

Профилактика рака молочной железы



Рак молочной железы – вид рака, наиболее часто диагностируемый у женщин в 140 странах. Примерно у 1 из 8 женщин во всем мире риск развития рака молочной железы сохраняется на протяжении всей жизни. Развитие рака молочной железы – это многоступенчатый процесс, а патогенез этого заболевания до конца не изучен. В последнее десятилетие было установлено, что определенный вклад в онкогенез в молочных железах вносят микросреда опухоли и стволовые клетки молочных желез. На развитие рака молочной железы также влияют генетические факторы и факторы внешней среды. Стратегии профилактики, направленные против указанных факторов риска, следует применять заблаговременно.

К настоящему моменту были достигнуты большие успехи в клинических и теоретических исследованиях рака молочной железы (Рисунок). Современные методы профилактики и лечения, в том числе скрининг, химиопрофилактика и таргетная терапия, обеспечивают более прямое воздействие и более эффективны, чем применявшиеся ранее методы (см. рисунок выше). Смертность от рака молочной железы снизилась. Тем не менее, рак молочной железы остается основной причиной смерти от рака у женщин в возрасте 20-59 лет.

Профилактика Скрининг

Причиной более 90% смертей от рака являются не первичные опухоли, а метастазы. Тем не менее, если рак молочной железы диагностирован на стадии первичной опухоли или на ранней стадии распространения опухоли, опухоль молочной железы может быть удалена хирургическим способом, а химиотерапия может быть эффективной. Раннее выявление – краеугольный камень в борьбе против рака молочной железы.

Маммография – это эффективный метод скрининга, позволяющий получить изображение молочной железы высокого раз-

решения с помощью низкоэнергетического рентгеновского излучения. Процесс обследования длится всего 20 минут и не требует использования контрастных веществ. Метаанализ 11 рандомизированных исследований показал, что благодаря маммографическому скринингу смертность от рака у женщин в возрасте 50-70 значительно снизилась (относительный риск 0,81). При этом снижение показателей смертности у женщин в возрасте 40-49 лет не достигало уровня статистической значимости. Такие результаты демонстрируют важность программ маммографического скрининга. Хотя доля гипердиагностики при проведении маммографии в разных исследованиях варьирует, гипердиагностика, несомненно, является серьезной проблемой, которую нельзя оставлять без внимания при проведении скрининга на рак молочной железы.

Химиопрофилактика

Классическое определение химиотерапии, предложенное Sporn, гласит, что химиотерапия – это «применение лекарственных препаратов или препаратов природного происхождения, способных подавлять развитие инвазивного рака молочной железы, либо блокируя запускающие онкогенез поврежде-



*Ингибиторы PD-1 и PD-L1 действуют, ингибируя ассоциацию лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) с его рецептором, белком запрограммированной смерти 1 (PD-1). Взаимодействие этих белков клеточной поверхности участвует в подавлении иммунной системы, чтобы ограничить гибель случайных клеток-хозяев и предотвратить аутоиммунное заболевание.

ния ДНК, либо останавливая или поворачивая вспять процесс дальнейшего перерождения предраковых клеток, в которых уже присутствуют подобные повреждения ДНК». Эстрогеновые рецепторы являются основной мишенью химиотерапии, поскольку более 70% случаев рака молочной железы составляют случаи эстроген-рецептор положительного рака молочной железы. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM) и ингибиторы ароматазы представляют собой два основных класса антиэстрогенных препаратов.

Одним из самых известных SERM является тамоксифен (TAM), который применяют для лечения рака молочной железы более 30 лет. Пока тамоксифен применяют для лечения всех стадий рака молочной железы. При этом при лечении эстроген-рецептор отрицательных опухолей значимой редукции не наблюдалось. Между тем, при лечении тамоксифеном наблюдаются определенные побочные эффекты. У получающих тамоксифен пациентов повышается риск рака эндометрия, инсульта, тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен, при этом у женщин в возрасте старше 50 лет показатели риска особенно высокие. Поэтому тамоксифен следует применять индивидуально, соблюдая баланс между токсичностью и пользой.

Ралоксифен, SERM второго поколения, имеет меньше побочных эффектов, чем тамоксифен. Он рекомендован для лечения инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе, в том числе имеющих остеопороз и заболевания сердца. Однако установлено, что ралоксифен не оказывает никакого эффекта при протоковой карциноме in situ (DCIS) и лобулярной карциноме in situ (LCIS). Исследования тамоксифена и ралоксифена (Study of Tamoxifen and Raloxifene, STAR) продемонстрировали меньшую эффективность ралоксифена по сравнению с тамоксифеном. С учетом меньшего риска рака эндометрия и тромбозических осложнений, ралоксифен по-прежнему считается хорошим препаратом для лечения инвазивного рака молочной железы.

