

УДК: 618.19-006.6-084

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СТРАТЕГИИ ОЦЕНКИ И СНИЖЕНИЯ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Л.А. Нелюбина

*Ключевые слова:* рак молочной железы; заболеваемость; молекулярно-биологические аспекты; факторы риска; профилактика; скрининг.

Рак молочной железы (РМЖ) остается самой частой опухолью и основной причиной онкологической смертности женщин во всем мире, что требует дальнейших усилий для улучшения понимания этиологии заболевания, создания новых стратегий профилактики, повышения эффективности диагностики и лечения. При этом важно понимать, что мы уже знаем о причинах РМЖ и как это влияет на изменения заболеваемости и смертности. В данной статье рассматривается эпидемиология РМЖ и снижающие риск заболевания стратегии. Понимание эпидемиологии РМЖ поможет врачам выявлять пациентов с высоким риском для эффективного скрининга и обоснованного ведения.

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Показатели онкологической заболеваемости во всем мире резко возрастают, в т. ч. за счет роста численности и старения населения. В 2012 г. число новых случаев рака достигло 14,1 млн, из них 1,67 млн составил РМЖ – это 25 % от всех опухолей, ежегодно диагностируемых у женщин. При этом число больных РМЖ, которые живут пять и более лет, составило 6,4 млн. За 5-летний период с 2008 г. заболеваемость РМЖ выросла на 20 %, а смертность – на 14 % [1].

Разброс в регионах между самой высокой заболеваемостью (до 99,4 новых случаев в год на 100 тыс. женщин) – в Северной Америке, Австралии и Западной Европе, и самой низкой (менее 20 на 100 тыс.) – в большинстве стран Африки и Восточной Азии, демонстрирует 4-кратное различие показателей [1]. В Восточной Европе, включая Россию, заболеваемость умеренная. В 2010 г. в России заболеваемость РМЖ составила 46,2 на 100 тыс. [2].

Обследование мигрантов из регионов с низкой заболеваемостью в регионах с высоким риском показало, что заболеваемость среди них достигает уровня страны местонахождения в течение одного-двух поколений [3].

Значительные различия в заболеваемости между развитыми и развивающимися странами, связанные с дальнейшей урбанизацией и все более широким принятием западного образа жизни, а также исследования, проведенные с мигрантами, указывают на возможность в ряде случаев избежать развития опухоли.

Выживаемость при раке является одним из основных показателей эффективности систем здравоохранения. Показатели выживаемости при РМЖ между странами существенно различаются – от 80 % и более в Северной Америке, Швеции и Японии, до 60 % в странах со средним уровнем дохода, и менее 40 % в странах с низким уровнем дохода [4].

В исследовании Международного агентства по изучению рака (МАИР) – специализированного агентства ВОЗ, в 2010 г. представлены данные о значительных

различиях в смертности от РМЖ между 30 европейскими странами [5]. За период с 1989 по 2006 гг. в 15 странах смертность снизилась более чем на 20 %: в Исландии на 45 %, Англии и Уэльсе на 35 %, Шотландии и Северной Ирландии на 30 и 29 %, Швеции, Франции и Финляндии – на 16, 11 и 12 %, соответственно. Снижение смертности в ряде стран после 1990 г. связано с интеграцией маммографического скрининга и повышением эффективности лечения. При этом только в четырех странах – Греция, Латвия, Эстония и Румыния – рост смертности продолжился.

В России, начиная с 2003 г., наблюдается относительная стабилизация смертности, ранее постоянно нараставшей.

Таким образом, заболеваемость остается наиболее высокой в развитых странах, а смертность – в менее развитых странах, главным образом, из-за отсутствия программ по раннему выявлению, различий в интенсивности диагностических мероприятий и различных социально-экономических условий.

