

НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова,  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

## «ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ» РОСТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.М. Моисеенко, д-р мед. наук, проф.

*Период времени от гипотетической «первой» раковой клетки до смерти больной после достижения опухолью «критической» массы получил название «естественной истории» роста РМЖ (natural history of breast cancer). Её продолжительность зависит от скорости роста опухоли и метастазов, а также времени начала метастазирования.*

Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется чрезвычайной вариабельностью клинического течения: от агрессивного до относительно доброкачественного, индолентного. Каждому клиницисту известны больные с медленно, годами, растущими опухолями, с поздним и редким метастазированием.

Не являются исключением и случаи РМЖ изначально высокоагрессивные с бурным ростом, ранним и множественным метастазированием.

Период времени от гипотетической «первой» раковой клетки до смерти больной после достижения опухолью «критической» массы получил название «естественной истории» роста РМЖ (natural history of breast cancer) [22]. Её продолжительность зависит от скорости роста опухоли и метастазов, а также времени начала процесса метастазирования.

В связи с этим выделяется понятие «фактической» и «потенциальной» скорости роста. Потенциальная скорость роста определяется условно, при этом допускается, что пролиферативный пул составляет 100% клеток и «клеточные потери» (cell loss) отсутствуют.

Изучение фактической скорости роста РМЖ крайне затруднительно по понятным этическим причинам, так как предполагает определение динамики объема опухоли во времени по данным маммографии или физикального исследования без проведения соответствующего противоопухолевого лечения. Практически это возможно крайне редко при отказе больной от лечения, а также в программах скрининга [4, 16, 24]. Среднее фактическое время удвоения первичной опухоли составляет 90–110 дней.

На основании имеющихся данных о фактической скорости роста можно выделить:

1) стремительно растущие опухоли с временем удвоения менее 30 дней (20% всех случаев РМЖ);

2) опухоли с умеренным темпом роста и временем удвоения 90–100 дней (60%);

3) медленно растущие опухоли с временем удвоения более 110 дней (20%).

Потенциальная скорость роста определяется на основе данных о пролиферативной активности опухоли с помощью метода гистоавторадиографии [1], проточной цитометрии [7], бромдиоксиуридинового теста [21].

Считается доказанным, что определенный *in vitro* «индекс метки» в целом отражает реальный процент пролиферирующих клеток и пропорционален потенциальному времени удвоения [35]. Индекс метки составляет у больных первичным РМЖ 2,8–4,5% [2, 25]. Это значительно ниже, чем, например, при тестикулярных опухолях (26,2%) или лимфомах (50%) и свидетельствует в целом об умеренной или низкой пролиферативной активности РМЖ.

Потенциальная скорость роста, рассчитанная на основе индекса метки, составляет в среднем 6,6–15,3 дня (минимально – 0,8 дня; максимально – 109 дней) [8]. Это означает, что фактическая скорость роста РМЖ в 22,9 раза ниже, чем могла бы быть с учетом пролиферативной активности. Эти различия обусловлены так называемыми клеточными потерями (cell loss), которые достигают 95,5% и связаны с некрозом, метастазированием, переходом клеток в непролиферативную фазу  $G_0$ .

Для описания развития первичного РМЖ было предложено несколько моделей. Наиболее простая модель роста разработана J.Schwartz (1961).

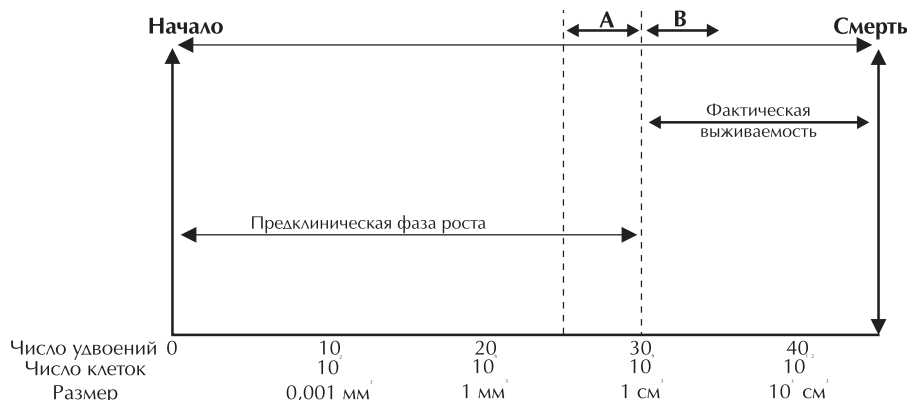


Рис. 1. Модель «естественной истории» роста РМЖ (Schwartz J., 1961).

Согласно этой модели (рис. 1) «естественная история» роста начинается от гипотетической «первой» клетки и завершается гибелью организма после 40 удвоений объема, при этом клеточная популяция достигает  $10^{13}$  и опухолевая масса 1 кг. Предполагается, что опухоль растет экспоненциально (с постоянной скоростью) и более 3/4 «истории» (от «первой» клетки до  $10^9$  клеток, или  $1 \text{ см}^3$  объема) происходит на доклиническом этапе. Не более 1/4 приходится на клинический этап.

