

© Д.Й. Цигика, Є.С. Готько, 2011

УДК 618.19-006

Д.Й. ЦИГИКА, Є.С. ГОТЬКО

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра променевих методів діагностики, клінічної онкології, анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Ужгород

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ БІЛАТЕРАЛЬНОГО РАКУ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Із зростанням захворюваності на рак молочних залоз та покращенням прогнозу цієї патології зростає кількість жінок із підвищеним ризиком розвитку двобічного ураження цього органу. Однак мало що відомо про особливості захворюваності та прогностичні фактори білатерального раку молочних залоз.

Ризик розвитку раку контрлатеральної молочної залози у жінок із первинною пухлиною у 2-6 разів вищий ніж ризик виникнення первинного раку цього ж органу у жінок загальної популяції.

З метою оцінки факторів ризику, що впливають на розвиток білатерального раку молочних залоз, було проведено огляд та аналіз літературних даних з епідеміології стосовно цих факторів. У ході досліджень виявлено те, що «обтяжений» сімейний анамнез, ранній вік виявлення первинної пухлини, мутації генів BRCA-1, BRCA-2 та p53, негативний рецепторний статус та лобулярний гістологічний тип первинної пухлини значно підвищують ризик розвитку раку у контрлатеральній молочній залозі. Хоча, лікування хімотерапією та тамоксифеном можуть знизити цей ризик. Немає переконливих доказів про те, що такі фактори ризику, як проведена променева терапія, раса, вживання алкоголю, паління сигарет, вага тіла чи використання оральних контрацептивів відіграють роль у розвитку БРМЗ.

У світлі зростаючої захворюваності та виживаності жінок з первинним ураженням молочної залози необхідні додаткові аналітичні дослідження стосовно всіх потенційних факторів ризику, пов'язаних із розвитком білатерального раку молочних залоз.

Ключові слова: білатеральний рак молочних залоз, поширеність, фактори ризику

Вступ. Випадки первинно-множинних форм раку стали об'єктом досліджень з того часу, як їх вперше у 1889 році описав Більрот, та інтерпретувалися як ознака підвищення схильності до раку (Lund, 1933; Warren and Ehrenreich, 1944; Thomas et al., 1948) [13].

Так само, у перших дослідженнях злоякісних новоутворень молочних залоз, білатеральний рак грудних залоз, також розглядався як показник зростаючої схильності до раку (Kilgore, 1921; Warren and Gates, 1932; Warren and Ehrenreich, 1944; Thomas et al., 1948). Ця думка існує і до цього дня. Нещодавно опубліковані результати досліджень показують, що жінки з білатеральним раком молочних залоз (БРМЗ) мають підвищену генетичну схильність до злоякісних новоутворень цього органу (Carmichael et al., 2002; Bernstein et al., 2003) [13].

Як підкреслює ряд дослідників, зокрема Керимов Р.А. [2], Сельчук В.Ю. [4], Kinoshita S. et al [15], первинно-множинними злоякісними пухлинами вважаються ті, які виникають одночасно або по чергово. Вони розвиваються самостійно і незалежно одна від одної в межах одного чи декількох органів.

На думку Керимова Р.А. [2], білатеральний рак молочних залоз – це первинно-множинний рак з двостороннім ураженням органу. McCaul K. [13], а також Керимов Р.А. [2] та Сельчук В.Ю. [4] поділяють його на дві різні по генезу форми: первинний (синхронний та метакронний) та метастатичний рак контрлатеральної молочної залози.

Ряд авторів, серед яких Сельчук В.Ю. [4], Телькієва Г.М. [5], розглядають синхронний

рак молочних залоз як один із варіантів первинно-множинного раку і вважають, що він є проявом мультицентричності захворювання в парному органі. На думку Сельчук В.Ю. [4], Kinoshita S. et al [15], Solh M. [18], McCaul K. [13], найбільш важливою ознакою синхронного раку молочних залоз є одночасність виникнення пухлин в обох молочних залозах, однак допускається також можливість інтервалу між першою та другою пухлиною в межах 3-12 місяців.

