

В. Ф. Семиглазов

НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург

ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье рассмотрены с современных позиций вопросы эпидемиологии, ранней диагностики и профилактики рака молочных желез.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женщин старше 40 лет. В 2000 г. ожидается регистрация около 800 тыс. новых случаев РМЖ, а в ближайшем десятилетии - свыше 1 млн. (при этом только в странах, представляющих статистические сведения в ВОЗ). Частота РМЖ у женщин западных стран в 5 раз выше, чем у женщин, проживающих в странах Азии. В западной популяции заболеваемость РМЖ нарастает в основном в постменопаузальном возрасте, в то время как в азиатских странах в основном у женщин моложе 50 лет, т.е. в репродуктивном возрасте. Когда женщины из стран с низким риском заболеваемости переселяются в западные страны, угроза возникновения РМЖ в постменопаузе существенно увеличивается, особенно в следующих поколениях. Это свидетельствует о том, что помимо наследственных причин (носительство генов BRCA-1 или BRCA-2) на заболеваемость РМЖ или раком других органов репродуктивной системы оказывают влияние факторы внешней среды, в частности - особенности питания и стиля жизни (возраст вступления в брак, число родов и т.д.).

Возникновение злокачественной опухоли молочной железы представляет собой многостадийный процесс, в котором имеется фаза инициации (первичного изменения в наследственных структурах ядра клетки под воздействием химических, физических или биологических канцерогенных факторов) и фаза промоции (усиления), вызываемая веществами, которые сами по себе не могут обуславливать возникновение опухоли, но

оказывают лишь усиливающее влияние на ее развитие. В отношении РМЖ такими промоторами чаще всего являются стероидные гормоны - эстрогены, основным источником которых являются яичники в репродуктивном возрасте и надпочечники или жировая ткань в постменопаузе (в результате энзимной реакции ароматизации из андрогенов в эстрогены). Эстрогены могут поступать в организм извне: с пищей или при лечении различных заболеваний, а также в контрацептивах или при проведении так называемой заместительной терапии.

С чем связан стремительный рост частоты этих опухолей в последние десятилетия? С течением времени меняется тот внешний фон, многие элементы которого причастны к развитию рака (особенности питания, подверженность радиации, воздействие других физических или химических канцерогенов и т.п.). Претерпели явные изменения социальные условия, относящиеся к особенностям формирования семьи, возрасту вступления в брак, возрасту первой беременности и родов, числу детей, лактации. Меняются и так называемые конституциональные признаки: нарастает рост и вес женщин, в результате более раннего достижения "критической" массы тела девочек наблюдается более раннее начало "включения" менструальной функции и более позднее ее окончание. В результате общая длительность репродуктивного периода увеличилась со среднего срока 20 лет в XIX в. почти до 40 лет в наше время с соответствующим увеличением продолжительности эстрогенных воздей-



ствий гормонов яичников на ткань молочной железы при сокращении среднего числа родов в 5-6 раз.

Все многообразие факторов риска опухолей молочной железы можно свести к трем основным группам:

1. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма женщины (менструальная, половая, детородная, лактационная функции, а также сопутствующие заболевания женской половой сферы, оказывающие влияние и тесно связанные с функцией данной системы).

2. Генетические факторы (наличие злокачественных опухолей, главным образом молочной железы, по линии отца или матери, т.е. носительство генов BRCA-1 или BRCA-2).

3. Предшествующие и сопутствующие заболевания, связанные с изменением эндокринно-обменного фона организма (гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет пожилых, раннее ожирение и т.п.).

