

عوامل خطر ساز و ژن های دخیل در سرطان تخمدان

فائزه خلوصی ادب*، سعید امین زاده

کارشناسی ارشد گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم فناوری های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران،

ایران

استادیار پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست، گروه مهندسی

زیست فرآیند، کرج، ایران

Faezeh_kholousi@yahoo

چکیده

سرطان تخمدان ششمین سرطان شایع دنیا، دومین و کشنده ترین سرطان شایع زنانه و هفتمین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان می باشد و ۲ درصد زنانی که سابقه فامیلی ابتلا به آن را ندارند، ممکن است در طول عمر خود به آن مبتلا شوند. سرطان تخمدان هنوز در راس علل مرگ و میر ناشی از سرطان های دستگاه تناسلی است. اگرچه ممکن است جامعه در مقابل این بیماری، بی دفاع به نظر بیاید، ولی می توان با استفاده از عوامل خطر متعددی که تاکنون شناسایی شده اند، به افراد در معرض خطر پیشنهاد برداشتن دو لوله و تخمدان ها داده شود، که تا ۹۹ درصد محافظت در مقابل بیماری ایجاد می کند. در نتیجه شناخت عوامل خطر ساز سرطان تخمدان و موارد موثر در پیش آگهی این تومور، می تواند کمک کننده باشد. هدف از این مطالعه، بررسی عوامل خطر ساز و ژن های موثر و دخیل در ایجاد سرطان تخمدان است.

کلمات کلیدی: سرطان تخمدان، عوامل خطر ساز، ژن

مقدمه

خطر ابتلا به این بیماری، می توان به طول دوره تولید مثل (قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس) و سابقه ناباروری یا مرده زایی، سن و نیز سابقه شیردهی اشاره کرد (۶،۵ و ۷). باید خاطر نشان کرد که سرطان تخمدان، زیر ۴۰ سالگی شایع نیست و در ضمن به نظر می آید برخلاف سرطان پستان که ریسک ابتلا فامیلی فردی که دچار سرطان زود هنگام پستان شده باشد، بالا

در بین سرطان ها، بدخیمی های تخمدان بیشترین بحث های بالینی را به خود اختصاص داده اند. این سرطان ها بالاترین موارد مرگ و میر را نسبت به سایر بیماری های ژنیکولوژیک شامل می شوند (۱). عوامل متعددی در ایجاد سرطان تخمدان دخیل هستند. تعداد حاملگی کم، همراه با ناباروری، میزان بروز بیماری را افزایش می دهد (۲ و ۳). از عوامل مهم در افزایش

متفاوت آن در کشورهای مختلف، می‌توان با بررسی برخی عوامل، وضعیت بقای بیماران را بهتر بررسی و تحلیل کرد (۴). مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۸ در مورد عوامل موثر در پیش‌آگهی سرطان تخمدان انجام شد و نشان داد که افزایش سن اثر معکوس در پیش‌آگهی سرطان تخمدان دارد (۲۲). هرچند تشخیص زودرس می‌تواند احتمال بقا را به‌طور مشخص افزایش دهد، اما روش مناسبی برای تشخیص زودرس وجود ندارد. در ایران در مورد میزان بقای این سرطان و میزان شیوع واقعی آن، اطلاعات دقیقی در دست نیست (۲). این خطر در زنانی که زمینه فامیلی مثبت و یا موتاسیون‌های حذفی در ژن‌های BRCAI و BRCAII دارند، بیشتر است.

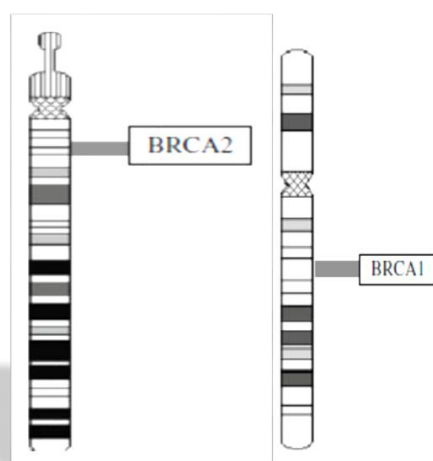
انواع سرطان تخمدان شامل اپیتلیال، جرم سل و طناب جنسی - استرومال است. اپیتلیال، ۸۰ تا ۹۰ درصد و به روایتی ۹۰ تا ۹۵ درصد سرطان‌های تخمدان را تشکیل می‌دهد. این گروه خود شامل انواع سروز، موسینوس، اندومتریوئید، سلول شفاف، تمایز یافته و برنر می‌باشد (۱۰).

