Рак молочної залози

**План**

Вступ

1.Симптоми, що насторожують

2. Без зволікання й паніки

3. Комплексне лікування

4. Успіх залежить від прогнозу

5. Фактори спадковості

Література

**Вступ**

Рак молочної залози - найпоширеніший вид пухлин серед жіночого населення Європи, Америки й деяких країн Азії. Щорічно у світі реєструється більше одного мільйона випадків цього захворювання, а при середній тривалості життя 80 років ризик занедужати раком молочної залози становить 12,5%. Протягом останніх 20 років у світі, а також у Україні намітилася стійка тенденція до росту захворюваності цим видом рака, особливо в містах і мегаполісах. З 1985 року він посідає перше місце серед онкологічних захворювань у жінок, становлячи 31,2%. Добре відомо, що щорічний профілактичний огляд сприяє ранньому виявленню пухлин. Однак часто пацієнтки звертаються до лікаря вже з явними ознаками пухлини, а це утрудняє наступне лікування. Одна із причин - нерозуміння важливості ранньої діагностики захворювання. Зараз учені глибоко проникнули в механізми виникнення ракової клітки, хоча багато чого дотепер неясно. Як і інші онкологічні захворювання, рак молочної залози як і раніше залишається підступним і агресивним. Тому будь-якій людині дуже важливо мати подання про розвиток цього захворювання: попереджений, виходить, збройний. Звідки така напасти?

Навряд чи найдеться однозначна відповідь на цей цілком законне питання. Рак молочних залоз відомий з незапам'ятних часів: його випадки описані, наприклад, у давньоєгипетських папірусах лікаря Імхотепа (3000 років до н.е.), у вавилонському лікарському кодексі Хамурапі (2250 років до н.е.); про нього згадує Гіппократ (400 років до н.е.), а Гален (130-200 р.н.е.) називає пухлини молочної залози раком через їхню зовнішню подібність с крабом (слова "краб" і "рак" на грецької звучать однаково: karkinos). На відміну від безлічі захворювань, причини яких з'ясовані, в основі розвитку злоякісних пухлин лежать більше складні механізми й цілий ряд причин, включаючи генетичні особливості, фактори навколишнього середовища й багато хто інші.

Пухлини молочної залози можуть бути як доброякісними, так і злоякісними, або раковими. Останні зустрічаються набагато рідше. Злоякісні пухлини виникають випадково або пов'язані зі спадковістю. В 10% випадків захворювання передається з покоління в покоління й обумовлено вродженими мутаціями в генах схильності BRCA1 або BRCA2 (від англ. BReast Cаncer).

Найпоширеніше доброякісне захворювання молочних залоз - різні мастопатії, які ставляться до великої групи дисгормональних гіперплазій (розростання тканини молочних залоз, обумовлені гормональними порушеннями) і пов'язані з порушеннями функцій яєчників, гіпофіза, щитовидної залози або з порушеннями гормонального обміну у зв'язку із захворюваннями печінки, ожирінням і т.д. Ці розростання тканини молочних залоз можуть бути у вигляді щільних вузликів, кист або дифузійних утворень. Деякі з таких змін можна віднести до поперед ракових.

І от що дивно, рак молочних залоз зустрічається не тільки в жінок, але й у чоловіків, але набагато рідше: із чоловічим населенням зв'язане близько 1% всіх випадків захворювання. Серед причин пухлин молочних залоз у чоловіків - рідкі мутації в гені схильності BRCA2, ожиріння, гормональні порушення. На відміну від доброякісного розростання тканини молочних залоз злоякісне переродження обов'язково вимагає оперативного лікування.

Відомо, що на відміну від нормальних кліток пухлинні не переходять після розподілу у фазу спокою, а продовжують безконтрольно розмножуватися. Утворення пухлини - багатоступінчастий процес. Ріст і прогресія пухлини, тобто її перехід від початкової до більше агресивної стадії, вростання пухлини в навколишні тканини, або інвазія, залежать від клітинних генів. Вони контролюють клітинний цикл, міжклітинні взаємодії, старіння й загибель клітки, а також відповідають за відновлення ДНК і стабільність клітинного генома.