Несмотря на внешнюю простоту, эта модель позволяет сделать очень важные, как с теоретической, так и практической точки зрения, выводы:

- предклиническая фаза представляет собой подводную часть «айсберга», доминируя в «естественной истории» развития РМЖ над клинической фазой и по существу каким бы «ранним» ни был РМЖ с клинической точки зрения, с биологической точки зрения он будет «поздним», так как всегда существует уже в течение длительного времени;

- продолжительность «естественной истории» развития РМЖ в каждом конкретном случае определяется скоростью его роста. Опухоли с высокой скоростью роста имеют «естественную историю» короче, чем с медленной.

Как же растет первичный РМЖ? По каким законам?

Аналогия, проводимая некоторыми исследователями [20] с ростом колоний бактерий, а также измерения пролиферативной активности и динамики размера опухоли у экспериментальных животных [12] свидетельствуют о постепенном замедлении скорости роста (в силу некроза, метастазирования, недостаточной васкуляризации) по мере увеличения размеров узла (рис. 2). Такая кинетика математически описана Gompertz и носит его имя [5]. В человеческих опухолях замедления роста не зарегистрировано [37].

Наиболее убедительным доказательством возможности экспоненциального характера роста РМЖ на доклинической стадии являются данные D. Fournier и соавт. [17]. В программе скрининга

12 больным было выполнено от 6 до 12 маммограмм с разным временным интервалом. При этом у всех (!) зарегистрировано экспоненциальное увеличение объема опухоли, хотя и отмечались колебания времени удвоения в значительных пределах.

С нашей точки зрения, аналогия роста РМЖ у человека с экспериментальными животными некорректна, хотя бы по той причине, что соотношение «масса опухоли/масса организма» у экспериментальных животных несопоставимо с соотношением у человека. Соотношение максимальных величин возможных для животных несовместимо с жизнью для человека. В то же время, это может быть одной из причин замедления роста опухоли, регистрируемое в эксперименте.

С другой стороны, признание экспоненциального характера роста первичного РМЖ означает признание полной автономности опухоли. Что также может быть не совсем верно, так как на неё осуществляются постоянное метаболическое, иммунологическое и гормональное влияния, которые могут изменить скорость роста, как в сторону ускорения, так и в сторону замедления. Однако с точки зрения упрощения, которое допустимо при моделировании, представляется возможным считать его экспоненциальным.

Рядом исследователей [31, 32] предпринимались попытки компьютерного моделирования роста РМЖ. В результате расчетов J. Speer и соавт. [32] была получена «стохастическая числовая» модель.

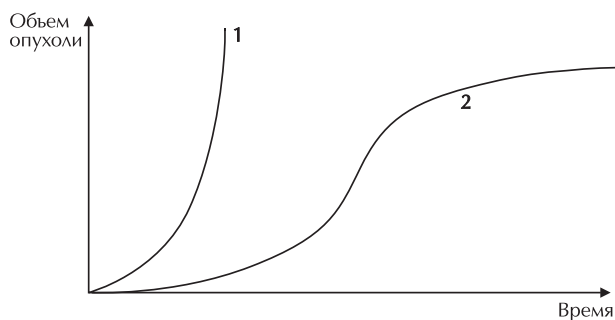


Рис. 2. Экспоненциальный (1) и неэкспоненциальный (согласно кинетике Gompertz) (2) рост опухоли.

Согласно этой модели опухоль растет неэкспоненциально (по законам кинетики Gompertz), но не постоянно, а лишь время от времени на случайной основе. По мнению авторов, в опухоли периоды полного отсутствия роста сменяются значительным его ускорением («спурт»), за которым следует замедление. Такие математические модели, демонстрирующие снижение скорости роста, не подтверждаются, однако, клиническими данными.

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные о возможности экспоненциального роста РМЖ (по крайней мере, на клиническом этапе), что позволяет использовать этот математический подход для изучения продолжительности «естественной истории». Вместе с тем, очевидна условность этих расчетов, так как известное фактическое время удвоения характеризует особенности роста лишь на очень коротком отрезке его развития (1/10–1/20), а потенциальное время удвоения – только в момент обследования. Тем не менее, это два объективных параметра, которые по общему убеждению могут быть с известными допущениями использованы для изучения «естественной истории».

Опухоль может быть определена с помощью пальпации при размере, превышающем 1 см, когда число клеток в ней составляет  $10^9$ . Для достижения этого размера требуется более 30 удвоений объема. Согласно расчетам С.Henderson и соавт. [22], допустив экспоненциальный характер роста РМЖ и приняв среднее время удвоения, равное 100 дням, легко подсчитать, что продолжительность «естественной истории» роста до клинической манифестации равна 10 годам. Причем она может колебаться от 1,75 года при скорости роста менее 35 дней до 18,4 года при времени удвоения более 110 дней. При этом, по нашим расчетам, *средняя продолжительность предклинического этапа для первичного РМЖ составляет 8,4 года.*

Очевидно, что продолжительность роста РМЖ как от 1 клетки, так и от  $10^3$  клеток (в случае поликлонального происхождения), до клинической манифестации не может даже теоретически продолжаться несколько месяцев (как это считалось ранее), так как в этом случае время удвоения опухоли должно быть менее 1 дня (!). Между тем, максимальная скорость роста, зарегистрированная для первичного РМЖ у человека, составляет 3–8 дней [2, 19] и отмечена только у нескольких больных.

Из этих расчетов следует очень важный вывод о том, что РМЖ является хроническим заболеванием, характеризующимся длительной «естественной историей» развития.