МАИР опубликован «Всемирный доклад о борьбе против рака 2014 года» – результат сотрудничества более 250 ведущих ученых из 40 стран [6]. Доклад основан на новых данных по онкологической заболеваемости и смертности, которые свидетельствуют о нарастающих темпах роста рака в мире. Связанные с этим стремительно растущие затраты оказывают разрушительное воздействие на экономику даже самых богатых стран. В докладе показано, что, несмотря на впечатляющие достижения, решить проблему рака с помощью одного только лечения невозможно, и необходимо срочное осуществление эффективных стратегий профилактики и раннего выявления, поскольку значительное число случаев можно предотвратить при условии надлежащего применения уже имеющихся в настоящее время знаний.

ВОЗ объявила Глобальный план действий на 2013–2030 гг., который направлен на 25 % сокращение преждевременной смерти от рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и болезней органов дыха-

ния. В числе приоритетных задач – поиск причин возникновения рака и механизмов канцерогенеза.

По данным Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), прогресс в борьбе против рака определяют 3 фактора: растущее понимание биологии опухоли, проведение рандомизированных исследований и мультидисциплинарный подход.

Появление в последние годы мощных технологий – геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики, в тысячи раз увеличивающих скорость накопления и обработки информации, резко ускоряет исследования в онкологии. Интеграция их в эпидемиологические исследования определила выделение нового направления – молекулярной эпидемиологии, что является принципиально новым подходом в дизайне и интерпретации исследований по этиологии рака. Таким образом, различные фундаментальные науки объединяются в мощные консорциумы для взаимодействия в изучении причин и механизмов патогенеза рака как глобальной цели.

Молекулярная биология стала безусловным компонентом всех этапов онкологической помощи, что повышает актуальность генетически обоснованной персонализированной медицины для предотвращения, диагностики и определения тактики лечения опухолей [7].

#### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РМЖ

Существует общепринятое представление о том, что рак, в сущности, генетическое заболевание, основу которого составляет накопление молекулярных изменений в геноме соматических клеток. Развитие опухоли является результатом сочетанных генетических и эпигенетических изменений под воздействием факторов окружающей среды, что приводит к активации или инактивации определенных генов, контролируемых важнейшие аспекты жизнедеятельности клетки – размножение, дифференцировку, метаболизм и т. д. [8–9]. Эпигенетические механизмы, связанные с метилированием ДНК и модификацией структуры хроматина, вызывают обратимые изменения экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Стабильное дифференцированное поддержание активности генов обусловлено эпигенетическим контролем генной экспрессии, которая, как показано, играет решающую роль в патогенезе рака [10].

Поиск причин неопластической трансформации требует выявления ключевых геномных и эпигеномных изменений, которые предшествуют и запускают опухолевый рост, а также понимания того, каким образом эти изменения меняют стабильные программы нормальных клеток, приводя к росту, инвазии и метастазированию [11].

Долгосрочной целью изучения молекулярных механизмов канцерогенеза является вклад в профилактику рака. Взаимодействие между генами, эпигеномом и окружающей средой активно изучается. Выявление генетических и эпигенетических повреждений в опухолевых клетках и суррогатных тканях, связанных с воздействием известных или предполагаемых факторов риска, сделает возможным выделение лиц высокого риска и разработку эффективных программ профилактики.

Характерные молекулярные особенности опухолевой клетки включают: самообеспеченность сигналов

