

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Г. Иванов, канд. мед. наук

Сухие цифры статистических данных с каждым годом неумолимо констатируют увеличение числа вновь диагностируемых случаев рака молочной железы (РМЖ). При таком развитии в XXI веке возникает высокая вероятность перевалить за магическую цифру 1 000 000 (один миллион) заболевших раком молочной железы в год. Поиск пускового механизма и факторов риска, приводящих к возникновению РМЖ активно ведется многими лабораториями, а эпидемиологические данные с каждым годом прибавляют к нашим знаниям новые факторы, которые способствуют развитию РМЖ. Однако до настоящего времени нет единого мнения о причинах этого заболевания.

Сухие цифры статистических данных с каждым годом неумолимо констатируют увеличение числа вновь диагностируемых случаев рака молочной железы (РМЖ). При таком развитии в XXI веке возникает высокая вероятность перевалить за магическую цифру 1 000 000 (один миллион) заболевших раком молочной железы в год. Поиск пускового механизма и факторов риска, приводящих к возникновению РМЖ активно ведется многими лабораториями, а эпидемиологические данные с каждым годом прибавляют к нашим знаниям новые факторы, которые способствуют развитию РМЖ. Однако до настоящего времени нет единого мнения о причинах этого заболевания.

Эпидемиологические факторы риска изучает наука эпидемиология. По определению, эпидемиология – это научная дисциплина, которую иногда называют основной наукой общественного здравоохранения. В основе эпидемиологии лежат методы научного исследования, особым образом сочетающие в себе различные дисциплины: биостатистику, медицину, социологию и т.д. Эпидемиология изучает причинно-следственную связь между явлением (т.е. заболеванием) и фактором риска, приводящим к такому явлению. В нашем случае это рак молочной железы и причины, которые приводят к этому заболеванию. Например, в журнале *American Journal of Epidemiology* были опубликованы данные голландских ученых из Маастрихтского университета о том, что у высоких женщин повышен риск развития рака молочной железы, и после наступления менопаузы вероятность возникновения опухоли молочной железы возрастает на 7% с увеличением роста на каждые пять сантиметров. У более же молодых женщин влияние роста на вероятность рака незначительна. Эта же группа исследователей приводит данные об уменьшении риска развития РМЖ у молодых женщин с ожирением, хотя как ранее сообщалось об увеличении более чем на 26% риска развития РМЖ у тучных женщин. Поиском истины или, что было бы более правильно, поиском наиболее достоверной информации и занята эпидемиология. Обобщая данные различных исследований, объединяя разрозненно приведенные материалы, эпидемиология помогает в перспективе находить правильный путь научных исследований, заниматься профилактикой заболеваний. Слово эпидемиология происходит от греческих слов эпи – среди, демос – народ и логос – наука. Каким образом эпидемиология и данные, которые эта наука позволяет нам получить, помогают в изучении заболеваний? Имеет ли смысл объединять само понятие эпидемиология и рак молочной железы. По определению эпидемиология занимается изучением частоты и особенностей распространения инфекционных и неинфекционных болезней в конкретных группах населения. Частота включает в себя не только число такого рода явлений, но и такие показатели, как риск заболевания в конкретной группе населения, показатель, который возникает из пропорции – число явлений, деленное на размер группы. Данный показатель очень важен для эпидемиологов, так как позволяет проводить обоснованное сравнение между различными группами населения. Особенности распространения выявляются при анализе заболеваний по времени, месту возникновения, а также по персональным характеристикам заболевших. Начало эпидемиологических исследований было заложено во времена Гиппократов. Однако отцом эпидемиологии по праву считается анестезиолог Джон Сноу, который провел блестящее

исследование по анализу причин вспыхнувшей эпидемии холеры в Лондоне. Д. Сноу выявил, что основной причиной, приводящей к развитию холеры, является вода, получаемая из ряда водозаборников Лондона, находящихся ниже Лондона по реке Темза. В результате этих наблюдений водозаборники были перенесены и очаги холеры купированы. Нам же предстоит выяснить где находится тот «водозаборник», который вызывает рак молочной железы и можно ли его «перенести» выше течения.