Поширеність

Перше дослідження, у якому синхронним раком молочних залоз називається одночасне виявлення первинних пухлин, проведено Kilgore A.R. у 1921 році [14]. У одних з останніх досліджень Verstein J.L., 2003 [9], Hartman M., 2007 [17], синхронними називають пухлини, якщо друге новоутворення у молочній залозі виникає менше, ніж за рік після появи першого. Багато дослідників вважають рак молочних залоз синхронним, якщо інтервал між першим та другим раком молочної залози не перевищує 6 місяців [13].

Саме через нечіткість у визначенні термінів виникнення синхронного та метакронного БРМЗ відносно первинної пухлини ускладнюється статистична обробка та аналіз цих злоякісних новоутворень. За даними різних авторів, частота синхронного БРМЗ по відношенню до загальної кількості захворювань на рак молочної залози коливається від 0,3 до 12%, а частота виникнення метакронного раку, відповідно, від 2 до 15% [2, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 18, 20].

Як відзначає Керимов Р.А. [2], метакхронний БРМЗ займає перше місце серед усіх первинно-множинних утворень за частотою виникнення і складає 69,6%, що втричі перевищує кількість випадків синхронного раку. На думку багатьох авторів, інтервал між виявленням первинної та метакхронної пухлини у середньому складає 5 років [2, 7, 13, 15, 18].

Фактори ризику

До сьогодняшнього часу не виявлено достовірних клініко-морфологічних і біологічних факторів, які б дозволили прогнозувати можливість виникнення білатерального раку молочної залози. Дослідники цієї проблеми дійшли спільної думки про те, що підвищений ризик виникнення первинно-метастатичного синхронного чи метакхронного раку молочних залоз мають хворі зі спадковим анамнезом [2, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 18].

Вірогідність виникнення метакхронного раку молочної залози вище у жінок з «обтяженим» сімейним анамнезом. Телькієва Г.М. [5], Anderson D.E. [7], Kurian A.W. et al [16] відмітили, що при мутації генів BRCA-1 та BRCA-2 у 60-80% випадків виявляється рак молочної залози. Ризик розвитку раку у контрлатеральній молочній залозі, за даними Любченко Л.Н. (2002), складає 64% [3].

Генетичні фактори відіграють важливу роль у можливій схильності до виникнення синхронного раку молочних залоз. Anderson D.E. [7], Kurian A.W. et al [16] зауважують, що позитивний сімейний анамнез у 2 рази частіше має місце у хворих на синхронний рак молочних залоз у порівнянні із загальною популяцією. На думку того ж Anderson D.E. [7], синхронні новоутворення, які виникають у жінок до менопаузи, є строго спадковими і майже у 30% доньок цієї групи велика вірогідність виникнення раку молочної залози у віці до 40 років.

Дані літератури, які торкаються цієї проблеми, малочисельні й аналізують невелику кількість спостережень. Різні автори дійшли висновку, що генетичні зміни і механізм канцерогенезу при односторонньому та двосторонньому раку молочних залоз різні. Група дослідників на чолі з Ozer A. E. [19], дослідивши прогностичну значущість мутацій гену p53 при синхронному раку молочних залоз, дійшли висновку, що виражений ступінь мутацій p53, особливо у поєднанні з експресією Ki-67, є несприятливим фактором прогнозу при синхронному раку і може слугувати провісником розвитку метакхронного раку у контрлатеральній молочній залозі. Згідно з дослідженнями Бит-Савви Е.М. [1], синхронний рак молочних залоз у 50% випадків асоційований з мутаціями в генах BRCA1, BRCA2, а при поєднанні цієї ознаки спадкового захворювання з раком яєчників у кровних родичів хворої, гермінальні мутації в генах репарації ДНК виявляються у 100% випадків.

Для жінок, у яких первинна пухлина була із позитивними рецепторами гормонів, ризик ураження контрлатеральної молочної залози вищий у порівнянні із загальною популяцією. На думку Kurian A.W. et al [16], ризик розвитку БРМЗ у жінок із HR-negative первинною пухлиною статистично достовірно вищий, ніж у жінок із первинною пухлиною HR-positive.

Ряд авторів вказують на те, що чим раніше виявляється первинна пухлина (до 40 років), тим більший ризик розвитку білатерального раку молочних залоз [1, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 17, 20].