۱۵ درصد از سرطان‌های اپیتلیال تخمدان، از نوع بوردرلاین که معمولاً در سن پایین‌تر و مرحله کمتر و با پروگنوز بهتر تشخیص داده می‌شود، می‌باشند (۱۰). درمان سرطان تخمدان، شامل جراحی، شیمی درمانی و در آخر پرتودرمانی است. جراحی شامل جراحی کامل و حذف سلول‌های تومورال تا حد ممکن، یعنی جراحی کاهش دهنده حجم سلولی است. که این حذف سلول یا حذف یک‌طرفه تومور تخمدان و یا حذف دوطرفه است. درمان‌های بعد از جراحی شامل شیمی درمانی است که از یک دوره تا سیزده دوره متفاوت است. ولی متداول‌ترین روش، چهار و شش

می‌رود، در فامیل فردی که دچار سرطان تخمدان زودتر از سن ۳۰ سالگی شده، این میزان افزایش چندانی نمی‌یابد (۲۷). سرطان تخمدان زیر ۴۰ سالگی نادر و بعد از ۶۵-۷۰ سالگی میزان آن افزایش می‌یابد. در این سنین به کفه می‌رسد، از بالای ۸۰ سالگی باز کاهش می‌یابد (۲۸). بیش از ۸۰ درصد سرطان تخمدان، بعد از ۴۵ سالگی رخ می‌دهد (۲۹). از جمله دیگر عوامل خطر ساز، می‌توان به مصرف مداوم پودر تالک در پیرینه (۲۳) اندومتریوما تخمدان (۲۸،۲۹)، زندگی در ممالک صنعتی، نژاد سفید (۲۳)، سیکل‌های تخمک‌گذاری متعدد مثل منارک زود هنگام و منوپاز دیر هنگام (۲۳)، بالاخص تحریک تخمک‌گذاری بین سنین ۲۹-۲۰ سال (۹)، نازایی بالاخص اگر بیش از ۵ سال برای درمان آن تلاش شده باشد (۱۰ و ۱۳) و فاقد فرزند هستند (۳۱)، اشاره کرد. به نظر می‌آید زنان دچار نازایی، که نهایتاً بچه‌دار می‌شوند، دچار ریسک افزایش یافته سرطان تخمدان نمی‌باشند (۳۲). احتمالاً چاقی، بالاخص چاقی در ناحیه شکم و کمر نیز به خصوص در دوران نوجوانی، ممکن است همراه با افزایش خطر ابتلا به سرطان تخمدان باشد. سرطان تخمدان در زنان قد بلند شایع‌تر از زنان قد کوتاه است (۹). میزان بقای مبتلایان به این سرطان بعد از سرطان سینه، ریه و کولون قرار گرفته است (۱). میزان بقا در مطالعات مختلف با سن، اندازه تومور و مرحله بیماری ارتباط نشان داده است (۷ و ۸). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در اسکندریه انجام شد، متوسط میزان بقای ۵ ساله بیماران، ۴۶ درصد بدست آمد. با توجه به رتبه سرطان تخمدان در مرگ و میر زنان، عدم تشخیص زودرس و همچنین شانس بقاء کم، تاریخچه تولید مثل، شیوه‌های جلوگیری از بارداری و شیوع

"خلوصی و امین زاده، عوامل خطر ساز و ژن های دخیل در سرطان تخمدان"

موتاسیون موجب اختلال در یک ژن سرکوبگر تومور می شود. BRCA1 روی کروموزوم ۱۷ و BRCA2 روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد (۱۱). البته ژن های دیگری هم در ایجاد این سرطان دخیل هستند (جدول ۱)، اما از میان همه آنها BRCA1 و BRCA2 از اهمیت بیشتری برخوردارند.