Під дією різних факторів у нормальних генах можуть виникати мутації. Ніж довше діляться клітки, тим імовірність таких мутацій вище, а виходить, імовірніше злоякісне переродження кліток під дією канцерогенів. Нагромадження ушкоджень у клітинному геномі зв'язано як з помилками реплікації ДНК, так і із зовнішніми, позаклітинними факторами.

До факторів ризику на рівні людського організму можна віднести підвищений рівень естрогенів (жіночих полових гормонів), порушення менструального циклу, функцій щитовидної залози, аборти й відсутність грудного вигодовування. Ці особливості нерідко зустрічаються в анамнезі хворих раком молочної залози. До факторів, що підвищують ризик захворювання їм, ставляться також ранній вік найдетальніше (11-12 років); пізні перші пологи (28-30 років); більші площа й вага плаценти, що підсилюють ризик виникнення рака молочної залози в дочок; аборти, особливо до перших пологів; хронічне запалення придатків; ендометріоз (розростання кліток, що вистилають матку); кисти яєчників і інші захворювання.

У віці після 65 років спостерігається другий пік захворюваності злоякісними пухлинами молочної залози, пов'язаний з естрогенами і підвищеною масою тіла. У загальному різноманітні фактори ризику цього захворювання можна умовно розділити на три групи: пов'язані з репродукцією (народження дітей/аборти, лактація, вік найдетальніше), що супроводжують гінекологічні захворювання;

пов'язані з генетичною схильністю: злоякісні пухлини, особливо жіночих репродуктивних органів і молочних залоз у близьких родичів;

пов'язані з порушеннями обміну речовин і гормональних порушень, у тому числі із прийомом гормональних препаратів, що містять естрогени.

**1. Симптоми, що насторожують**

Розвитку раку молочної залози передує розростання її тканини гіперплазія (збільшення числа кліток) і поява в протоках залози нетипових кліток. Ці зміни називаються поперед раковими. До таким ставиться й згадана нами мастопатія - кістозно-фіброзні й дифузійні зміни тканини молочної залози. Хоча злоякісне переродження при мастопатії відбувається досить рідко, все-таки поява перших ознак мастопатії, що виявляються при пальпації, тобто обережному промацуванні залози, - це привід для звертання до мамолога.

Мамографія (рентгенівське обстеження) і УЗД - основні методи раннього виявлення пухлин молочної залози й мастопатії. Результати цих досліджень нерідко підтверджують ся за допомогою пункції молочної залози, коли взятий голкою шприца зразок передбачуваного новотвору досліджується під мікроскопом. Дуже часто зміни молочної залози виявляють самі пацієнтки при огляді залоз у перші 6-10 днів після початку менструацій.

Які ж ознаки повинні насторожити при самостійному обстеженні? По-перше, відчутні ущільнення в молочній залозі; зміна контуру залози і її плоска, а не округла поверхня над ущільненням; набряк залози, коли шкіра нагадує пористу лимонну кірку; втягування соска усередину. При запущеній злоякісній пухлині більша частина молочної залози набрякає й червоніє, а при проростанні пухлини в шкіру з'являються виразки. Пухлинні клітки через лімфатичні посудини попадають у найближчі лімфатичні вузли, які збільшуються в розмірах, порушується відтік рідини з молочної залози, і розвиваються набряки. Через кровоносні посудини пухлинні клітки розносяться по організму й дають початок новим злоякісним вогнищам - метастазам.

