

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

Доц. С. Э. РАГИМЗАДЕ

*Национальный центр онкологии, Баку,
Азербайджанская Республика*

В обзоре приведены литературные данные об особенностях распространения, факторах риска, патогенезе, диагностике и прогнозе рака молочной железы. Особое внимание уделено характеристике заболевания у беременных женщин.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, патогенез, диагностика и прогноз.

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) входит в пятерку наиболее распространенных в мире онкологических заболеваний и лидирует среди причин смерти женщин в возрасте до 50 лет. В 25% случаев РМЖ диагностируется в репродуктивном возрасте. Ежегодно в мире регистрируется больше 1 млн новых случаев РМЖ, самая высокая заболеваемость в США, Канаде, Франции, Израиле, Швейцарии, Испании, Финляндии, прибалтийских странах, Австралии и на Гавайских островах. Низкие показатели заболеваемости РМЖ отмечаются в странах Азии, Африки, Южной Америки — в Японии, Китае, Мексике и Венесуэле. По данным Американского национального общего онкологического реестра (NCCN), каждая 28-я женщина в США умирает от РМЖ, а каждая восьмая рискует заболеть. В 2011 г. более чем у 230 000 женщин в Соединенных Штатах был диагностирован РМЖ [1–3]. В странах СНГ ежегодно регистрируется около 510 000 случаев РМЖ, а смертность женщин за последние 10 лет выросла в 2,5 раза и заняла первое место. В Азербайджанской Республике РМЖ уже на протяжении нескольких десятилетий устойчиво занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин и входит в число четырех наиболее распространенных онкопатологий, регистрируемых среди населения страны [4]. В 2009 г. в России диагностировано 54 315 новых случаев РМЖ [5]. Согласно данным Национального канцер-реестра Украины в 2008 г. зарегистрировано 16 504 новых случая РМЖ, в различных регионах страны заболеваемость варьирует от 30 до 61 случаев на 100 000 женщин [6, 7]. Ежегодно в Украине регистрируют около 16 000 новых случаев РМЖ, а около 8000 больных погибают от этого заболевания [8].

На развитие РМЖ влияют многочисленные факторы: состояние репродуктивной системы, генетические, конституциональные, алиментарные, социально-экономические, патологические процессы, связанные с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, сопутствующие заболевания. К последним могут относиться заболевания щитовидной железы с гипотиреозом,

раннее ожирение с появлением менструации до 12 лет, доброкачественные гиперпластические процессы молочных желез.

Относительный риск заболеть РМЖ для женщин, у которых менструации наступили раньше 12 лет, в 2 раза выше, чем для тех, у кого месячные появились в 16 лет и старше. Кроме того, выявлено, что риск возникновения РМЖ при наступлении менопаузы после 55 лет в 2–2,5 раза выше, чем при менопаузе до 45 лет. В то же время происходит снижение риска возникновения РМЖ на 47% у женщин с удаленными по разным причинам яичниками в возрасте до 40 лет по сравнению с контингентом женщин с естественной менопаузой в 45–54 года. Установлено, что поздно начинающие половую жизнь и нерожавшие женщины имеют повышенную заболеваемость РМЖ, с увеличением же числа родов его риск последовательно уменьшается.

Фактор наследственности в развитии РМЖ составляет 5–10% случаев от всех карцином груди, и большинство из них связано с аутосомно-доминантной зародышевой мутацией генов BRCA1 и BRCA2. Вероятность мутации BRCA высока среди женщин с РМЖ в возрасте до 45 лет, у которых в семейном анамнезе отмечается заболеваемость раком груди и яичников. В некоторых исследованиях показана мутация BRCA1 и BRCA2 у 9% женщин в возрасте до 40 лет с РМЖ. По данным N. Loman et al. [9], у женщин с яркой семейной историей рака груди или яичников риск мутации генов BRCA1 или BRCA2 достигает 40%.

У женщин с мутацией гена BRCA отмечается тенденция к развитию рака груди в молодом возрасте и повышается риск вовлечения в процесс обеих молочных желез. При мутации гена BRCA1 риск развития РМЖ варьирует в пределах 50–80%, а рака яичников — в 40–60%. При носительстве гена BRCA2 риск развития рака яичников возрастает на 15% и, как правило, это происходит в менопаузе у женщин в возрасте 60–70 лет. По данным J. Weitzel et al. [10], при носительстве генов BRCA среди женщин с РМЖ риск рецидива или развития первичного рака второй груди в течение

10 лет может варьировать в пределах 20–50%, а у женщин в возрасте до 40 лет — 40–60%. При мастэктомии риск рецидива РМЖ может снижаться более чем на 90% [11]. У женщин с мутацией генов BRCA1/2 двухстороннее удаление придатков матки снижает риск развития рака яичников на 85–90%, молочных желез — на 50% [12]. Это объясняют еще и тем, что в большинстве случаев рак яичников развивается в фимбриальном конце маточных труб [13].