Опухоли с временем удвоения более 400 дней растут настолько медленно, что часто не успевают достичь клинически определяемого размера на протяжении всей жизни (рис. 3). Подтверждением этого факта являются данные J.Andersen и соавт. [6], которые при гистологическом исследовании послойных срезов молочных желез у женщин, умерших от разных причин, в 25,3% случаев выявили рак, в том числе у 8,4% инвазивный. В известной степени в пользу этого говорят и результаты программ скрининга, в которых в первых раундах выявляются преимущественно медленно растущие индолентные опухоли (length bias).

Это позволяет предположить, что истинная заболеваемость РМЖ может быть значительно выше, чем мы представляем по данным о частоте клинически манифестирующих опухолей (по аналогии с раком предстательной железы, неинвазивные формы которого при микроскопическом исследовании выявляются практически у всех мужчин старше 75 лет).

Слабой стороной рассуждений о «естественной истории» РМЖ является фактическое исключение

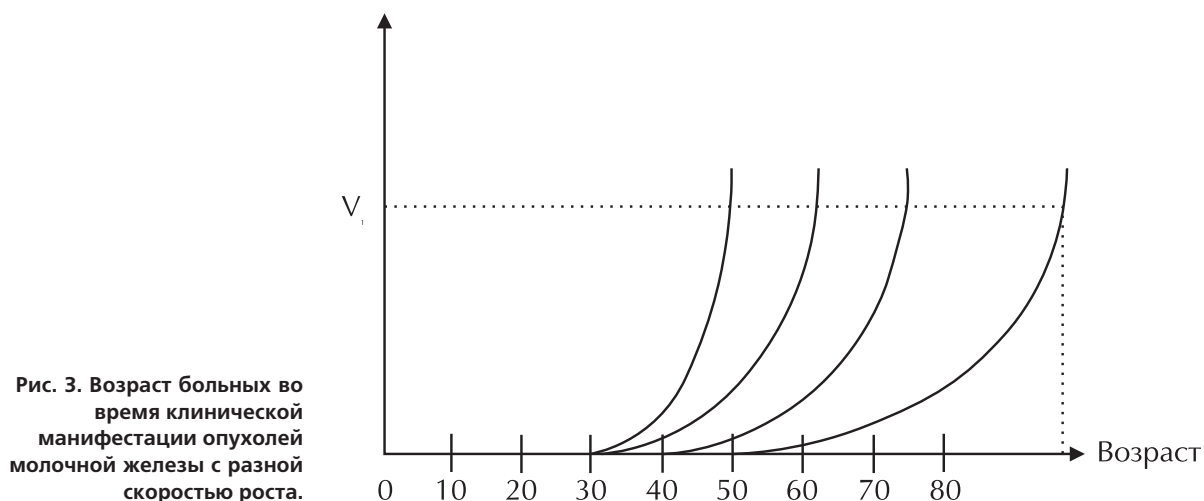


Рис. 3. Возраст больных во время клинической манифестации опухолей молочной железы с разной скоростью роста.

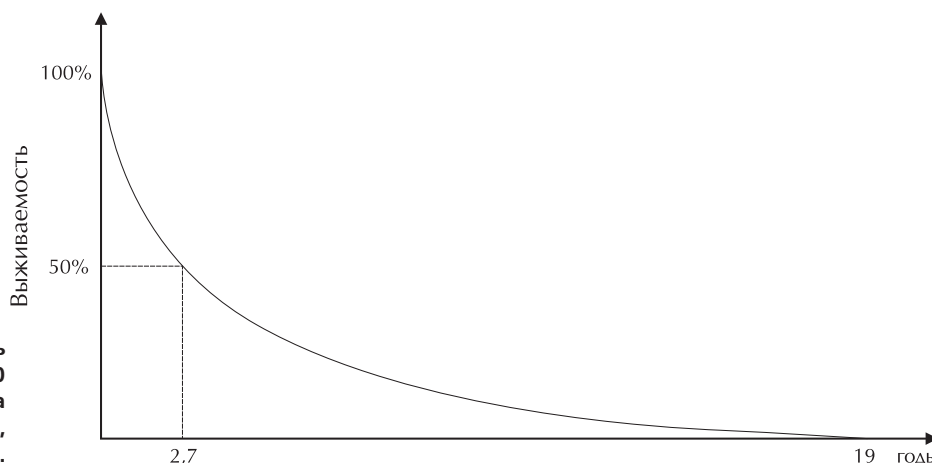


Рис. 4. Выживаемость нелеченных больных (250 человек) III–IV стадией рака молочной железы (Bloom H., Richardson W., Harries E., 1962).