Проводимые сейчас в мире клинические исследования и испытания первичной профилактики РМЖ основываются на двух классических критериях: 1) гормонообусловленности и прежде всего эстрогенозависимости этих опухолей и 2) морфологической многостадийности по типу "нормальный эпителий → дисгормональная гиперплазия → дольковая или протоковая карцинома → *in situ* инвазивный рак". Хотя при таком подходе получены определенные обнадеживающие результаты, все же нельзя не принимать во внимание и другую информацию, не соответствующую или явно не соответствующую или явно не соответствующую с классическим представлением о РМЖ. Как оказалось, многие авторы путают представление о многостадийном по генетической сути механизме канцерогенеза с морфологической многостадийностью изменений эпителиальной ткани молочной железы или, точнее, различной выраженности пролиферативных изменений в дольках или протоках. Повальное хирургическое лечение, а

также применение постоянных многолетних схем гормонотерапии и витаминотерапии не привело ни в одной стране и ни в одной популяции к сокращению заболеваемости РМЖ. Более того, четко спланированные проспективные эпидемиологические исследования убедительно показали, что подавляющее большинство пациенток с так называемой мастопатией, т.е. различными формами фиброаденоматозов и доброкачественными опухолями молочной железы (95-97%) не характеризуются увеличенным риском развития РМЖ [4]. Среди больных с пролиферативными формами фиброаденоматоза относительный риск в 1,9 раз выше, чем у женщин без пролиферации, однако абсолютный риск даже через 25 лет фактически не отличается от общей популяции здоровых (4 и 2% соответственно). Лишь наличие атипичической пролиферации, встречающейся у 1,5-3% от всех форм мастопатии, т.е. граничащей с карциномой *in situ*, увеличивает относительный риск до 5,3, особенно при сочетании с другим фактором риска - наличием РМЖ у кровных родственников (ОР=11). Однако и такое состояние эпителия большинство исследователей не относит к облигатным предракам. Несмотря на многочисленные свидетельства в пользу эстрогенов как главных виновников развития РМЖ, сейчас уже ясно, что эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова и, таким образом, их избыток или относительное преобладание над другими их "физиологическими оппонентами" (прогестероном или андрогенами) не является достаточным для возникновения РМЖ. Вообще односторонняя ориентация на эстрогены как единственный фактор в генезе РМЖ завела в тупик многие исследования по этиопатогенезу и поиску наиболее эффективных методов лечения РМЖ. В какой-то мере эти многочисленные противоречия объясняет обоснованное нами в

свое время [4] представление о гетерогенности и патогенетическом полиморфизме РМЖ. Конечно, вопрос о патогенетическом многообразии РМЖ, как и других гормонозависимых опухолей, нельзя считать закрытым, однако сама концепция позволяет понять и объяснить многие эпидемиологические данные, многообразие клинических и морфологических форм, вариации ответов на гормональные, химиотерапевтические и другие лечебные вмешательства. В многостадийном процессе канцерогенеза никакое единовременное событие (будь то ионизирующая радиация, химический канцероген или сам избыток эстрогенов) не способно вызвать развитие рака молочной железы. Необходимо по крайней мере еще одно или несколько событий и воздействий на "промежуточные" клетки, трансформирующие их окончательно в злокачественные с соответствующими им биологическими чертами. На одном из этих этапов после стадии инициации необходимым условием для осуществления последующих фаз является пролиферация клетки-мишени. На этом этапе эстрогены могут играть ключевую роль в генезе РМЖ. Представляется вероятным, что присоединение эстрогенов к их рецепторам индуцирует освобождение факторов роста, которые контролируют пролиферацию трансформированных клеток эпителия. Некоторые из таких белковых факторов являются стимуляторами роста: трансформирующий фактор роста альфа (TGF α), инсулиноподобный фактор (IGF-1). Другие, такие как TGF β , являются ингибиторами роста. В этом случае эстрогены (17 β -эстрадиол) координируют эти процессы, являясь как бы дирижером этих сложных процессов. Избыточная экспрессия клетками РМЖ рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), наблюдающаяся в эстроген-прогестерон-рецептор-отрицательных опухолях (ЭР-, ПР-), означает потерю зависимости и

