

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Лидия Александровна Нелюбина¹, Константин Павлович Лактионов²

ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

¹ К. м. н., научный сотрудник, отделение женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Д. м. н., профессор, заведующий, отделение женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение женской репродуктивной системы,
Нелюбина Лидия Александровна; e-mail: Nelyubina.LA@gmail.com

На основании результатов клинических, эпидемиологических и генетических исследований установлены и продолжают уточняться факторы, способствующие возникновению рака молочной железы, т. е. факторы риска. Знание факторов риска служит ключом к профилактике заболевания. Предлагаемый материал основан на анализе данных, опубликованных в мировой литературе за последние годы, и использовании достоверных результатов эпидемиологических исследований о причинах заболевания раком молочной железы и возможностях его профилактики.

Ключевые слова: рак молочной железы, причины, наследственная предрасположенность, эндокринные факторы, образ жизни, профилактика, профилактическая хирургия, скрининг.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) стоит на первом месте по распространенности у женщин во всем мире, включая Российскую Федерацию, и служит основной причиной смерти женщин от онкологической патологии. В 2008 г. в мире диагностировано 1,38 млн новых случаев заболевания по сравнению с 500 000 в 1975 г., что составило 23% всех случаев злокачественных новообразований и 16% смертельных исходов у женщин [1]. К 2030 г. число заболевших РМЖ предположительно составит 2,1 млн человек [2].

Самая высокая заболеваемость — 75—110 случаев на 100 тыс. женщин — наблюдается в странах с высоким уровнем социально-экономического развития — в Северной Америке, Австралии и Западной Европе; в большинстве стран Африки и Азии заболеваемость самая низкая — менее 20 на 100 тыс. женщин [2]. Государства Северной и Восточной Европы, включая Россию, где, по данным на 2009 г., число новых случаев составило 45,5 на 100 тыс. женщин, занимают промежуточное положение [3].

Обследование мигрантов из регионов с низкой заболеваемостью показало, что заболеваемость среди них

достигает уровня страны местонахождения в течение одного-двух поколений; это свидетельствует о значительном влиянии окружающей среды и образа жизни на различия заболеваемости [4].

В последние 15—20 лет в ряде экономически развитых стран наряду с высокой заболеваемостью РМЖ наблюдается сокращение смертности от него вследствие распространения инновационных медицинских технологий диагностики и адьювантной терапии опухоли [5]. Так, по данным ВОЗ, в странах Евросоюза с 1995 г. смертность от РМЖ снизилась на 21% [2]. В России начиная с 2003 г. можно наблюдать относительную стабилизацию смертности, ранее быстро нараставшей.

Заболеваемость и смертность повышаются с возрастом: до 75% всех случаев РМЖ приходится на период постменопаузы [6]. У женщин моложе 35 лет заболеваемость низкая — менее 5% всех случаев.

У мужчин также возможно развитие РМЖ, хотя наблюдается это крайне редко — менее чем в 1% диагностируемых в мире случаях. Поэтому РМЖ можно назвать женской опухолью.

ПРИЧИНЫ РМЖ

Помимо возраста и пола выделен ряд факторов, которые ассоциируются с повышением риска РМЖ, в том

числе наследственная предрасположенность, РМЖ в семейном и индивидуальном анамнезе, эндокринные влияния, перенесенные пролиферативные заболевания и облучение молочных желез (МЖ), повышенная плотность ткани МЖ, а также отдельные факторы образа жизни.

Существует общепринятое мнение о том, что рак — в сущности генетическое заболевание, возникающее в результате прогрессивного накопления в геноме соматических клеток молекулярных повреждений — генных aberrаций, включая точковые мутации, хромосомных амплификаций, делеций, рекомбинаций, транслокаций и дупликаций [7; 8]. По современным данным, развитие типичной опухоли определяют от 50 до 80 различных соматических мутаций [8]. Среди них одни возникают в результате нарушений репликации ДНК, другие — вследствие воздействия комплекса экзо- и эндогенных мутагенов. Мутационные изменения могут быть как наследственными, так и приобретенными — спорадическими. Герминальные мутации определяют не более 10% всех опухолей (см. рисунок), в то время как РМЖ в большинстве случаев не относится к категории наследуемых форм и возникает спорадически — вследствие нарушений в геноме соматических клеток [9].

Наследственная предрасположенность

Это один из самых значимых факторов риска (ФР). Выделяют два вида наследственного РМЖ: семейный и наследуемый.

Семейный РМЖ составляет 20—30% всех случаев, его связывают с комплексом генетических изменений в разнообразных низкопенетрантных генах [10]. Семейный рак встречается чаще, характеризуется накоплением спорадических случаев в отдельной семье, не связан с порядком наследования и возрастом и отличается меньшим риском развития, чем наследуемый рак, который встречается редко, но имеет самый высокий риск развития [11].