В последние годы активно изучается клиническое значение стволовых клеток в развитии РМЖ [14]. Известно, что стволовые клетки обладают такими качествами, как самообновление, самоподдержание, образование колоний. Популяция клеток злокачественных опухолей, имеющих такие же качества, как стволовые, называется стволовыми клетками рака (СКР). F. Li et al. [15] считают, что СКР образуются из клеток-предшественниц в процессе дифференциации естественной стволовой клетки. По мнению A. K. Croker et al. [16], СКР происходят из стволовых клеток данной ткани вследствие мутаций последних.

Деление и дифференциация субпопуляции низкодифференцированных полипотентных опухолевых клеток приводит к росту и прогрессированию злокачественных опухолей. Результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований показывают, что генетически различные СКР являются предшественниками различных субклонов, которые конкурентно формируют опухолевую массу, что обуславливает гетерогенность опухоли, и, как следствие, в ряде случаев определяет неэффективность системного лечения [17, 18]. Согласно классической концепции СКР, большинство злокачественных опухолей имеют иерархическую клеточную организацию, аналогичную нормальным тканям с большим регенеративным потенциалом, т. е. в верхней части клеточной организации стоят нормальные стволовые клетки, благодаря которым поддерживается тканевой гомеостаз и способность к регенерации [19]. РМЖ относится к таким злокачественным опухолям [20].

Строма стволовой клетки играет важную роль в функционировании опухолевых стволовых клеток, включая их пролиферацию и дифференцировку. Она состоит из мезенхимальных и иммунных клеток, сосудистой сети, факторов регуляции стволовых клеток и внеклеточного матрикса. После активации стволовых клеток происходит асимметричное деление, и одна из дочерних клеток остается в строме, обеспечивая количественное постоянство стволовых клеток, а вторая делится и дифференцируется в зрелые клетки. Частично дифференцированные клетки, занимающие низшее иерархическое положение в клеточной организации злокачественных опухолей, составляют основную клеточную массу, но биологическое и клиническое поведение опухоли определяет небольшой по численности, но самый высший в иерархии клон — СКР. При нарушении

контролирующей функции микросреды стволовая клетка приобретает способность к неконтролируемой пролиферации [21].

Одной из самых больших проблем современной онкологии является трижды негативный рак (ТНР) или, как его еще называют, базальноподобный РМЖ. Хотя некоторые специалисты эти термины используют как взаимозаменяемые, они далеко не всегда синонимичны [22]. Приблизительно в 25% случаях ТНР не является базальноподобным. ТНРМЖ — это больше иммуногистохимический термин. По данным разных авторов, его частота составляет от 10 до 20%, он чаще встречается у пациенток молодого возраста. В большинстве случаев ТНРМЖ гистологически представлен низкодифференцированной протоковой карциномой, отличительные особенности которой — высокая пролиферативная активность и большая скорость роста. ТНРМЖ отличается агрессивным течением, ранним появлением висцеральных метастазов и, как следствие, неблагоприятным прогнозом [23–25].

У беременных рак грудной железы является редко диагностируемой онкопатологией. По данным A. A. Пароконной и соавт. [26], до 7,3% женщин в возрасте моложе 45 лет, больных РМЖ, беременны или кормят грудью [26]. По сведениям этих авторов, пятилетняя выживаемость в группе больных без рецидива, имевших последующую беременность, составила $68 \pm 8,0\%$, а не имевших ее — $72 \pm 5,1\%$. Общая выживаемость в двух сравниваемых группах составила $81 \pm 6,6$ и $89 \pm 3,7\%$ соответственно.