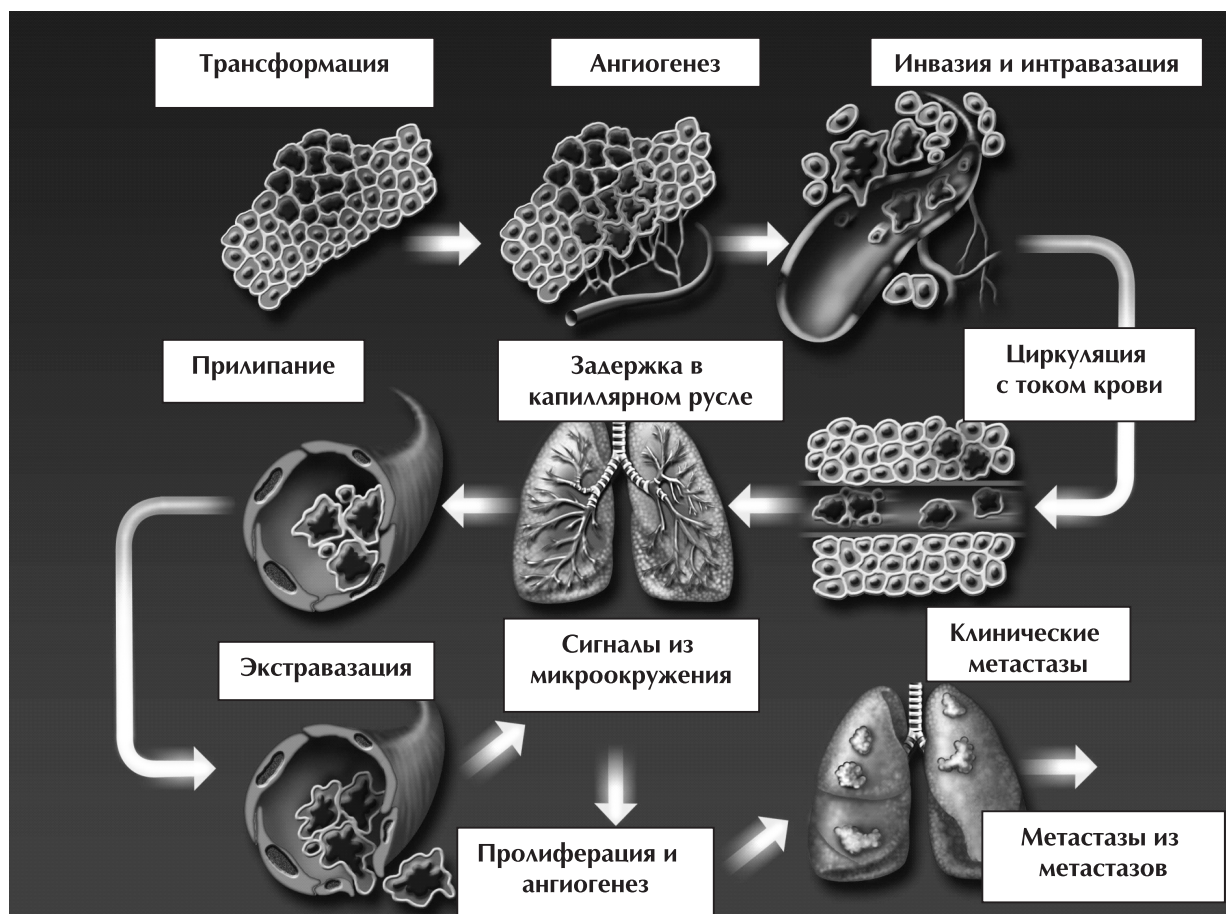
из расчета её продолжительности фазы карциномы *in situ*. Обычно все расчеты строятся на допущении, что с самого начала опухолевые клетки обладают «инвазивными» свойствами и могут даже попадать в кровеносное русло и метастазировать. На самом же деле иногда опухоль может достигать достаточно больших размеров (50 мм в диаметре и  $10^{10}$  клеток) и все ещё сохранять черты карциномы *in situ*, т.е. не обладать способностью к инвазии и метастазированию. Средние сроки перехода неинвазивного рака в инвазивный состав-

ляют около 9 лет. По-видимому, при этом происходят ещё дополнительные генетические перестройки в клетках. Однако, возможно, для части опухолей фаза *in situ* не является обязательной.

Таким образом, модель Schwartz схематически позволяет представить себе последовательность событий, однако, ряд ключевых моментов в модели по-прежнему остаются неясными:

- Действительно ли рост опухоли начинается с «первой» гипотетической раковой клетки или он изначально поликлональный?

Рис. 5. Этапы метастазирования.



• Растет ли опухоль на предклинической фазе экспоненциально или по другим кинетическим законам (например, кинетике Gompertz)?

• Когда начинается процесс метастазирования, как быстро растут метастазы по сравнению с первичной опухолью?

• Возможно ли активное воздействие на «естественную историю» развития РМЖ и снижение смертности путем раннего выявления и адьювантного системного лечения?

На этапе клинически определяемых размеров «естественная история» РМЖ не завершается. Что происходит на клиническом этапе? Как долго он продолжается?

Ответ на эти вопросы отчасти имеется в уникальном исследовании Н. Bloom, W. Richardson, E. Haggis [9] (рис. 4). Авторам удалось проследить выживаемость 250 нелеченных больных преимущественно III–IV стадиями [между 1805(!)–1933 годами]. Все больные подверглись аутопсии с макроскопическим исследованием очагов поражения, а у 86 было выполнено и микроскопическое исследование. При этом медиана выживаемости для них составила 2,7 года, а последняя больная умерла на 19-м году наблюдения (без противоопухолевого лечения!!!). Таким образом, добавив эти цифры к указанной ранее продолжительности предклинического этапа, можно получить общую продолжительность «естественной истории» РМЖ, равную 10–15 годам, а иногда, вероятно, и больше.