Объединение понятий эпидемиология и клиника вылилось в науку клиническая эпидемиология, позволяющая осуществлять прогнозирование для «каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов». Основная цель клинической эпидемиологии избежать влияния систематических и случайных ошибок. Выбор ответа на клинический вопрос определяется стоящей перед врачом задачей и его практическим опытом. РМЖ – клинический вопрос, причина возникновения – эпидемиологические исследования, данные результатов клинических испытаний, изучение канцерогенеза. Поскольку работа врача заключается в оказании помощи конкретным больным, клиницисты зачастую упускают из поля зрения пациентов, которые наблюдаются в других медицинских учреждениях или просто не обращаются за помощью, даже если они страдают именно той болезнью, с которой эти врачи имеют дело.

Классические методы постановки диагноза, основанные на данных, полученных после изучения клинической картины, биохимических и других анализах, гистологических заключениях, не в полной мере применимы в онкологической практике и, в частности, при лечении РМЖ. Диагноз рака означает констатацию факта клинических проявлений болезни, что, как правило, является поздним фактом обращения больной к врачу. Фундаментальные эпидемиологические исследования позволяют выявлять РМЖ на доклинической фазе, при которой наиболее эффективным может оказаться местное лечение в случае выявления РМЖ или же предупреждение РМЖ путем блока наиболее серьезных факторов риска.

РМЖ наиболее распространен в странах Европы (180 000 случаев в год) и США (более 130 000 случаев в год). Страны Латинской Америки и Австралия также являются поставщиками наибольшего числа случаев РМЖ. Исключительно редко болезнь возникает у молодых женщин до 20 лет, редко до 30 лет, но затем кривая заболеваемости в зависимости от возраста резко поднимается вверх, снижаясь в глубокой менопаузе после наступле-

ния 70 лет. Число случаев РМЖ увеличивается в каждой стране, прибавляя ежегодно 1–2 %. Таким образом, как уже было сказано выше, в XXI веке мы перешагнем рубеж в 1 000 000 (один миллион) случаев в год. В таблице представлены данные 1984 г. с ожидаемой заболеваемостью РМЖ в мире в целом и ряде стран и континентов к 2000 г.

Страна или континент	Число случаев РМЖ
Африка	56 000
Центральная и Южная Америка	92 700
Северная Америка	160 600
Азия	204 400
Европа	190 500
Австралия и Новая Зеландия	8 000
Страны бывшего СССР	46 900
Всего	859 300

Таким образом, мы видим с какой точностью можно прогнозировать развитие практически любого заболевания и, в частности РМЖ, основываясь на эпидемиологических исследованиях.

Наибольший прирост случаев РМЖ встречается в Канаде, США, Швеции, Испании, Финляндии. С 1960 по 1975 г. относительный прирост в этих странах составил 3–6% , а наименьший – в Дании и Норвегии – 1,8% в период между 1965–1975 гг. В этих же странах смертность от РМЖ была наименьшая 0,1–0,8% за период. Наибольшая же смертность от РМЖ составила в таких странах, как Бельгия, Франция, Германия, Италия и Португалия – 2,2–3,2% за период с 1950 по 1970 г.

География распространения РМЖ также неоднородна. Наибольший уровень заболеваемости представлен среди женщин, живущих на Гавайях, Британской Колумбии и Калифорнии. В этих районах уровень заболеваемости почти 80–90 случаев на 100 000 женщин. Наименьшее же число случаев приходится на Японию, в которой РМЖ встречается только в 12–15 случаев на 100 000 женщин. В Восточной Европе наблюдается уровень 40–60 случаев на 100 000 женщин, в то время как в Индии, Африке и Китае число заболевших колеблется в промежутке между странами Американского континента и Европы. Неоднородно представлена заболеваемость и у женщин различных социальных слоев. Так, по данным финских авторов, наибольший риск развития РМЖ представлен у женщин высокого социального класса, так сказать плата за благополучную жизнь. А по данным эпидемиологов Италии, смертность от РМЖ в северных регионах страны более чем в 2 раза превышает таковой в южных регионах Италии.

