

АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСОВ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Ю. А. ВИННИК, И. В. КРЫЖАНОВСКАЯ, Ю. Ю. БЕЛЕВЦОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Приведен обзор литературы, посвященной достижениям последних 25 лет в изучении биологии, эпидемиологии, патогенеза и клиники рака грудной железы. Подчеркнуто, что проблема продолжает оставаться очень актуальной и требует ответов на многие вопросы.

Ключевые слова: рак грудной железы, эпидемиология, патогенез, онкология.

Когда речь идет о злокачественных опухолях грудной железы, мы задаемся вопросом, почему, несмотря на внедрение высокоэффективных методов их диагностики, наблюдается неуклонный рост этой патологии [1]. Сухие цифры статистики с каждым годом неумолимо подтверждают тот факт, что число вновь диагностируемых случаев рака грудной железы увеличивается. Поиск механизмов и факторов риска, приводящих к раку грудной железы, активно ведется специалистами многих мировых лабораторий, однако так и нет единого мнения о причинах этого заболевания [2].

Слово «эпидемиология» в переводе с греческого означает «наука среди народа». В 1854 г. в окрестностях Брод-стрит лондонского района Сохо произошла серьезная вспышка эпидемии холеры, события вошли в историю благодаря методичным и последовательным действиям анестезиолога Джона Сноу, «отца» эпидемиологии, который методично опрашивал местных жителей и пришел к выводу, что источником болезни является водозаборная колонка Брод-стрит. Сноу, правда, не мог определить опасность воды лабораторными методами, однако со всей настойчивостью убеждал местные власти снять с колонки рукоять насоса, тем самым купировав очаги холеры. Где же находятся те «очаги» при раке грудной железы и где «рукоять насоса», чтобы их купировать?

Среди факторов риска рака грудной железы можно выделить такие.

1. Факторы, определяющие функционирование репродуктивной системы организма:

а) менструальная, половая, детородная, лактационная функции;

б) гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

2. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями: ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет пожилых, атеросклероз, заболевания печени и щитовидной железы, дисгормональные гиперплазии молочных желез.

3. Большое значение имеют генетические факторы — носители BRCA1 и BRCA2:

а) наследственные и семейные раки грудной железы;

б) молочно-яичниковый синдром — рак грудной железы и рак яичников в семье;

в) такие синдромы, как рак грудной железы + опухоль мозга, рак грудной железы + саркома, рак грудной железы + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA-синдром (саркома + рак грудной железы + лейкоз + карцинома коры надпочечников);

г) раково-ассоциированные генодерматозы:

— болезнь COWDEN — множественная трихилема кожи + рак щитовидной железы, аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + рак грудной железы;

— болезнь BLOOM — аутосомальный наследственный генодерматоз + рак грудной железы.

4. Экзогенные факторы (ионизирующее излучение, курение, химические канцерогены, избыточный калораж) [3–7].

Как же растет первичный рак грудной железы? Какие законы двигают этим процессом? Все клиницисты сталкивались с пациентками, у которых рак грудной железы тянулся из года в год, с медленно растущими опухолями и относительно редким и поздним метастазированием. В то же время есть множество примеров изначально высокоагрессивных опухолей с быстрым ростом и метастазированием [8, 9].

Период времени от первой раковой клетки до смерти больной после достижения опухолью критической массы получил название «естественная история рака грудной железы» (natural history of breast cancer) [10]. Исходя из этого понятия выделяют фактическую и потенциальную скорость роста. Среднее фактическое время удвоения первичной опухоли составляет 90–110 дн [11, 12]. На основании данных о фактической скорости роста можно выделить стремительно растущие опухоли со временем удвоения менее 30 дн, с умеренным ростом и временем удвоения 90–100 дн, медленно растущие со временем удвоения 110 дн. Пациентки с умеренным ростом опухоли составляют 60% [13].

Потенциальная скорость роста определяется на основе данных о пролиферативной активности опухоли с помощью метода гистоавтордиографии, проточной цитометрии, бромдиоксиуридинового теста [14–16].

Для описания «естественного роста» рака грудной железы было предложено несколько моделей. Одна из них, наиболее простая, была разработана J. Schwartz (1961), согласно ей «естественная история роста» начинается от гипотетически первой клетки и завершается гибелью организма после 40 удвоений объема, при этом клеточная популяция достигает 1013, а опухолевая масса — 1 кг, причем только четверть истории приходится на клинический этап. Многими исследователями предпринимались попытки компьютерного моделирования роста рака грудной железы [17, 18]. В результате исследований J. Speer et al. [9] была получена модель неэкспоненциального роста опухоли, а лишь время от времени, не на постоянной основе. Согласно расчетам С. Henderson [19], допустив экспоненциальный рост опухоли и приняв за среднее время удвоения 100 дн, легко посчитать, что продолжительность «естественной истории» до клинической манифестации равна 10 годам.