роста, нечувствительность к антипролиферативным сигналам, устойчивость к апоптозу, неограниченный потенциал репликации ДНК, способность к инвазии и метастазированию, устойчивый ангиогенез [12]. Эф-фекторы генетических и эпигенетических нарушений при РМЖ в большинстве случаев отражают измененные уровни, функции или взаимодействия гормонов, факторов роста, рецепторов, белков и их сигнальных путей, в большом количестве вовлеченных в сложный процесс развития опухоли. В ряду многоступенчатых каскадов, приводящих к злокачественному фенотипу, установлен ряд ключевых белков и их сигнальных путей, которые являются драйверами развития РМЖ и одновременно потенциальными мишенями таргетной терапии опухоли. К ним относятся: 1) сигнальный путь рецепторов эстрогенов (РЭ) – эстрогены и изменения в сигнальных путях РЭ играют ключевую роль в развитии РМЖ; как известно, 2/3 всех опухолей гормонозависимы и сопровождаются экспрессией РЭ; 2) эстрогеннезависимые сигнальные пути – сигнальные каскады, которые могут обеспечить выживание и пролиферацию клеток при ингибировании сигнальных путей РЭ – это сигнальные пути ряда факторов роста (рецепторов эпидермального фактора роста 2 – HER2, инсулиноподобного фактора роста-1 – IGF-1, фактора роста фибробластов – FGF, фактора роста эндотелия сосудов – VEGF), сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) – фермента, регулирующего рост и пролиферацию клеток [13–16].

Все случаи РМЖ можно разделить на спорадические и наследственно обусловленные. Большинство опухолей возникает спорадически, вследствие нарушений в геноме соматических клеток. Случайно приобретенная соматическая мутация или любой другой вид изменений генома, являясь критичным для нормального регулирования роста соответствующего типа клеток, может инициировать серию событий, которые в конечном итоге приведут к образованию опухоли. Как показали геномные и молекулярные исследования, РМЖ – гетерогенное заболевание, для него характерно большое количество генных перестроек, включая точковые мутации, хромосомные амплификации, делеции, рекомбинации и транслокации [17]. По современным данным, за возникновением типичного РМЖ кроется от 50 до 80 различных соматических мутаций [18].

Мутации, которые возникают в половых клетках (сперматозоидах и яйцеклетке) или в оплодотворенной яйцеклетке на этапе раннего эмбриогенеза, называют наследственными, или герминальными. Они составляют около 10 % всех случаев РМЖ и характеризуются фатальной органоспецифической предрасположенностью к раку [19]. Врожденные мутации передаются от родителей и присутствуют во всех клетках организма, но развития опухоли не происходит до определенного времени – клеткам необходимо накопление дополнительных генетических дефектов.

Все многообразие молекулярных событий группируется в 5 генетически различных подтипов опухолей с характерными клинико-морфологическими особенностями и различной чувствительностью к лекарственной терапии, что подтверждает биологическое разнообразие РМЖ. «Молекулярный портрет», или молекулярная классификация РМЖ [20–21] воспроизводится на основе экспрессии таких биомаркеров, как рецепторы эстрогенов (РЭ), прогестерона (ПГ) и HER2.

1. Люминальные А опухоли (PЭ+ и/или PП+/HER2-) – с самым высоким уровнем экспрессии PЭ, низкой пролиферативной активностью (Ki67 < 20 %) и, как правило, низкой степенью злокачественности (G1-2). Эти опухоли имеют наиболее благоприятный прогноз, высокочувствительны к гормонотерапии и в меньшей степени чувствительны к химиотерапии.

2. Люминальные В (HER2-).

3. Люминальные В (HER2+) – имеют фенотип люминальных клеток, при этом уровень экспрессии PЭ ниже, уровень экспрессии маркеров пролиферации выше (Ki67 > 20 %), как правило, высокая степень злокачественности, и менее благоприятный прогноз по сравнению с люминальными А опухолями.

4. HER2+ (PЭ-/PП-/HER2+). В опухолях с амплификацией гена HER2 значительно снижены уровни гормональных рецепторов PЭ и PП; их отличает высокий потенциал метастазирования и плохой прогноз.

5. Базальноподобные опухоли (PЭ-/PП-/HER2-) имеют тройной негативный фенотип. Характерны для более молодого возраста, отличаются высокой степенью злокачественности, агрессивным течением, тенденцией к местному распространению и метастазированию во внутренние органы. Такая закономерность наблюдается, несмотря на наличие в большинстве случаев высокой чувствительности к химиотерапии.

