УДК:618.19-006.12:004.6-612.117.94(045)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Плохов В.Н.
Кафедра патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»
Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Учёные России» - http://www.famous-scientists.ru

В статье приведен анализ данных литературы относительно роли основных факторов риска в механизмах развития рака молочной железы (РМЖ) (наследственного фактора, фоновых предраковых заболеваний, роли иммунодефицита, гормонального дисбаланса при различных эндокринопатиях, возрастного фактора и ряда других) на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях. Авторы делают акцент на механизмах онкогенной трансформации клеток под влиянием гиперэстрогении различного генеза, на фоне гипотиреоза, а также избыточного образования свободных радикалах при различных формах патологии, обладающих мутагенной активностью и нарушающих процессы межклеточного взаимодействия. Важная роль в переходе первой стадии канцерогенеза – онкогенной трансформации в стадию промоции отводится предшествующим и сопутствующим иммунодефицитным состояниям, когда нарушается элиминация малигнизированных клеток.

Неопластический процесс представляет собой необратимый, персистентный, аутохтомный рост клеток, обусловленный расстройством взаимодействия протоонкогенов и антионкогенов на основе ступенчатых изменений генома моноклона клеток [6, 10, 12, 16].

В настоящее время, очевидно, что факторы риска, этиологические факторы и пусковые механизмы развития неоплазии, в частности рака молочной железы, чрезвычайно гетерогенны [8, 9, 12, 13, 19, 20, 22, 23, 31, 33].

Основные факторы риска развития рака молочной железы представляются следующим образом:

1) наследственная предрасположенность;

2) сдвиги гормонального баланса в частности нарушения продукции и рецепции гонадотропных гормонов гипофиза, а также эстрогенов, прогестерона, гормонов щитовидной железы, пролактина-основных регуляторов пролиферации и дифференцировки эпителия протоков и альвеол молочной железы и их функций;

3) возрастной фактор (в 85% рак развивается после 40 лет);

4) развитие иммунодефицита и нарушение элиминации опухолевых клеток;

5) наличие феминизирующих опухолей яичников, сопровождающихся гиперэстрогенией;

6) применение эстрогензаместительной терапии с целью устранения симптомов климактерического и посткастрационного синдромов;

7) наличие гиперпластических процессов в молочной железе: фиброаденоматоза и фиброаденомы, внутрипротоковой папилломы;

8) к факторам риска развития рака молочной железы относятся такие формы экстрагенитальной патологии как ожирение, сахарный диабет, гипертония, а также хроническое действие стрессорных раздражителей;

9) риск развития рака молочной железы возрастает при наличии в анамнезе и предшествующем лечении рака яичников, эндометрия, толстой кишки;

10) реальное модифицирующее действие на организм и частоту возникновения в популяции гормонозависимых новообразований оказывает характер питания, избыток в пище жиров и полиненасыщенных жирных кислот;

11) к факторам риска молочной железы относят и первые роды после 34 лет, аборт после 35 лет, менопаузу после 50 лет и другие.

Касаясь роли наследственного фактора, в развитии рака молочной железы, необходимо отметить его роль примерно в 5-10% заболеваний. Наследственная форма рака чаще диагностируется у молодых женщин репродуктивного возраста [18]. Как показывают клинические наблюдения, наличие в семье родственников, больных раком молочной железы, значительно повышает риск развития заболевания. В связи с этим была выделена особая нозологическая форма патологии – рак молочной железы, в рамках которой возможно наличие различных генетически детерминированных форм. Причем, авторы не исключают возможность наличия в популяции двух форм рака молочной железы – наследственного и спорадического.

На основе изучения отдельных родословных были предложены следующие критерии для выделения «наследственного» рака молочной железы:

1) более ранний возраст начала заболевания;

2) двусторонность поражении;

3) «вертикальная» передача заболевания;

4) наличие специфических опухолевых ассоциаций;

5) улучшенная выживаемость больных.