شکل ۱- جایگاه BRCA1 و BRCA2 روی کروموزوم ۱۷ و ۱۳ (۱۱)

جدول ۱- برخی دیگر از ژن های دخیل در سرطان تخمدان (۳۳)

Gene	SNP
ABL1	rs2855192
CDKN1B	rs2066827
CDKN2A/2B	rs3731257
ESR1	rs2295190
NMI	rs11683487
PGR	PROGINS
RB1	rs2854344
TERT	rs7726159
TP53	rs2287498
TP53	rs2287498
TP53	rs12951053
TYMS	rs495139
TYMS	rs495139
TYMS	rs495139
VDR	rs2228570

بعضی معتقدند که هر زنی که تومور اپی تلیالی غیرموسینی مهاجم تخمدان دارد، باید برای مشاوره ژنتیک ارجاع شود و نمی توان بر اساس سابقه

دوره ای است. در صورت عدم پاسخ به شیمی درمانی و عدم امکان جراحی مجدد، بیماران تحت پرتودرمانی قرار می گیرند. البته درمان توده های تخمدانی در طول بارداری، بستگی به اندازه ی توده و ویژگی های آن دارد. توده های بزرگتر از چهار سانتی متر، توپر و نامنظم باید جراحی شوند (۲۴). اگر توده با خطر پایین بدخیمی در سه ماهه سوم تشخیص داده شود، بهترین درمان، انتظار تا زمان بلوغ جنین است. اغلب به دنبال جراحی، زایمان زودرس اتفاق می افتد و جراحی با نتایج مناسبی همراه نمی باشد. شیمی درمانی در سه ماهه ی اول بارداری، به دلیل خطر ناهنجاری جنین و خطر سقط، نباید انجام شود (۲۵). ولی شیمی درمانی ترکیبی در سه ماهه ی دوم و سوم انجام می شود (۲۶).

اگرچه علیرغم بهبود روش های درمانی سرطان تخمدان در دهه اخیر در دنیا، طول عمر بیماران افزایش یافته، ولی در نهایت، در دراز مدت طول عمر بیماران افزایش مختصری داشته است (۲۰). یکی از دلایل عمده مرگ و میر در این بیماران، علیرغم درمان مناسب، مراجعه دیر هنگام زنان با سرطان تخمدان به ویژه تومورهای گروه اپی تلیالی است. لذا باید در جهت پیشگیری از عوامل خطر ساز بیماری و شناسایی علائم بالینی به بیماران، تلاش شود تا شیوع بیماری و به دنبال آن پی آمدهای ناشی از آن کاهش یابد (۲۱).

مجموعه ای از اپی ژنتیک، ژنتیک، محیط و داده های جمعیت برای فعل و انفعالات یا اثرات آنها، ضروری است (۱۲ و ۱۳). دو ژن مهم دخیل در سرطان تخمدان BRCA1 و BRCA2 است (شکل ۱). ژرم لاین موتاسیون های این دو ژن، به طریقه اتوزومال غالب با نفوذ متغیر به ارث می رسند و در هر دو مورد، این

و BRCAII داشتند که بنابراین مطالعات و مدل‌های نشان داده شده قبل را تایید می‌کند که اکثر موارد سندروم سرطان‌های وراثتی سینه و تخمدان مربوط به ژن‌های BRCAI و BRCAII می‌باشند (۹). همان‌طور که بیان شد، BRCAI روی کروموزوم 17q21 قرار دارد و ۲۲ اگزون کدشونده داشته و طول DNA آن ۸۰ کیلوباز است. BRCAII روی کروموزوم 13q12-13 با ۲۶ اگزون قابل کد است و طولی شامل ۷۰ کیلوباز دارد (شکل ۱). این دو ژن که در سرطان تخمدان نقش مهمی دارند، عملکرد مهارکنندگی تومور را دارا می‌باشند. اکثر سرطان‌های ارثی زیر ۵۰ سالگی در زنان، به واسطه BRCAI و بالای ۶۰ سالگی به واسطه BRCAII می‌باشد. ناقلان موتاسیون BRCAII ۵۴-۴۵ درصد خطر سرطان پستان و ۱۱-۱۶ درصد خطر سرطان تخمدان را دارند. ناقلان یک موتاسیون ژرم‌لاین BRCAI، ۶۸-۵۶ درصد خطر سرطان پستان و ۱۶-۳۹ درصد سرطان تخمدان دارند (۹).