чувствительности к эстрогенным и антиэстрогенным воздействиям. Прогрессия РМЖ к эстрогеннезависимости отражает активацию альтернативных путей продукции аутокринных факторов роста. Таким же образом роль промотора пролиферации трансформированных клеток могут брать на себя собственные клеточные факторы роста ("аутокринная регуляция") без участия эстрогенов, что приводит наряду с эстрогензависимыми овариальными и надпочечниковыми формами РМЖ к образованию других патогенетических форм РМЖ [2, 4]. Знакомство с промежуточными результатами ряда программ первичной профилактики РМЖ в значительной мере подтверждает эту концепцию. При этом подавляющее большинство этих программ, включавших прием антиэстрогенов, основывались на результатах лечебного и адъювантного применения гормонотерапии РМЖ. Анализ наиболее значимого проекта испытаний различных вариантов гормонотерапии РМЖ, выполненного НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ РФ и Оксфордским университетом, ясно показал, что к любому виду эндокринных воздействий, начиная от овариэктомии и заканчивая назначением антиэстрогенов (тамоксифена) чувствительны лишь 30% больных РМЖ, и в основном с рецепторположительными опухолями (ЭР+.ПР+). Другим важным моментом этих клинических испытаний гормонотерапии, послужившим основой для разработки общей стратегии первичной профилактики рака, явилось достоверное доказательство уменьшения частоты рака в противоположной молочной железе на 47% среди больных первичным РМЖ, принимавших после операции тамоксифен в течение 5 лет [3, 10].

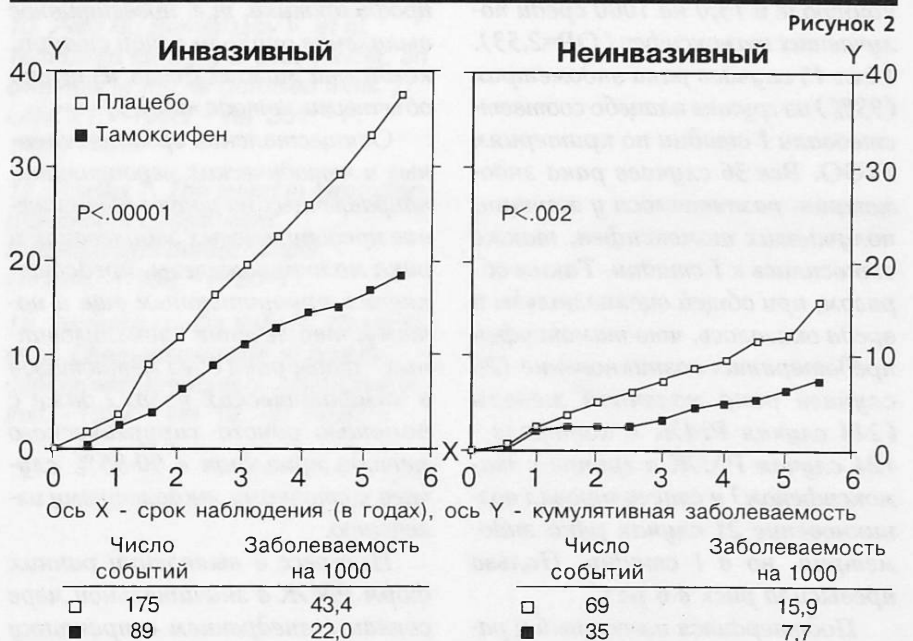
В 1992 - 1994 гг. были начаты три проекта профилактики рака молочной железы с помощью тамоксифена в США (Б.Фишер), Англии (Т.Паулес), Италии (У.Веронези и А.Коста). Самым крупным

Заболееваемость инвазивным раком молочной железы у участников исследования, получавших плацебо или тамоксифен



Цифры сверху столбиков отражают число наблюдений [7].

Кумулятивная заболееваемость инвазивным и неинвазивным раком молочной железы у женщин, получавших плацебо или тамоксифен



Величина P рассчитана с помощью двустороннего метода [7].

