

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шамитова Е.Н., Кашбутдинова А.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

(428000, Российская Федерация, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект 45

Медицинский университет имени И.Н.Ульянова),

e-mail: adilyailfatovna@mail.ru

### Введение

В данной работе раскрывается проблема рака молочной железы, рассказывается о причинах его возникновения, частоте заболеваемости и распространения, обсуждаются достижения в профилактике и лечении заболевания, применяемые в наши дни. Прогноз рака молочной железы сильно зависит от стадии заболевания. Очень важно диагностировать поражения раком на самых ранних стадиях. Несмотря на успехи в лечении рака молочной железы, потребность в новых прогностических маркерах и потенциальных терапевтических мишенях, для облегчения клинического ведения заболевания, остается высокой. В сыворотке пациентов с раком молочной железы можно обнаружить большое количество веществ, называемых сывороточными опухолевыми маркерами, включая и микроРНК. Нарушение регуляции микроРНК играет ключевую роль. Результаты строгого подхода биоинформатики для определения клинически значимых микроРНК и их мишеней показывают, что они могут способствовать выживанию при раке молочной железы. Полагаем, что miR-874, который может служить прогностическим биомаркером, опосредуется метилированием ДНК. Прогностическое влияние грелина и обестатина у женщин с узлом отрицательного рака молочной железы показывают, что грелин может быть потенциальной терапевтической мишенью в лечении рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, микроРНК, грелин, самоосмотр, врач-маммолог, онкомаркер, маммография.

## MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND PREVENTION OF BREAST CANCER

Shamitova E.N., Kashbutdinova A.I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education « Chuvash State University named I.N. Ulyanova», (428000, Russian Federation, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Prospect 45 Medical University named after IN Ulyanov), email: adilyailfatovna@mail.ru

### Introduction

This paper reveals the problem of breast cancer, describes its causes, incidence and prevalence, discusses advances in the prevention and treatment of diseases used in our day. The prognosis of breast cancer is highly dependent on the stage of the disease. It is very important to diagnose cancer at the earliest stages. Despite advances in the treatment of breast cancer, the need for new prognostic markers and potential therapeutic targets to alleviate the clinical management of the disease remains high. A large number of substances called serum tumor markers, including miRNA, can be detected in the serum of patients with breast cancer. Violation of miRNA regulation plays a key role. The results of a rigorous bioinformatics approach for determining clinically relevant miRNAs and their targets show that they can contribute to the survival of breast cancer. We believe that miR-874, which can serve as a prognostic biomarker, is mediated by DNA methylation. The prognostic effects of ghrelin and obestatin in women with a negative breast cancer host indicate that ghrelin may be a potential therapeutic target in the treatment of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, microRNA, ghrelin, self-examination, mammologist, tumor marker, mammography.

Рак молочной железы – проблема, которая растет в геометрической прогрессии в России. Ежегодно в нашей стране регистрируется свыше 50 тысяч новых случаев этого заболевания. Современная медицина обладает всеми эффективными средствами по борьбе со злокачественными опухолями молочной железы, однако применять их необходимо

своевременно. О том, как современный подход к этой проблеме может сохранить жизни, сократить число операций, вы узнаете далее.

При обследовании груди можно обнаружить опухоль, и есть вероятность, что это окажется рак молочной железы, который занимает первое место по встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин (около 10% женщин сталкивается с данным типом рака). Намного реже данное заболевание можно выявить у мужчин. Чаще всего рак молочной железы - это результат злокачественного перерождения клеток долей, в которых вырабатывается молоко (лобулярная карцинома), или протоков молочной железы (дуктальная карцинома). Наиболее распространенным является второй тип этого рака. Также выделяют предраковое состояние - карциному протоков молочной железы *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) - которое так называют потому, что злокачественные клетки данной стадии не склонны к инвазии в соседние ткани [1].