**2. Без зволікання й паніки**

Нерідке припущення або висновок лікаря-мамолога про наявність патологічних змін у молочній залозі породжує в пацієнток самі неприємні побоювання, а часом і паніку. Однак на сьогоднішній день уже є чимало методів, що дозволяють уточнити діагноз раку молочної залози й призначити відповідне лікування, якщо діагноз підтвердиться. Мова йде, насамперед, про маркери (факторах ризику) пухлинного росту, що виявляються в крові пацієнток. Основне їхнє призначення - раннє виявлення злоякісних новотворів і рецидивів, а також оцінка ефективності лікування захворювання. При напрямку в диспансер або спеціалізовану клініку пацієнтці запропонують здати кров на аналіз таких маркерів. Відносно раку молочної залози поки не існує строго специфічного маркера, тому застосовується комплекс тестів на кілька маркерів. Концентрації цих маркерів у сироватці крові пацієнток залежать від ступеня злоякісності й стадії захворювання й тому важливі для діагнозу й прогнозу захворювання. Існують і інші параметри, що дозволяють фахівцеві запідозрити прогресування захворювання або метастатична поразка інших органів. Аналіз цих показників, у тім або іншому ступені пов'язаних з пухлинами молочної залози, дає можливість спланувати подальші дії: призначити хіміо - або гормональну терапію, хірургічне лікування або лікувально-профілактичні препарати у випадку мастопатії або доброякісних новотворів, наприклад фіброаденоми молочної залози. Перелік діагностичних тестів міняється залежно від матеріальних можливостей клініки й пацієнток, а також від конкретного випадку захворювання.

Головне - вчасно й професійно зробити аналізи, керуючись рекомендація мі фахівців. У житті, на жаль, нерідкі випадки обігу пацієнток до різного роду цілителям і до так званої народної медицини. Не применшуючи значення фітотерапії й гомеопатії, лікарі-онкологи настійно радять звертатися саме в профільні установи: спеціалізовані диспансери й клініки, де пацієнтці допоможуть кваліфіковані лікарі. Зволікання у виборі правильного методу терапії дуже небезпечно.

**3. Комплексне лікування**

В основу лікування рака молочної залози покладений комбінований комплексний підхід у сполученні з хірургічним лікуванням. На пухлину впливають лікарськими препаратами, опроміненням, гормонами. Видалення всієї молочної залози, або мастектомію, найчастіше заміняють компромісним зберігаючи орган лікуванням: видаленням сегментів залози з пахвовими лімфатичними вузлами. Зберегти й відновити форму молочної залози дозволяють реконструктивні операції, важливість яких очевидна, особливо для молодих пацієнток. Підлягаючої операції звичайно перша-друга стадії рака. При запущених пухлинах або неоперабельному раку потрібне додаткове лікування, що загальмовує ріст пухлини й дає можливість хірургічного втручання. Однак у більшості випадків одного хірургічного лікування недостатньо. Якщо ризик рецидиву низок, тобто пухлина мала (менш 1 див), відсутні метастази в прилеглі й віддалені лімфатичні вузли, ступінь злоякісності низька, а пухлинні клітки несуть рецептори пухлинних кліток до естрогенам і прогестерону (головних полових гормонів жінки), те хірургічне лікування нерідко дає стійкий позитивний ефект. Але іноді розвиваються післяопераційні ускладнення у вигляді кровотеч і нагноєння рани. Внаслідок видалення лімфатичних вузлів порушується відтік лімфи із тканин і розвивається лімфостаз, звичайно це відбувається через кілька тижнів після операції. Нерідко лімфостаз провокується інфекціями, гарячими й сонячними ваннами, фізичними навантаженнями. От чому хворим, які перенесли мастектомію, не рекомендуються ін'єкції в руку на оперованій стороні, протипоказані солярії й сауни, їм потрібно уникати інфікування шкіри через тріщини або подряпини. Корисні спеціальний масаж рук і гімнастика, що поліпшують циркуляцію лімфи й відновлюють роботу суглобів.