#### ФАКТОРЫ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Риск РМЖ мультифакторный, при этом наиболее значимыми факторами риска являются наследственная предрасположенность, гормональные нарушения и ионизирующая радиация.

В последние годы наши знания о конкретных факторах риска обогатились данными новых исследований, в которых проведен детальный мета-анализ ряда эпидемиологических исследований предыдущих лет.

**Пол, возраст, этническая предрасположенность.** Заболеваемость РМЖ у мужчин составляет 1 % от показателя заболеваемости у женщин, поэтому РМЖ можно назвать женской опухолью.

Наблюдается четкая зависимость заболеваемости от возраста – до 75 % всех случаев РМЖ приходится на период постменопаузы; четверть случаев приходится на возраст до 50 лет; до 35 лет заболеваемость менее 5 %.

Высокая заболеваемость РМЖ установлена в отдельных популяциях. Так, носительство мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в общей популяции составляет 1 из 300 и 1 из 800, соответственно, а среди евреев-ашкенази – 1 из 40 [22–24].

**Наследственные факторы.** Семейный анамнез, особенно наличие родственников первой степени родства, болевших в пременопаузе, или двустороннего РМЖ – один из самых серьезных факторов риска. Исследования по семейному раку, проводимые на протяжении многих лет, свидетельствуют о повышенном риске возникновения ряда форм опухолей среди родственников первой (родители, братья, сестры, дети) и второй степени родства (бабушки, тети, дяди, внуки, племянники) у заболевшего в отдельно взятой семье. Тесная связь с семейным анамнезом, который присутствует в 20–30 % родословных, послужила основой для поиска специфических генов семейного РМЖ. Повышение предрасположенности к РМЖ в случаях семейного рака объясняют наличием одного или более унаследованных генных дефектов в низко-пенетрантных

генах, а также полигенной восприимчивостью или сочетанием этих факторов. Большинство генов, относящихся к случаям семейного наследственного РМЖ, пока не найдены.

Семейному раку не свойственны типичные признаки наследственного рака, его отличает накопление спорадических случаев в семье, отсутствие какого-либо порядка наследования и возраста возникновения. Риск семейного рака возрастает с количеством заболевших в семье лиц, близостью их родственной связи и возрастом в момент заболевания – чем моложе возраст заболевшего, тем выше вероятность. Наличие одного родственника 1-й степени родства, болевшего РМЖ, увеличивает риск в 2 раза, двух – в 3 раза, трех и более – в 4 раза [25].

Гены предрасположенности к РМЖ в соответствии с их распространенностью и уровнем риска делят на 3 класса: высоко-пенетрантные (с самой высокой вероятностью развития рака), умеренно-пенетрантные и низко-пенетрантные [19].

Риск семейного РМЖ ниже, чем наследственного, связанного с унаследованной мутацией в каком-то определенном гене (например, *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN* или др.). До 10 % всех случаев РМЖ имеют наследственную природу. Для них характерен высоко пенетрантный генотип, вертикальная передача от матери или отца, молодой возраст заболевания, аутосомно-доминантный тип наследования (возникает при наличии герминальных мутаций только в одной копии генов) и развитие опухолей других локализаций [26].

Два основных гена – *BRCA1* и *BRCA2* определяют наследственный синдром РМЖ и рака яичников (РЯ), который составляет почти половину случаев всего наследственного РМЖ [27]. Мутации данных генов не сцеплены с полом, поэтому могут передаваться от обоих родителей. Потомство имеет 50 % риск наследования мутаций. Оба гена относятся к классическим генам супрессорам, функция которых заключается в поддержании стабильности генома за счет процессов репарации ДНК [28–29].

Риск РМЖ у носителей мутаций в 10–30 раз превышает общепопуляционный, составляя 41–90 % в течение жизни, риск развития РЯ составляет 8–62 % (в зависимости от исследуемой популяции) [30–31]. У заболевших РМЖ значительно повышен риск рака противоположной молочной железы – 83 % для носительниц мутации *BRCA1* и 62 % для носительниц мутации *BRCA2* в возрасте до 70 лет.