یک بیمار با سرطان مهاجم تخمدان، ۱۱/۷ درصد احتمال ابتلای به موتاسیون یکی از دو ژن BRCAI/II را دارد. در این‌که دچار سرطان تخمدان باشد و کسی که از اقوام درجه یک او به سرطان تخمدان یا پستان مبتلا باشد، این احتمال به ۱۹ درصد می‌رسد (۹). در زنانی که تاریخچه فردی ابتلا به سرطان پستان در زیر ۵۰ سالگی یا ابتلا به سرطان تخمدان به همراهی ابتلا یکی از اقوام درجه یک یا دو به سرطان تخمدان یا پستان داشته باشند، خطر موتاسیون ژرم‌لاین در BRCAI/II به ۵۰ درصد می‌رسد. اگر زنی سرطان پستان دارد و ناقل این موتاسیون‌ها است، احتمال ابتلا به سرطان تخمدان در ۱۰ سال آینده، در صورت ناقل

خانوادگی در این زنان، در مورد ناقل ژن BRCAI یا BRCAII و ... بودن آن‌ها تصمیم‌گیری کرد. پس بررسی BRCAI، BRCAII در زنان پرخطر ضروری است (۹، ۱۴ و ۱۵). ژنتیک در سرطان نقش مهمی دارد، به‌طوری که یک زن با وجود مادر یا خواهر (بستگان درجه اول) مبتلا به سرطان تخمدان، خطر ابتلای او ۲ تا ۳ برابر یا ۱/۵ تا ۴ درصد افزایش می‌یابد و در بستگان درجه دوم، خطر ابتلا ۵ برابر یا ۷ درصد است (۱۶). ژن‌هایی که زمینه را برای سرطان تخمدان مستعد می‌کنند، به‌طور طبیعی اتوزومال هستند، بنابراین می‌توانند از هریک از اعضای خانواده به ارث برسند (۷). مطالعات مولکولی سرطان‌ها در افراد خاص با افزایش بدخیمی از سندروم‌های ارثی سرطانی مکرر، یک کاهش هتروزیگوسیتی جایگاه ژنومی ژن مهارکننده تومور در بافت توموری را نشان می‌دهد. کاهش هتروزیگوسیتی مرحله دوم، در توسعه بدخیمی‌ها در افرادی که ژن‌های با قابلیت آن‌ها تغییرات وراثتی کرده‌اند، است.

انواع بیماری‌های سرطان فامیلی هم وجود دارند، مانند سندرم (HBOC)، سندرم ارثی سرطان پستان-تخمدان، سندروم سرطان ارثی غیرپولیپوزی کولون (HNPCC)، سندروم سرطان تخمدان وابسته به محل (HSSOC). هر سه این بیماری‌ها، به طریقه اتوزومال غالب از سمت مادری یا پدری به ارث می‌رسند (۳). اکثر خانواده‌های با سندروم ارثی سرطان سینه و تخمدان، جهش‌های وراثتی در دو ژن مهارکننده تومور، یعنی BRCAI و BRCAII دارند. یک مطالعه اخیر توسط Ramus و colleagues (۱۸) نشان داد که ۸۱ درصد خانواده‌ها با حداقل دو مورد سرطان تخمدان و یک مورد سرطان سینه، یک جهش زیان‌آوری در BRCAI

"خلوصی و امین زاده، عوامل خطر ساز و ژن های دخیل در سرطان تخمدان"