Наследуемый рак составляет 5—10% всех случаев РМЖ и обусловлен наследуемыми мутациями определенного гена — *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN* или др. Для

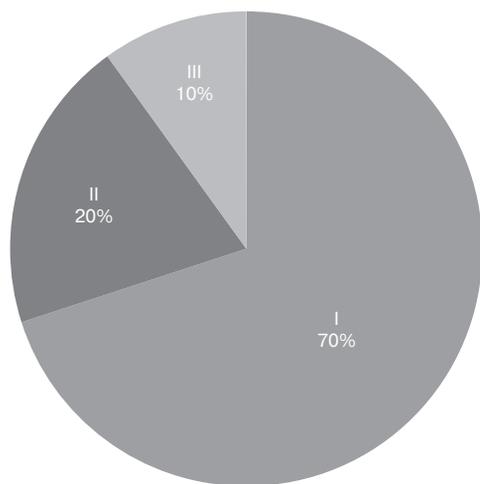


Рисунок. Частота развития различных форм РМЖ. I — спорадический; II — семейный; III — наследуемый.

наследуемых форм характерны высокопенетрантный генотип (т. е. высокая вероятность рака), вертикальная передача от матери или отца и сочетание с опухолями других локализаций. Наследуемый РМЖ часто возникает в молодом возрасте и характеризуется аутосомнодоминантным типом наследования (т. е. возникает при наличии герминальных мутаций только в одной копии генов) [10; 11].

Риск семейного рака зависит от числа заболевших членов семьи, близости их родственной связи и их возраста в момент заболевания: чем моложе заболевший родственник, тем выше вероятность наследственной составляющей. Наличие в семье одной родственницы I степени родства (мать, родная сестра, дочь), болевшей РМЖ, увеличивает риск заболевания в 1,8 раза, 2 родственников — в 3 раза, 3 родственников или более — в 4 раза [12].

Доминантные герминальные мутации генов *BRCA1/2* отвечают почти за 50% всех случаев наследуемого РМЖ [13]. Гены — супрессоры опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2*, локализующиеся в 17-й и 13-й хромосомах соответственно, в норме участвуют в поддержании стабильности хромосом и регуляции репарации ДНК. Нарушение функции данных генов приводит к нестабильности генома и повышенной вероятности злокачественной трансформации. В генах *BRCA* выявлено более 1000 герминальных мутаций.

Генетическое обследование позволяет выявить носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, у которых риск РМЖ в 10—30 раз превышает общепопуляционный и достигает 85%, а риск рака яичников — 16—63 и 10—27% соответственно [14]. При этом у мужчин — носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* повышен риск РМЖ, рака предстательной железы и ряда других опухолей (табл. 1). В таких случаях говорят о наследственном опухолевом синдроме, одним из проявлений которого служит РМЖ.

Носители мутаций генов *BRCA* в общей популяции встречаются очень редко — с частотой менее 1%, и в большинстве случаев семейного рака их выявить не удастся. При этом наличие у заболевших моложе 50 лет родственника, болевшего РМЖ в возрасте до 50 лет, увеличивает вероятность данных мутаций на 25%. Риск данных мутаций повышается при наличии рака яичников у кого-либо из родственниц I степени родства, двустороннего РМЖ или сочетания РМЖ и рака яичников.

Значительное повышение риска РМЖ (в 8—10 раз) отмечается при двух очень редких наследственных синдромах — Ли—Фраумени и Коудена, обусловленных герминальными мутациями в генах *TP53* и *PTEN* соответственно. Синдромы характеризуются развитием множественных опухолей различных локализаций, в том числе РМЖ [11].

Эндокринные факторы

Эндогенные гормональные влияния. Результаты эпидемиологических и других исследований свидетельствуют о взаимосвязи между риском РМЖ и репродуктивным анамнезом женщин. Основные периоды роста и развития МЖ — пубертатный, беременность и лактация — проходят под влиянием стероидных гормонов яичников: эстрадиола и прогестерона, — а также инсулина и

Таблица 1

Риск злокачественных опухолей у носителей мутаций гена BRCA

Виды опухолей	Носители мутаций гена BRCA, %	Общая популяция, %
РМЖ у женщин	60—85 (на протяжении всей жизни)	7—10
Рак яичников	15—40 (на протяжении всей жизни)	< 2
РМЖ у мужчин	7	0,05
Рак второй МЖ	50—65	2—11

факторов роста. Стимулируя пролиферацию клеток эпителия МЖ, стероидные гормоны повышают вероятность случайных генетических повреждений клеток в процессе их деления, выступая активаторами или промотерами опухолевого роста.