Вторым по значимости этапом после инициации опухоли в «естественной истории» РМЖ является начало метастазирования, которое, в конечном счете, определяет исход заболевания. Предполагается, что формирование метастазов является длительным процессом, начинающимся на ранних этапах «естественной истории» развития и нарастающим со временем [23]. Принципиальная возможность метастазирования появляется уже с началом ангиогенеза в опухоли. Ранее считалось, что ангиогенез начинается после того, как количество опухолевых клеток превысит  $10^3$  (только 1000 клеток), а диаметр опухоли будет 0,5 мм (!!!). Однако недавно было показано, что процесс формирования в опухоли сосудов может начинаться ещё раньше – при числе клеток, равном 100–200. С этого момента раковые клетки уже могут попадать в кровяное русло.

Косвенно подтверждением сказанного являются результаты обратной экстраполяции от клинически определяемого метастаза к «первой» метастатической клетке. Расчеты показывают, что метастазы, как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли в течение первых 20 удвоений [17, 34, 36].

Очевидно, что процесс метастазирования от начала до конца является динамичным и непрерывным (рис. 5). Опухолевые клетки, которые в конце концов дают начало метастазу, перед этим должны пройти самый сложный путь и выжить в потенциально летальных взаимодействиях с гомеостатическими системами организма. Успех выживания зависит от особенностей организма и определенных характеристик опухолевых клеток. При этом выживают только единичные клетки. Между тем организм «наводнен» метастатическими опухолевыми клетками. Не случайно поэтому не удавалось выявить корреляции между определением опухолевых клеток в периферической крови и прогнозом заболевания.

Кратко основные этапы метастазирования могут быть разделены следующим образом:

1) *появление одной или нескольких опухолевых клеток*. Их первоначальный рост обеспечивается питательными веществами, поступающими в клетки путем диффузии из окружающей среды;

2) *опухолевый ангиогенез* является обязательным этапом метастазирования. Он начинается не позже чем, после достижения опухолью 0,5 мм в диаметре, и центральные клетки уже не могут получать питательные вещества только путем диффузии. В инициации и процессе ангиогенеза ключевую роль играет синтез опухолевыми клетками ангиогенных факторов;

3) *инвазия окружающей опухоль стромы* может происходить с помощью нескольких механизмов:

- быстро пролиферирующая опухоль может создавать повышенное давление и выталкивать клетки за её пределы;

- опухоли, растущие в больших полостях, могут рассеивать свои клетки через слизистую или серозную поверхности;

- гематогенное и лимфогенное распространение;

4) как только опухоль преодолела строму циркуляторной системы, происходит *интравазация*, т.е. проникновение в сосудистое русло. При этом большинство (99,9%) раковых клеток погибает. В ряде радиоизотопных исследований было показано, что выживает не более 0,1% клеток, циркулировавших с током крови или лимфы. Очевидно, что циркулирующие опухолевые клетки более чувствительны как к иммунным, так и неиммунным защитным механизмам, включая турбулентность кровотока и травму клеток при эмболизации и экстравазации и лизис их лимфоцитами, моноцитами и естественными киллерами;

5) если опухолевым клеткам удастся выжить после циркуляции с током лимфы или крови, то на следующем этапе они должны задержаться в капиллярном русле какого-либо отдаленного орга-

на либо путем прилипания к эндотелиальным клеткам либо к базальной мембране капилляра;

б) далее происходит экстравазация предположительно аналогичным интравасации путем;

7) рост опухолевого узла в паренхиме завершает этапы метастазирования. Для начала такого роста опухолевая клетка должна обладать колониеобразующей способностью и, как в случае первичной опухоли, синтезировать ангиогенные факторы для развития «собственной» сосудистой системы. Эти метастазы могут давать начало новым метастазам, так называемым «метастазам из метастазов».

*Крайне важно, что для того, чтобы метастаз достиг клинически определяемых размеров, каждый этап метастатического процесса должен быть полностью завершен. Невозможность успешного завершения одного или нескольких из перечисленных этапов приводит к элиминации клетки и неэффективному метастазированию.* В связи с тем, что при этом выживают только отдельные клетки, развитие метастаза означает селекцию из первичной опухоли субпопуляции метастатических клеток.

Впервые экспериментальные доказательства гетерогенности опухоли с точки зрения метастатического потенциала были представлены I. Fidler и M. Kripke в 1977 г. [12]. Эти данные, а также факты, показавшие, что результат «прохождения» клетками этапов метастазирования зависит от особенностей организма больного (так называемой, микросреды, в которой оказывается опухолевая клетка), подтверждают концепцию, что процесс метастазирования не является случайным, а в основе его лежит селекция клонов.

Клиницистам в практической деятельности постоянно приходится сталкиваться с ситуациями, которые до последнего времени было трудно объяснить. Например, почему у одних больных опухоль одной и той же локализации метастазирует только в кости, у других же – в легкие и печень, у третьих – и в кости и в паренхиматозные органы, а у четвертых – в мягкие ткани? Ведь трудно предположить, что опухолевые клетки попадают исключительно в эти органы?

Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. В 1889 г. S.Paget гениально предположил, что рост метастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве») и клинически определяемый метастаз развивается только в том случае, если «зерно и почва» совместимы. Сорока годами позже, в 1928 г., J.Ewing [11] опроверг гипотезу S.Paget, высказав предположение, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы). Эта точка зрения доминировала до конца XX века.