Berstein J.L. et al [9], Horn P.L. і Thompson W.D. [11], Anderson D.E. et al [8], Chen Y. et al [20] звертають увагу на той факт, що ризик виникнення другої пухлини майже удвічі вищий у жінок з лобулярним гістологічним типом первинної пухлини молочної залози, і у більшій мірі це стосується синхронного раку.

Стосовно променевої терапії як етіологічного фактора БРМЗ отримано наступні дані. Як стверджують McCaul K. [13], Anderson D.E. et al [8], Chen Y. et al [20], Kato I. et al. [12], які проаналізували величезну кількість випадків раку молочної залози, жінки, які отримували телегаматерапію, мали вищий ризик виникнення другої пухлини, ніж пацієнти, яким променева терапія не проводилася.

Kato I. et al. [12] виявили залежність частоти виникнення БРМЗ від маси тіла. За даними цих дослідників, ризик другої пухлини у жінок з масою тіла понад 60 кг втричі вищий порівняно з жінками вагою 60 кг та менше. На думку Anderson D.E. et al [8], Chen Y. et al [20], кореляція надмірної ваги та розвитку білатерального раку існує, та цей фактор ризику є незначним.

Kurian A.W. et al [16], Chen Y. et al [20] у своїх дослідженнях показали, що жінки, які отримували хіміотерапію з приводу первинного раку молочної залози, мають менший ризик розвитку білатерального раку молочних залоз. Такий самий ефект на розвиток другої пухлини має і тамоксифен, що було доведено у багатьох наукових працях [8, 10, 11, 13, 20].

Висновки. Значимими факторами розвитку білатерального раку молочних залоз є: обтяжений сімейний анамнез, мутації генів BRCA-1, BRCA-2, p53, негативні рецептори гормонів первинної пухлини, лобулярний гістологічний тип та час її виникнення, вид лікування. Немає переконливих доказів про те, що такі фактори ризику, як вік, раса, вживання алкоголю, тютюнопаління, вага тіла чи використання оральних контрацептивів відіграють роль у розвитку БРМЗ.

Узагальнюючи проведений вище аналіз літературних даних про епідеміологію білатерального раку молочних залоз, можна стверджувати, що ця проблема є складною і не є достатньо вивчена. У світлі зростаючої захворюваності та виживаності жінок з пер-

винним ураженням молочної залози необхідні додаткові аналітичні дослідження стосовно всіх потенційних факторів ризику пов'язаних із розвитком білатерального раку молочних залоз.