Риск заболевания у носителей возрастает после 25 до 40 лет; максимальная заболеваемость приходится на возраст от 30 до 50 лет.

Наличие у заболевших в возрасте до 50 лет родственника, болевшего РМЖ до 50 лет, увеличивает вероятность данных мутаций на 25 %. Риск мутаций повышается при РЯ у кого-либо из родственников первой степени родства, двустороннем раке или сочетании РМЖ и РЯ.

*BRCA1*-ассоциированный РМЖ имеет характерные особенности в отличие от *BRCA2*-ассоциированного и спорадического РМЖ: возникает в более молодом возрасте и имеет более агрессивные характеристики – высокую степень злокачественности, высокий пролиферативный индекс и тройной негативный фенотип (PЭ-/PП-/HER2-). Мутации гена *BRCA1* встречаются в 9–48 % случаях базальноподобного рака, при этом результаты лечения различны [28]. У 20 % носителей

мутаций *BRCA1* встречается медуллярный рак, имеющий более благоприятный прогноз. *BRCA2*-ассоциированный рак чаще РЭ+ и имеет лучший прогноз.

У носителей данных мутаций повышен риск развития других опухолей: при мутации *BRCA2* – рака поджелудочной железы, рака простаты и РМЖ у мужчин; при *BRCA1* – меланомы [31–32]. При этом у носителей мутации *BRCA2* риск рака простаты повышен от 2 до 6 раз, характерно развитие агрессивных опухолей (показатель Глисона  $\geq 8$ ) с плохим прогнозом [33–34]; риск РМЖ у мужчин повышен почти в 100 раз (у 1 из 10) и достигает 7–8 % (по сравнению с общепопуляционным – всего 1 % 0–1 из 1000) [35].

В генах *BRCA1/2* выявлен широкий спектр мутаций – более тысячи, что осложняет диагностику [19; 27]. При этом диагностика наследственного рака важна с точки зрения особенностей профилактики, скрининга и лечения. Например, выявлена высокая чувствительность к препаратам платины *BRCA1*-ассоциированного РМЖ; носители требуют более интенсивного скрининга и предупреждающих стратегий.

Два очень редких наследственных синдрома, повышающих риск РМЖ, – Ли-Фраумени (менее 1 случая на 10000) и Коудена (1 на 200000) [36].

Высоко-пенетрантный синдром Ли-Фраумени обусловлен герминальной мутацией гена *TP53*, повышает риск РМЖ в 8–10 раз, особенно у женщин до 45 лет, и связан с развитием широкого спектра неоплазий в молодом возрасте: мягкотканых сарком, остеосарком, острой лейкемии, рака толстой кишки, аденокарциномы рака и опухолей мозга [37]. У носителей мутаций *TP53* отмечена высокая частота HER2-позитивного РМЖ – 67–83 % случаев.

Синдром Коудена вызывается герминальной мутацией в гене *P TEN*, характеризуется развитием множественных гамартом и/или опухолей различных органов и тканей – кожи, слизистых, щитовидной железы, эндометрия и мозга. У женщин – носительниц мутаций *P TEN* с синдромом Коудена повышен риск развития железисто-кистозной мастопатии и высокой пожизненный риск развития РМЖ – 77–85 % [38].