Позже было высказано предположение, что регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, такими как эфферентная венозная циркуляция или лимфатический дренаж в регионарные лимфатические узлы, но отдаленное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма [33]. В дальнейшем в ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что микросреда каждого органа может оказывать влияние (позитивное или негативное) на процесс имплантации, инвазии, выживаемости и роста опухолевых клеток и таким образом обеспечивает эффективный механизм метастазирования [28]. Эти данные подтвердили концепцию S.Paget и позволили получить логичный ответ на поставленный выше вопрос о наблюдаемых клиническими особенностях метастазирования РМЖ. Кроме того, эти данные открыли реальную возможность оказывать целенаправленное лекарственное влияние на различные этапы процесса метастазирования.

Одним из важнейших достижений XX века в проблеме РМЖ является формулирование так называемой «альтернативной» гипотезы.

До середины XX века в онкологии доминировала гипотеза W. Halsted об этапном процессе метастазирования: из первичной опухоли раковые клетки попадали сначала в лимфатические узлы I порядка (подмышечные) → II порядка (подключичные) → III порядка (надключичные) и только затем происходила гематогенная диссеминация опухоли. Логичным продолжением подобного подхода было использование предложенной W.Halsted радикальной мастэктомии. Эта операция, будучи выполненной в адекватном объеме, на I или II этапе метастазирования могла вылечить больную. Однако последующее наблюдение за больными показало, что у многих в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы. Это поставило под сомнение правильность этой гипотезы.

B.Fisher (рис. 6) в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминация происходят одновременно (по вышеуказанной причине, а также по причине большого количества лимфо-венозных шунтов). Поэтому метастазы в регио-

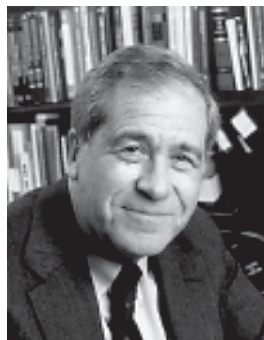


Рис. 6. Bernard Fisher – основоположник современной «альтернативной», или «системной», гипотезы развития РМЖ.

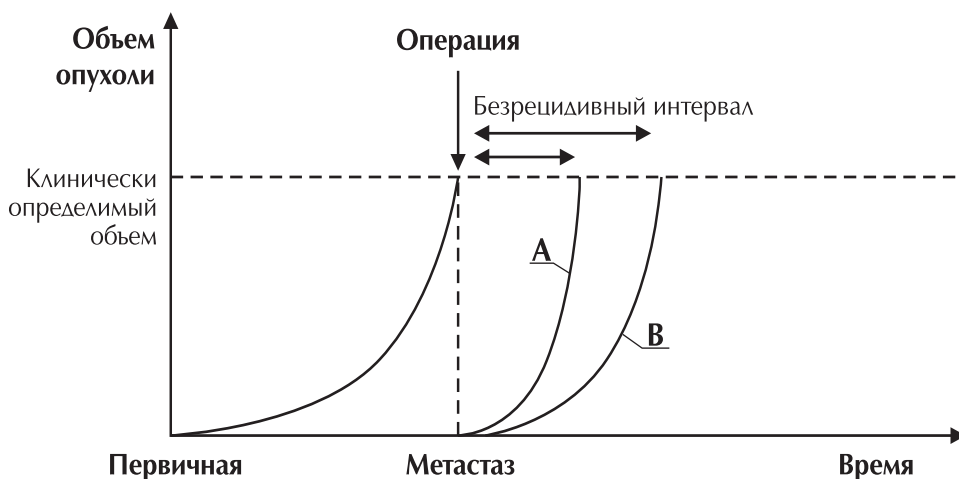


Рис. 7. Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от скорости роста метастазов (А – быстрая, Б – медленная).

нарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Все это позволило В. Fisher [13] предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является по существу *системным заболеванием*. По мнению этого исследователя, «мастэктомия с регионарной лимфаденэктомией имеет не столько лечебное, сколько диагностическое значение для оценки степени распространения опухоли и выделения группы больных, имеющих повышенный риск рецидива заболевания для последующего системного лечения». Само по себе желание хирургов максимально удалить пораженные раком ткани понятно и это по возможности необходимо делать, но, в конечном счете, это не оказывает влияния на последующее течение заболевания, так как большинство больных погибают от отдаленных метастазов, которые уже имеются в виде микрометастазов ко времени первичного лечения. Исключением являются редкие случаи, когда опухоль не приобрела метастатический фенотип и осталась локальным заболеванием.

Действительно, около 30% больных во время выявления первичной опухоли имеют уже клинически определяемые отдаленные метастазы. Из оставшихся 70% больных не более половины могут быть излечены успешно только локальными методами. Остальные больные (30–35%) имеют уже occultные микрометастазы (не определяемые даже самыми современными инструментальными методами), которые в дальнейшей «естественной истории» манифестируют клинически. Таким образом, более 60% больных имеют либо клинически определяемые, либо доклинические микрометастазы уже в начале первичного лечения. Эти данные убедительно подтверждают предположение В. Fisher о том, что РМЖ на стадии клинической манифестации у более половины больных является уже *системным за-*

*болеванием*, и проведение только локального лечения (операция, лучевая терапия) недостаточно, необходимо его дополнять системной терапией.