Робота спрямована на дослідження виникнення вторинної пухлини молочної залози може принести корисну інформацію відносно поширених факторів ризику розвитку як первинної, так і вторинної пухлини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бит-Сава Е.М. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы / Е.М. Бит-Сава // Медицинский академический журнал. — 2006. — № 1. — С.95—101.
2. Керимов Р.А. Двусторонний рак молочных желез: особенности течения и результаты терапии / Р.А. Керимов // Маммология. — 2005. — №1. — С. 36 — 41.
3. Клинико-генеалогический анализ одностороннего и билатерального рака молочной железы: матер. III науч.- практ. конф. пам'яті проф. К.П. Ганіної [Проблеми онкогенетики: наукові та прикладні аспекти]. — К., 2002. — С.47—48.
4. Любченко Л.Н. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы / Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева; ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН. — Москва, 2002
5. Сельчук В.Ю. Клинико-генетический анализ первично—множественных злокачественных новообразований / В.Ю. Сельчук, Т.П. Казубская, Ю.Г. Паяниди [та інші] // Российский онкологический журнал. — 2007. — №2. — С.4—9.
6. Adami H.O. Bilateral carcinoma of the breast: epidemiology and histopathology / H.O. Adami, J. Hansen, B. Jung, A. Lindgren [et al.] // Acta. Radiol. Oncol. — 2000. — Vol.305—309. — 1981 p.
7. Anderson D.E. Genetic study of breast cancer: identification of high risk group / D.E. Anderson // Cancer. — 1974. — Vol. 34. — P.1090—1097.
8. Anderson, D. E. Bilaterality in familial breast cancer patients / D.E. Anderson and M.D.Badzioch // Cancer (Phila.). — 1985. — Vol.56. — P.2092—2098.
9. Bernstein J.L. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer / J.L. Bernstein, R.H. Lapinski, S.S. Thakore, J.T. Doucette [et al.] // Epidemiology. — 2003. — Vol.14, № 5. — P.552— 558.
10. Hong Wen-shan. Zhongliu fangzhi zazhi = China Prev. and Treat / Hong Wen-shan, Yang Ming-tian, Wang Si-yu, Li Bao-jiang, Tang Jun, Lian Zhen-giang // Кит.; рез. англ.— 2005. — Т.12, № 4. — С. 297—300.
11. Horn P. L. Risk of contralateral breast cancer: associations with factors related to initial breast cancer / P.L. Horn, W.A. Thompson // Am. J. Epidemiol. — 1988. — Vol.128. — P. 309—323.
12. Kato I. Risk factors of multiple primary cancers in breast cancer patients / I. Kato, S. Miura, M. Yoshida, S.Tominaga // Jpn. J. Cancer Res. — 1984. — Vol.77. — P.296—304.
13. Kieran McCaul. Bilateral breast cancer: incidence and survival / Kieran McCaul // Discipline of public health. Faculty of health sciences. University of Adelaide, 2006.
14. Kilgore A. R. The incidence of cancer in the second breast / A.R. Kilgore // J. Am. Med. Assoc. — 1922. — Vol.77. — P.454—457.
15. Kinoshita S. Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer / S. Kinoshita, M. Ueda, K. Enomoto [et al.] // Cancer. — 1995. — Vol.76, № 12. — P.2504 — 2509.
16. Kurian Allison W. Second Primary Breast Cancer Occurrence According to Hormone Receptor Status / W. Kurian Allison, A. McClure Laura, M. John Esther, L. Horn—Ross Pamela, M. Ford James, A. Clarke Christina // J. Natl. Cancer. Inst. — 2009. Vol.101. — P. 1058 — 1065.
17. Mikael Hartman. Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer / Mikael Hartman, Kamila Czene, Marie Reilly, Jan Adolfsson [et al.] // JCO. — 2007. — Vol.25. — P.4210—4216.
18. Solh M. Synchronous versus metachronous breast cancer: Characteristics of the second tumor / M. Solh, H. Bu ALI, V. Mittal, K. Bergsman // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol.20. — 1107 p.
19. Ozer E. p53 mutations in bilateral breast carcinoma. Correlation with Ki—67 expression and the mean nuclear volume / E. Ozer, T. Canda, F. Kuyucuolu [et al.] // Cancer letters. — 1998. — Vol.122, № 1—2. — P.101—106.
20. Yue Chen. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer / Chen Yue, Wendy Thompson, Robert Semenciw [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 1999. — Vol.8. — P.855—861.

Стаття надійшла до редакції 3.03.2011

D.Y. TSYHYKA, Y.S. GOTKO

Uzhgorod national university. Postgraduate faculty. Department of radio-diagnostics methods, clinical oncology, anesthesiology, intensive care and emergency medicine, Uzhgorod

EPIDEMIOLOGY OF BILATERAL BREAST CANCER – ANALYSIS OF LITERATURE DATA

Because the incidence of breast cancer is increasing and prognosis is improving, a growing number of women are at risk of developing bilateral disease. Little is known, however, about incidence trends and prognostic features of bilateral breast cancer.

Women with a first primary are at a 2–6-fold increased risk of developing contralateral breast cancer compared with the risk in the general population of women developing a first primary cancer.

To assess the risk factors associated with the development of bilateral breast cancer, the epidemiological literature concerning these factors was reviewed and summarized. Studies have shown that a family history of breast cancer, an early age of first primary diagnosis, mutations in BRCA-1, BRCA-2 and p53 genes, HR-negative and a lobular histology of the first primary breast cancer increase the risk of developing contralateral breast cancer. Although chemotherapy and tamoxifen therapy may reduce this risk. There are no convincing evidence regarding the effects of radiotherapy, race, alcohol use, smoking, body weight or use of oral contraceptives.

Additional analytical studies addressing all potential risk factors associated with the development of contralateral breast cancer are necessary in view of the increasing incidence and survival of women with a first primary.

Key words: bilateral breast cancer, incidence, risk factors