**4. Успіх залежить від прогнозу**

Найбільш ефективне лікування пухлин молочної залози можливо лише з урахуванням прогнозу плину захворювання й реакції пацієнта на той або інший препарат, тобто є ряд факторів, що вказують на сприятливий або несприятливий результат захворювання, а також на чутливість пухлини до проведеного лікування. До таких факторів ставляться розмір пухлини, наявність метастазів у лімфатичні вузли, гістологія пухлини (її будова, що визначає злоякісність), рівень естрогенних і прогестеронних рецепторів у пухлинних клітках і інші.

Морфологічні фактори прогнозу рака молочної залози й ефективності лікування.

Розмір пухлини

Кількість уражених метастазами лімфатичних вузлів

Гістологія пухлини

Проростання пухлини кровоносними й лімфатичними посудинами

Показники активності синтезу ДНК

Інтенсивність розподілу пухлинних кліток (рівень ядерного білка митозіна, рівень ядерного антигену Ki-67 і т.д.)

Наявність рецепторів естрогенів і прогестерона

Рівень активаторів і інгібіторів (блокаторов) плазминогена (білка, що беруть участь у багатьох клітинних взаємодіях, в інвазії й метастазуванні й ін.).

Дослідженню цих і інших факторів присвячені багато монографій, ми відзначимо лише принципово важливі для розвитку раку молочної залози в жінок. По-перше, це рецептори стероїдних гормонів - специфічні білки, які вибірково зв'язують молекули відповідних стероїдів, що проникають у клітки (мал. 2). Наявність у пухлинних клітках рецепторів до естрогенів і прогестерону говорить про чутливість пухлини до гормональної терапії й про малу можливість метастазування. На чутливість пухлини до лікування гормонами вказує також наявність у пухлинній тканині епидермальних факторів росту (речовин, що сприяють росту певних типів кліток). Коли в пухлинних клітках немає рецепторів до стероїдних гормонів, то лікувати пухлини за допомогою гормональної терапії безглуздо.

У передачі сигналів до розподілу кліток бере участь також рецептор HER2/neu (мал. 3). Його блокування може сповільнити або зупинити розподіл пухлинних кліток і ріст пухлин, які залежать від цих сигналів. Для такого блокування був розроблений препарат герцептин. Коли ген, що кодує цей рецептор, активно транскрибується (листується), те доцільно використовувати хіміотерапію із застосуванням герцептину, а лікування гормонами в цьому випадку неефективно.

Злоякісні пухлини здатні до метастазування й інвазії. У цих процесах головну роль грають білки uPA і PAI-1. Якщо їхні рівні перевищують певні мінімальні значення, то ризик раку молочної залози збільшується в 1,5-2 рази, тому дані важливі для прогнозу.

Ріст злоякісної пухлини супроводжується формуванням у ній розгалуженої мережі капілярів - порівняно дрібних кровоносних посудин. Процес регулюється фактором росту ендотелія посудин. Високий рівень цього білка в пухлині свідчить про несприятливий прогноз як при ранньому, так і при прогресуючому злоякісному процесі. Аналіз активності фактора росту епітелію стимулював створення нових препаратів, що блокують ріст злоякісних кліток, наприклад перспективного препарату авастин.

Останнім часом з'ясувалося, що в тканині молочної залози за допомогою ферменту ароматази синтезуються власні естрогени. Тому придушення синтезу цього ферменту за допомогою препаратів, наприклад аримедекса й аромазина, може знизити ризик раку молочної залози. Таким чином, завдяки дослідженням біохіміків і молекулярних біологів у розпорядженні лікарів виявилися біологічно значимі параметри, що дозволяють прогнозувати плин захворювання на різних стадіях і підбирати підходящу терапію при раку, що поширюється, молочної залози. По-перше, це рівні рецепторів до естрогенам і прогестерону в пухлині, які дають можливість оцінити доцільність гормональної терапії й передбачати її результат. По-друге, рівень активності гена Her2/neu (див. мал.3), що дозволяє виявити пацієнток з підвищеним ризиком рецидиву пухлини молочної залози й ризиком її метастазуванні на ранніх стадіях захворювання. По-третє, рівень фактора росту епітелію, що вказує на прогноз розвитку пухлини як на початку, так і на більше пізніх стадіях захворювання.