Репродуктивные факторы, которые увеличивают продолжительность действия и/или уровни стероидных гормонов яичников, повышают риск РМЖ. К таким факторам относятся длительный менструальный период с ранним началом менструаций (до 12 лет) и поздней менопаузой (после 55 лет) и отсутствие в анамнезе родов или поздние первые роды (после 30 лет) [15; 16]. Риск РМЖ у родивших первого ребенка в возрасте 30—34 лет равен риску нерожавших, а у родивших первого ребенка после 35 лет риск выше, чем у нерожавших. У женщин с менопаузой, наступившей после 55 лет, риск РМЖ в 2 раза выше, чем у женщин с менопаузой до 44 лет. У женщин с высокими уровнями эндогенного эстрогена и тестостерона в период постменопаузы риск заболеть повышен в 2 раза по сравнению с женщинами, имеющими низкие уровни данных гормонов [17; 18].

При этом выполнение овариэктомии в возрасте до 35 лет значительно снижает риск РМЖ — более чем на 60%. Первые роды в раннем возрасте (до 28 лет), большое количество родов, позднее половое созревание и ранняя менопауза снижают риск и могут рассматриваться как защитные факторы [16; 19]. У женщин, родивших первого ребенка до 20 лет, риск РМЖ почти в 2 раза ниже, чем у женщин, впервые родивших после 30 лет. Риск снижается соответственно числу родов. Так, при наличии 5 родов или более риск РМЖ в 2 раза ниже, чем у нерожавших.

По данным современных исследований, снижение риска РМЖ, связанного с репродуктивным анамнезом, ограничивается случаями эстрогенпозитивного РМЖ и не влияет на риск тройного негативного РМЖ [20; 21].

Длительное грудное вскармливание (в течение года или более), как показано, также снижает риск РМЖ, причем тем сильнее, чем продолжительнее период лактации. Суммарный анализ данных 47 эпидемиологических исследований с включением 30 стран (более 50 000 наблюдений) позволил выявить статистически значимое уменьшение риска на 4,3% после каждых 12 мес грудного вскармливания [22].

Беременность, как и лактация, уменьшает число менструальных циклов и, соответственно, кумулятивное воздействие эндогенных гормонов. Кроме того, беременность и лактация оказывают непосредственное влияние на клетки эпителия МЖ, способствуя их истинной дифференцировке (зрелости), которая достигается только с лактацией. Как предполагают, дифференцированные клетки более устойчивы к канцерогенезу по сравнению с недифференцированными [23; 24].

В ряде проспективных исследований не выявлено причинно-следственной связи между искусственным абортom и повышением риска РМЖ [25; 26].

Длительное использование комбинированных пероральных контрацептивов дает небольшое повышение риска РМЖ (относительный риск 1,24)¹, который снижается через 5 лет после прекращения приема препаратов [27; 28].

Длительное (на протяжении 5 лет или более) применение комбинированных препаратов, содержащих эстрогены и прогестагены, с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для смягчения симптомов возрастной утраты эстрогенной функции яичников повышает риск РМЖ и смерти от него, при этом более длительный прием препаратов ассоциируется с большим риском [29—31]. По данным ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных в рамках Women's Health Initiative (1993—2003 гг.) с участием 161 809 женщин в возрасте 50—79 лет, установлено повышение заболеваемости инвазивным РМЖ на 24% среди женщин с интактной маткой, получавших комбинированные препараты ЗГТ на протяжении 7 лет [29]. При этом отмечено одинаковое увеличение числа случаев как эстрогенпозитивного, так и эстрогеннегативного РМЖ. Кроме того, у женщин данной категории отмечено выявление опухолей больших размеров с вовлечением регионарных лимфатических узлов, а также повышение плотности МЖ по данным маммографии. У другой группы женщин, входивших в исследование: ранее перенесших гистерэктомию и поэтому получавших монотерапию эстрогенами (конъюгированный лошадиный эстроген), — повышения риска РМЖ не выявлено. Следует отметить, что у 41% женщин из данной группы наряду с гистерэктомией была выполнена двусторонняя овариэктомия.

В нескольких других исследованиях [31; 32] выявлено небольшое повышение риска РМЖ, связанное в том числе с монотерапией эстрогенами, особенно у женщин пониженного питания.

Публикация материалов исследования Women's Health Initiative повлекла значительное ограничение применения ЗГТ в США в период с 2001 по 2003 г., что привело к быстрому снижению заболеваемости РМЖ (на 7%).

Как показано, у женщин, начавших ЗГТ сразу после наступления менопаузы, риск РМЖ выше по сравнению с теми, кто начал прием препаратов позже [31]. При этом риск быстро снижался в течение 5 лет после отмены препаратов [30—32].

¹ Относительный риск (ОР) — отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию того или иного ФР. При ОР > 1 вероятность заболеть в исследуемой группе выше, чем в контрольной, при ОР < 1 — ниже.

