

В.В. Станкевич, Т.Г. Харюк, Р.В. Сенютович

ГОРМОНАЛЬНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра онкології, променевої діагностики, променевої терапії та
радіаційної медицини (зав. – проф. Р.В. Сенютович)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: рак молочної залози, гормони, фактори ризику.

Резюме. В роботі представлений огляд 23 зарубіжних робіт, що стосуються гормональних факторів ризику раку молочної залози. Стан менструальної функції, вагітності, строки настання менопаузи - відомі фактори ризику раку молочної залози. Теорія “естрогенного вікна” пояснює результати епідеміологічних досліджень.

Ранні менструації – давно встановлений фактор ризику раку молочної залози [17] і складає 1,2 для жінок, у яких місячні з’явилися раніше 12 років, порівняно з тими, які почали менструювати після 14 років [10,16]. В той же час існують значні расові відмінності щодо початку менструацій. В Китаї середній вік початку місячних складає 17 років [3], в США - 12,8 років. Нерегулярний початок менструацій, що триває кілька років, зменшує ризик раку молочної залози наполовину [8]. В країнах, де у жінок місячні починаються пізніше, що залежить від харчування, фізичної активності та ін., рак молочної залози розвивається рідше [9].

Сприяють виникненню раку непліддя жінки та пізній вік народження першої дитини [23]. У жінок, що мали першу дитину після 35 років, ризик раку молочної залози навіть більший, ніж серед неплідних жінок [13]. Народження другої дитини в ранньому віці зменшує ризик захворіти на рак молочної залози [22]. В той же час більша кількість пологів у пізньому віці не зменшує частоту захворюваності на рак молочної залози [5]. Trichopoulos D. et al. [22] показали, що ризик розвитку раку молочної залози більше майже в 4 рази у жінок, які мали першу вагітність після 30 років, ніж у жінок з першою вагітністю до 18 років.

Пізнє настання менопаузи теж збільшує ризик раку молочної залози. Частота його вдвічі більша у жінок, що менструюють після 55 років, порівняно з тими, у яких місячні припинились до 45-річного віку [21]. Ризик розвитку раку у жінок з менопаузою до 45-ти років складає 0,73 порівняно з тими особами, у яких місячні закінчуються в проміжку між 45-54 роками [19]. Якщо менопауза в результаті штучних причин настає до 35-ти років, ризик раку зменшується до 0,36. Двостороннє видалення яєчників у жінок у віці між 35 і 44 роками зменшує ризик раку в межах 0,68-0,65.

Застосування естрогенів у жінок в менопаузі сприяє незначному збільшенню частоти раку молочної залози [19]. Однак, за думкою Colditz G. et al. [4], прийом естрогенів в зазначений період збільшує ризик розвитку раку молочної залози на 40%. Ross R. et al. [18] також вважають, що вживання

великих доз естрогенів в менопаузі у жінок з видаленими яєчниками за наявності доброякісних захворювань молочної залози збільшує вдвічі такий ризик.

Вживання пероральних контрацептивів, як показали більше ніж 20 епідеміологічних досліджень, не збільшує ризик виникнення раку молочної залози [14].

Проте в дослідженнях Pike M.C. et al. [16] доведена небезпечність вживання контрацептивів перед першою вагітністю. При вживанні цих препаратів впродовж 4 років ризик розвитку раку збільшується в 2,25 разів. При вживанні 8 років – в 3,52 рази ($p=0,009$). Тривале вживання контрацептивів після першої вагітності збільшує ризик раку у 1,31-1,74 рази ($p>0,30$).

В США жінки, у яких місячні настали до 11 років, які мали першу дитину після 35-річного віку, хворіли доброякісними захворюваннями молочних залоз або у яких родичі мали рак молочної залози, складають 41%. Рак у цих жінок розвивається на 54% частіше [1].

Найбільшим фактором ризику, безумовно, є наявність первинного раку в одній молочній залозі. В такому випадку ризик розвитку злоякісного процесу в другій залозі збільшується в 10 разів, у порівнянні із загальною популяцією жінок.

Розроблені спеціальні таблиці, які показують ризик розвитку раку молочної залози при комбінації декількох факторів [15]. Так, для жінки віком 50 років, у якої менструації почалися раніше 11 років, за наявності раку молочної залози у родичів, ризик початку злоякісного процесу складає 20%.

Lemon H.M. et al. [12] вперше показали, що наслідком генетичних дефектів є порушення гетероксилування естрола і естрадіола до естріола так званими арілгідроксилазами.

Впродовж критичного періоду життя у жінки виникає надмір естрогенів по відношенню до прогестеронів, яке назване “естрогенним вікном” [11].

Роботами Fishman J. et al. [6], Bucala R. et al. [2] підтверджено, що високий ризик розвитку раку спостерігається у жінок з ендокринною дисфункцією. Показано, що у жінок, хворих на рак молочної залози, 16-а-гідроксилати естрадіола збільшені на 50%, та їх рівень піднімається раніше, ніж виявлено рак [21]. Існують так звані запобіжні фактори, які знижують ризик виникнення раку молочної залози: природне і штучне видалення яєчників у жінки, перша вагітність у віці молодше 17 років та ін. Ці ефекти пояснюються антагонізмом між трьома природними гормонами: естрадіол (E_1), естрон (E_2), та естрадіон (E_3). E_1 та E_2 є канцерогенними речовинами, естрадіон (E_3) - ні. Високе співвідношення E_3/E_1+E_2 настає у другій половині вагітності, воно має запобіжний ефект.