Рак молочной железы является одним из знакомых заболеваний у женщин. Заболеваемость и смертность от рака, особенно рака молочной железы, в последние 50 лет растет, несмотря на то, что существует пробел в диагностике рака молочной железы на ранних стадиях. Согласно отчетам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2012 год, рак молочной железы является основной причиной смертности среди женщин, составляя 23% всех случаев смерти от рака. В Азии, согласно докладом ВОЗ 2012 г., каждая третья женщина в течение своей жизни сталкивается с риском рака молочной железы. Здесь обзор был сосредоточен на различных маркерах рака молочной железы, то есть маркерах тканей (рецепторы гормонов, эпидермальный фактор роста человека-2, активатор плазминогена урокиназы, ингибитор активатора плазминогена, p53 и катепсин D), генетических маркерах (BRAC1 и 2 и техника экспрессии генов микрочипов и др.), и сывороточные маркеры (CA 15.3, BR 27.29, MCA, CA 549, канцероэмбриональный антиген, онкопротеины и цитокератины), используемые в настоящем диагнозе, но ни один из упомянутых маркеров не может диагностировать рак молочной железы на ранней стадии. Существует тревожная потребность в определении лучшего диагностического маркера, который может быть диагностирован даже на ранней стадии канцерогенеза молочной железы [2].

Большее распространение рак молочной железы приобрел в странах с высоким уровнем жизни. Причинами тому служат следующие отличительные для этих стран черты: тенденция к малодетности, переход от грудного вскармливания новорожденных к иным способам кормления, рост продолжительности жизни. Согласно медицинской статистике, наибольшая заболеваемость онкологией груди отмечена у женщин в возрасте 40-60 лет. При естественном процессе старения злокачественного перерождения клеток не должно

происходить, но такое становится возможным, если у женщины имеются серьезные заболевания или другие патологические изменения, ослабляющие иммунную систему.

Согласно предоставленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) данным в мире каждый год фиксируется свыше 1,5 миллионов новых случаев заболевания раком молочной железы и более 500 тысяч приведших к летальному исходу. В развитых странах показатель смертности в течение 5 лет после обнаружения опухоли составляет 10–20%, а в более бедных - эти цифры намного выше. Данная работа посвящена методам профилактики и лечения, которыми пользуется современная медицина в борьбе с данным заболеванием [1].

Целью исследования является рассмотрение некоторых онкологических инноваций, используемых в наше время.

Актуальность темы состоит в том, что онкологические заболевания широко распространены и оказывают существенное влияние на качество жизни.

Онкология, как наука, не стоит на месте, разрабатываются новые технологии, применяются новые принципы лечения. Избежать визитов к маммологу невозможно, поскольку патологические изменения в молочной железе могут привести к более серьезным заболеваниям.

Прогноз рака молочной железы сильно зависит от стадии заболевания; Таким образом, очень важно диагностировать поражения раком молочной железы на самых ранних стадиях. В сыворотке пациентов с раком молочной железы можно обнаружить большое количество веществ, называемых сывороточными опухолевыми маркерами, включая ассоциированные с опухолью белки, цитокины, стимулирующие или ингибирующие факторы, аутоантитела к антигену, связанным с опухолью веществам, и микроРНК. Несмотря на рекомендации ASCO и NACB, рутинное использование маркеров рака молочной железы у значительной части онкологов является обычным явлением, особенно после первичного лечения ранних опухолей. Новыми многообещающими циркулирующими маркерами являются HER2 / neu, Trx 1, CSF1, аутоантитела против этих опухолевых антигенов и miRNAs, которые являются некодирующими молекулами РНК, которые регулируют трансляцию мРНК и контролируют ряд биологических процессов, включая онкогенные клетки [5].