**5. Наркомат підґрунтя раку молочної залози**

Які молекулярні механізми лежать в основі раку? Відомо, що розвиток пухлини пов'язане з порушенням росту кліток і злоякісним їхнім переродженням. У багатьох випадках такі порушення обумовлені мутаціями або різким підвищенням активності клітинних онкогенів - нормальних генів, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, передачі сигналів і в інших процесах життєдіяльності кліток. Зараз відомо не набагато більше 100 різних протоонкогенів - нормальних клітинних генів, підвищена активність зміни яких або зміна їхньої структури приводить до синтезу онкобелків, що грають ключову роль у клітинній життєдіяльності. Така активація протоонкогенів і перетворення їх в онкогени можливі в результаті мутацій, хромосомних перебудов і інших механізмів. У клітці людини близько 50 000 функціонуючих генів, тому частка потенційних онкогенів, відповідальних за злоякісний ріст кліток, досить велика. У випадку раку молочної залози, імовірно, задіяно не більше 10 онкогенів.

Крім того, порушення клітинного циклу й безконтрольне розмноження кліток можуть бути пов'язані з мутаціями в генах-супресорах. До них ставляться, наприклад, мутації у вже згадані нами генах BRCA1 і BRCA2. Ці гени кодують високомолекулярні ядерні білки, які виправляють ушкодження ДНК і підтримують стабільність генома, а продукт гена BRCA1 бере участь у правильному розподілі хромосом при розподілі кліток, придушує надмірне гормонозалежне розмноження кліток молочної залози, що відбувається, наприклад, при половому дозріванні й підготовці до лактації у вагітних жінок. От чому мутації цього гена приводять до цілого спектра порушень, починаючи від нових генних мутацій і хромосомних перебудов і кінчаючи невтримним розмноженням кліток естрогенозалежних органів, які визначають розвиток пухлин молочної залози і яєчників. Таким чином, мутації в генах BRCA1/BRCA2 порушують контроль за ушкодженнями ДНК і підтримкою цілісності клітинного генома, що обумовлює появу злоякісних клітинних клонів.

Крім мутацій активність генів-супресоров пухлини й інших генів, відповідальних за регуляцію, може змінюватися в результаті порушень у молекулі ДНК. Це справедливо й стосовно раку молочної залози.

У деяких лабораторіях за допомогою спеціальних мікрочипів досліджуються профілі змін кліток пухлин молочної залози. Наприклад, французькі дослідники зрівняли профілі таких змін у різних зразках злоякісних кліток до й після лікування препаратом доксорубицин, що дозволило намітити й обґрунтувати стратегію хіміотерапії. Вони виділили групу з 496 генів, активність (експресія) яким відрізняється від експресії цих генів у нормальній тканині молочної залози. Кілька років назад були опубліковані результати дослідження експресії 200 генів, отримані на 122 зразках пухлинної тканини молочної залози. Виділили кілька груп генів рака молочної залози, починаючи з експресії генів близької до норми й кінчаючи генами з експресією, що дає найгірший прогноз.

У багатьох лабораторіях проводяться експерименти по створенню "молекулярного портрета" пухлин молочної залози. Японські дослідники, наприклад, одержали молекулярний профіль генів у процесі лікування пацієнток препаратом доцетаксел. Виявилося, що чутливі й стійкі до цього препарату пухлини чітко різняться по активності 76 генів.

Звичайно, ці підходи поки дуже трудомісткі й дороги для застосування на практиці, однак вони важливі для розробки більше специфічних і простих методів аналізу ефективності лікування. Такі дані допоможуть надалі прогнозувати плин захворювання й чутливість пухлини до терапії.

Виникнення раку може бути зв'язано не тільки з порушенням роботи онкогенів і інших генів, але й з вірусними інфекціями.

