников находится в пределах общепопуляционных значений.

Выявление мутации в генах BRCA1, BRCA2 — риск развития рака молочной железы и рака яичников значительно превышает общепопуляционные значения.

| | | | |
|-------|--------------|--------------------------|----------------------|
| BRCA1 | 185delAG | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |
| | 4153delA | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |
| | 5382insC | N/N – популяционный риск | N/ins – высокий риск |
| | 3819delGTAAA | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |
| | 3875delGTCT | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |
| | 300 T > G | T/T – популяционный риск | T/G – высокий риск |
| | 2080delA | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |
| BRCA2 | 6174delT | N/N – популяционный риск | N/del – высокий риск |

Отсутствие мутаций по исследуемым генетическим маркерам не исключает рака молочной железы и рака яичников и не отменяет общеклинического исследования при этом (самообследование, ежегодная маммография, осмотр маммолога), особенно в возрасте старше 35 лет.

Наличие мутаций в областях исследуемых генетических маркеров не обязательно означает, что пациент заболит раком. (15,30)

Критерии включения пациентов в группы риска с последующим генетическим тестированием с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа соответствующих национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [21,22] и США [23] можно выделить следующие общие моменты:

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (если доступен биологический материал);

2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитываются количество и степень родства заболевших родственников, возраст постановки диагноза);

3. Показаниями для генетического тестирования пациента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двустороннего РМЖ, РМЖ у мужчины.

Онкологически отягощенный семейный анамнез является бесспорным и самым важным показанием к генетическому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отношении родственников пациента, использование только этого критерия недостаточно (18, 29).

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного РМЖ и/или РЯ, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (20, 31).

Следует отметить, что само по себе выявление генетической мутации в генах BRCA1 и BRCA2 лишь прогнозирует высокую степень риска развития рака молочной железы и яичников, но не позволяет точно оценить степень этого риска, предугадать возраст возникновения заболевания, а также его вид (рак молочной железы или яичников). При обнаружении мутаций необходимо обращение к врачу-генетику, онкологу-маммологу или в специализированные онкологические центры, где будет определен индивидуальный план диспансеризации и профилактического лечения, форма которого будет зависеть от возраста пациентки и клинической ситуации.

В некоторых странах (США, Нидерланды, Израиль) дополнительными критериями являются морфологические особенности

РМЖ (трижды негативный рак в возрасте моложе 40-60 лет), наследственная синдромальная патология (накопление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие), а также этническая принадлежность (евреи Ашкенази) [21-23].

При генетическом тестировании пациенток с трижды негативным РМЖ мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обнаруживаются в 10-16% случаев, причем для получения более корректных результатов рекомендовано не вводить ограничения по возрасту постановки диагноза. По данным канадского исследования, проведение генетического тестирования больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [24]. Одним из дополнительных критериев для выполнения генетического тестирования является наличие у больной редкого морфологического подтипа — медуллярного РМЖ, характеризующегося превалированием мутаций в гене BRCA1.(32)

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 включают: самообследование молочных желез — 1 раз в месяц с 18 лет; ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез, маммография в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) — 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учетом семейного анамнеза); трансвагинальное ультразвуковое

исследование органов малого таза (или в сочетании с доплерографией) — 1 раз в 6 месяцев с 25 лет; определение уровня маркеров СА-15.3, СА-125-1 раз в 6 месяцев с 25 лет; консультации гинеколога и маммолога — 1 раз в 6-12 месяцев с 18 лет (27, 19).

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный дополнительный к маммографии метод для женщин с высоким риском развития РМЖ. Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94%. В молодом возрасте ткань молочной железы характеризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при ее низкой плотности в программу скрининга целесообразно включать МРТ [25].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эффективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день является сочетание трансвагинального ультразвукового исследования и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 1 раз в 6 месяцев с 25 лет [26].

В мировой онкологической практике показан хороший эффект профилактических операций — мастэктомии и двусторонней сальпинго-овариэктомии, которые снижают и

Таб. 2. Программа наблюдения, рекомендованная носительницам мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

| Анализ | Возраст | Периодичность |
|--|-------------|--------------------|
| Самостоятельная проверка | с 18 лет | ежемесячно |
| Проверка у врача с ручным обследованием (пальпацией) | С 21-15 лет | 2-4 раза в год |
| УЗИ груди | с 25-25 лет | каждые 6 месяцев |
| МРТ груди | с 25-35 лет | каждый год |
| Маммография | с 25-35 лет | каждый год |
| Гинекологическая проверка + вагинальное УЗИ, уровень СА125 | с 25-35 лет | каждые полгода-год |
| Колоноскопия | с 40-50 лет | каждые 3-5 лет |
| Проверка простаты | с 45 лет | каждый год |

заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90-95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития и РЯ, и РМЖ. Она показана носительницам мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст — 35-40 лет) [27,28]

В ретроспективном исследовании X C. Boughey и соавт. (2010) сообщается о более высоких показателях общей и безрецидивной выживаемости женщин с ранним РМЖ иотягощенным семейным анамнезом, перенесших контралатеральную профилактическую мастэктомию. В группе только лечебной мастэктомии общая 10-летняя выживаемость составила 74%, в то же время в группе с превентивной мастэктомией этот показатель достигал 83% [29]. В дополнение к лечебной эффективности профилактических мастэктомий V. R. Grann и соавт. (1998) показали и экономическую целесообразность использования превентивных операций по сравнению с наблюдением [30].