Метастазирование рака молочной железы является наиболее распространенной причиной смерти среди европейских женщин. Анализ микрочипов ДНК установил, что первичные опухоли, которые остаются локализованными, отличаются по экспрессии генов от метастазирующих. Кросс-анализ этих исследований позволяет выявить различия, которые могут быть использованы в качестве прогностического в прогнозе заболевания и терапии. С этой целью проведена проверка предполагаемых прогностических и терапевтических

маркеров с использованием мета-анализа данных по экспрессии генов в метастатических и первичных опухолях молочной железы. Данные об относительных значениях экспрессии генов из 12 исследований первичного рака молочной железы и метастазирования рака молочной железы были получены из базы данных Genevestigator (Nebion). Результаты мета-анализа данных сравнивались с результатами литературного анализа предполагаемых маркеров и векторов метастатического рака молочной железы и согласованности их выраженной дифференциальной экспрессии. Анализ показал, что транскрипционная экспрессия гена COX2 значительно снижена в метастатической ткани по сравнению с нормальной тканью молочной железы, но не снижена в первичных опухолях по сравнению с нормальной тканью молочной железы и может использоваться в качестве дифференциального маркера в диагностике метастатического рака молочной железы. Экспрессия гена RRM2 уменьшается в метастазах по сравнению с первичным раком молочной железы и может быть предложена в качестве маркера для отслеживания эволюции рака молочной железы. Исследование также поддерживает MMP1, VCAM1, FZD3, VEGFC, FOXM1 и MUC1 в качестве маркеров возникновения рака молочной железы, поскольку эти гены демонстрируют значительную дифференциальную экспрессию в новообразованиях молочной железы по сравнению с нормальной тканью молочной железы.

Предполагается, что COX2 и RRM2 являются важными маркерами метастазирования рака молочной железы. Перекрестные помехи между вышестоящими регуляторами генов, дифференциально экспрессируемых в первичных опухолях молочной железы и метастазировании, также предполагают пути, включающие p53, ER1, ERB-B2, TNF и WNT, как наиболее многообещающие регуляторы, которые можно рассматривать для новых комплексных лекарственных терапевтических вмешательств при метастазировании рака молочной железы. прогрессия [3].

Нарушение регуляции микроРНК играет ключевую роль практически во всех видах рака, включая рак молочной железы. Мы всесторонне проанализировали экспрессию miRNA, глобальную экспрессию генов и выживаемость пациентов из Атласа раковых геномов (TCGA), чтобы идентифицировать клинически значимые miRNAs и их потенциальные генные мишени в опухолях молочной железы. В нашем анализе мы обнаружили, что повышенная экспрессия 12 зрелых miRNAs-hsa-miR-320a, hsa-miR-361-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-374b- 5p, hsa-miR-140-3p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-651-5p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-30c-5p, и hsa-let-7i-5p -each предсказал улучшение выживаемости при раке молочной железы. Из 12 miRNAs miR-320a, miR-361-5p, miR-21-5p, miR-103a-3p были отобраны для дальнейшего анализа. Сопоставляя глобальную экспрессию генов с экспрессией miRNA, а затем применяя анализ предсказания миРНК-мишеней, мы

предполагаем, что четыре miRNAs могут проявлять защитные фенотипы, воздействуя на онкогены молочной железы, которые способствуют выживанию пациентов. Мы предполагаем, что miR-320a нацелен на выживаемые гены RAD51, RRP1B и TDG; miR-361-5p нацеливается на ARCN1; и miR-21-5p нацелены на MSH2, RMND5A, STAG2 и UBE2D3. Результаты нашего строгого подхода биоинформатики для определения клинически значимых микроРНК и их мишеней показывают, что miR-320a, miR-361-5p и miR-21-5p могут способствовать выживанию при раке молочной железы [4].