Поскольку не ясно, в течение какого периода можно безопасно принимать препараты ЗГТ, рекомендуемая в настоящее время длительность приема составляет не более 1—2 лет.

Ожирение и возрастная прибавка массы тела

В эпидемиологических исследованиях получены статистически достоверные данные о сильной связи ожирения и возрастной прибавки массы тела в период менопаузы с риском РМЖ [33]. По данным противоракового общества США, у женщин с увеличением массы тела на 10 кг или более после наступления менопаузы риск РМЖ почти на 20% больше, чем у тех, кто сохранил массу тела на прежнем уровне.

Эндогенный гормональный фон представляется доминирующим механизмом во взаимосвязи ожирения и риска РМЖ. В постменопаузе эстрогены образуются в первую очередь в жировой ткани. Таким образом, избыточное количество жировой ткани становится причиной гиперэстрогении и, соответственно, повышенного риска РМЖ.

У молодых женщин в пременопаузе избыточная масса тела не является ФР РМЖ. При этом установлено, что повышенная физическая активность снижает риск РМЖ. Защитный эффект в большей степени выражен в период постменопаузы [33; 34]. Снижение риска отмечено как при умеренных, так и при выраженных физических нагрузках. Механизм снижения риска предположительно связан с благоприятным влиянием на массу тела, гормональный фон и энергетический баланс [35].

Употребление алкоголя

Положительная и статистически достоверная связь между употреблением алкоголя даже в небольших количествах (один прием ежедневно) и риском РМЖ подтверждена результатами целого ряда эпидемиологических и экологических или корреляционных исследований [36—38]. При этом риск зависит от дозы и сохраняется независимо от вида употребляемого алкоголя [37]. Как показывает метаанализ данных более 40 эпидемиологических исследований, у женщин, употребляющих 2 порции алкоголя 2 раза в день (24 г алкоголя), вероятность возникновения РМЖ повышается на 21% [39]. У женщин, употребляющих от 2 до 5 порций алкоголя в день, риск РМЖ увеличивается до 50%.

В исследовании с участием 51 847 женщин в постменопаузе выявлено повышение частоты эстрогеноположительного РМЖ при употреблении алкоголя. Наиболее вероятный механизм повышения риска в данном случае состоит в увеличении уровня эстрогенов и андрогенов [39].

Пролиферативные заболевания МЖ

Непролиферативные заболевания МЖ, такие, как кисты, фиброаденомы, эктазия протоков, не ассоциируются с избыточным ростом ткани МЖ и не повышают риск РМЖ. При этом пролиферативные заболевания МЖ, подтвержденные данными биопсии, в той или иной степени повышают риск. Пролиферативные заболевания без атипии — гиперплазия, склерозирующий аденоз, радиальный рубец, внутрипротоковая папиллома — харак-

теризуются избыточным ростом ткани МЖ и повышают риск РМЖ в 1,5—2 раза [40; 41]. Пролиферативные заболевания с атипией — атипичная протоковая и атипичная дольковая гиперплазии — характеризуются избыточным ростом атипичных клеток в протоках и дольках МЖ и значительно повышают риск РМЖ — в 4—5 раз. Дольковая карцинома *in situ* повышает риск инвазивного рака обеих МЖ в 8—10 раз [40; 42].

Как установлено, у женщин, перенесших РМЖ, повышен риск второй опухоли. Если лечение проводилось в возрасте моложе 40 лет, риск второй опухоли любой локализации выше в 3 раза, а риск рака второй МЖ — в 4,5 раза. У лечившихся по поводу РМЖ повышен риск рака яичников и рака эндометрия из-за сходных ФР — гормональных и генетических [43].

Ионизирующие излучения

Облучение грудной клетки в возрасте от 10 до 30 лет, предпринятое с лечебной целью (например, при лимфоме Ходжкина), резко повышает риск РМЖ — до 35% в возрасте 40—50 лет [44]. Самый высокий риск отмечается у лиц, получивших облучение в период полового созревания. В период роста и развития, когда еще не завершена дифференцировка терминальных протоков и долек МЖ, ее ткань особенно чувствительна к действию канцерогенов. РМЖ развивается латентно, через 8 лет или более после завершения терапии, в среднем — через 23 года [45].

Высокая плотность ткани МЖ

Плотность ткани МЖ — маммографический показатель соотношения железистой и жировой тканей, который в значительной степени отражает состояние эндогенного гормонального фона. Высокая плотность ткани МЖ служит независимым ФР РМЖ. Плотность паренхимы — индивидуальная особенность; при этом уменьшение плотности наблюдается с возрастом, после родов и в период менопаузы [46]. Жировая ткань прозрачна и на маммограмме выглядит темной, а соединительная и железистая ткани — плотные, и на снимках они выглядят белыми. У женщин с длительно сохраняющейся высокой плотностью МЖ риск РМЖ в 4—6 раз выше, чем у женщин с менее плотной тканью [47—49]. Следует также учитывать, что снижение чувствительности и специфичности маммографии при плотной ткани МЖ затрудняет диагностику и служит причиной поздней диагностики РМЖ [48].

