

Профилактика рака молочной железы в молодом возрасте



Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГрГМУ, кандидат мед. наук Елена Савоневич в рамках республиканской научно-практической конференции с международным участием «Гинекология раннего репродуктивного периода. Современные направления» поделилась опытом специалистов ГрГМУ в изучении особенностей развития рака молочной железы (РМЖ).

Репродуктивный анамнез: значение

Елена Савоневич:

Риск развития инвазивного РМЖ зависит от возраста женщины и у молодых девушек мизерный, но в целом в течение жизни — 12,3 %, то есть 1 случай на 8 женщин. Заболевание развивается длительное время, и начинать профилактику необходимо как можно раньше.

Молочная железа (МЖ), поясняет эксперт, гормонально-зависимый орган, функцию которого регулируют как минимум 15 гормонов. В процессе жизни женщины МЖ претерпевает изменения, обусловленные сменой фаз менструального цикла, беременностью, родами, лактацией, возрастными инволютивными процессами.

Патология в МЖ может развиваться как на фоне гормональной недостаточности, так и в результате длительной внешней стимуляции (прием гормональных препаратов).

Структура МЖ во многом определяется репродуктивным анамнезом. К моменту рождения МЖ у девочки не развиты, начинают активно развиваться в возрасте 12–16 лет. Полное развитие достигается только у женщины в репродуктивном периоде после первых родов. Физиологические процессы в МЖ, происходящие при беременности и лактации, обеспечивают ее зрелую дольчатую структуру.

Согласно данным американских ученых J. Russo, I. Russo (1996), эволюция долек МЖ происходит в процессе ее роста и развития. Дольки 1-го типа наиболее низко дифференцированы (в состав дольки входит около 11 протоков) и, как правило, представлены в МЖ нерожавших женщин. Под воздействием гормональной стимуляции происходит эволюция долек 1-го типа в дольки 2-го типа, состоящие из 47 протоков, и в дальнейшем в дольки 3-го типа из 81 протока. Дольки 4-го типа составляют МЖ во время лактации и содержат более 120 протоков.

При отсутствии беременности и периода лактации МЖ уязвима и имеет локусы с высоким пролиферативным потенциалом, в которых и начинается формироваться патологический процесс. Таким образом, и беременность, и лактация — это необходимые, запрограммированные природой условия формирования МЖ, о чем особенно важно говорить с подростками и молодыми девушками.

Елена Савоневич:

Развитие РМЖ связано не столько с увеличением или уменьшением концентрации отдельных гормонов в крови, сколько с нарушением ритма их выделения, изменениями их соотношения в организме. Эти дисгормональные расстройства, как правило, незаметны для женщины, но могут сохраняться годами.

Если говорить о молодых пациентках, они попадают в так называемое открытое эстрогенное окно еще до момента становления овуляторного менструального цикла, потому что даже у идеально здоровой девушки изначально существует дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. При этом если эстрогены самостоятельно вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани МЖ, то прогестерон обеспечивает железистую трансформацию альвеол только при условии достаточного уровня эстрогенов.

Елена Савоневич приводит опубликованные в 1997 году данные исследования швейцарских ученых С. Goehring и А. Morabia, в ходе которого изучалась частота развития фиброаденом и фиброзно-кистозных заболеваний в МЖ в зависимости от возраста.

Пик выявления в МЖ фиброаденом, которые формируются, по мнению исследователей, в результате избыточного эстрогенного влияния (дефицит прогестерона либо повышенная чувствительность тканей к эстрогенам), приходится на 20–24 года. Фиброзно-кистозная патология имеет, вероятно, иной характер развития и реализуется гораздо позже: пик заболевания приходится на перименопаузу. Таким образом, уже с момента появления менархе в МЖ может формироваться патологический процесс, и необходимо обращать на это внимание.

Рак: новая теория

Канцерогенез имеет длительную преคลินิกую фазу. В исследовании, опубликованном в The New England Journal of Medicine, W. Black с коллегами продемонстрировали, что при средней заболеваемости РМЖ среди женщин в возрасте 40–50 лет чуть более 1 % на вскрытии РМЖ in situ был обнаружен у 39 % пациенток. Следовательно, длительное течение доклинической стадии дает возможность влиять на тот долгий путь трансформации, который проходит клетка от нормальной до раковой.