На протяжении длительного периода считалось, что химиотерапия противопоказана беременным. Действительно, она противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период [27]. При проведении химиотерапии в этот период риск самопроизвольного аборта и/или пороков развития плода выше на 17%. M. Garcia-Manero et al. [28] рекомендуют не назначать химиотерапию после 34-й недели беременности, поскольку соблюдение 4-недельного интервала от окончания последнего курса химиотерапии до родоразрешения позволяет снизить риск нейтропении и тромбоцитопении у матери, а со стороны ребенка снижает вероятность аплазии костного мозга и исключает возможность длительной персистенции молекул химиопрепаратов в организме новорожденного (как следствие перехода от плацентарного метаболизма к почечному и печеночному). Последние проведенные исследования показывают, что в первой половине III триместра этот риск составляет менее 1,5% [29].

Выбор тактики и методов диагностики, лечения, а также вопросы родоразрешения и сохранения фертильности после терапии должны быть сугубо индивидуальными и базироваться не только на стадии заболевания, но и сроках беременности. Для улучшения результатов выживаемости среди женщин, которым диагноз РМЖ был установлен

в период беременности, необходима разработка единого стандартизированного протокола диагностики и лечения рака грудной железы, ассоциированного с беременностью [30].

Диагностика РМЖ на доклинической стадии значительно повышает эффективность его лечения. Наиболее распространенным методом диагностики РМЖ является рентгеновская и ультразвуковая маммография, которая позволяет обнаружить опухоли размером около 5 мм. К основным косвенным признакам внутрипротокового РМЖ относится микрокальцификация, особенно очаговые скопления [31]. По результатам маммографического скрининга при максимальном времени опережения диагностики опухоли перед клиническими проявлениями, равном 1,5 года, сокращение смертности от РМЖ достигает 30%. [6]. Однако столь обнадеживающие показатели не означают, что вероятность излечения от РМЖ близка. Действительно, учитывая естественную историю развития опухоли и данные о переходе карциномы *in situ* в инвазивный рак, время опережения должно быть порядка шести лет. Но даже самые современные методы исследования и диагностики не в состоянии дать такие показатели. Нужно отметить, что маммография, выполняемая один раз в 2–3 года, не обеспечивает эффективную диагностику РМЖ, так как более половины случаев заболевания приходится на интервалы между скрининговыми исследованиями. Следовательно, увеличение частоты проводимой маммографии способствует значительному улучшению результатов скрининга.

У женщин активного репродуктивного возраста для скрининга РМЖ наиболее целесообразна ультразвуковая маммография. В современной онкологической практике комплексное ультразвуковое исследование молочных желез — основной метод диагностики РМЖ. Сочетание двухмерного, цветного и энергетического доплеровских режимов, эластографии позволяет оценить структуру новообразования, его отношения к окружающим анатомическим структурам, особенности внутриопухолевой васкуляризации [32]. Главным достоинством ультразвуковой маммографии является возможность исследования «рентгенологически плотных» молочных желез у молодых женщин, дифференциации кистозных и солидных образований, изучения структуры и васкуляризации внутриполостных разрастаний, оценки состояния регионарных лимфатических узлов [33].

Диагностика РМЖ в период беременности имеет свои особенности и является сложной задачей, поскольку у женщин молочные железы претерпевают изменения в ответ на гормональную стимуляцию. Кроме того, ряд других очаговых патологий, в частности галактоцеле и мастит, затрудняют осмотр и маскируют рак. Схожесть картины воспалительных заболеваний и РМЖ у беременных часто приводит к неправильному диагнозу и, как следствие, у таких женщин с момента появления первых симптомов до установления диагноза про-

ходит гораздо больше времени, чем в случае, не ассоциированном с беременностью (соответственно 15 и 4 мес), а лечение в среднем начинается на 2–3,5 мес позже, чем в общей группе больных РМЖ. К моменту установления диагноза средние размеры опухоли варьирует от 5–6 до 15 см, частота распространенных форм — 72–85%, при этом в 20% случаев выявляют метастазы во внутренние органы [26]. Если обнаруженное у беременной образование не исчезает в течение 1–2 нед, то пациентка нуждается в регламентированном обследовании. Диагностические мероприятия должны включать маммографию, цитологическое и гистологическое исследования образования [34].

Окончательная диагностика опухоли осуществляется гистологическим и еще более современным иммуногистохимическим способом. При РМЖ важное практическое значение имеет определение эстрогеновых (ER) и прогестероновых (Pg) рецепторов, HER — 2/new (c — erb-2) (аналог рецепторов к факторам роста, продукт онкогена), мутации генов-супрессоров p53, DRCA-1, DRCA-2 (Brest cancer genes). Метод позволяет прогнозировать течение заболевания и обосновать целесообразность применения гормоно- и химиотерапии, адъювантной терапии [6].