Так, Я.В. Бохман, 1993г., на большом клиническом материале изучил роль генетической предрасположенности в развитии рака различной локализации. Оказалось, что у кровных родственниц больных раком молочной железы риск развития этого заболевания в 3-5 раз выше, чем в женском популяции в целом. Исследование семейного фона выявило ассоциацию рака яичников с карциномой эндометрия и молочной железы. Кроме того, у родственниц больных раком эндометрия отмечается высокая частота рака молочной железы, рака яичников и рака толстой кишки. В настоящее время утвердилось мнение о том, что более ранний возраст манифестации рака является ведущим признаком всех наследственных неоплазий, в том числе и рака молочной железы. Это обусловлено развитием мутации уже в зародышевых клетках, для манифестации которой необходима повторная соматическая мутации. При наследственной форме рака все ткани несут «патологический» ген, поэтому наследственный рак характеризуется первично множественным поражением. Были выявлены такие опухолевые ассоциации, как рак молочной железы и гастроинтестинальный рак; рак молочной железы и рак яичников; рак молочной железы и опухолей мягких тканей, мозга, языка и гортани, адренокортикальная аденома (SBLA -синдром). Различные опухолевые ассоциации свидетельствуют о генетической гетерогенности рака молочной железы. Одним из значительных достижений в молекулярно-генетических исследованиях РМЖ явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2, герминальные мутации которых определяют наследственную форму этих новообразований. Наследственные мутации этих генов обуславливают от 56% до 80% риска развития РМЖ на протяжении всей жизни [22, 26]. Спектр мутаций гена BRCA1 достаточно широк: 71% мутаций относится к сдвигу рамки считывания за счет микро – мини – делеций. Как известно, ген BRCA1 локализован на участке 17q21.1.-21.2. Потеря экспрессии BRCA1 коррелирует с усилением пролиферации и увеличением опухолевого узла.

Другим геном-супрессором, более специфичным для РМЖ, является ген BRCA2. Мутация этого гена играет важную роль в развитии семейных случаев РМЖ как у мужчин, так у женщин [18]. Наряду с наследственным фактором, важная роль в развитии рака молочной железы отводится гиперпродукции эстрогенов, образованию их реактивных метаболитов, а также изменениям рецепции этих гормонов клетками мишенями. Высказывается точка зрения, что под влиянием эстрогенов возникает экспрессия некоторых протоонкогенов в клетках-мишенях, в частности гена c-fos, гена c-myc, гена c-jun, стимулируется образование циклинов, циклинзависимых киназ, аутокринных и паракринных ростовых факторов и их рецепров [9, 21, 39]. Установлено, что процесс промоции при раке молочной железы, а также не-

оплазий другой локализации связан с мощной индукцией эстрогенной рецепторной системы. Эстроген-индуцированные белки-факторы роста оказывают аутокринные или паракринные эффекты. Установлено, что рецепторы полипептидных факторов роста относятся к семейству ERBB, экспрессированы на мембранах клеток, причем наибольшее значение имеют ERBB2 или HER2/neu. В процессе интенсивной гормональной стимуляции эстрогеновых рецепторов молочной железы возникает усиление образования трансформирующего фактора роста альфа (TGF-α), относящегося к семейству EGF (эпидермального фактора роста). TGF-α – стимулирует митотическую активность, рост опухолевых и нормальных клеток эпителиального происхождения, обладает ангиогенной активностью [9, 32, 35, 38]. В то же время образование эстроген-рецепторного комплекса индуцирует синтез инсулино-подобного фактора роста и подавляет образование трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Последний принадлежит семейству EGF, тормозит деление опухолевых и нормальных клеток, повышает их дифференцировку [9, 36, 37, 40].

Клетки стромы молочной железы благодаря выделению фибробластического фактора роста стимулируют собственную пролиферацию, а паракринно-эпителиальные опухолевые клетки. Фактор роста тромбоцитарного происхождения усиливает пролиферацию мезенхимальной стромы раковых опухолей [9, 11, 34]. Существенно отметить, что значительная часть клеток, подвергшихся онкогенной трансформации, погибает на ранних стадиях промоции в процессе апоптоза. Характерной особенностью воздействия эстрогенов на клетки мишени является угнетение апоптоза при участии онкогена bcL-2 [14]. Согласно данными ряда авторов, эстрогены способствуют накоплению микросателлитных структур ДНК клеток-мишеней, рассматриваемых как проявление дефектной репарации ее повреждений. Показано, что онкогенной активностью обладают не только половые гормоны, но и продукты их взаимопревращений, в частности продукты 2-гидроксилирования, 16-альфа-гидроксилирования и 4-гидроксилирования, так называемые катехолэстрогены. В механизмах онкогенной трансформации эпителия молочных желез, особенно важная роль отводится усилению процесса 16 альфа-гидроксилирования эстрона [7, 14].

В ряде работ показано, что активность ферментов метаболизма эстрогенов-катехол-О-метилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы резко снижается в метастазах гормонозависимых опухолях молочной железы. Последнее приводит к накоплению высокоактивных производных эстрогенов, обладающих мутагенным эффектом и способствующих появлению более злокачественного фенотипа опухолевых клеток [15]. Важная роль в механизмах индукции рака молочной железы отводится увеличению содержания свободного эстрадиола в крови, наиболее выраженному у женщин в менопаузе. Источником канцерогенной промоции эпителиальных клеток молочных желез могут служить оральные контрацептивны и гормональные препараты, используемые при менопаузе в качестве заместительной терапии.