MikroRNA-874 (miR-874) подавляется при некоторых раковых заболеваниях человека и является геном-супрессором опухоли. Тем не менее, молекулярный механизм подавления miR-874 при раке молочной железы до конца не выяснен. Здесь мы стремились изучить aberrантное гиперметилирование сайтов CpG с помощью утилизации miR-874 при раке молочной железы и оценить клиническую функцию miR-874 в качестве прогностического маркера. Экспрессии miR-874 в клетках и тканях двух линий рака молочной железы измеряли с помощью ПЦР в реальном времени. Статус метилирования ДНК промоторной области miR-874 в 19 парах рака молочной железы и смежных нормальных образцах анализировали с помощью Sequenom EpiTYPER MassArray. Чтобы оценить, является ли miR-874 потенциальным прогностическим маркером рака молочной железы, мы также изучили клинические долговременные записи из Атласа генома рака (TCGA). Мы обнаружили, что экспрессия miR-874 была снижена в 47 парах тканей рака молочной железы. Более того, одномерный и многофакторный анализ показал, что экспрессия miR-874 может быть прогностическим биомаркером общей выживаемости у пациентов с раком молочной железы. Предварительное кондиционирование 5-Aza-CdR в двух клеточных линиях повышало экспрессию miR-874. Данные из Sequenom EpiTYPER MassArray показали, что метилирование ДНК промоторной области miR-874 было активировано и сопровождалось снижением экспрессии miR-874, что было дополнительно подтверждено TCGA. После всесторонних рассуждений мы полагаем, что miR-874, который может служить прогностическим биомаркером, опосредуется метилирование ДНК [7].

Грелин и обестатин являются желудочно-кишечными пептидами, кодируемыми одним и тем же геном препрогрелина. Оба экспрессируются в ткани рака молочной железы, и грелин участвует в онкогенезе рака молочной железы. Несмотря на недавние успехи в лечении рака молочной железы, потребность в новых прогностических маркерах и потенциальных терапевтических мишенях при раке молочной железы остается высокой. Мы изучили прогностическое влияние грелина и обестатина у женщин с узлом отрицательного рака молочной железы. В когорте женщин с раком молочной железы с размером опухоли  $\leq 50$  мм, без метастазов в лимфатических узлах и без начала адъювантной химиотерапии, было

идентифицировано 190 женщин, которые умерли от рака молочной железы, и случайно отобрали 190 женщин, живущих в соответствующее время, в качестве контроля. Опухолевые ткани были окрашены антителами против пептидов. Экспрессия грелина была связана с лучшей специфической выживаемостью рака молочной железы в одномерных анализах (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,36–0,84) и в многомерных моделях с поправкой на эндокринное лечение и возраст (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,36–0,89). Экспрессия обестатина была неинформативной (ОШ 1,2, 95% ДИ 0,60–2,46). Экспрессия грелина является независимым прогностическим фактором смерти от рака молочной железы у пациентов с отрицательным узлом, что вдвое снижает риск смерти от рака молочной железы. Наши данные показывают, что грелин может быть потенциальной терапевтической мишенью в лечении рака молочной железы [9].

Физические упражнения могут быть полезны для пациентов с раком молочной железы через изменения в ожирении и иммунных реакциях. Несмотря на то, что есть некоторые доказательства, подтверждающие улучшение жирового обмена и иммунной функции после программы упражнений при раке молочной железы, рандомизированные контролируемые исследования ограничены. Требуется дальнейший всесторонний анализ в этой группе населения [8].

В лечении рака молочной железы очень важно определить его стадию и распространение. Для этого может быть проведена хирургическая биопсия опухоли, а также ближайших лимфатических узлов, называемых сторожевыми.

Варианты лечения рака молочной железы, которые могут комбинироваться: хирургическое вмешательство; традиционная химиотерапия; целенаправленная химиотерапия, включающая специализированные препараты, убивающие раковые клетки, но в то же время сохраняющие нормальные клетки; лучевая терапия; гормональная терапия, при которой используется для лечения гормон-рецептор положительного рака груди путем снижения уровней эстрогена или предупреждения эстрогена от стимулирования роста раковых клеток; радиотерапия [6].

Профилактика рака молочной железы. В настоящее время профилактике рака молочной железы уделяется большое внимание. К образованию данного вида опухоли могут привести такие негативные факторы, как стресс, тугое белье, неправильное питание и тому подобное, или их сочетание.