Около 60% женщин с РМЖ позднего репродуктивного возраста нуждаются в самостоятельной или же в последующей гормонотерапии после проведенной химиотерапии. Традиционно стратегия гормонотерапии при РМЖ предусматривает ограничение опухолевых клеток от стимулирующего влияния эстрогенов. При положительных рецепторах эстрогенов в опухолях эффективность гормонотерапии составляет 70–80%, а при негативных — 5–10% [35].

Одной из важных задач клинической онкологии является изучение прогностических факторов, позволяющих оценить возможный ответ опухоли на проводимую терапию и ее эффективность, а именно: размер и локализацию опухоли; характер поражения регионарных лимфатических узлов; стадию заболевания; гистологический тип опухоли; степень дифференциации опухоли; наличие гормональных рецепторов в опухоли; наличие менестрации у женщин репродуктивного возраста.

Анализируя показатели выживаемости пациенток с РМЖ за последнее десятилетие, можно сказать, что, по данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) — статистической базы данных Национального института рака (США), 5-летняя выживаемость при локализованных формах РМЖ составляет 83,4–98,4%, а метастатической — 23,3% [36].

Таким образом, проведенный анализ литературы показывает разнообразие факторов риска возникновения РМЖ, особенности его диагностики у женщин различного возрастного периода. Диагностика РМЖ и тактика ведения женщин в период беременности требуют индивидуального подхода.

Список литературы

1. *Летягин В. П.* Факторы риска развития рака молочной железы / В. П. Летягин, И. В. Высоцкая, Е. А. Ким // Маммология.— 2006.— № 4.— С. 10–12.
2. *Groenvold M.* Health-related quality of life in early breast cancer / M. Groenvold // Dan. Med. Bull.— 2010.— № 57 (9).— В 4184.
3. Cancer Facts and Figures 2011.— Atlanta, Ga: American Cancer Society, July 27, 2011.— www.cancer.org/research/2011-2012-breast-cancer-facts-figures.pdf
4. *Алиев Д. А.* Рак молочной железы и трансфузионные вирусные гепатиты / Д. А. Алиев, М. К. Мамедов, С. Э. Рагимзаде.— Баку: Элм, 2013.— 304 с.
5. *Давыдов М. И.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина.— 2011.— Т. 22, № 3 (прил. 1).— С. 54–103.
6. *Смоланка И. Н.* Современный взгляд на проблему диагностики и лечения рака молочной железы / И. Н. Смоланка // Жіночий лікар.— 2008.— № 5.— С. 8–10.
7. Некоторые демографические и эпидемиологические особенности возникновения рака молочной железы в различных этнических группах населения Крыма / Г. С. Нор, В. М. Соркин, О. В. Петрова, Ф. В. Киселев // Онкология.— 2010.— Т. 12, № 2.— С. 108–117.
8. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / І. Б. Щепотін, З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко [та ін.].— 2011.— № 12.— 117 с.
9. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer / N. Loman, O. Johansson, U. Kristoffersson [et al.] // J. Natl. Cancer Inst.— 2001.— № 93.— P. 783–789.
10. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis / J. Weitzel, S. McCaffrey, R. Nedelcu [et al.] // Arch. Surg.— 2003.— № 138.— P. 1323–1328.
11. Effect on short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group / T. R. Rebbek, T. Friebel, T. Wagner [et al.] // J. Gin. Oncol.— 2005.— № 23.— P. 7804–7810.
12. *Bermejo-Perez M. J.* Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review / M. J. Bermejo-Perez, S. Marquez-Calderon, A. Llanos-Mendez // Int. J. Cancer.— 2007.— № 121.— P. 225–231.
13. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction / M. J. Callahan, C. P. Crum, F. Medeiros [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2007.— № 25.— P. 3985–3990.
14. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы) / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы.— 2014.— № 3.— С. 14–19.
15. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis / F. Li, B. Tiede, J. Massague, Y. Kang // Cell Res.— 2007.— № 17 (1).— P. 3–14.
16. *Crocker A. K.* Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease / A. K. Crocker, A. L. Allan // J. Cell Mol. Med.— 2008.— № 12 (2).— P. 374–390.
17. Cancer stem cells in breast cancer / R. U. Takahashi, F. Takeshita, T. Fujiwara [et al.] // Cancers (Basel).— 2011.— № 3 (1).— P. 1311–1328.
18. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis / V. K. Battula, Y. Shi, K. W. Evans [et al.] // J. Clin. Invest.— 2012.— № 122 (6).— P. 2066–2078.
19. Cancer stem cells: an evolving concept / L. V. Nguyen, R. Vanner, P. Dirks, C. J. Eaves // Nat. Rev. Cancer.— 2012.— № 12 (2).— P. 133–143.
20. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome / C. Ginestier, M. H. Hur, E. Charafe-Jauffret [et al.] // Cell Stem. Cell.— 2007.— № 1 (5).— P. 555–567.
21. *Park D.* The hematopoietic stem cell niche / D. Park, D. B. Sykes, D. T. Scadden // Front Biosci. (Landmark Ed.).— 2012.— № 17.— P. 30–39.
22. *Поддубная И. В.* Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы / И. В. Поддубная, Д. А. Карселадзе // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2001.— Т. 21, № 1.— С. 71–76.
23. Трижды негативный рак грудной железы: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс] / Л. А. Сивак, С. А. Лялькин, Н. Н. Майданевич [и др.] // Опухоли грудной железы.— 2013.— № 3 (11).— Режим доступа: www.clinicaloncology.com.ua/article/9701/trizhdy-negativnyi-rak-grudnoj-zhczlezy-sovremennyi-vzgrad-na-problemu
24. *Hudis C.* Triple negative breast cancer: an unmet medical need / C. Hudis, L. Gianni // The oncologist.— 2011.— № 28 (2).— P. 135–146.
25. *Andre F.* Optimal strategies for metastatic triple negative breast cancer with currently approved agents / F. Andre, C. Zielinski // Ann. Oncol.— 2013.— № 4 (4).— P. 46–51
26. *Пароконная А. А.* Рак молочной железы и беременность: диагностика, лечение, прогноз / А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, Е. Б. Кампова-Полевая // Маммология.— 2005.— № 1.— С. 33–36.
27. Рак молочной железы и беременность / В. К. Чайка, И. Д. Гюльмамедова, С. А. Ласочко [и др.] // Маммология.— 2009.— № 1.— С. 289.
28. Pregnancy associated breast cancer / M. Garcia-Manero, M. Roayo, J. Espinas [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol.— 2009.— № 35.— P. 215–218.
29. *Лактионова К. П.* Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины / К. П. Лактионова, Л. О. Николаенко, А. И. Беришвили // Опухоли женской репродуктивной системы.— 2015.— № 1.— С. 8–11.
30. *Щепотин И. Б.* Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, О. И. Лебедева // Клиническая онкология.— 2012.— № 5.— С. 59–63.