Направление на генетическое консультирование больных РМЖ рекомендовано при наличии любого из следующих критериев [NCCN Risk Version 2. 2014]:

- наличие в семье лиц с мутацией наследственного РМЖ;
- заболевание в возрасте до 50 лет;
- тройной негативный рак;
- двусторонний или мультифокальный РМЖ у одной из родственниц;
- РМЖ в любом возрасте и:
  - а)  $\geq 1$  случая РМЖ у близких родственников до 50 лет;
  - б)  $\geq 1$  случая эпителиального рака яичников у близких родственников в любом возрасте;
  - в)  $\geq 2$  случаев РМЖ и/или рака поджелудочной железы в любом возрасте;
  - г) относится к популяции высокого риска (еврей-ашкенази);
    - $\geq 1$  члена семьи по одной линии с сочетанием РМЖ и  $\geq 1$  следующих опухолей (особенно в молодом возрасте): рак поджелудочной железы, рак простаты (показатель Глисона  $\geq 7$ ), саркома, аденокарциномы рака, опухоль мозга, рак эндометрия, лейкемия/лимфома, рак щитовидной железы, диффузный рак желудка;

- рак яичников;
- РМЖ у мужчин.

**Ранние события жизни**, включая внутриутробное развитие, периоды детства и юности, когда ткань молочных желез очень чувствительна к воздействию канцерогенов, как показано, могут влиять на риск РМЖ. Вес при рождении напрямую связан с уровнем половых гормонов матери и уровнем ИФР-1, которые вовлечены в канцерогенез РМЖ – инициацию и промоцию.

У женщин с большим весом при рождении относительный риск повышен на 23 %. Установлена положительная корреляция длины при рождении с риском РМЖ: у младенцев с большей длиной при рождении относительный риск повышен RR = 1,08 [39].

У потомства женщин, имевших преэклампсию или эклампсию в родах, выявлено снижение риска РМЖ RR = 0,48 [39]. RR (относительный риск) – отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию того или иного фактора риска. При RR >1 вероятность заболевания в исследуемой группе выше, чем в контрольной; при RR < 1 – ниже.

**Репродуктивный анамнез**. Наиболее значимыми факторами риска, связанными с репродуктивным анамнезом, являются отсутствие родов, применение заместительной гормонотерапии и большой интервал между менархе и первыми родами [40–42].

**Возраст менархе и возраст менопаузы**. Чем длительнее экспозиция к уровню пременопаузальных гормонов за счет раннего менархе и поздней менопаузы, тем выше риск [43]. Как показано позднее, величина этой связи не столь высока [44]. Так, при сравнении женщин с более поздней менопаузой (55+) с женщинами, у которых менопауза наступила раньше 45 лет, RR = 1,29 [43]. При этом выполнение овариэктомии в возрасте до 35 лет значительно снижает риск РМЖ – более чем на 60 %.

**Возраст во время первых родов и отсутствие родов**. По сравнению с женщинами, впервые родивших до 20 лет, риск РМЖ увеличивается с каждым годом, на который отложены роды. У нерожавших и впервые родивших после 30 лет риск повышен более чем на 50 % по сравнению с родившими до 20 лет [43–44].

Установлено краткосрочное повышение риска, связанное с каждой беременностью. Между 5 и 10 годами после родов можно наблюдать защитный эффект родов. Как полагают, беременность способствует истинной дифференцировке клеток ткани молочной железы, что формирует устойчивость к канцерогенезу, в то время как у поздно родивших беременность может оказывать стимулирующий эффект.

Считалось, что увеличение числа родов снижает риск, но не все исследования это подтверждают. По данным Финского национального реестра населения, у женщин старше 1937 года рождения, имевших не менее 5 родов, короткий временной интервал между родами (< 1 года) увеличивает риск по сравнению с более длительным интервалом (3 + лет) [45].

Снижение риска, связанного с репродуктивным анамнезом, ограничивается случаями РЭ+ РМЖ и не влияет на риск развития тройного негативного рака.

При пересмотре данных 53 исследований причинно-следственной связи между **искусственным аборт**ом и повышением риска РМЖ не выявлено [46–47].

**Длительное грудное вскармливание** (в течение года и более) снижает риск РМЖ, причем тем сильнее, чем продолжительнее период лактации. Пересмотр 47

эпидемиологических исследований из 30 стран (более 50000 наблюдений и 96973 случаев контроля) подтвердил статистически значимое снижение относительного риска на 4,3 % после каждых 12 месяцев грудного вскармливания в дополнение к 7 % снижению риска после каждых родов [48]. Снижение риска стойко сохраняется в течение жизни.