Установлено, что в постменопаузальном периоде наблюдается падение уровня эстрогенов в крови, а затем медленный рост за счет внеяичникового превращения андростендиона в эстрон с помощью ароматазы. Процесс периферической трансформации надпочечниковых андрогенов происходит в жировой ткани, печени, мышцах и ткани опухоли молочной железы [25]. При этом изменяется соотношение отдельных фракций эстрогенов с преобладанием эстрона над эстрадиолом. Знание этого факта привело к представлению о том, что одним из эффективных способов лечения РМЖ в постменопаузальном периоде является использование ингибиторов ароматазы [18, 23, 25].

Одним из ведущих факторов риска развития РМЖ является гипотиреоз наследственного или приобретенного характера. Как оказалось, от уровня гормонов щитовидной железы зависит превращение эстрадиоловых фракций эстрогенов в эстриол. Причем, в условиях гипотиреоза, интенсифицируется указанная конверсия гормонов [6, 9]. Показано также, что при

снижении оптимального уровня гормонов щитовидной железы возникает стимуляция роста эпителиальных клеток молочных желез, развитие дисплазии и неоплазии.

Ряд исследователей высказывают точку зрения о том, что одним из ключевых факторов риска развития рака молочной железы является усиление продукции инсулинподобного фактора роста I (ИПФР). Рецептор ИПФР считается крайне важным для обеспечения клеточного деления, и его усиленная экспрессия приводит к неопластической трансформации клеток [9]. Высказывается точка зрения, что наряду с ИПФР, инсулин играет важную роль в регуляции митогенной активности клеток, облегчает развитие стадии промоции опухолевого роста. В связи с этим имеются указания на роль гиперинсулинемии как фактора риска в развитии ряда опухолей.

Как известно, важная роль в механизмах митогенного действия, а также инвазивности и метастазировании раковых клеток отводится лизосомальному ферменту катепсину Д (урокиназный активатор плазминогена). Увеличение продукции катепсина Д опухолевыми клетками является прогностически неблагоприятным признаком [16]. Установлено, что для формирования клинически значимой опухоли необходимо образование критического пула опухолевых клеток, когда процесс становится необратимым. Развитие опухоли является интерактивным процессом, исход которого определяется, с одной стороны, большим или меньшим потенциалом факторов агрессии опухоли, а с другой – состоянием специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности, обеспечивающих элиминацию опухолевых клеток. В связи с этим очевидно, что одними из ведущими факторами риска развития онкологических заболеваний, в том числе и рака молочной железы, являются иммунодефицитные состояния, характеризующиеся недостаточностью специфических и иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности.

Как известно, первая линия защиты биологической системы от опухолевых клеток обеспечивается макрофагами и натуральными киллерами (NK-клетками), часть опухолевых клеток разрушается за счет свободных радикалов и перекиси водорода продуцируемой макрофагами. Часть естественных киллеров активируемых под влиянием ИЛ-2 и TNF-альфа превращаются в клетки повышенного цитотоксического потенциала – лимфокин-активированные киллеры, в связи с чем предпринимаются попытки использовать такие клетки в терапии злокачественных новообразований. Очевидно, что снижение количества и активности NK-клеток в крови наследственного и приобретенного А-зависимого иммунодефицита могут быть факторами риска перехода стадии онкогенной трансформации клеток в стадию промоции и соответственно развития неоплазий, в частности рака молочной железы. Установлено, что неспецифические механизмы противоопухолевой защиты эффективны, когда количество опухолевых клеток не превышает 1000 [12, 23]. Что касается специфического противоопухолевого иммунитета, то он зачастую развивается слишком поздно и оказывается не эффективным. В то же время, в процессе опухолевой прогрессии возникает выраженный вторичный иммунодефицит, обусловленный системным действием опухоли на организм и усугубляющийся по мере использования полихимио- и лучевой терапии.