Снижение уровня заболеваемости, тем более смертности, является основной целью всех эпидемиологических, клинических, генетических и

т.д. исследований. Факторы, повышающие риск развития РМЖ, принято называть факторами риска, а женщин, которые подвержены влиянию этих факторов – группы риска. В противоположность последним имеются факторы, снижающие уровень заболеваемости.

По аналогии с подавляющим числом заболевающих факторы риска РМЖ делятся на эндогенные и экзогенные (наружные).

Классификация факторов риска развития рака молочной железы

I. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:

- а) менструальная, половая, детородная, лактационная функции;
- б) гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

II. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:

- а) ожирение;
- б) гипертоническая болезнь;
- в) сахарный диабет пожилых;
- г) атеросклероз;
- д) заболевания печени;
- ж) заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);
- з) дисгормональные гиперплазии молочных желез.

III. Генетические факторы (носители BRCA-1 или BRCA-2 генов):

- а) РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ);
- б) молочно-яичниковый «синдром» (РМЖ и рак яичников в семье);
- в) синдромы:
 - РМЖ + опухоль мозга,
 - РМЖ + саркома,
 - РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз,
 - SBLA-синдром + саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников;
- г) раково-ассоциированные генодерматозы:
 - болезнь COWDEN – множественная трихилема кожи + рак щитовидной железы, аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;
 - болезнь BLOOM – аутосомальный наследственный генодерматоз + РМЖ.

IV. Экзогенные факторы:

- а) ионизирующая радиация;
- б) курение;
- в) химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей;
- г) избыточное потребление животных жиров; высококалорийная диета.

Эндогенные факторы риска

Менструальная, детородная, половая, лактационная функция

Еще в 1961 г. было показано, что не рожавшие женщины имеют более высокий риск заболеть РМЖ, тогда, как рожавшие и имевшие беременность до 20 лет защищены от этого заболевания. Удаление же яичников до 40 лет уменьшает риск развития рака молочной железы. Эти данные убедительно показывают связь между репродуктивной функцией женщины и РМЖ. Однако это не доказывает, какой же из гормонов оказывает решающее влияние на процесс развития РМЖ. Эстрогенная теория, с одной стороны, достаточно убедительна, с другой, имеет ряд недостатков. Несмотря на повышение уровня эстрогенов у женщин повторно рожавших в молодом возрасте, тем не менее отмечается снижение уровня больных РМЖ среди этой популяции женщин, и, наоборот, низкий уровень эстрогенов в пожилом возрасте, тем не менее сопровождается высоким уровнем заболеваний РМЖ. Женщины, у которых начало месячных приходится на период до 13 лет, а наступление менопаузы после 55 лет, имеют в 2–2,5 раза выше риск заболеть РМЖ. Женщины, впервые рожавшие до 18 лет, имеют значительно меньше шансов заболеть РМЖ, чем женщины, первые роды которых пришлось на 35 лет и выше. Наличие в анамнезе аборт особенно до первых родов также является фактором риска. Нарушенная функция яичников, гиперпластические процессы увеличивают риск РМЖ. Все эти данные позволяют в какой-то мере влиять на уже известные факторы риска и подтверждают насколько тесно гормональный статус связан с возникновением РМЖ.

Наследственные факторы

О возможно наследуемом характере РМЖ было сделано предположение после изучения клинических особенностей возникновения РМЖ. По данным Н. Lynch (1987), наследуемые формы РМЖ имеют следующие признаки:

1. Значительно более ранний возраст возникновения и соответственно выявления РМЖ (средний возраст больных наследственными РМЖ 44 года, т.е. на 16 лет меньше по сравнению с общей популяцией, где средний возраст больных достигает 60 лет).

2. Высокая частота билатеральных РМЖ. Кумулятивный риск возникновения рака второй железы за 20-летний период наблюдения среди больных наследственным РМЖ достигает 46%.

3. Наследственный РМЖ является гетерогенным заболеванием и может проявиться в кровном родстве различными сочетаниями опухолей (так называемый интегральный специфический наследственный синдром РМЖ). Например, РМЖ может выявляться совместно с карциномой яичника (молочно-яичниковый опухолевый синдром) или может возникнуть в чрезвычайно сложном комплексе опу-

холей, среди которых обязательно встречается саркома. При этом у кровных родственников могут быть такие сочетания опухолей: РМЖ и опухоль мозга, РМЖ и рак легкого, гортани и лейкоз; РМЖ и карцинома коры надпочечников, SBLA-синдром.