Под руководством В. Fisher с целью определения правильности этой гипотезы в 70-е годы группой NSABP было проведено два исследования [15]. В первом исследовании В-04 сравнивались три группы N0 больных, которым выполнялась радикальная мастэктомия по Холстеду либо ампутация молочной железы без аксиллярной лимфаденэктомии, но с последующим облучением, либо только ампутация молочной железы. Несмотря на то, что как впоследствии выяснилось 40% больных из второй и третьей групп в действительности имели метастазы в регионарных лимфатических узлах, значимых различий в результатах лечения, как с точки зрения частоты отдаленных метастазов, так и общей выживаемости, обнаружено не было на протяжении 10–20 лет наблюдения [14]. Во втором исследовании В-06 лечение получили 2000 больных I и II стадиями, которые рандомизированно разделялись на три группы: ампутация молочной железы, лампэктомия или лампэктомия с облучением ткани железы. У всех больных была выполнена также аксиллярная диссекция. Как показало наблюдение, в течение 12–15 лет никаких различий частоты отдаленного метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости в группах отмечено не было. И это было несмотря на то, что у 35% больных в группе лампэктомии и 10% в группе лампэктомия + лучевая терапия в последующем был выявлен рецидив в оставшейся ткани молочной железы [15]. Таким образом, оба исследования показали, что объем хирургического вмешательства существенно не влияет на отдаленные результаты лечения, и подтвердили правильность альтернативной гипотезы.

Эта гипотеза имела чрезвычайно важные последствия, так как сделала необходимым смеще-

ние центра тяжести при выборе лечения для больных операбельным РМЖ на системную химио- и гормонотерапию как до (неoadъювантная), так и после (адъювантная) операции. Причем неoadъювантная терапия в этом случае может проводиться без страха за потерю драгоценного времени для удаления первичной опухоли. Более того, неoadъювантная терапия чрезвычайно важна, с точки зрения получения косвенной информации о чувствительности опухоли к лекарственным препаратам, что позволяет в последующем избежать заведомо неэффективной адъювантной терапии.

Сроки же клинической манифестации метастазов после операции (т.е. продолжительность так называемого безрецидивного периода) определяются продолжительностью предклинической фазы опухоли (скоростью её роста) и скоростью роста метастаза [34] (рис. 7).

К сожалению, анализ имеющихся данных по «естественной истории» развития РМЖ неизбежно приводит к идее об инкурабельности этого заболевания на определенной стадии.

Вывод о неизлечимости РМЖ на клинической стадии имеет серьезные доказательства. D.Brinkly, J.Naubittle [10] показали, что даже через 20–30 лет после первичного лечения, когда в когорте больных РМЖ число смертных случаев, обусловленных неопухолевыми причинами, достигает такого же уровня, как в контрольной группе, сохраняется постоянный 16-кратный эксцесс смертности от этого заболевания по сравнению с общей популяцией. Причем это наблюдается и через 40 лет после первичного лечения [30]. L.Rutquist и соавт. [29] считают, что, если у женщины диагностирован РМЖ, то она имеет приблизительно 80% риск смерти от этого заболевания.

Не более 20% больных умирают от других причин. Можно ли считать их излеченными? По мнению D.Plotkin и F.Blankenberg, «выжившие от РМЖ путем смерти от других заболеваний вряд ли могут рассматриваться как диагностические и терапевтические достижения». Действительно, эти больные могут просто не дожить до клинического проявления метастазов. Высокая вероятность этого предположения подтверждается анализом данных о причинах смерти 3558 больных РМЖ [26]. Авторами установлено, что в возрасте 21–50 лет 96,5% больных умерли от рака, 51–70 лет – 90% и старше 70 лет – 77,5% больных.

Как видно, имеются серьезные данные в пользу определенной преддетерминированности событий при РМЖ, по крайней мере, у части больных.

Вместе с тем остается ещё много нерешенных вопросов:

- Возможно ли излечение при раннем РМЖ?
- Почему внедрение высокоэффективных методов лечения не сопровождается существенным увеличением показателей выживаемости?
- Почему результаты адъювантного лечения в целом являются более, чем скромными (увеличение безрецидивной выживаемости только на 15–20%)?

На перечисленные вопросы ещё предстоит получить ответы.

Таким образом, современное представление о «естественной истории» РМЖ позволяет считать его хроническим, протекающим в течение многих лет (как до клинической манифестации, так и на клиническом этапе) заболеванием, характеризующимся значительной гетерогенностью и являющимся для большинства больных системным к моменту клинической манифестации.

## Литература

1. Корман Д.Б., Батомункуева Т.В., Крутова Т.В. и др. Проллиферативная активность клеток рака молочной железы человека // *Изв. АН СССР. Сер. биол.* – 1988. – №5. – С. 701-707.
2. Моисеенко В.М. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для обоснования раннего выявления и лечения: Автореф. дис. д-ра мед. наук, – СПб, 1994. – 48 с.
3. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
4. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Черномордикова М.Ф., Меркулов Э.В. Темп роста первичного рака молочной железы // *Вопр. онкол.* – 1988. – №2. – С.166-170.
5. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – М.: Наука, 1977. – 419 с.
6. Andersen J., Nielsen M., Jensen J. Essential histological findings in the female breast at autopsy // *Early breast cancer* / Ed. by J.Zander and J.Baltzer. – Berlin et c.: Springer-Verlag, 1985. – P. 52-63.
7. Arnelov C., Emdin S., Lundgren B. Et al. Mammographic growth rate, DNA ploidy and S-phase fraction analysis in breast carcinoma // *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol.70, – №7. – P. 1935-1942.
8. Ashton-Key M., Campbell J., Rew D. et al. The histochemical evaluation of proliferation in breast carcinomas labeled in vivo with bromdioxymidine // *The breast*. – 1993. – Vol. 2.
9. Bloom H., Richardson W., Harries E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933) // *Brit. Med. J.* – 1962. – Vol. 2.