Следует отметить, что одним из основных механизмов защиты против опухолевых клеток является формирование реакций клеточного типа за счет вовлечения в иммунный ответ CD8-Т-лимфоцитов киллеров и продуцентов лимфокинов. Риск развития неоплазий, в том числе и рака молочной железы, резко возрастает в случае развития Т-зависимого иммунодефицита [4]. Недостаточность специфических механизмов противоопухолевого иммунитета может быть связана не только с предшествующей фоновой патологией инфекционной и неинфекционной природы, действием стрессорных раздражителей различной природы, но и с биологическими особенностями неоплазий. Последние могут быть обусловлены большой изменчивостью опухолевых клеток в динамике опухолевой прогрессии, в частности рез-

ким снижением экспрессии антигенов гистосовместимости I класса. При этом трансформированные клетки «ускользают» от цитотоксического действия CD8-Т-лимфоцитов, способных лишь к «двойному распознаванию» онкогенного антигена в соединении с белками I класса МНС. Что касается значения В-зависимого иммунодефицита в механизмах индукции и промоции неоплазии, то данные литературы противоречивы, по-видимому, в связи с тем, что клеточный состав иммунной системы чрезвычайно гетерогеннен и реактогеннен, постоянно подвергается разнообразной стимуляции экзогенного и эндогенного характера [16]. Установлено, что количество иммуноглобулинов в опухолевой ткани может в несколько раз превышать их уровень в нормальной исходной ткани, в то время как содержание иммуноглобулинов в крови онкологических больных резко снижается [4, 5].

Наряду с вышеописанными факторами риска развития рака молочной железы, включающими наследственный фактор, возрастной фактор, нарушения гормонального и иммунного статуса, предшествующие онкологические заболевания, необходимо отметить ряд заболеваний молочной железы, относимых к фоновой предраковой патологии [2]. К последним с определенной вероятностью относятся: фиброаденома, киста молочной железы, внутрипротоковая папиллома, диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии и другие формы патологии [24]. Следует отметить, что важная роль в механизмах онкогенной трансформации клеток, нарушениях межклеточного взаимодействия и метастазирования малигнизированных клеток при различных формах патологии, в том числе и при фоновых предраковых заболеваниях, отводится активации процессов липопероксидации, свободнорадикальной дезорганизации субклеточных фракций клеток различных органов и тканей [1, 3, 17, 27, 30].

Как известно, интенсификация свободно-радикального окисления является неспецифическим процессом, эфферентным звеном реализации цитопатогенного действия многих факторов инфекционной и неинфекционной природы в том числе и онкогенных. В связи с этим действие чрезвычайных стрессорных раздражителей, индуцирующих развитие оксидативного стресса, является одним из факторов риска развития неоплазий [28, 29].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абу Шарах Имад Салем Махмуд Рак эндометрия: патогенез метаболических и функциональных расстройств; патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования: Автореф. дис. … канд.мед.наук, Саратов.-2004.- 26.с.

2. Анисимов В.Н. Продолжительность жизни и развитие новообразований // Клиническая геронтология.- 1996.- №2.-С. 3-7.

3. Барсуков В.Ю. и др. Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза, активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы // СПб, материалы I международной онкологической конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы».-2004.- С.95-96.

4. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Гречишникова Т.В. Характеристика показателей мононуклеарной фагоцитирующей системы и иммунологического статуса больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы // Тезисы сетевой конференции хирургов.-Муром, 2004.-С.32-33.

5. Барсуков В.Ю. и др. Характер изменения уровня цитокинов у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы // СПб, Материалы первой международной онкологической конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы».-2004.-С.96.

6. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез.- СПб.: Наука, 2000.

7. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака.// СПб.- Гиппократ, 1993-С.15-40.

8. Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. Эстрогензависимая пероксидаза и гормональный канцерогенез // Вопр. онкол.-1999.-Т 45.-С.355—360.

9. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли.- М.-Тверь: ООО Издательство «Триада», 2005.- 240с.

10. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковые? // Соросовский образовательный журнал.-1999.-№4.-С.17-22.

11. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Молекулярные маркеры прогноза и лекарственной чувствительности рака молочной железы / Под редакцией Передодчикова Н.И. «Новое в терапии рака молочной железы» / 1998.-С.19-23.

12. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов. Т.3 // А.Ш. Зайчик., Л.П. Чурилов. - СПб: ЭЛБИ, 2001.

13. Зильбер Л.А. Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей / М.:Наука.-1968.

14. Коваленко И.Г., Колесников О.С., Бернштейн Л.М. Катехолэстрогены и их роль в канцерогенезе // Вопросы онкологии.-1997.-№3.-С.257-262.

15. Кондакова И.В., Бочкорева Н.В., Шашова Е.Е. Ферменты метаболизма эстрогенов в гормонозависимых опухолях // Материалы конгресса. IX Российский онкологический конгресс.-М.: Издательская группа РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2005.-С.215.

16. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста // Материалы конгресса. X Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006.-С.99-102.

17. Курникова В.В. Патогенез системных метаболических расстройств при различных видах гиперплазии эндометрия, их диагностическая и прогностическая значимость: Автореф. дис. … канд. мед. наук, Саратов, 2005.-25с.

18. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы // Практическое руководство по лечению Москва, 2004.-332с.

19. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы // Патологическая физиология.-1998.-№3.-С.25-44.

20. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия.-1998.-Т.63.-В.7.-С.1007-1019.

21. Наседкина Т.В. Микрочипы в диагностике онкологических заболеваний // Материалы конгресса. X Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006.-с.102-104.

22. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Безбородова О.А., Якубовская Р.И. Антиоксиданты - место и роль в онкологии // Российский онкологический журнал.-2003.- №5.-С.48-53.

23. Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е., Ткачева И.А. Клинические и эндокринологические исследования при мастопатии и раке молочной железы. - Воронеж; 1998. - 224с.

24. Плохов В.Н., Дмитриев Ю.Я., Тахтамыш А.Н. Все о мастопатии. Саратов: Изд-во СГМУ, 2002.-52с.

25.Поддубная И.В., Макаренко Н.И., Подрегульский К.Э. Лекция. Новые возможности лекарственной терапии злокачественных опухолей.-Москва.-2006.-с.27.

26. Харченко В.П., Кешелава В.В., Шайхаев Г.О. с соавт. Рак молочной железы. Профилактика генетически обусловленных форм // Материалы конгресса. X Российский онкологический конгресс. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006.-с.182.

27. Чеснокова Н.П. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов / Н.П. Чеснокова // Издательство СГМУ, 2006.-с.177.

28. Чеснокова Н.П. Инфекционный процесс / Под редакцией Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова // Академия естествознания, М.-2006.-434с.

29. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова // Издательство СГМУ, 2004.-с.389.

30. Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Патофизиологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Под редакцией Н.П. Чесноковой // 2003.-с.512.

31. Шанин В.Ю. Канцерогенез // Кл. медицина и потофизиол.-1996.- №3.-С.102-114.

32. Bacon K., Oppenheim J. Chemokines in disease models and Pathogenesis //

Cytokine and Growth Factor Reviews. - 1998.-Vol. 9.-P.167-173.

33. Berns E.M.J.J., Klijn, J.G.M., Smid M. et al. TP53 and MYC gene alterations independently predict poor prognosis in breast cancer patients // Genes, Chromosomes Canceled. 1996. - Vol. 16. - P. 170-179.

34. Dickson R., Lippman M.E. Growth factors in breast cancer// Endocr. Rev. - 1995. - 16. - P.559.

35. Lippman M.E., Dickson R.B., Gelmann E.P. et al Growth regulatory peptide production by human breast carcinoma cells // J. Ster. Bioch. Canc. - 1988. - 29. - P.79-88.

36. Moses H.L., Yand E.Y., Pietenpol J.F. TGF beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights // Cell.-1990.-63.-P.245-247.

37. Roberts A.V., Spon M.V. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor β (TGF-β) // Growth factors.-1993.-8.-P.1-9.

38. Schreiber A.B., Winkler M.E., Derynek R. Transforming growth factor alfa a more potent angiogenic member than apidermal growth factor.- 1986.-232.-P1250-1253.

39. Stewart A.I., Westley B.R., May F.E.B. Modulation of the proliferative response of breast cancer cells to growth factors by estrogen // Br. I. Canc.-1992.-V.66.-P.640-648.

40. Zugmaier G., Lippman M.E. Effects of TGF beta on normal and malignant mammary epithelium// Ann. NY Acad. Sci.-1990.-593.-P.272.

RISK FACTORS OF BREAST CANCER DEVELOPMENT

Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Plokhov V.N.
Saratov state medical university

Data analysis of the role of the main risk factors in the development of breast cancer is presented. Such risk factors as heredity, background precancer diseases, immunodeficiency, hormonal misbalance in different endocrine pathologies, ageing, etc. are taken into account. These factors are considered at different levels: molecular, cellular, organ and systemic. Mechanisms of oncogenic cellular transformation in hyperestrogenia of various genesis accompanied by hypothyroidism are emphasized. Excessive formation of free radicals in various pathologies having mutagenic activity and a negative impact on intercellular processes is paid attention to. Underlying and accompanying immunodeficiency conditions when elimination of malignant cells is impaired are found to play an important role in transition of the first phase of cancerogenesis, i.e. ocogenic transformation, into the phase of promotion.