Не доказано влияние курения на повышение риска РМЖ.

Изучается влияние на риск РМЖ таких факторов, как содержание жиров в продуктах питания, употребление большого количества овощей и фруктов, а также употребление других продуктов питания. Окончательные данные пока не получены [50].

В табл. 2 суммированы ФР РМЖ с указанием степени ОР [51].

ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ

Разработка эффективных стратегий профилактики РМЖ ограничена неуправляемостью большинства ФР. При этом на некоторые ФР, связанные с образом жизни

Таблица 2

Факторы риска РМЖ

Факторы	ОР
Герминальные мутации	
<i>BRCA1</i> и возраст моложе 40 лет	200
<i>BRCA1</i> и возраст 60—69 лет	15
Дольковый рак <i>in situ</i>	16,4
Протоковый рак <i>in situ</i>	17,3
Индивидуальный анамнез по РМЖ	6,8
Облучение грудной клетки в возрасте моложе 30 лет	5,2
РМЖ в семейном анамнезе	
наличие родственницы I степени родства, болевшей в пременопаузе	3,3
наличие родственницы I степени родства, болевшей в постменопаузе	1,8
Первые роды в возрасте старше 30 лет	1,7—1,9
Применение ЗГТ в течение 5 лет	1,3
Раннее менархе (до 12 лет)	1,3
Поздняя менопауза (после 55 лет)	1,2—1,5

(ожирение в менопаузе, прием ЗГТ, снижение физической активности и прием алкоголя), можно влиять.

Выраженные географические различия заболеваемости, а также результаты исследований, проведенных с участием мигрантов, указывают на возможность в ряде случаев избежать развития опухоли.

К стратегиям предупреждения РМЖ относятся: 1) поддержание оптимальной массы тела; 2) регулярные физические нагрузки (рекомендуются дополнительно к обычной физической активности — 30—60 мин на протяжении 5 дней в неделю или более); 3) минимизация употребления алкоголя (менее одного приема в день). Следует также помнить, что длительное грудное вскармливание, в течение года или более, снижает риск, а употребление ЗГТ — повышает риск РМЖ.

Эффективными мерами снижения риска РМЖ являются химиопрофилактика и профилактическая хирургия.

Химиопрофилактика

Химиопрофилактика возможна при повышении риска РМЖ у женщин старше 35 лет [52]. Данных о пользе химиопрофилактики у лиц более молодого возраста нет.

Более 20 лет для лечения рецепторпозитивного РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе используется селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен. Адьювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение 5 лет повышает безрецидивную выживаемость на 42% и снижает риск рака противоположной МЖ на 47% [53].

По данным рандомизированных исследований, 5-летний прием тамоксифена снижает риск эстрогенпозитивного инвазивного РМЖ у здоровых женщин старше 35 лет на 49%, у больных с дольковой карциномой *in situ* — на 56%, при атипической гиперплазии — на 86%.

Ралоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов второго поколения, дает антиэстрогенный эффект, аналогичный таковому тамоксифена, но вызывает значительно менее выраженную стимуляцию эндометрия. Прием ралоксифена в течение 4 лет женщинами в постменопаузе с остеопорозом привел к снижению заболеваемости эстрогенпозитивным инвазивным РМЖ.

Профилактические хирургические вмешательства

Для снижения заболеваемости РМЖ в группе очень высокого риска: у женщин с наследственной предрасположенностью и дольковой карциномой *in situ* — возможно обсуждение вопроса о выполнении профилактической мастэктомии. Профилактическая мастэктомия предполагает подкожное удаление ткани одной или обеих МЖ без подмышечной лимфаденэктомии и может быть выполнена с одномоментной реконструкцией МЖ.

Как показано, профилактическая двусторонняя мастэктомия снижает риск РМЖ у женщин из группы умеренного и высокого риска более чем на 90% [54; 55].

Профилактическая двусторонняя сальпингоооариэктомия, т. е. хирургическое удаление яичников и маточных труб, снижает риск рака яичников и рака маточных труб на 80—90%, а риск РМЖ — на 65% у носительниц мутаций *BRCA* [55; 56]. Несмотря на то что у носительниц мутаций *BRCA1/2* риск рака яичников ниже, чем риск РМЖ, отсутствие надежных методов скрининга рака яичников и неблагоприятный прогноз при распространенном раке яичников оправдывают рассмотрение вопроса о выполнении данной операции после завершения репродуктивного периода (в 40 лет или раньше). При этом отдельные исследователи отмечают, что в данном случае сохраняется небольшой риск первичной карциномы брюшины — 1—4,3% [57].