и хорошо продуманным по характеру включения женщин оказался американский проект Б.Фишера [7, 11, 12]. В проект в 1992 г было включено 13 388 женщин из групп высокого риска РМЖ. Из этой группы 6681 женщина на рандомизированной основе получала тамоксифен по 20 мг ежедневно в течение 5 лет. Другая группа (6707 женщин) в течение 5 лет получала плацебо, т.е. служила контро-

лем. Оказалось, что тамоксифен уменьшал риск развития инвазивного рака молочной железы на 49%, причем кумулятивная заболееваемость РМЖ за 69 месяцев наблюдения составила 43,4 на 1000 женщин в контроле и 22,0 на 1000 женщин, принимавших тамоксифен (рис. 1). Уменьшение риска РМЖ наблюдалось у женщин в возрасте 49 лет и моложе - на 44%, в возрасте 50-59 лет - на 51% и среди

женщин старше 60 лет - на 55%. Риск РМЖ уменьшался у женщин с дольковым раком *in situ* в анамнезе на 56% или атипической гиперплазией на 86% (1). Тамоксифен уменьшал риск неинвазивного рака *in situ* на 50% (рис.2). Важно, однако, отметить, что тамоксифен уменьшал на 69% развитие опухолей с положительными рецепторами к эстрогенам, но не влиял на заболеваемость рецепторотрицательными опухолями. Другими словами, удалось как-то определить пути профилактики гормонозависимых форм РМЖ (те же 30%), и пока неясно, как предотвратить остальные формы РМЖ.

Отмечено также повышение риска развития рака эндометрия. За 66 месяцев наблюдения общая заболеваемость раком эндометрия составила 5,4 на 1000 женщин в контроле и 13,0 на 1000 среди получавших тамоксифен (ОР=2,53). 14 из 15 случаев рака эндометрия (93%) из группы плацебо соответствовали I стадии по критериям FIGO. Все 36 случаев рака эндометрия, развившегося у женщин, получавших тамоксифен, также относились к I стадии. Таким образом, при общей оценке пользы и вреда оказалось, что тамоксифен предотвратил возникновение 120 случаев рака молочной железы (244 случая РМЖ в контроле - 124 случая РМЖ в группе с тамоксифеном) и стимулировал возникновение 21 случая рака эндометрия, но в I стадии. Польза превысила риск в 6 раз.

Подтвердился известный и ранее факт, что тамоксифен является антиэстрогеном для эпителия молочной железы и слабым эстрогеном для эндометрия. В этом смысле другой антиэстроген, являющийся селективным модулятором рецепторов эстрогенов, - ралоксифен - представляется более предпочтительным, т.к. не воздействует на эндометрий. Первые испытания ралоксифена, проведенные Jordan в США [8, 9] среди женщин, склонных к остеопорозу, неожиданно показали позитивный эффект препара-

та не только для профилактики остеопороза, но и для существенного (на 50%) снижения риска возникновения РМЖ (в основном рецепторположительных опухолей).

Другие программы первичной профилактики РМЖ, включающие применение ретиноидов (фенретирид), системной энзимотерапии (вобэнзим, вобэ-мугос, использование адаптогенов, препаратов, содержащих полезные фитострогены), еще в самом начале набора пациентов, и пока неясно, чем они закончатся [1,2,6].

Таким образом, возможности первичной профилактики рака молочной железы пока ограничены. Они будут расширяться по мере раскрытия всего механизма возникновения заболевания. В настоящее время более реалистичной представляется вторичная профилактика, т.е. превентивное выявление опухоли в той стадии, когда она может быть излечена обычными методами [4,5].

Осуществление организационных и методических мероприятий, направленных на раннее обнаружение предопухолевых заболеваний и рака молочной железы, представляется приоритетным еще и потому, что лечение "локализованных" форм рака (без метастазов в лимфатических узлах) даже с помощью одного хирургического метода приводит в 90-95% случаев к стойкому многолетнему излечению.

Прогресс в выявлении ранних форм РМЖ в значительной мере связан с внедрением в практику многих поликлиник и лечебных учреждений специальных методов обследования рентгеномаммографии, ультрасонографии (УЗИ), прицельной биопсии с цитологическим, и/или гистологическим исследованием. Однако это не означает, что традиционные методы клинической диагностики опухолей в ранних стадиях теряют свое значение. Даже при "минимальных" формах РМЖ (опухоль менее 1 см в диаметре) правильно проведенное клиническое исследование дает врачу достаточную

информацию для установления диагноза или планирования дальнейших дополнительных диагностических мероприятий.