Досконально изучив причины возникновения рака молочной железы, ученые-медики разработали профилактические мероприятия, следуя которым можно значительно снизить риск появления указанного опасного заболевания. Существует три направления профилактики рака молочной железы: первичное, вторичное, третичное.

Первичные профилактические мероприятия имеют своей целью предотвращение рассматриваемого заболевания устранением причин, вызывающих его возникновение, среди которых могут быть: неправильное питание; избыточный вес; рождение первенца после 30 лет; гормонозаместительная терапия в период менопаузы; вредные привычки; неустойчивость к стрессовым ситуациям; неправильный подбор бюстгалтера. Если для женщины характерно хотя бы одно из вышеперечисленного, то это повод отнести её к группе риска [2].

Пациенткам из этой группы рекомендуется ежемесячно выполнять самоосмотр на 5–7 день менструального цикла в положении стоя и лежа, для того чтобы заметить изменения молочной железы. Необходимо сделать два основных действия:

1. Тщательно осмотреть грудь при хорошем освещении;
2. Произвести пальпацию.

При осмотре молочных желез нужно обратить внимание на следующее: асимметричное расположение сосков; изменения в размере груди; возникновение выступающих над кожей участков; наличие бугристой поверхности на участке молочной железы; появление язвочек на коже; зуд на коже груди; втянутость сосков; появление выступающих под кожей вен; наличие необычных пятен на бюстгалтере.

Пятна – это следы выделений из сосков, причем большое значение имеют их консистенция и цвет (они могут быть желтоватые, кровянистые и вообще самыми разнообразными).

Вторичная профилактика рака молочной железы призвана выявлять онкологию на ранних этапах развития, чтобы своевременно провести эффективное лечение и увеличить процент выздоровевших пациентов. Она включает в себя проведение следующих мероприятий:

- \* периодический осмотр у таких специалистов, как гинеколог, маммолог, онколог (в том числе и во время ежегодной диспансеризации);
- \* прохождение диагностических исследований: УЗИ молочных желез, маммография;
- \* выявление и лечение заболеваний, которые без своевременного вмешательства специалистов могут переродиться в онкологию (мастопатии, фибroadеномы и прочее);
- \* ежемесячное самостоятельное обследование молочной железы и прилежащих лимфатических узлов.

Третичная профилактика рака молочной железы характеризуется устранением процесса образования повторных очагов роста опухолей у женщин, прошедших курс химиотерапии по данному заболеванию. Раннее выявление метастазов и рецидивов рака молочной железы можно обнаружить, используя: ежегодную маммографию; УЗ-

исследование молочных желез; анализы на онкомаркеры; диагностическую пункцию тканей груди. На этом этапе методы профилактики рака молочной железы проводятся по рекомендации врача [2].

Лекарства, используемые для профилактики рака молочной железы, снижают активность опухолевого роста и препятствуют связыванию рецепторов с эстрогеном. Из них самые распространенные:

\* Тамоксифен - нестероидный противоопухолевый и антиэстрогенный препарат, характеризующийся способностью конкурентно ингибировать периферические эстрогенные рецепторы в органах-мишенях и происходящих из них опухолях, назначаемый при третичной профилактике;

\* Метотрексат – средство-аналог фолиевой кислоты (витамин В9), обладающий противоопухолевым и иммуностимулирующим действием;

\* Кселода – аналог пиримидина, который оказывает выраженное противоопухолевое действие;

\* Экземестан снижает вероятность развития рака молочной железы на 65%;

\* Ралоксивен помогает предотвратить рак молочной железы в климактерический период и укрепляет кости;

\* Биологически активная добавка «Индинол» помогает для профилактики рака молочной железы, регулирует уровень гормона. Регулярное применение снижает отечность [9].

В наше время активно ведется разработка и внедрение новых онкологических материалов для удобства врачей и пациентов. Новейшие технологии в онкологии позволяют анализировать и обрабатывать данные предельно быстро, а обследование больного производить детально, без упущений. Глобальное распространение рака молочной железы увеличилось в последнее десятилетие, в то время как уровень смертности снизился.