10. Brinkley D., Haybittle J. The curability of breast cancer//*Lancet*. – 1975. – N7925. – P.95-97.
11. Ewing J. *Neoplastic diseases*. Ed.6. – Philadelphia: WB Saunders, 1928.
12. Fidler I., Kripke M. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor // *Science*: – 1977 – Vol. 197. – P. 893-895.
13. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread// *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference*. – Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. – P. 105-122.
14. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation// *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 674-681.
15. Fisher B., Anderson S., Redmond. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1456-1461.
16. Fournier D. Growth rate of tumors and natural life expectancy//*Clinical trials in early breast cancer*/Ed. H.Scheurlen et al. – Berlin etc.: Springer-Verlag, 1979. – P. 20-27.
17. Fournier D., Hoeffken W., Junkermann H. et al. Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases//*Early breast cancer*/Eds. J.Zander and J.Baltzer. – Berlin etc.: Springer-Verlag, 1985. – P. 73-86.
18. Frindel E., Malaise E., Alpen E., Tubiana M. Kinetics of cell population of an experimental tumors//*Cancer Res.* – 1967. – Vol.27. – P. 1122-1131.
19. Galante E., Gallus G., Guzzon A. et al. Growth rate of primary breast cancer and prognosis: observations on a 3- to 7-years follow-up in 180 breast cancers//*Brit. J. Cancer.* – 1986. – Vol. 54, – N5. – P. 833-836.
20. Goldie J., Coldman A. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate// *Cancer Treat. Rep.* – 1979. Vol. 63, – P. 1727-1733.
21. Goodson W., Ljung B., Waldman F. et al. In vivo measurement of breast cancer growth rate// *Arch Surg.* – 1991. – Vol. 126. – P. 1220-1224.
22. Henderson C., Harris J. Integration of local and systemic therapies//*Breast Diseases*/Eds. J.Harris et al. 2nd edit. – N.Y.: Lippincott Company, 1991. – P. 547-558.
23. Liotta L., Stetler-Stevenson W. Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis//*Cancer principles and practice of oncology*/ Eds. V. DeVita, et al. – 3d ed. – Philadelphia: J. Lippincott company, 1989. – P. 98-115.
24. Lundgren B. Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time// *Cancer (Philad.)*. – 1977. – Vol. 40, N4. – P. 1722-1725.
25. Meyer J., Friedman E., McCrate M., Bauer W. Prediction of early course of breast carcinoma by Thymidine labeling//*Cancer (Philad.)*. – 1983. – Vol. 51, N10. – P. 1879-1880.
26. Mueller C., Ames F., Anderson G. Breast cancer in 3,558 women: Age as significant in rate of dying and causes of death// *Surgery.* – 1978. – Vol.83. – P. 123-132
27. Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast// *Lancet.* – 1889. – Vol. 1. – P. 571-573.
28. Radinsky R., Aukerman S., Fidler I. The pathogenesis of cancer metastasis: relevance to biotherapy// *Principles of Cancer Biotherapy*. 3d Edition. Ed. R.K.Oldham. – N.Y.: Kluwer Academic Publishers, 1998. – P. 16-38.
29. Rutqvist L., Wallgren A., Nilsson B. Is breast cancer a curable disease? A study of 14.731 women with breast cancer from the Cancer Registry of Norway//*Cancer (Philad.)*. – 1984. – Vol. – P. 1793-1800.
30. Rutqvist L., Wallgren A. Longterm survival of 458 young breast cancer patients//*Cancer (Philad.)*. – 1985. – Vol. 55. – P. 658-665.
31. Shochat E., Aguz Z., Kovner F., Chaitchik S. A mathematical model of growth and probability of metastatic dissemination of breast cancer// *Europ. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A (suppl.6). – P. 60.
32. Speer J., Petrosky V., Retsky M., Wardwell R. A stochastic numeral model of breast cancer growth that simulates clinical data//*Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44, – N9. – P. 4124-4130.
33. Sugarbaker EV. Patterns of metastasis in human malignancies// *Cancer Biol. Rev.* – 1981. – Vol. 2. – 235-278.
34. Tannock J. Principles of cell proliferation: cell kinetics//*Cancer. Principles and practice of oncology*/Eds. V. DeVita et al. – N.Y.: J. Lippincott company, 1989. – P. 3-13.
35. Tubiana M., Pejovic M., Renand A. et al. Kinetics parameters and the course of the disease in breast cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1981. – Vol.47, – N5. – P. 937-943.
36. Tubiana M., Koscielny S. The natural history of human breast cancer: implication for patient management//*Fundamental problems in breast cancer*/Eds. A.Paterson and A.Lees. – Boston: Martinus Nijhoff Publ., 1986. – P. 333-348.
37. Tubiana M. The scientific bases of cancer management: at the interface between fundamental research and clinical practice// *J.Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 117. – P. 275.