В настоящее время доказано наличие гена «наследственности» РМЖ под названием BRCA-1 и BRCA-2.

Однако, даже несмотря на наличие достоверно выше риска развития РМЖ среди популяции женщин, имеющих ген BRCA-1 и BRCA-2, тем не менее и эта теория имеет существенный недостаток, а именно, изучение мигрантов из Японии с низким показателем заболеваемости РМЖ в США показало, что заболеваемость среди этой группы женщин через поколение приближается к уровню заболеваемости женщин в США.

Экзогенные факторы риска

Чаще других из экзогенных факторов в литературе упоминается питание. Режим питания и риск возникновения РМЖ сильно взаимосвязаны. Пониженное содержание жира или вегетарианская пища характерна для азиатского региона, как следствие этого заболеваемость РМЖ в Японии и Китае снижена. Однако неизвестно, какой характер пищи либо предотвращает, либо не вызывает развитие РМЖ. Характерной особенностью продуктов восточной диеты является соя; в таких странах, как Финляндия, Норвегия, Дания, где уровень РМЖ низкий по сравнению с европейскими странами, популярно употребление ржаного хлеба, богатого клетчаткой или глутамином, матаирезинола и секоизолапидина. Последние же влияют на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов. По мнению ряда авторов, пища, богатая жирами, активно влияет на возникновение и развитие неопластических изменений по типу канцерогенеза или промоции. Возможные механизмы действия жиров следующие:

- 1) нарушение эндокринного баланса;
- 2) модификация липидов клеточных мембран;
- 3) изменение метаболизма и биоактивности простагландинов;
- 4) прямое влияние на метаболизм клетки;
- 5) образование перекисных продуктов, провоцирующих рост опухоли;
- 6) изменение активности ферментов, метаболизирующих канцерогены;
- 7) изменения в иммунной системе.

Факт влияния питания на частоту возникновения РМЖ косвенно доказывается и в исследованиях, касающихся частоты РМЖ и ожирения – тучные женщины чаще подвержены возникновению РМЖ.

Влияет ли алкоголь на частоту возникновения РМЖ? Проведенные исследования показали, что нет зависимости между приемом алкоголя и риском возникновения РМЖ. Однако была найдена слабая связь между этими фактами. Но слабая связь не значит зависимость. Так, при должном усердии можно установить слабую связь между вязанием и частотой развития рака правой молочной железы, а для предотвращения и профилактики нужны четкие статистические данные о достоверной зависимости причины и следствия.

Роль гормональных препаратов

Многочисленные исследования на тему влияния гормональных контрацептивов и гормонозаместительной терапии на риск возникновения РМЖ дают довольно противоречивую информацию от повышения риска развития РМЖ на 30–40% при длительном приеме оральных контрацептивов до отсутствия влияния этих препаратов на пролиферативные процессы в молочной железе. Однако все исследования сходятся в одном: длительный прием гормональных препаратов, особенно в молодом возрасте, может негативно сказаться на частоте возникновения РМЖ.

Ионизирующее излучение

В большом количестве исследований доказано прямое влияние ионизирующего излучения на риск развития РМЖ. Было показано увеличение частоты развития РМЖ у японок, подвергавшихся радиации при взрыве атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки. Однако увеличение частоты наблюдалось среди женщин, которым во времена бомбежки было от 10 до 19 лет и только через 15–30 лет.