В останні 10 років з'явилися вагомі докази того, що в організмі людини циркулює ретровирус, родинний вірусу пухлин молочних залоз мишей, або MMTV (від англ. Mouse Mammary Tumor Virus). Їхня активація - складний ланцюжок біохімічних процесів, схожа на активацію деяких ретровірусів, що викликає лейкози в людини й тварин.

Спочатку в сироватках крові багатьох хворих раком молочної залози виявили антитіла до білок, родинним структурним білкам оболонки MMTV. Потім у ДНК лімфоцитів периферичної крові й у пухлинній тканині приблизно в 40% хворих спорадичним раком молочної залози за допомогою високочутливих методів виявили послідовності, схожі по будові на гени цього ретровіруса. З генома пухлинних кліток, що попадають у плевральну порожнину хворих раком молочної залози, були виділені й клоновані послідовності ДНК, на 95-97% відповідні провирусу.

MMTV-Родинний провирус людини, або hMTV (від англ. human Mammary Tumor Virus), був виявлений у геномі лімфоцитів і пухлинних кліток, але не в нормальних тканинах людини (мал. 4). Це вказує на зовнішнє джерело ретровірусної інфекції. Частота зустрічальності MMTV-Гомологичных послідовностей міняється від 0-1% (Великобританія) до 75-80% (Туніс). За нашими оцінками, у Росії вона становить від 39-42% при спорадичному раці молочної залози до 52-56% при сімейному раку й у вагітних жінок зі злоякісною пухлиною грудей. Висловлено кілька припущень про шляхи влучення вірусу в організм людини, у тому числі інфікування через лімфоїдну тканину шлунково-кишкового тракту із забруднених мишачими фекаліями продуктів. Це припущення, очевидно, небезпідставно, тому що MMTV-гомологичної послідовності були виявлені в лімфоїдної тканини хворої раком молочної залози й раком товстої кишки, а провірусні послідовності виявлені в будинкових мишей Mus musculus sp.domesticus, що живуть у московському регіоні. Більше того, розподіл MMTV-Гомологичных послідовностей у людських популяціях відповідає поширенню цього виду мишей. Не виключена передача MMTV людині від миші як безпосередньо, так і через проміжних "хазяїв" (кішок, приматів).

Недавно група дослідників зі США під керівництвом доктора С. Росс показала, що первинною мішенню для ретровірусної інфекції можуть бути деревоподібні клітки - певні лімфоїдні клітки, які поглинають чужорідні білки й вірусні частки шляхом пиноцитозу - процесу поглинання рідин і сторонніх предметів. Виявилося, що ці клітки можуть потім продуцірувати інфекційний вірус і передавати його іншим кліткам, зокрема В-В- і Т-лимфоцитам. При відсутності дендритних кліток ефективність інфекції MMTV різко слабшає; безсумнівно, вона залежить і від інших причин. Для циркуляції в організмі як мишей, так і людини MMTV використовує лімфоцити периферичної крові. На цьому етапі число копій провіруса в геномі порівняно мало. Під час активного розподілу епітеліальних кліток молочної залози, що росте під дією гормонів, убудована в клітинний геном провірус одержує можливість швидкого множення копій у тисячі разів. Очевидно, провірус може вбудовуватися в клітки молочної залози, що володіють властивостями стовбурних кліток, які згодом дають початок множинним вогнищам пухлинного росту. Є дані про можливу пряму або опосередковану участь hMTV у розвитку раку молочної залози. В експериментах з культурами кліток рака молочної залози людини, що містять (+) і не утримуючими (-) провірусні послідовності, група американських дослідників виявила, що в (+)-клітках спостерігається висока активність генів, пов'язана з імунною відповіддю на інфекцію. Крім того, у цих (+)-клітках активувалися вісім генів, які були зовсім неактивні в (-)-клітках. Порівняння картин генної експресії за допомогою мікрочипів показало, що сумарна активність генів в інфікованих hMTV клітках відповідає активності генів при запальному процесі за участю інтерферонів, тобто вірусна інфекція грає в розвитку раку молочної залози цілком певну роль.