Возможность выполнения профилактических операций по генетическим показаниям зависит от ряда культурных и социальных факторов, включая систему здравоохранения и страховую политику.

При этом основным фактором, влияющим на снижение смертности, в настоящее время остается ранняя диагностика опухоли.

По мере роста числа случаев преинвазивного рака и ранних стадий РМЖ будет наблюдаться дальнейшее снижение смертности [58]. При РМЖ 5-летняя выживаемость прямо коррелирует со стадией заболевания, достигая в настоящее время 99% при локализованных формах, 84% — при вовлечении лимфатических узлов и 23% — при наличии отдаленных метастазов [59].

Маммография позволяет выявить почти 85% опухолей. При этом следует четко различать скрининговую и

диагностическую маммографию. Маммография с целью скрининга выполняется для выявления изменений в МЖ в отсутствие клинических проявлений. Диагностическая маммография применяется для обследования больных с клиническими проявлениями заболевания [60].

Хотя до 15% опухолей не визуализируются при маммографии, в 45% случаев рак можно выявить с помощью маммографии до появления клинических проявлений. Метаанализ 8 рандомизированных исследований по оценке эффективности маммографического скрининга показал снижение смертности на 24% у женщин в возрасте 40—69 лет, выполнявших маммографию с интервалом 1—2 года.

При этом вклад маммографии в снижение смертности за несколько последних десятилетий составил от 28 до 65%.

Скрининговое обследование для выявления РМЖ в зависимости от возраста женщины включает клиническое обследование и маммографию, проводимые на регулярной основе с определенной периодичностью. Скрининговые программы в разных странах различны. Маммографический скрининг обычной популяции женщин рекомендуют начинать в 40 лет и впоследствии выполнять регулярно. В США рекомендуют его проводить ежегодно, в некоторых европейских странах — каждые 3 года.

Клиническое обследование рекомендуется каждые 3 года в возрасте от 20 до 39 лет и ежегодно — после 40 лет. Женщины, которые хотят выполнять самостоятельно ежемесячное обследование МЖ, должны получить инструкцию у онколога о правильном выполнении такого обследования.

Для лиц из группы повышенного риска рекомендуются более раннее начало скрининга — с 25—30 лет, сокращение интервала между обследованиями (каждые 6—12 мес) и использование дополнительных методов визуализации — магнитно-резонансной маммографии. Как установлено в последние годы, магнитно-резонансная маммография статистически значимо чувствительнее рентгеновской маммографии в диагностике преинвазивного рака *in situ* [61] и ежегодный скрининг с применением магнитно-резонансной маммографии в дополнение к рентгеновской маммографии у лиц из группы очень высокого риска привел к повышению выживаемости [62].

Группы риска РМЖ

Группа умеренного риска (риск семейного РМЖ составляет 15—20% в течение жизни):

- риск РМЖ 15—20% на основании оценки семейного анамнеза;
- РМЖ в анамнезе, дольковый или протоковый рак *in situ*, атипическая дольковая или протоковая гиперплазия;
- высокая плотность ткани МЖ.

Группа высокого риска (20—25% в течение жизни):

- носители мутаций *BRCA1/2*;
- мутации *BRCA1/2* у родственников I степени родства;
- риск семейного РМЖ 20—25% или более в течение жизни;
- облучение грудной клетки в возрасте 10—30 лет;

- синдром Ли—Фраумени или Коудена, в том числе у родственников I степени родства.

К родственникам I степени относятся мать, отец, дочь, сын, брат и сестра. Родственники II степени — это бабушка, дедушка, внуки, тетя, дядя, племянники и сводные брат или сестра.

В тех случаях, когда индивидуальный риск РМЖ превышает 20%, требуется консультация генетика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определенный прогресс в онкологии и увеличение средней продолжительности жизни онкологических больных, РМЖ остается основной причиной онкологической смертности во всем мире.