Обговорюючи можливість попередження деяких факторів ризику раку молочної залози, треба визнати, що на сучасному етапі стає неможливим або неприйнятливим усунення деяких добре відомих факторів. В розвинутих країнах іде дуже швидке дозрівання дівчаток (рання поява місячних), що є результатом споживання достатньої кількості їжі, контролю за інфекційними хворобами та ін. [7]. Усунення цих факторів неможливе. Проте, за наявності деяких факторів ризику, як наприклад, у випадку пізнього народження дитини або пізнього настання менопаузи, необхідні регулярний диспансерний нагляд, щорічна мамографія, лікування передракових захворювань молочної залози, фітопрофілактика раку.

Література. 1. *Blot W.S., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr.* Declining breast cancer mortality among young American women // *J. Nat. Cancer Inst.*– 1987.- 78.- P. 451. 2. *Bucala R., Fishman J., Gerami A.* Formation of covalent adducts between cortisone and 16-alpha-hydroxyestrone and protein-possible role in the pathematosus of cortisol toxicity // *P. Nat. Acad. Sc. USA.*– 1982.- 79.- P.3320. 3. *Chen J., Campbell T.C., Peto R.* Diet, life-style and mortality in China: a study of the characteristics of 65 Chinese countries // Oxford, England, Oxford University Press.– 1990.– P. 750. 4. *Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C. et al.* Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women // *JAMA.*– 1990.- 264.- P. 2648 – 2653. 5. *Ewertz M., Duffy S.W., Adami H.O., et al.* Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries // *Int. J. Cancer.*– 1990.- 46.- P. 597 - 603. 6. *Fishman J., Marfucci C.* Biological properties of 16-alpha-hydroxyestrone. Implications in estrogen physiology and pathophysiology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1980.- 51.- P. 611. 7. *Frisch R.E.* Evidence for a secular trend in age of menarche. // *N. Engl. J. Med.*– 1982.- 306.- P.1033-1035. 8. *Henderson B.E., Pike M.C., Ross R.K.* Epidemiology and risk factors // In Bonadonna G (edition): *Breast Cancer: Diagnosis and Management.* Chichester, John Wiley & Sons.– 1984.- P. 15 - 33. 9. *Henderson B.E., Ross R.K., Judd H.L. et al.* Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? // *Cancer.*– 1985.- 56.- P. 1206-1208. 10. *Howard J.* Using mammography for cancer control: an unrealized potential // *Cancer J. Clin.*– 1987.- 37.- P. 33-48. 11. *Korenman S.G.* Estrogen window hypothesis of the etiology of breast cancer // *Lancet.*– 1980.- 1.- P. 700. 12. *Lemon H.M., Wotiz H.H., Parsons L. et al.* Reduced estradiol excretion in patient with breast cancer prior to endocrine therapy // *JAMA.*– 1966.- 196.- P. 1128. 13. *Mc Mahon B., Cole P., Lin T.M., et al.* Age at first birth and breast cancer risk // *Bull World Health Organ.*– 1970.- 43.- P. 209-221. 14. *Mc Pherson K., Drife J.O.* The pill and breast cancer: Why uncertainty? // *Br. Med. J.*– 1986.- 293.- P. 709-710. 15. *Negri E., Decarli A., Vecchia C. et al.* Identification of high risk groups for breast cancer by means of logistic models // *J. Clin. Epidemiol.*– 1990.- 43, №5.- P. 314 - 418. 16. *Pike M.C., Henderson B.E., Casagrande J.T. et al.* Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women // *Br. J. Cancer.*– 1981.- 43.- P. 72-76. 17. *Risch N.J., Thompsson W.D.* Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. // *Am. J. Epidemiol.*– 1990.- №131.- P. 961-72. 18. *Ross R., Paganini-Hill A., Gerkins V. et al.* A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer // *JAMA.*– 1980.- 243.- P. 1635-1639. 19. *Thomas D.B., Lilienfeld A.M.* Geographic, reproductive and sociobiological factors // In Stoll B (ed.): *Risk Factors in Breast Cancer.* Chicago, Wm. Heinemann Medical Books.–1976.- P. 25-53. 20. *Thomas D.* Do hormones cause breast cancer? // *Cancer.*– 1984.- 53.- P. 595-604. 21. *Trichopoulos D., Mac Mahon B., Cole P.* Menopause and breast cancer risk. // *J. Nat. Cancer inst.*– 1972.- 48.- P. 605-613. 22. *Trichopoulos D., Hsieh C., Mac Mahon B., et al.* Age at any breast cancer risk. *Int. J. Cancer.*– 1983.- 31.- P. 701 – 704. 23. *White E.* Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. // *Am. J. P. Health.*– 1987.- 71.- P. 495 – 497.

HORMONAL AGENTS OF BREAST CANCER RISK

V.V. Stankevych, R.V. Seniutovych, T.G. Hariuk

Abstract. A review of 23 foreign articles concerning hormonal agents of the breast cancer risk is presented. The state of the menses function, pregnancies, the onset of menopause are well known factors of breast cancer risk. The theory of the “estrogen window” explains the results of epidemiological studies.

Key words: breast cancer, hormones, risk agents.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)