Елена Савоневич:

Традиционное представление о раке заключается в том, что нормальные клетки после серии определенных мутаций начинают бесконтрольно размножаться. В результате образуется опухоль, отдельные клетки которой могут мигрировать в другие органы и множиться, образуя метастазы. Однако последние исследования показывают, что на самом деле раковым мутациям предшествуют эпигенетические изменения в нормальных клетках. Мутации — это изменения в генетическом коде,

которые могут менять строение синтезируемых в клетке белков. Эпигенетические изменения меняют активность тех или иных генов. В некоторых случаях такие изменения в регуляции могут приводить к сокращению синтеза белков, препятствующих развитию рака, и, наоборот, стимулировать работу генов, повышающих вероятность его возникновения.

В настоящее время развитие рака можно рассматривать как трехстадийный процесс. На 1-м этапе возникают эпигенетические изменения в клетках ткани, приводящие к ненормальной регуляции клеток и запускающие их раковую трансформацию. Роста опухоли на этом этапе не происходит, однако формируются подходящие условия. На 2-м этапе в эпигенетически измененных клетках происходят мутации, которые обычно считаются началом развития рака. На 3-м этапе формируется генетическая и эпигенетическая нестабильность, которая ведет к росту и эволюции опухоли.

Многие свойства опухоли, включая ее способность к метастазированию, наследуются от первых клеток, которые подверглись раковой трансформации. Причем эти свойства необязательно связаны с мутациями, то есть изменениями генов, а могут быть вызваны эпигенетическими нарушениями. В связи с этим имеем гетерогенную злокачественную опухоль, которая по-разному будет реагировать на одно и то же лечение.

Онкологи шутят, что рождение женщиной уже несет риск РМЖ. На 100 случаев данного заболевания у женщин приходится только 1 случай у мужчин.

РМЖ: роль мутации в генах

Наиболее значимые факторы риска развития РМЖ (NCCN, 2018):

женский пол;

возраст;

семейный анамнез — РМЖ в молодом возрасте;

раннее менархе и поздняя менопауза;

поздний возраст первых родов;

длительная менопаузальная гормональная терапия;

лучевая терапия грудной клетки в анамнезе;

доброкачественные пролиферативные заболевания МЖ;

повышенная маммографическая плотность;

генетические мутации в генах BRCA1/2.

Елена Савоневич:

Самым значимым фактором риска является генетическая предрасположенность — наличие определенных герминальных (зародышевых) мутаций в генах, ассоциированных с развитием рака, которые в семье могут передаваться из поколения в поколение как по женской, так и по мужской линии.

Клинические признаки наследственного семейного РМЖ:

РМЖ или рак яичников (РЯ) у ближайших кровных родственников;

молодой возраст заболевания (до 45 лет) у родственников;

случаи билатерального рака в семье;

первично-множественные опухоли у кровных родственников;

РМЖ у мужчин.

Елена Савоневич:

Генетическая предрасположенность к РМЖ стала предметом активных исследований около 30 лет назад, когда в 1994 году была установлена роль генов BRCA1 и BRCA2 в развитии опухоли. Этот опыт позволяет сегодня иначе взглянуть на проблему профилактики рака, в частности гинекологического. Общий популяционный риск РМЖ составляет 12 %.

При наличии мутации в гене BRCA1 он повышается до 50–80 %, при поломке в гене BRCA2 — до 40–70 %. Риск развития РМЖ у носителей мутации также ассоциирован с возрастом, заболевание диагностируют в более молодом возрасте. Начинать активно следить необходимо уже за 20-летними девушками, в семьях которых есть аккумуляция случаев наследственного рака либо подтвержденная значимая герминальная мутация в одном из генов.

Диагностика и терапия

Тактика акушера-гинеколога при выявлении патологии МЖ:

женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями МЖ направляются в онкодиспансер для верификации диагноза;

показания/противопоказания к применению инвазивных методов диагностики устанавливаются онкологом;

после исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями МЖ наблюдаются у акушера-гинеколога;

после обследования и лечения очаговых образований акушер-гинеколог должен иметь заключение/рекомендации маммолога/онколога;

акушер-гинеколог назначает терапию гинекологических заболеваний только пациенткам с диффузной формой мастопатии. При очаговой форме — только после консультации у онколога-маммолога.