Очень важно диагностировать поражения раком молочной железы на самых ранних стадиях. Существует настоятельная необходимость в идентификации различных биомаркеров с высокой точностью для раннего выявления этого рака для облегчения клинического ведения заболевания.

На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1. Опосредованное метилированием ДНК молчание microRNA-874 является многообещающим диагнозом и прогностическим маркером рака молочной железы.

2. Грелин является прогностическим маркером и потенциальной терапевтической мишенью при раке молочной железы.



3. Экспрессия одиночной микроРНК приводит к подписи микроРНК и считается потенциальным биомаркером раннего рака молочной железы. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить его реальную полезность.

Следует отметить, что онкологическое образование может возникать и протекать бессимптомно. Определить его сможет врач-маммолог в ходе обследования.

Непрерывный рост научно-технического прогресса усовершенствовал и повысил в своей эффективности методы профилактики и лечения рака молочной железы, поэтому сейчас при незамедлительном лечении онкологии шансы на выздоровление намного выше, даже по сравнению с началом XX века.

Ранняя диагностика данного заболевания важна для предотвращения, обнаружения рака молочной железы. Каждой девушке стоит внимательно относиться к своему здоровью и соблюдать методы профилактики.

#### **Список использованной литературы:**

1. Bell R, Barraclough R, Vasieva O. Gene Expression Meta-Analysis of Potential Metastatic Breast Cancer Markers. // *Curr Mol Med.* – 2017 - 17(3) - P.200-210.
2. Chang JT, Wang F, Chapin W, Huang RS. Identification of MicroRNAs as Breast Cancer Prognosis Markers through the Cancer Genome Atlas. // *PLoS One.* – 2016 - Dec 13;11(12) - e0168284.
3. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers // *J Cancer Res Ther.* – 2014 - Jul-Sep;10(3) - 506-11.
4. Engstrøm MJ, Valla M, Bofin AM. Basal markers and prognosis in luminal breast cancer. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2017 - Jun;163(2) - P.207-217.
5. Grönberg M, Ahlin C, Naeser Y, Janson ET, Holmberg L, Fjällskog ML. Ghrelin is a prognostic marker and a potential therapeutic target in breast cancer. // *PLoS One.* – 2017 - Apr 18;12(4) - e0176059.
6. Hammerl D, Smid M, Timmermans AM, Sleijfer S, Martens JWM, Debets R. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. *Semin Cancer Biol.* - 2018 - Oct;52(Pt 2) - P.178-188.
7. Kim JY, Lee E, Park K, Park WY, Jung HH, Ahn JS, Im YH, Park YH. Immune signature of metastatic breast cancer: Identifying predictive markers of immunotherapy response. // *Oncotarget.* - 2017 - Jul 18;8(29) - 47400-47411.
8. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. // *Pathology.* – 2017- Feb;49(2) - P.166-171.

9. Pudkasam S, Tangalakis K, Chinlumprasert N, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Breast cancer and exercise: The role of adiposity and immune markers. // *Maturitas*. - 2017 - Nov;105 -P.16-22.
10. Tozzoli R, D'Aurizio F, Falcomer F, Basso SM, Lumachi F. Serum Tumor Markers in Stage I-II Breast Cancer. // *Med Chem*. – 2016 - 12(3) - 285-9.
11. Yen MC, Huang YC, Kan JY, Kuo PL, Hou MF, Hsu YL. S100B expression in breast cancer as a predictive marker for cancer metastasis // *Int J Oncol*. - 2018 - Feb;52(2) -P.433-440.
12. Zhang L, Yan DL, Yang F, Wang DD, Chen X, Wu JZ, Tang JH, Xia WJ. DNA methylation mediated silencing of microRNA-874 is a promising diagnosis and prognostic marker in breast cancer. // *Oncotarget*. - 2017 - Jul 11;8(28) - 45496-45505.