Профилактические мероприятия, которыми мы располагаем в настоящее время, не являются универсальными, однако их применение позволяет снизить риск РМЖ и смертность от него и тем самым спасти многие жизни. Сочетание первичных мер профилактики, нацеленных на устранение ФР, и вторичных мер профилактики (скрининг, массовые обследования) обеспечило сокращение заболеваемости и смертности в последние 10—15 лет в США и ряде стран Западной Европы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Bray F., Center M. M. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — Vol. 61. — P. 69—90.
2. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Электронный ресурс] / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. // IARC CancerBase. — N 10. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. — URL: <http://globocan.iarc.fr> [дата обращения: 30.05.2013].
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, №3 (прил. 1). — С. 54—59.
4. McPherson K., Steel C. M. and Dixon J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 624—628.
5. Coleman M. P., Quaresma M., Berrino F. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) // *Lancet Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 730—756.
6. Pegram M. D., Takita C., Casciato D. A. Breast Cancer / D. A. Casciato, M. C. Terito (eds.). *Manual of Clinical Oncology.* — 7th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — P. 285—319.
7. Bell D. W. Our changing view of the genomic landscape of cancer // *J. Pathol.* — 2010. — Vol. 220, N 2. — P. 231.
8. Wood L. D., Parsons D. W., Jones S. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers // *Science.* — 2007. — Vol. 318, N 5853. — P. 1108.
9. Schwartz G. F., Hughes K. S., Lynch H.T. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007 // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113, N 10. — P. 2627—2637.
10. Lichtenstein P., Holm N. V., Verkasalo P. K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 2. — P. 78—85.
11. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present and future // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 9. — P. 321.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, N 9291. — P. 1389—1399.
13. Foulkes W. D. Inherited susceptibility to common cancers // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, N 20. — P. 2143.

14. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / Antoniou A., Pharoach P. D., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hooper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Bog A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72, N 5. — P. 1117—1130.
15. Hulka B. S., Moorman P. G. Breast cancer: hormones and other risk factors // *Maturitas.* — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 103—113; discussion 113—106.
16. Kelsey J. L., Gammon M. D., John E. M. Reproductive factors and breast cancer // *Epidemiol. Rev.* — 1993. — Vol. 15, N 1. — P. 36—47.
17. Endogenous hormone levels, mammographic density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women / Tamimi R. M., Byrne C., Colditz G. A., Hankinson S. E. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 9, N 15. — P. 1178—1187.
18. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies / Key T., Appleby P., Barnes L., Reeves G. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94, N 8. — P. 606—616.
19. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth / Lambe M., Hsieh C., Trichopoulos D., Ekblom A., Pavia M., Adami H.O. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, N 1. — P. 5—9.
20. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers / Phipps A. I., Buist D. S., Malone K. E. // *Cancer Causes Control.* — 2011. — Vol. 22, N 3. — P. 399—405.
21. Lord S. J., Bernstein L., Johnson K. A. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age at first birth, and breastfeeding: a case-control study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — Vol. 17, N 7. — P. 1723—1730.
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 58,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, N 9328. — P. 187—195.
23. The protective role of pregnancy in breast cancer / Russo J., Moral R., Balogh G. A., Mailo D., Russo I. H. // *Breast Cancer Res.* — 2005. — Vol. 7, N 3. — P. 131—142.
24. Britt K., Ashworth A., Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer // *Endocrine-Related Cancer.* — 2007. — Vol. 14, N 4. — P. 907—933.
25. Beral V., Bull D., Doll R., Peto R., Reeves G. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, N 9414. — P. 1007—1016.
26. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 434: induced abortion and breast cancer risk // *Obstetrics and Gynecology.* — 2009. — Vol. 113, N 6. — P. 1417—1418.
27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data from 53,297 women with breast cancer and epidemiological studies in 30 countries, including 58,302 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347, N 9017. — P. 1713—1727.
28. Marchbanks P. A., McDonald J. A., Wilson H. G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 2025—2032.
29. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial / Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., LaCroix A. Z., Kooperberg C., Stefanick M. L., Jackson R. D., Beresford S. A., Howard B. V., Johnson K. C., Kotchen J. M., Ockene J. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 321—333.
30. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women / Chlebowski R. T., Anderson G. L., Gass M., Lane D. S., Aragaki A. K., Kuller L. H., Manson J. E., Stefanick M. L., Ockene J., Sarto G. E., Johnson K. C., Wactawski-Wende J., Radvin P. M., Schenken R., Hendrix S. L., Rajkovic A., Rohan T. E., Yasmeeen S., Prentice R. L. // *JAMA.* — 2010. — Vol. 304, N 15. — P. 1684—1692.
31. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy / Beral V., Reeves G., Bull D., Green J. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2011. — Vol. 103, N 4. — P. 296—305.
32. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype / Calle E. E., Feigelson H. S., Hildebrand J. S., Teras L. R., Thun M. J., Rodriguez C. // *Cancer.* — 2009. — Vol. 115, N 5. — P. 936—945.
33. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research // Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. — Washington, DC: AICR, 2007.
34. Friedenreich C. M., Cust A. E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects // *Br. J. Sports Med.* — 2008. — Vol. 42, N 8. — P. 636—647.
35. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research / Neilson H. K., Friedenreich C. M., Brockton N. T., Millikan R. C. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2009. — Vol. 18, N 1. — P. 11—27.
36. Alcohol, tobacco and breast cancer — collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease / Hamajima N., Hirose K., Tajima K., Rohan T.; Collaborative Group on hormonal Factors in Breast Cancer // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1234—1245.
37. Key J., Hodgson S., Omar R. Z. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues // *Cancer Causes Control.* — 2006. — Vol. 17, N 60. — P. 659—770.
38. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study / Zhang S. M., Lee I. M., Manson J. E., Cook N. R., Willett W. C., Buring J. E. // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165. — P. 667—676.
39. Singletary K. W., Gapstur S. M. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286, N 17. — P. 2143—2151.
40. Hartmann L. C., Sellers T. A., Frost M. H. Benign breast disease and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, N 3. — P. 229—237.
41. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer / Wang J., Costantino J. P., Tan-Chiu E., Wickerham D. L., Paik S., Wolmark N. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2004. — Vol. 96, N 8. — P. 616—620.
42. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer / Ashbeck E. L., Rosenberg R. D., Stauber P. M., Key C. R. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2007. — Vol. 16, N 3. — P. 467—472.
43. American Cancer society. Cancer Facts & Figures 2011—2012. — Atlanta: American Cancer Society, 2012. — 32 p.
44. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts / Preston D. L., Mattsson A., Holmberg E., Shore R., Hildreth N. G., Boice J. D. Jr // *Radiat. Res.* — 2002. — Vol. 158, N 2. — P. 220—235.
45. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer / Russo J., Hu Y. F., Yang X., Russo I. H. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2000. — Vol. 27. — P. 17—37.
46. Ursin G., Lillie E. O., Lee E. The relative importance of genetics and environment on mammographic density // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2009. — Vol. 18, N 1. — P. 102—112.
47. Ginsburg O. M., Martin L. J. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99, N 9. — P. 1369—1374.
48. Boyd N. F., Guo H., Martin L. J. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, N 3. — P. 227—236.
49. McCormack V. A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15, N 6. — P. 1159—1169.
50. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies / Michels K. B., Mohllajee A. P., Roset-Bahmanyar E., Beehler G. P., Moysiah K. B. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109 (suppl. 12) — P. 2712—2749.
51. Singletary S. E. Rating the risk factors for breast cancer // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 474.
52. Visvanathan K., Chlebowski R. T., Hurley P. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifen, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 19. — P. 3235—3258.
53. Tamoxifen for prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study / Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., Cecchini W. M., Robidoux A., Bevers T. B., Kavanah M. T., Atkins J. N., Margolese R. G., Runow