Елена Савоневич:

Медикаментозная терапия патологии МЖ у молодых женщин должна быть направлена на причинные факторы, тогда это будет иметь смысл. Лечение должно быть длительным, безопасным, может быть комплексным.

К методам базовой терапии относятся коррекция диеты и нормализация функции ЖКТ, правильный выбор бюстгалтера, седативная терапия, микройодтерапия.

Елена Савоневич:

При назначении гормональной терапии важен индивидуальный подход, особенно у нерожавших женщин. Если мы подтверждаем гипофункцию желтого тела и связываем с этим циклическую мастодинию, обосновано трансдермальное применение гестагенов, которое приводит к уменьшению проницаемости капилляров и интенсивности циклического отека соединительнотканной стромы и, соответственно, приносит облегчение в течение предменструального синдрома. При гиперпролактинемии назначаются агонисты дофамина, при повышенном уровне ТТГ — препараты левотироксина натрия.

К методам негормональной терапии относятся мочегонные средства, фито-, витаминотерапия, гомеопатия (препараты на основе витекса священного), НПВС во 2-ю фазу цикла, а также индолкарбинол — универсальный корректор патологических гиперпластических процессов в тканях МЖ.

Первичная профилактика РМЖ в группе молодых женщин базируется:

на стратификации молодых женщин по степени риска;

ЗОЖ (рациональное питание, коррекция психоэмоционального состояния, борьба с гиподинамией);

непоздних родах;

полноценном длительном грудном вскармливании;

предупреждении абортов;

лечении доброкачественной дисплазии МЖ и гинекологических заболеваний;

лечении эндокринологических заболеваний и болезней печени;

медикаментозной коррекции и поддержке в группе высокого риска.

Вторичная профилактика РМЖ включает:

с 18 лет — самообследование МЖ и инструментальную диагностику (периодичность определяется наличием/отсутствием факторов риска развития рака и патологии МЖ);

раннюю диагностику РМЖ.

Собственные исследования

Елена Савоневич:

Мы с коллегами из ГрГМУ активно изучаем проблему наследственного рака у женщин в Гродненском регионе более 10 лет. Выявлять пациенток с генетической предрасположенностью нам помогает так называемый эффект основателя: наличие доминирующих мутаций в определенной группе населения на определенных территориях.

Мы провели исследование в Гродненском регионе и пришли к выводу, что на первом этапе нам достаточно определять всего лишь 2 мутации в гене BRCA1, что существенно упрощает диагностику. Это простые ПЦР-тесты, доступные в большинстве лабораторий Беларуси. Благодаря генетическому тестированию можем активно выявлять носителей мутаций — здоровых женщин — и активно заниматься в этой группе профилактикой онкозаболеваний.

Если на 1-м этапе мутации не обнаружены, используем расширенный ПЦР-тест. При отсутствии мутации и по результатам 2-го этапа показано полногеномное секвенирование (NGS) генов BRCA1, BRCA2 и других. Только после NGS можем быть уверены в отсутствии герминальных мутаций в исследуемых генах.

Специалисты ГрГМУ при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, совместно с коллегами из научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России обследовали 128 пациенток с косвенными признаками наследственного РМЖ.

По результатам двух ПЦР-тестов на герминальную мутацию (5382insC и 4153delA BRCA1) обнаружено 26 мутаций (20 %), т. е. каждый 5-й случай РМЖ был наследственно обусловлен и имел мутацию-основателя в гене BRCA1. После полногеномного секвенирования 122 образцов ДНК выявлено еще 14 более редких значимых мутаций. Это свидетельствует о том, что каждый 3-й РМЖ в регионе имеет наследственный характер и потенциально предотвратим.

Елена Савоневич:

Еще важнее генетическое тестирование для предупреждения первично-множественных форм рака. Мы обследовали 40 пациенток с РМЖ и РЯ. На первом этапе обнаружены 23 мутации-основателя, по результатам NGS — еще 10 редких мутаций. То есть 82,5 % женщин с первично-множественным РМЖ и РЯ имеют наследственный характер заболевания, обусловленный наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2.

Также специалисты ГрГМУ попытались оценить распространенность мутации-основателя среди новорожденных в Гродненском регионе. В результате исследования 853 образцов пуповинной крови (мальчиков и девочек) установлено, что практически 1 из 100 новорожденных (0,94 % обследованных) имеет генетическую предрасположенность к развитию рака.