Был открыт ряд SERM третьего поколения, таких как оспемифен, арзоксифен, лазофоксифен (LFX) и базедоксифен (BZA), но

до этапа применения в клинической практике дошел только базедоксифен, который продемонстрировал мощный эффект на этапе доклинических исследований, однако клинические исследования препарата показали недостаточную эффективность.

В последнее время у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы в качестве терапии первой линии применяют ингибиторы ароматазы, а не тамоксифен. Ингибиторы ароматазы снижают уровень эстрогенов в плазме за счет ингибирования ароматазы – фермента, который катализирует биосинтез эстрогенов из андрогенов. Существует два класса ингибиторов ароматазы – стероидные и нестероидные ингибиторы. В отличие от экземестана, стероидного ингибитора, нестероидные ингибиторы, такие как анастрозол и летрозол, могут обратимо связываться с активным центром фермента. При этом эффективность этих трех ингибиторов ароматазы третьего поколения (экземестана, анастрозола и летрозолола) в отношении профилактики рака молочной железы значительно не различается. Многие исследования показали, что при применении в качестве средств адъювантной терапии ингибиторы ароматазы более эффективны в отношении снижения заболеваемости раком молочной железы, чем тамоксифен - при проведении монотерапии как до, так и после 2-3 лет лечения тамоксифеном. Однако применение ингибиторов ароматазы имеет определенные ограничения. Поскольку ингибиторы ароматазы подавляют биосинтез эстрогена, их обычно используют только у женщин в постменопаузе. Основным побочным эффектом ингибиторов ароматазы является их способность повышать риск остеопороза, создавая серьезную угрозу здоровью женщин пожилого возраста.

Таргетная терапия

В последние годы появилась таргетная терапия, известная прежде всего как моноклональные антитела для лечения рака молочной железы. Она улучшает качество жизни больных раком молочной железы. Одной из основных мишеней таких мо-

ноклональных антител является рецептор HER2. Примерно в 20-30% случаев рака молочной железы наблюдается чрезмерная экспрессия белка HER2 или амплификация гена HER2. Трастузумаб (герцептин), рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, представляет собой первый разрешенный к применению в США (одобренный FDA) нацеленный на HER2 препарат. Первоначально трастузумаб применяли для лечения метастатического рака молочной железы; оказалось, что он эффективен при использовании в качестве единственного препарата, и что частота объективного ответа (ORR) составляет 26%.

Подобно трастузумабу, пертузумаб (Перьета), другое гуманизованное моноклональное антитело, способен связываться с внеклеточной частью рецептора HER2. Однако он связывается с другим доменом. Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом рекомендован для лечения HER2-положительного рака молочной железы. Частота полной морфологической ремиссии и выживаемость без признаков инвазивного заболевания для опухолей HER+ значительно увеличились по сравнению с таковыми для опухолей HER- (57,8% против 22,0%). Тем не менее, в группах, получавших пертузумаб, часто встречались обусловленные токсичностью побочные эффекты, такие как диарея и фебрильная нейтропения.

В последнее время все более популярным становится лечение рака с помощью иммунотерапии; с точки зрения использования в клинической практике она представляет собой очень перспективный метод. Белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) – это мембранный белок, экспрессируемый в различных иммунных клетках, в том числе в Т-лимфоцитах. При связывании со специфическим лигандом этот белок может блокировать иммунную систему. Препараты из группы ингибиторов PD1, ниволумаб (Опдиво) и пембролизумаб (Китруда), рекомендованы для лечения ряда солидных опухолей, таких как метастатическая меланома и немелкоклеточный рак легких.

Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PDL1), лиганд PD1, выявляют в 20% случаев ТНПМЖ и в 50% всех случаев рака молочной железы. Препарат из группы ингибиторов PDL1 атезолизумаб (Тецентрик) обеспечил частоту объективного ответа 19% в ходе первой фазы исследования с участием 54 пациенток с ТНПМЖ. Несмотря на то, что при ТНПМЖ обычно имеет место неблагоприятный клинический исход, применение анти-PD1/PDL1-препараты может быть перспективным применительно к лечению данного подтипа рака молочной железы.

Выводы и направления дальнейшей работы

Даже с учетом высокой заболеваемости раком молочной железы в развитых странах невозможно игнорировать тот факт, что почти половина случаев рака молочной железы и более половины смертей приходится на развивающиеся страны. Рак молочной железы – предотвратимое заболевание. Развитые страны обладают достаточными медицинскими ресурсами для защиты от этого заболевания, такими как ежегодные маммографические скрининги или ежедневное применение препаратов для химиопрофилактики. Этим могут быть обусловлены более высокие показатели выживаемости больных раком молочной железы в развитых странах по сравнению со странами со средним и низким уровнем дохода. Принимая во внимание финансовые возможности развивающихся стран, клиническое обследование молочной железы является эффективным методом