BRCAI و بالای ۶۰ سالگی به واسطه BRCAII می باشد. ناقلان موتاسیون BRCAII ۵۴-۴۵ درصد خطر سرطان پستان و ۱۱-۱۶ درصد، خطر سرطان تخمدان را دارند و ناقلان یک موتاسیون ژرم لاین ۶۸-۵۶ درصد BRCAI خطر سرطان پستان و ۱۶-۳۹ درصد خطر سرطان تخمدان دارند. اگر زنی سرطان پستان دارد و ناقل این موتاسیون ها است، احتمال ابتلا به سرطان تخمدان در ۱۰ سال آینده، در صورت ناقل موتاسیون BRCAI بودن ۱۲/۷ درصد و در BRCAII، ۶/۸ درصد می باشد.

موتاسیون BRCAI بوده ۱۲/۷ درصد و ناقل موتاسیون BRCAII ۶/۸ درصد می باشد (۹).

نتیجه گیری

دو ژن مهم دخیل در سرطان تخمدان BRCAI و BRCAII است. ژرم لاین موتاسیون های این دو ژن، به طریقه اتوزومال غالب با نفوذ متغیر به ارث می رسند و در هر دو مورد، این موتاسیون موجب اختلال در یک ژن سرکوبگر تومور می شود. BRCAI روی کروموزوم ۱۷ و BRCAII روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد. اکثر سرطان های ارثی زیر ۵۰ سالگی در زنان به واسطه

References

فهرست منابع

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. (2007). Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*.335:651.
2. Myers TN, Moore KN, Huh J, Friedman C, Cofer A, Landrum L, (2007). Advanced ovarian cancer: Is cure a reasonable expectation? *Gynecology Oncology*.107:371-372.
3. Kjaerbye-Thygesen A, Huusom LD, Frederiksen K, Kiaer SK. (2005). Trends in the incidence and mortality of ovarian cancer in Denmark 1978-2002. Comparison with other Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 84:1006-1012.
4. Mahdy NH, Abdel-Fattah M, Ghanem H. (1999). Ovarian cancer in Alexandria from 1988 to 1997: trends and survival. *East Mediterr Health J*. 5:727-739.
5. Kjaerbye-Thygesen A, Huusom LD, Frederiksen K, Kiaer SK. (2005). Trends in the incidence and mortality of ovarian cancer in Denmark 1978-2002. Comparison with other Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*.84:1006-1012.
6. Louise H, Malcom A. (2006). Gynecological surgery: Technique skills and symptoms, best practice and research. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 20:339-362.
7. Wehba S, Fernandes CE, Ferreira JA, Azevedo LH, Machado RB, Lunardelli JL, (1996). Transvaginal ultrasonography assessment of ovarian volumes in postmenopausal women. *Sao Paulo Med J*. 114:1152-1155.
8. Kosary CL., (1988). Cancer of the Ovary. *SEER Survival Monograph Chapter* 16:133-144.
9. Hamna L, Adams M. (2006). Prevention of ovarian cancer best practice and research clinical obstetrics and gynecology. Vol 2 p.p 339-362.
10. Lukanova A, Kaaks R. (2005). Endogenous hormones and ovarian cancer: Epidemiology and current hypothesis. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention*. 14(1), Jan.
11. Rock JA, Jones Hw (2008). *Telindes operative gynecology*, 10th ed. wolters kluwer/ lippincott Williams & wilkins.
12. Roett MA and Evans P (2009). Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician* 80: 609-616.