Елена Савоневич:

Накопленные благодаря молекулярно-генетическим исследованиям научные и клинические данные о роли генных мутаций в развитии онкопатологии позволяют говорить о том, что эффективная профилактика рака реальна у каждого 2-го пациента. Какие меры профилактики РМЖ мы можем предложить молодым пациенткам с наследственной генетической предрасположенностью? В первую очередь правильное репродуктивное поведение (ранние роды), грамотную гормональную контрацепцию.

Так, некоторые работы показывают, что использование оральной контрацепции до периода первой лактации при наличии герминальной мутации в генах BRCA1/2 в 2 и более раз повышает риск реализации РМЖ. Пациенток с герминальной мутацией в генах BRCA1/2 нужно нацеливать на осмотр и пальпацию МЖ как минимум раз в 6–12 месяцев, начиная с 25 лет. При необходимости рекомендуются УЗИ, МРТ МЖ и маммография. Из превентивных мероприятий можно обсудить с женщиной возможность выполнения билатеральной мастэктомии. Возраст выполнения оперативного вмешательства зависит от репродуктивных планов и от того, в каком возрасте заболел ближайший родственник. Как правило, риск развития РМЖ возрастает за 5 лет до возраста развития заболевания у ближайшего родственника.

Длинный путь, который проходит клетка от нормальной до опухолевой, может быть замедлен своевременной медикаментозной профилактикой. Около 10 лет с этой целью используется российский препарат, который позиционируется как противоопухолевое негормональное безопасное для длительного применения средство и состоит из 3 основных компонентов — индол-3-карбинола, эпигаллокатехин-3-галлата и минерального премикса.

Репродуктивные/эндокринные факторы риска

Всех молодых женщин, считает Елена Савоневич, необходимо информировать о реальной возможности существенно снизить вероятность развития РМЖ.

Проведен метаанализ 117 эпидемиологических исследований, который показал:

что каждые роды снижают риск развития РМЖ на 7 % даже при отсутствии лактации;

ранние роды (до 20 лет) снижают риск развития РМЖ на 50 %;

грудное вскармливание в течение года снижает риск развития РМЖ на 4,3 %.

В ряде исследований продемонстрировано, что женщины с нарушениями менструального цикла в возрасте 25–29 лет имеют почти в 2 раза выше риск РМЖ в пери- и постменопаузе. Это связано с дисбалансом гормонов, к которому при отсутствии ранних родов МЖ очень чувствительна.

Кроме того, девушки должны знать, что прерывание первой беременности крайне негативно влияет на структуру МЖ и провоцирует развитие патологических изменений.

Елена Савоневич:

Что происходит, когда молодая девушка делает аборт? Прерываются активные процессы пролиферации эпителия, начавшиеся в 1-м триместре. Нарушение процессов морфофункциональной дифференцировки приводит позднее к развитию гиперпластических процессов.

Факторы риска, связанные с патологией МЖ

Для терминологического обозначения мастопатии используется более 30 синонимов. В МКБ данная патология, поясняет Елена Савоневич, обозначается как доброкачественная дисплазия МЖ. Термины «масталгия» и «мастодиния» многие считают синонимами, но по сути циклическое нагрубание МЖ с болевым синдромом различной степени, связанное с предменструальным синдромом, — это мастодиния. Основные причины — недостаточность прогестерона или повышенная чувствительность рецепторов железистой ткани к эстрогенам.

Масталгия — это болезненность МЖ, связанная с отечностью (перенапряжением) тканей и не связанная с менструальным циклом. Именно циклическая мастодиния является клиническим маркером повышенного риска развития РМЖ, как и длительное использование менопаузальной гормональной терапии, поэтому необходимо своевременно корректировать данную патологию.

Елена Савоневич:

У 5–6 % женщин встречаются выделения из МЖ. Молодые доктора должны знать, что для мастопатии характерна изменчивость цвета выделений за счет различных морфологических изменений в ткани железы. При выделениях серозного, серозно-геморрагического, геморрагического характера необходимо взять мазок для цитологического исследования и направить пациентку к онкологу. Гормональное обследование показано при нарушениях менструального цикла и клинических признаках заболеваний щитовидной железы с целью уточнения диагноза и определения метода терапии.

Анжелика Савченко, «МВ».