диагностики рака молочной железы на ранних стадиях. Более того, при условии осведомленности женщин о раке молочной железы, самообследование может быть простым, экономичным и мотивирующим методом профилактики этого заболевания. Люди знают свой организм намного лучше, чем врачи. Тем не менее, большинство женщин в развивающихся странах не осознают важность профилактики рака молочной железы. По этой причине в этих странах следует уделять основное внимание укреплению здоровья молочной железы, а не на лечению. В наше время благодаря уменьшению стоимости секвенирования ДНК среднему классу стало доступно секвенирование индивидуальных геномов, которое может быть использовано в качестве нового метода профилактики рака молочной железы. При наличии семейной истории рака молочной железы женщине целесообразно пройти скрининг для выявления генов, отвечающих за наследственную предрасположенность к раку, таких как BRCA1 и BRCA2. После этого может быть проведена оценка риска развития рака молочной железы на основании результатов скрининга, и могут быть даны персональные рекомендации по профилактике. В будущем секвенирование индивидуальных геномов может стать основным методом профилактики как рака молочной железы, так и других наследственных заболеваний. Кроме того, следует серьезнее относиться к факторам риска – как у здоровых женщин, так и у женщин из группы высокого риска. Следует избегать воздействия факторов внешней среды, таких как прием экзогенных эстрогенов, злоупотребление алкоголем и избыточное потребление жиров с пищей, чтобы свести к минимуму риск развития рака молочной железы. Хотя воздействия некоторых факторов риска, таких как старение и репродуктивные факторы, избежать невозможно, необходимо заранее принять меры для снижения риска. Многие современные люди проводят уйму времени, сидя за столом. Люди больше занимаются умственной, а не физической работой. При этом физически активные женщины в среднем на 25% менее подвержены риску заболеть раком молочной железы, чем женщины, ведущие менее активный образ жизни. Регулярные физические упражнения могут быть удобным и недорогим методом профилактики рака молочной железы у женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Если традиционная пленочная маммография имеет ограничения в отношении исследования плотной ткани молочной железы, то цифровая маммография помогает преодолеть эти трудности. Она дает возможность получать изображения непосредственно с помощью детектора рентгеновского излучения, а цифровые данные анализирует компьютер. Скрининговое исследование с использованием цифровых маммографических изображений (Digital Mammographic Imaging Screening Trial, DMIST) показало, что цифровая маммография обеспечивает более точную диагностику у женщин в пре- и перименопаузе моложе 50 лет с плотными молочными железами, чем пленочная маммография. С развитием цифровых технологий в будущем цифровая маммография высокого разрешения может заменить пленочную маммографию. К тому же, маммография и МРТ-скрининг для многих женщин слишком дороги – эти услуги предлагают лишь страны с развитой системой медицинского страхования. УЗИ молочных желез, дополняющее маммографию и МРТ, представляет собой более дешевый метод, который можно широко применять в странах со средним и низким уровнем дохода. УЗИ обеспечивает намного более высокую точность, если исследование проходит хорошо подготовленный и опытный специалист.

Несмотря на то, что в последнее десятилетие удалось достичь больших успехов в борьбе с раком молочной железы, эффективных методов лечения ТНРМЖ по-прежнему не существует. ТНРМЖ обычно имеет более высокий риск рецидива и является более агрессивным, чем другие подтипы рака молочной железы, что приводит к низким показателям 5-летней выживаемости. Несмотря на отсутствие экспрессии эстрогеновых рецепторов и амплификации HER2, препараты, нацеленные на эти рецепторы, бесполезны при ТНРМЖ. За последние десять лет удалось идентифицировать и исследовать на предмет применения для таргетной терапии ряд потенциальных биомаркеров ТНРМЖ: рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), андрогеновый рецептор (AR), PARP и mTOR, а также биомаркеры микроРНК, такие как miR-374b-5p и miR-629-3p. Таким образом, рак молочной железы является предотвратимым. Ослабление воздействия факторов риска и применение химиопрофилактики представляют собой основные меры по профилактике рака молочной железы. Тем не менее, придется

приложить немалые усилия для повышения осведомленности общественности о раке молочной железы. Только 4,1% женщин из группы высокого риска охотно принимают препараты для химиопрофилактики. Причинами нежелания принимать такие препараты могут быть боязнь побочных эффектов и недостаток знаний о раке молочной железы. Несмотря на то, что модель Гейла и модель IBIS широко используются для определения риска развития рака молочной железы на основании данных о возрасте женщины, семейной истории, расовой принадлежности и репродуктивных факторах, надежной стратегии расчета коэффициента риска для рака молочной железы по-прежнему не существует. Благодаря совершенствованию технологий секвенирования, эффективным методом оценки риска развития рака молочной железы может стать секвенирование индивидуальных геномов. В будущем потребуется разработка более эффективных препаратов с меньшим количеством побочных эффектов и благоприятным соотношением риска-польза.

Литература: Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635 <https://www.ijbs.com/v13p1387.htm>

Перевод статьи публикуется с сокращениями (на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0). Оригинал статьи доступен по ссылке <https://www.ijbs.com/v13p1387.htm>
О факторах риска РМЖ читайте в Digital Doctor №5, 2021

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.