Чим же відрізняються інфіковані й не інфіковані hMTV пухлини? Відповісти на це питання спробували австралійські біологи. Вони показали, що на ранніх стадіях раку молочної залози в пацієнток однієї із клінік Сіднея інфіковані цим ретровірусом пухлини по своїй будові й росту подібні з пухлинами молочної залози в мишей. Однак певна подібність у розвитку раку молочної залози мишей і людини було замічено задовго до цієї роботи. І в людини й у мишей відомі пухлини молочної залози, у яких дуже швидкий ріст починається відразу в декількох вогнищах. Є підстави припустити, що такі пухлини виникають із кліток типу стовбурних, які придбали здатність до злоякісного росту внаслідок геномних порушень у клітках, або вірусної інфекції. Новим у дослідженні австралійських учених став факт нагромадження в ядрах інфікованих hMTV пухлин молочної залози людини неактивного білка - продукту гена р53, що придушує ріст пухлини, про яке ми згадували вище. Чому цей білок не працює, ще має бути розібратися, але для таких пухлин характерний більше швидкий ріст, найчастіше вони локалізовані в області проток молочних залоз.

У той же час група дослідників під керівництвом професора Сельмона з Австрії за допомогою генно-інженерних конструкцій показала, що продукт одного з генів МMTV містить послідовність амінокислот, що відповідає послідовностям амінокислот в иммунорецепторах, або ITAM (від англ. Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs), що беруть участь у передачі сигналів, що регулюють розвиток кліток. Гіперактывація цих сигнальних шляхів внаслідок прояву провіруса в епітеліальних клітках молочної залози може привести до переродження кліток і розвитку рака молочної залози. Можливість появи морфологічно змінених кліток, здатних до тривимірного росту в середовищу in vitro, перевірена в експериментах із клітками епітелію ембріональної нирки людини, які культивували з вірусними клітками мишей. Було показано, що вірусні послідовності дійсно вбудовуються в клітинному геномі і на них утворяться транскрипти РНК. Впровадження провіруса в геном клітки може спричинити зміна активності генів в області такого об'єднання. Крім того, у геному мишачого ретровірусу є чутливі до дії гормонів регуляторні елементи, які також можуть змінити або повністю порушити роботу клітинних генів. Згадаємо також про MMTV, які кодують амінокислотні послідовності в складі ITAM, які можуть пояснити істотні зміни в інфікованих вірусом клітках. Однак при наступних розподілах кліток у результаті хромосомних перебудов деякі із хромосом втрачаються разом з убудованими в клітинний геном копіями провірусу. Таким чином, пухлинне переродження ймовірно лише в обмеженому числі кліток. Інакше кажучи, крім горизонтальної передачі hMTV, очевидно, існує й вертикальна: від матері до дітей. При цьому лімфоїдна тканина кишечника людини може служити "воротами" ретровірусної інфекції, а лімфатичні вузли - резервуаром. Важливо, що при множенні числа провірусних копій у складі клітинного генома спостерігається мінімальна імунна відповідь на інфекцію, хоча в інфікованих клітках і виявляються ознаки, характерні для запалення. Наприклад, як уже говорилося, активне гени, що кодують білки, які беруть участь у регуляторних процесах разом з інтерфероном. На думку деяких дослідників, саме запалення в молочних залозах, так само як і їхня різка інволюція, тобто масове зменшення тканин (наприклад, після аборту або раптового припинення лактації), може підвищувати ризик злоякісного переродження кліток.

Участь МMTV у розвитку злоякісної пухлини, а можливо, і пухлин інших локалізації дозволяє виділити носительок hMTV у групу ризику поряд з пацієнтками зі спадково обтяжених родин, що несуть мутації в генах схильності.