31. Лучевая диагностика опухолевых заболеваний грудной железы / Т. С. Головки, Р. Я. Абдуллаев, С. Ю. Скляр [и др.].— Харьков: Нове слово, 2009.— 112 с.
32. Алиев Д. А. Ультрасонография в онкологии / Д. А. Алиев, Р. Я. Абдуллаев.— Харьков: Нове слово, 2012.— 288 с.
33. Ультразвукова діагностика дисгормональних захворювань та пухлин грудної залози / Р. Я. Абдуллаєв, Т. С. Головки, Т. П. Лисенко, І. М. Сафонова.— Х.: ФОП Бровін О. В., 2013.— 84 с.
34. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy / W. T. Yang, M. J. Dryden, K. Gwyn [et al.] // Radiology.— 2006.— № 239.— P. 52–60.
35. Скляр С. Ю. Гормонотерапія у больных раком молочной железы репродуктивного возраста: современные аспекты лечения / С. Ю. Скляр // Здоров'я України.— 2010.— С. 18–19.
36. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013 / N. Howlader, F. Noone, M. Krapcho [et al.] // SEER data submission, posted to the SEER web site.— https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

С. Е. РАГІМЗАДЕ

В огляді наведено літературні дані про особливості поширення, фактори ризику, патогенез, діагностику та прогноз раку молочної залози. Особливу увагу приділено характеристиці захворювання у вагітних жінок.

Ключові слова: рак молочної залози, фактори ризику, патогенез, діагностика і прогноз.

BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, PROGNOSIS

S. E. RAGIMZADE

The review presents the data on the spread, risk factors, pathogenesis, diagnosis and prognosis of breast cancer. A special attention is paid to the characteristic of breast cancer in pregnant women.

Key words: breast cancer, risk factors, pathogenesis, diagnosis, prognosis.

Поступила 01.12.2016