icz C. D., James J. M., Ford L. G., Wolmark N. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97, N 22. — P. 1652—1662.

54. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group / Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T., Neuhausen S. L., van't Veer L., Garber J. E., Evans G. R., Narod S. A., Isaacs C., Matloff E., Daly M. B., Olopade O. L., Werber B. L. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 6. — P. 1055—1062.

55. Rebbeck T. R., Kauff N. D., Domchek S. M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // J. Natl. Cancer Inst. — 2009. — Vol. 101. — P. 80—87.

56. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality / Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., Evans D. G., Lynch H. T., Isaacs C., Garber J. E., Neuhausen S. L., Matloff E., Eeles R., Pichert G., van't Veer L., Tung N., Weitzel J. N., Couch F. J., Rubinstein W. S., Ganz P. A., Daly M. B., Olopade O. L., Tomlinson G., Schildkraut J., Blum J. L., Rebbeck T. R. // JAMA. — 2010. — Vol. 304, N 9. — P. 967—975.

57. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal can-

cers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation / Finch A., Beiner M., Lubinski J., Lynch H. T., Moller P., Rosen B., Murphy J. // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 185—192.

58. Berry D. A., Cronin K. A., Plevritis S. K. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 353. — P. 1784—1792.

59. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975—2008*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.

60. Заридзе Д. Г. Профилактика рака // Руководство для врачей. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 224 с.

61. Kuhl C. K., Kuhn W., Schild H. Management of women at high risk for breast cancer: new imaging beyond mammography // Breast. — 2005. — Vol. 14, N 60. — P. 480—486.

62. Leach M. O., Boggis C. R., Dixon A. K. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARISS) // Lancet. — 2005. — Vol. 365, N 9473. — P. 1769—1778.

Поступила 09.06.2013

Lidia Alexandrovna Nelyubina¹, Konstantin Pavlovich Laktionov²

BREAST CANCER CAUSES AND PREVENTION

¹ MD, PhD, Researcher, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, DSc, Professor, Head, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Nelyubina Lidia Alexandrovna, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: Nelyubina.LA@gmail.com

Risk factors of breast cancer have been identified basing on clinical, epidemiological and genetic studies. Knowledge of these risk factors is a key to disease prevention. This paper is based on analysis of recent worldwide literature and significant results of epidemiological studies concerning breast cancer causes and prevention.

Key words: breast cancer, causes, hereditary predisposition, endocrine factors, life style, prevention, preventive surgery, screening.