Отже, завдяки зусиллям фахівців в області клінічної біохімії й генетики, молекулярної біології, вірусології й імунології вдалося скласти досить ємний "молекулярний портрет" раку молочної залози. У той час як зусилля вчених зосереджені на з'ясуванні причин і механізмів виникнення пухлин, лікарі прагнуть розпізнати пухлини на можливо ранніх стадіях, які добре піддаються лікуванню й прогнозу. От чому число параметрів для діагностики раку й оцінки його розвитку продовжує рости. Про деякі з них ми розповіли в пропонованої читачеві статті. Які з таких маркерів виявляться найбільш ефективними й знайдуть застосування в клініці, покаже найближче майбутнє.

Хоча невблаганна статистика говорить про ріст захворюваності раком молочної залози, у фахівців є привід для оптимізму. Як помітив доктор Сельмон: "Наскільки підступний рак, настільки винахідливий людський розум..." Безсумнівно, рання діагностика вже зараз дозволяє значно поліпшити результати лікування й домогтися кращої виживаності пацієнток, повернути їх до активного життя й вселити надію на повне видужання.

Фактори спадковості

Рак молочної залози в 10% випадків передається в спадщину. Якщо одна із двох копій, або алєлій, гена BRCA1 у жінки несе мутацію, то ймовірність розвитку в неї раку молочної залози зростає до 85%, а рака яєчників - до 40%. У носіїв таких мутацій зростає й ризик раку товстої кишки, а в чоловіків - раку передміхурової залози. У гені BRCA1 виявлено до 700 різних мутацій, які характерні для жительок певних географічних регіонів. У випадку мутацій у гені BRCA2 ризик розвитку злоякісних пухлин груди і яєчників порівняно нижче. Показано, що в Росії частота мутацій у гені BRCA1 у пацієнток із сімейним раком молочної залози приблизно на порядок вище, ніж у гені BRCA2. Мутації в гені BRCA1 виявляються в 16% родин із двома й більше близькими родичами, що страждають злоякісними пухлинами груди під час відсутності раку яєчників. Сполучення цих двох захворювань у родині також обумовлено мутаціями в генах BRCA1/BRCA2 (див. схему на стор. 21). Виявилося, що мутації в гені BRCA1 зустрічаються в 61% російських пацієнток із сімейними випадками раку молочної залози і яєчників. Мутації в генах BRCA1/BRCA2 можуть обумовити й інші форми раку. Якщо ті самі мутації в гені BRCA2 у російських пацієнток зустрічаються дуже рідко, то в гені BRCA1 переважає особлива мутація, що характерна для європейської частини Росії й зустрічається також у країнах Європи.

Носительки цих мутацій мають потребу в регулярному відвідуванні мамолога, оскільки ризик раку молочної залози в них досягає 80-90%, а їхнім найближчим родичам рекомендована консультація лікаря-генетика. Крім зазначених є й інші гени, мутації або певні варіанти яких можуть сприяти розвитку пухлин молочної залози й деяких інших злоякісних новотворів. Однак цей внесок не настільки значний, як у випадку генів BRCA1/BRCA2.

Припущення про можливу мутацію виникає в генетика, якщо серед найближчих родичів пацієнтки виявляються два й більше хворих раки молочної залози, якщо захворювання розвивається у віці до 45 років, при пухлинах у двох молочних залозах або при раку із множинними вогнищами пухлини, а також при наявності раку яєчників.

Спорадичний рак молочної залози розвивається без особливих очевидних причин, хоча є певні, не пов'язані зі спадкоємною схильністю фактори, що підвищують ризик його виникнення.

**Література**

1.Онкологія. Рак молочної залози. //під ред.. Куликова Е.П. К., - 2002

2. Рак молочной железы. //под ред. Давыдов М.И., Летягин В.П. – М., 2004

3. В. В. Семиглазов, Э.Э. Топузов. Рак молочної залози - К., 2001

4. Петерсон Б.Я. Справочник по онкологии.- Москва, 1974.