13. **McLemore MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen LM and Dodd MJ (2009).** Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer. *Cancer Nurs* 32: 281-288.
14. **Pal T, Permuth- wey J. Betts JA, (2005).** BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*, Dec 15, / vol 104/ No. 12/ p.p. 2807- 2816.
15. **Hall MJ Reid JE, Burbidge LA. (2009).** BRCA1 and BRCA2 mutation in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast- ovarian cancer. *Cancer* May 15. 2222- 2233.
16. **Auranen A, Pukkala E, Mäkinen J, (1996).** Cancer incidence in the first degree relatives of ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 74:280-4. [PubMed: 8688336]
17. **Knudson AG. (2001).** Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 1:157-62. [PubMed: 11905807]
18. **Ramus SJ, Harrington PA, Pye C. (2007).** Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to inherited ovarian cancer. *Hum Mutat*. 28:1207-15. [PubMed: 17688236]
19. **Bewtra C, Watson P, Conway T. (1992).** Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol*. 11:180-7. [PubMed: 1399227]
20. **Karg KJ, Canellos GP, Griffiths ct (1989).** Predictive factors for long term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*; 34: 88-93.
21. **Mano A, F alcao A, Godinho I, Santos J. (2005).** CA125 in patients with ovarian cancer: *Gynecol Oncol*; 97(2): 529-34.
22. **Amunni G, Villanucci A. Tavella K, (1998).** The age factor in ovarian cancer. Clinical, therapeutic and prognostic aspects. *Minerva Med*; 89(3):65-75.
23. **Schorger JO. Schaffer JL, Halverson LM, (2008).** Williams gynecology; meGraw- Hill pub.
24. **Dudkiewicz J, Kowalski T, Grzonka D, Czarnecki M. (2002).** Ovarian tumors in pregnancy. *Ginekol Pol* Apr;73(4):342-5. Polish.
25. **Gershenson DM. (1994).** Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* Dec; 55(3 Pt 2): S62-72. Review.
26. **Modares Gilani M, Karimi Zarchi M, Behtash N, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Behnamfar F. (2007).** Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* Sep -Oct;17(5):1140-3.
27. **Stratton JF, Thompson D, Bobrow L, (1999).** The genetic epidemiology of early- onset epithelial ovarian cancer: A population- based study *Am. J.Hum. Genet*. 65: 1725-1732.
28. **Goodman MT. Howe HL. Tung KH. (2003).** incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the united states, 1992- 1997 *cancer* 97: 2676.
29. **Permuth- Weg J, Seliers T. (2009).** Epidemiology of ovarian cancer in M. Verme (ed). *Methods of molecular biology*. *Cancer epidemiology* Vol 427; humana press.
30. **Kobayashi H. (2009).** Ovarian cancer in endometriosis:epidemiology natural history, and clinical diagnosis.*Int J Clin Oncol* 14: 878-382.
31. **Ness RB, Cramer DW.Goodman MT. (2002).** Infertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of analysis of cases- controlled studies. *Am J epidemiology*. 155, 217-224.
32. **Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, (2006).** incidence of ovarian cancer of grand multiparous women: a population- based study in finland. *Gynecol oncol* 103: 207.
33. **Aklillu E, Oscarson M, Hidestrand M, Leidvik B, Otter C, (2002).** Ingelman-Sundberg M. Functional analysis of six different polymorphic CYP1B1 enzyme variants found in an Ethiopian population. *Mol Pharmacol*; 61:586-94.

"خلوصی و امین زاده، عوامل خطرساز و ژن‌های دخیل در سرطان تخمدان"

Risk factors and involved Genes in ovarian cancer

Faezeh kholousi Adab*, Saeed Aminzadeh

MSc of Cellular and Molecular Sciences, Faculty of Science and Technology, Pharmaceutical Sciences Branch,
Islamic Azad University, Tehran-Iran

Assistant Professor of National Institute of Genetics and Biotechnology, Institute of Biotechnology for Industry and
Environment, Department of Biological Engineering, Karaj, Iran

Faezeh_kholousi@yahoo

Abstract

Ovarian cancer is the sixth most common cancer worldwide and the second most lethal cancer in women and the seventh most common cause of cancer death in women and 2% of women who have no family history of it in their lifetime may be affected. Ovarian cancer remains the leading cause of cancer deaths in the genital tract. Though society may seem defenseless against infection, but can be used with multiple risk factors that have been identified as at risk of removal of both tubes and ovaries is proposed Up to 99% protection against the disease. As a result, identifying risk factors for ovarian cancer and the tumor can be effectively adopted announcement is helpful. The purpose of this study was to assess risk factors and involved genes in ovarian cancer are effective.

Keywords: Ovarian, cancer, Risk, Factors, Gene