Так что же происходит на клиническом этапе? Как долго он продолжается? Когда же происходит метастазирование, которое и определит исход заболевания? Рационально ли использовать радикальную мастэктомию, решит ли она исход заболевания?

Предполагается, что формирование метастазов является длительным процессом, начинающимся на ранних этапах «естественной истории» и нарастающим со временем [10]. Однако далее было показано, что процесс формирования в опухоли сосудов (ангиогенез) может начинаться со 100–200 клеток, задолго до клинического проявления опухоли, в течение 20 первых удвоений [20, 22]. Процесс метастазирования от начала до конца является динамичным и непрерывным [23].

Еще в далеком 1899 г. S. Paget гениально сравнил рост метастазов с «ростом зерна в определенной почве» и только в том случае, если зерно и почва совместимы. Через каких-то 40 лет, в 1928 г., J. Ewing начисто опроверг данную гипотезу, высказав, что

метастазы контролируются лишь механическим фактором, учитывая анатомические структуры сосудистого русла [24]. Одним из главных достижений XX в. является формулировка альтернативной гипотезы в проблеме метастазирования рака грудной железы. W. Halsted предположил, что в процессе метастазирования раковые клетки сначала попадают в лимфоузлы 1-го порядка, потом в лимфоузлы 2-го порядка, затем 3-го порядка и только тогда происходит гематогенная диссеминация опухоли [25]. Не многим более 30 лет назад В. Fisher [12] перевернул эту теорию, царившую в последнее столетие, предположив, что лимфогенная и гематогенная диссеминации происходят одновременно, поэтому метастазы в регионарные лимфоузлы не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о способности опухоли к метастазированию и являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Это позволило предположить, что рак грудной железы на этапе клинического подтверждения уже является системным заболеванием [26]. Поэтому перед клиницистами встает ряд нерешенных вопросов, почему только у более половины больных рак грудной железы со своей «естественной историей» на стадии клинической манифестации является системным заболеванием, требующим не только локального лечения, но и системной терапии, для другой же половины — хроническим заболеванием, протекающим много лет без признаков генерализации. Думается, что вскоре мы сможем дать ответы на поставленные вопросы [27–29].

Современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития опухолей, их чувствительности или резистентности к различным препаратам и воздействиям позволяет осуществить переход от усредненных стандартных схем терапии к так называемой персонализированной медицине, т. е. назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больного и биологическими характеристиками опухоли [28–30].

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в 2014 году (заболеваемость и смертность); под ред. А. Д. Каприна, В. В., Старинского, Г. В. Петровой.— М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015.— 250 с.
2. Семиглазов В. Ф. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов.— М.: Специальное изд-во медицинских книг, 2014.— 347 с.
3. Соколенко А. П. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / А. П. Соколенко, М. Е. Розанов, Н. В. Митюшкина // Сибирский онкологический журн.— 2008.— Т. 27, № 3.— С. 43–49.
4. Портной С. М. Местнораспространенный рак молочной железы (тактика лечения) / С. М. Портной // Вопр. онкологии.— 2011.— Т. 57, № 5.— С. 553–558.
5. BRCA-ассоциированный рак молочной железы у женщин молодого возраста (клинико-морфологические характеристики, прогноз): дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.12 «Онкология» / Автомонов Дмитрий Евгеньевич.— М., 2014.— 17 с.
6. Tumor stromal vascular endothelial growth factor A is predictive of poor outcome in inflammatory breast cancer / H. Arias Pulido, N. Chaher, Y. Gong [et al.] // BMC Cancer.— 2015.— №.12.— P. 298.
7. Bertucci F. Gene Expression Profiling of Inflammatory Breast Cancer / F. Bertucci, P. Finetti, D. Birnbaum // Cancer.— 2015.— Vol. 116, № 11.— P. 2783–2793.
8. Molecular and epidemiological characteristics of inflammatory breast cancer in patients / N. Chaher, H. AriasPulido, N. Terki [et al.] // Breast Cancer Res. Treat.— 2012.— № 15.— P. 437–444.

9. PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ER, PR and ERBB2-based subgroups / M. Cizkova, A. Susini, S. Vacher [et al.] // *Breast Cancer Res.*— 2012.— Vol. 14, № 1.— P. 2–9.
10. *Henderson C.* Integration of local and systemic therapies // *Breast Diseases* / C. Henderson, J. Harris.— 2ed edit.— N. Y.: Lippincott Company, 1991.— P. 547–558.
11. *Семиглазов В. Ф.* Темп роста первичного рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. М. Моисеенко, М. Ф. Черномордикова // *Вопр. онкологии.*— 1988.— № 2.— С. 166–170.
12. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation / B. Fisher, E. R. Fisher [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1985.— Vol. 312.— P. 674–681.
13. *Lundgren B.* Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time / B. Lundgren // *Cancer (Philad.)*— 1977.— Vol. 40, № 4.— P. 1722–1725.
14. Пролиферативная активность клеток рака молочной железы человека / Д. Б. Корман, Т. В. Батомункуева, Т. В. Крутова [и др.] // *Известия АН СССР. Сер. Биология.*— 1988.— № 5.— С. 701–707.
15. Mammographic growth rate, DNA ploidy and S-phase fraction analysis in breast carcinoma / C. Arnelov, S. Emdin, B. Lundgren [et al.] // *Cancer (Philad.)*— 1992.— Vol. 70, № 7.— P. 1935–1942.
16. In vivo measurement of breast cancer growth rate / W. Goodson, B. Ljung, F. Waldman [et al.] // *Arch. surg.*— 1991.— Vol. 126.— P. 1220–1224.
17. Incidence of and survival following brain metastases among women with inflammatory breast cancer / S. Dawood, N. Ueno, V. Valero [et al.] // *Ann. Oncol.*— 2016.— Vol. 21, № 12.— P. 2348–2355.
18. A mathematical model of growth and probability of metastatic dissemination of breast cancer / E. Shochat, Z. Aguz, F. Kovner, S. Chaitchik // *Europ. J. Cancer.*— 1993.— Vol. 29A (suppl. 6).— P. 60.
19. A stochastic numeral model of breast cancer growth that simulates clinical data / J. Speer, V. Petrosky, M. Retsky, R. Wardwell // *Cancer Res.*— 1984.— Vol. 44, № 9.— P. 4124–4130.
20. *Liotta L.* Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis / L. Liotta, W. Stetler-Stevenson // *Cancer principles and practice of oncology*; Eds. V. DeVita [et al.]— 3rd ed.— Philadelphia: J. Lippincott company, 1989.— P. 98–115.
21. Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases / D. Fournier, W. Hoeffken, H. Junkermann [et al.] // *Early breast cancer*; Eds. J. Zander and J. Baltzer.— Berlin: Springer-Verlag, 1985.— P. 73–86.
22. *Tannock J.* Principles of cell proliferation: cell kinetics / J. Tannock // *Cancer. Principles and practice of oncology*; Eds. V. DeVita [et al.]— N. Y.: J. Lippincott company, 1989.— P. 3–13.
23. *Tubiana M.* The natural history of human breast cancer: implication for patient management / M. Tubiana, S. Koscielny // *Fundamental problems in breast cancer*; Eds. A. Paterson and A. Lees.— Boston: Martinus Nijhoff Publ., 1986.— P. 333–348.
24. *Ewing J.* Neoplastic diseases / J. Ewing; Ed. 6.— Philadelphia: WB Saunders, 1928.
25. *Тюляндин С. А.* Практическая онкология: Избранные лекции / С. А. Тюляндин, В. М. Моисеенко.— СПб.: ТОММ, 2004.— С. 28–30.
26. Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology negative axillary lymph nodes fails to predict breast cancer recurrence: a final analysis of a prospective multi-institutional cohort study / C. S. Fisher, D. J. Cole, M. Mitas [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.*— 2010.— Vol. 17, suppl. 3.— P. 312–320.
27. *Имянитов Е. Н.* Молекулярная диагностика в онкологии / Е. Н. Имянитов // *Мол. биол.*— 2008.— Т. 42, № 4.— С. 772–785.
28. *Lee-Hoeflich S. T.* A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy / S. T. Lee-Hoeflich, L. Crocker, E. Yao [et al.] // *Cancer Res.*— 2008.— Vol. 68, № 14.— P. 5878–5887.
29. *Mancl E. E.* Clinical and economic value of screening for Kras mutations as predictors of response to epidermal growth factor receptor inhibitors / E. E. Mancl, J. M. Kolesar, L. C. Vermeulen // *Am. J. Hlth. Syst. Pharm.*— 2009.— Vol. 66, № 23.— P. 2105–2112.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПИТАНЬ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю. О. ВІННИК, І. В. КРИЖАНОВСЬКА, Ю. Ю. БЕЛЕВЦОВА

Наведено огляд літератури, присвяченої досягненням останніх 25 років у вивченні біології, епідеміології, патогенезу і клініки раку грудної залози. Підкреслено, що проблема продовжує залишатися вельми актуальною і потребує відповідей на багато запитань.

Ключові слова: рак грудної залози, епідеміологія, патогенез, онкологія.

RELEVANCE THE ISSUES OF BREAST CANCER ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Yu. O. VINNYK, I. V. KRYZHANOVSKA, Yu. Yu. BELEVTSOVA

The literature on the recent 25-year achievements in the study of biology, epidemiology, pathogenesis and clinical presentation of breast cancer is reviewed. It is emphasized that the problem remains to be very urgent and requires the answers to many questions.

Key words: breast cancer, epidemiology, pathogenesis, oncology.

Поступила 20.02.2017