Маммография проводится в следующих случаях: 1) при профилактическом обследовании (скрининге) здоровых женщин с целью выявления ранних (доклинических), как правило, пальпируемых форм РМЖ; 2) с целью дифференциальной диагностики рака и доброкачественных дисгормональных гиперплазий молочной железы; 3) для суждения о характере роста первичной опухоли (одиночный узел или мультицентрические раковые очаги) при решении вопроса о возможности выполнения органосохраняющих операций; 4) для динамического диспансерного контроля за состоянием второй молочной железы при односторонней мастэктомии; 5) для уточнения клинической формы опухоли молочной железы (узловатая, местноинфильтративная, диффузная); 6) для диагностики "окультных" клинически скрытых форм РМЖ, проявляющихся только по наличию увеличенных и уплотненных подмышечных лимфатических узлов.

В последнее время в повседневную клиническую практику все шире входит понятие "скрининг", т.е. массовое обследование здорового населения с помощью различных диагностических тестов с целью обнаружения скрыто протекающего заболевания, например рака молочной железы. Проведение экспериментальных скринингов в России, США, Голландии, Швеции, Финляндии, Англии, основанных на применении бесконтрастной маммографии как основного теста, показало, что превентивное обследование увеличивает возможность выявления ранних форм рака.

Многолетнее наблюдение за десятками тысяч женщин, подвергавшихся ежегодной маммографии в США, Англии, Швеции и Голландии, подтвердило, во-первых, высокую эффективность и чувствительность этого метода,

обеспечивающего выявление в основном ранних стадий рака, и, во-вторых, практически полную безопасность его за счет сверхнизких доз облучения при исследовании. Очевидно, самое главное достижение такого обследования заключается в том, что в группе женщин, принимавших участие в маммографическом скрининге (ежегодно или один раз в два года), смертность от рака молочной железы оказалась на 30-40% ниже (по крайней мере среди женщин старше 50 лет), чем среди не подвергавшихся такому регулярному обследованию.

Поэтому в странах, где скрининг испытан всесторонне, оценка его стоимость и эффективность, уже сейчас рекомендуется ежегодная маммография всем женщинам 50 лет и старше, а также женщинам более молодого возраста, если кто-то из кровных родственников болел РМЖ (носителей BRCA-1 и/или BRCA-2 генов) или обнаружены атипичские изменения эпителия молочной железы при биопсии.

Раннее выявление заболевания, что возможно обычно при профилактическом обследовании женщин, чаще всего позволяет отказаться от массивных хирургических вмешательств и сохранить молочную железу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Гавалов С.М. (ред). Системная энзимотерапия. Практическое руководство для врачей//. - СПб. - 1997. - 24 с.
2. Семиглазов В.Ф. Профилактика опухолей молочной железы// Знание. - СПб. - 1993. - 48 с.
3. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа ATLAS ответит на этот вопрос// Вопр. онкологии. - 1998. - № 4. - С. 373-377.
4. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы// Гиппократ, СПб. - 1992. - 240 с.
5. Baum M. Why do we need clinical trials?// Breast cancer. - London, 1999. - P. 27.
6. Decensi A., De Palo G., Marubini E. et al.// A randomized trial of fenretinide, a vitamin A analog, to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer// Abstr. 1st Milan Breast Cancer Conference. - Milan. - 1999. - P. 33.
7. Fisher B., Constantino J., Wickerham D. et al.// Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of NSABPP-I study//J.Natl.Cancer Inst. - 1998. - Vol. - 90. - P. 1371-1388.
8. Jordan V.C., Morrow M. Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer// Endocr.Rev. - 1999. - Vol. 20. - P. 253-278.
9. Morrow M. Causes of breast cancer// Abstr. conf. Breakthrough breast cancer. - London. - 1999. - P. 30.
10. Peto R., Semiglazov V. et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. // LANCET. - 1998. - Vol. 351. - P. 1451-1467.
11. Powles T. The latest in tamoxifen prevention// Abstr. conf. Breakthrough breast cancer. - London. - 1999. - P. 30-31.
12. Veronesi U., De Palo G., Costa A. et al. Chemoprevention of breast cancer with retinoids// J.Nat.Cancer Inst. - 1992. - Vol. 12. - P. 93-97.