Выводы: В последние годы объём информации об аспектах наследственности рака груди существенно вырос. Эта информация открыла широкие возможности для претворения в жизнь программы наблюдения и предотвращения среди женщин из группы риска, а также для снижения заболеваемости и смертности от этого заболевания. Однако до сих пор существуют дилеммы, многие вопросы остаются открытыми и требуют продолжения исследований. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются самой частой причиной наследственных случаев РМЖ и РЯ. Обнаружение мутации у пациенток, страдающих РМЖ или РЯ, а также выявление носителей данной мутации в семье способствует принятию важных решений касательно методов лечения, построению плана врачебного наблюдения и выполнению профилактических или снижающих риск действий. Даже если речь идет о проверках или методах лечения, связанных с некоторыми неудобствами — они могут предотвратить заболевание раком у членов семей и спасти жизни.

Литература:

1. Грудина Н. А., Голубков В. И., Тихомирова О. С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика* 2005; 41 (3): 405-10.
2. Lyeveleva A. G., Suspitsin E. N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010; 298: 258-63.
3. Шубин В. П., Карпухин А. В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников // *Медицинская генетика*. — 2011. — Т.10. — № 4. — с.39-47.
4. Young S. R., Pilarski R. T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 9:86, 2009.
5. Graeser M. K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27 (35):5887-92.
6. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H. et al. Genetic testing for familial/ hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*. 2011 Jun;2 (2):53-69.
7. Balmana J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5: v20—2.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic /familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012.
9. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304 (9): 967-75.
10. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23 (5):526-30.
11. Boughey J. C., Hoskin T. L., Degnim A. C. et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 (10):2702-9.
12. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzwa T., Swiec M., Wisniowski R., Siolek M., Dent R., Lubinski J., Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 375379.
13. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
14. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol*, 2007, 34, 392400.
15. Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34 (2):71-88.
16. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T., Meskauskas R., Petrulis K., Luksite A., Lubicki J., Gyrski B., Narod S.A., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*, 2010, 78, 373376
17. Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7, 937948.
18. Ferla R., Calz V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carrega I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*, 2007, 18 Suppl 6, vi93vi98.
19. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., MerguiRoelvink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O'Connor M.J., Ashworth A., Carmichael J., Kaye S.B., Schellens J.H., de Bono J.S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009, 361, 12334.

20. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S., Carden C.P., MerguiRoelvink M., Gourley C., De Greve J., Lubinski J., Shanley S., Messiou C., A'Hern R., Tutt A., Ashworth A., Stone J., Carmichael J., Schellens J.H., de Bono J.S., Kaye S.B. Poly(ADP)ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 25129.
21. Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg, *Russ J Genet*, 2005, 41, 318322.
22. Gudmundsdottir K., Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*, 2006, 25, 58645874.
23. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep N., Devilee P., Imyanitov E.N. Nonfounder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*, 2010, 298, 258263.
24. Urmanceyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Imyanitov E.N. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2006, 4, 193196.
25. Loginova A.N., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Budilov A.V., Zakharev V.M., Garkavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136, 276278.
26. Lynch H. T., Casey M. J., Snyder C. L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3 (2):97-137.
27. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19 (6):1723-31.
28. Oldenburg R.A., MeijersHeijboer H., Cornelisse C.J., Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 63, 125149.
29. Porhanova N.V., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Tkachenko N.N., Matsko D.E., Imyanitov E.N. Ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and NBN genes. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 186, 122124.
30. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 1996, 14, 185187.
31. Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Garkavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. High incidence of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian cancer. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 144, 8385.
32. Uglanitsa N., Oszurek O., Uglanitsa K., Savonievich E., Lubicki J., Cybulski C., Debniak T., Narod S.A., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. *Clin Genet*, 2010, 78, 377380.
33. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая Онкология* 2010; 11 (4): 258-66.

Stela Vudu, cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Carolina Piterschi – cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae
Testemițanu”, Lorina Vudu, dr. șt. med., conf. univ., cercetător științific coordonator,
laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”

OBEZITATEA – FACTOR DE RISC PENTRU CARCINOGENEZĂ (REVISTA LITERATURII)

The rising incidence of obesity and its comorbidities is a major global challenge. About 20% of cancers worldwide are due to overweight and a sedentary lifestyle [3]. Epidemiological data report an association of obesity and increased risk of cancer based on gender, tumor location, geographical situation etc.

Weight loss, physical activity, pharmacological strategies may be useful in the prevention and treatment of obesity and obesity-related cancer.

Key words: obesity, obesity-related cancer, therapeutic strategies.

Ultimele decenii sunt caracterizate printr-o permanentă creștere a ratei persoanelor cu exces ponderal atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Morbiditatea și mortalitatea asociate excesului ponderal reprezintă o problemă de sănătate care a atins proporții epidemice la nivel mondial [1]. Astfel, incidența în creștere a obezității și comorbidităților asociate acesteia reprezintă o provocare globală majoră.

Noțiunea de exces ponderal se referă la o greutate a corpului peste limitele “normei”, fiind

determinat prin calcularea indicelui de masă corporală (IMC – reprezintă greutatea în kilograme împărțită la pătratul înălțimii în metri).

Excesul ponderal este definit atunci când IMC este cuprins între 25 și 29,9 kg/m², iar în obezitate IMC >30 kg/m². Obezitatea severă este definită ca un IMC >40kg/m² (sau e_≥35 kg/m², în prezența comorbidităților).

Prevalența obezității are o tendință de creștere mondială. Datele epidemiologice raportează atât o relație între obezitate și patologii cardiovasculare și diabet, dar și multiple tipuri de