Таким образом, рассмотрев достаточное число факторов риска, можно предположить, что уменьшая или полностью блокируя тот или иной фактор или все вместе, мы сможем не только уменьшить число случаев РМЖ, но и полностью искоренить это заболевание с планеты Земля, как это некогда было сделано с оспой и другими особо опасными инфекциями. Однако это лишь теоретическая предпосылка. На сегодняшний день практически невозможно вырастить женщину низкого роста, не тучную, которая бы регулярно употребляла сою, ржаной хлеб, жила бы в Японии, не пила алкоголь, рожала до 35 лет и т.д. ***В основе снижения смертности среди женщин от РМЖ лежит раннее выявление РМЖ, качественное и полное лечение.***

Раннее выявление РМЖ или вторичная профилактика в настоящее время это социальная программа, которая под силу только государствам с высоким уровнем развития. Известно, что лечение клинических форм РМЖ, выявляемых при маммог-

рафии, приводит к стойкому излечению только местными способами лечения. Поэтому раннее выявление РМЖ является актуальной задачей в профилактике смертности от этого заболевания.

В практику здравоохранения прочно вошло понятие скрининг, под которым подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания, в частности РМЖ. Скрининг предусматривает применение методики выявления скрытой патологии у большой группы практически здоровых лиц и должен отвечать ряду требований: высокая чувствительность, высокая специфичность, низкая стоимость, минимально наносимый вред для здоровья обследуемой, простота выполнения.

Наиболее приемлемой для этих целей оказалась маммография. Чувствительность этого метода диагностики лежит в пределах от 2 до 5 мм выявляемых опухолей. Однако диагностика внутрипротоковых карцином основана в основном на косвенных признаках, проявляющихся в наличии очагов микрокальцификации, что проявляется практически в 72% случаев. Необходимо дифференцировать очаги микрокальцификации при внутрипротоковых карциномах от доброкачественных образований. Наибольшую ценность имеют очаговые скопления кальцинатов различной формы, плотности и размеров, особенно на фоне локального уплотнения ткани железы. Относительно достоверным признаком злокачественности является наличие 15 кальцинатов на 1 см² ткани молочной железы.

Главной целью скрининга является сокращение смертности от РМЖ, которая отражается в показателе числа умерших от исследуемого заболевания в единицу времени на стандартную популяцию. Наибольший эффект по величине опережения минимальных проявлений заболевания до находки опухоли или косвенных признаков опухоли при скрининге достигает 3 лет. По данным, полученным в НИР-проекте (маммографический скрининг), при максимальном времени опережения диагностики опухоли перед клиническими

проявлениями, равном 1,5 года, сокращение смертности от РМЖ достигает 30%.

Однако столь обнадеживающие показатели не означают, что вероятность излечения от РМЖ близка. Действительно, учитывая естественную историю развития опухоли и данных о том, что переход карциномы *in situ* в инвазивный рак время опережения должно быть порядка 6 лет. Но даже самые современные методы исследования и диагностики не в состоянии обеспечить такие показатели.

Частота проведения скрининговой маммографии является важным показателем качества проводимого исследования. Маммография, выполняемая один раз в 2–3 года, не обеспечивает эффективную диагностику РМЖ, так как более половины случаев РМЖ приходится на интервалы между скрининговыми исследованиями. Следовательно, увеличение частоты проводимой маммографии обеспечит значительное улучшение результатов скрининга.

Внедрение в практику таких методов ранней диагностики, как самообследование, не показало значительного улучшения не только в выявлении ранних форма РМЖ, но и общей выживаемости в группах женщин, обученных методам самообследования.

Применение же других методов ранней диагностики, а к ним относятся проведение методики дуктального лаважа, который в состоянии опережать диагностику РМЖ в доклинической фазе на 1,5–2 года, вряд ли применим для больших групп населения в связи с высокой дороговизной и трудоемкостью метода.

Таким образом, работа, направленная на раннюю диагностику РМЖ, должна складываться из многих составляющих: экономической, социальной, клинической, экспериментальной, эпидемиологической.

Вероятнее всего, изучение основных причин возникновения рака молочной железы, совершенствование диагностической базы приведут к появлению как новых методов исследования, так и понимания того, в какой же момент необходимо применять эти методы.

Литература

1. Семглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика)*. – Алматы, 2001.
2. Vincent T. De Vita, Jr. Samuel Hellman, *Cancer Principles and Practice of Oncology 6th Edition*. – 2001.
3. *Oxford textbook of oncology. Vol. 2 – sections 8–20 and index: Ed. M.I Peckham, H.M. Pinedo, U. Veronesi*. – N.Y. – Oxford University press, 1995.