**Комбинированные оральные контрацептивы**, согласно пересмотру данных 54 исследований, повышают риск на 24 %, но только в процессе приема, без стойких долгосрочных последствий. Через 10 лет после прекращения приема препаратов данных за увеличение риска нет [49–50].

**Заместительная гормонотерапия (ЗГТ)**, применяемая для смягчения симптомов возрастной утраты эстрогенной функции яичников, как показал пересмотр 51 исследования, повышает риск РМЖ на 1,023 во время приема и вскоре после окончания [51].

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных в рамках Women's Health Initiative, с включением за период с 1993 по 1998 гг. 161809 женщин в возрасте 50–79 лет, установлено повышение заболеваемости инвазивным РМЖ на 26 % среди женщин с интактной маткой, получавших комбинированные препараты ЗГТ. Применение ЗГТ привело к повышению как заболеваемости, так и смертности [52]. У другой группы женщин, входивших в исследование, ранее перенесших гистерэктомию и получавших монотерапию эстрогенами, также установлено повышение риска РМЖ.

#### ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

**Индекс массы тела (ИМТ)** – независимый фактор риска РМЖ. Набор веса и ожирение в менопаузе повышают риск заболевания. В период менопаузы жировая ткань становится основным источником циркулирующих гормонов за счет ароматизации. Установлена положительная связь ИМТ с уровнями циркулирующих гормонов – эстрогена, эстрадиола, свободного тестостерона и пролактина, и отрицательная связь с половым стероид-связывающим глобулином (SHBG) [53]. Анализ данных 8 проспективных исследований свидетельствует о том, что при повышении ИМТ (выше 21) риск РМЖ повышается за счет повышения уровней циркулирующих эндогенных эстрогенов [54].

Как показал анализ 87143 случаев инвазивного рака, женщины, набравшие 25 кг и более после 18 лет, имеют повышенный риск ( $RR = 1,45$ ) по сравнению с женщинами, сохранившими свой прежний вес. При этом снижение веса после наступления менопаузы снижает риск –  $RR = 0,43$  [55].

**Физическая активность** – предпочтительный метод поддержания оптимальной массы тела. У активных женщин, из года в год сохраняющих физическую активность выше среднего уровня, риск РМЖ ниже на 20 % [56]. Риск обратно пропорционален длительности физической активности [57].

Положительная и статистически достоверная связь между **употреблением алкоголя** даже в умеренном количестве и риском РМЖ подтверждена целым рядом исследований [58–61]. Риск в этом случае напрямую зависит от дозы и не зависит от вида употребляемого алкоголя. Ежедневный прием 10 г алкоголя увеличивает риск на 10 %. При этом уменьшение приема алко-

голю способствует снижению риска [59]. Наиболее вероятный механизм влияния алкоголя связан с его воздействием на уровни циркулирующих гормонов – эстрогенов и андрогенов, а также с канцерогенным эффектом метаболитов алкоголя [61–62]. Получены данные о способности алкоголя индуцировать эпигенетические изменения.

Репродуктивные факторы, алкоголь и ожирение в постменопаузе чаще связаны с возникновением РЭ+ опухолей. Частота тройного негативного рака варьирует в зависимости от факторов риска.

Данные о повышении риска РМЖ в случаях активного и пассивного **курения** не убедительны. Анализ 53 эпидемиологических исследований показал, что курение связано с повышением риска только среди употребляющих алкоголь [59].

**Питание.** Связь между употреблением жиров с пищей и риском РМЖ недостаточно убедительна. Проведенные когортные исследования выявили небольшую корреляцию между повышением в два раза калорийности питания за счет насыщенных жиров и повышением риска в менопаузе –  $RR = 1,32$  [63]. У женщин в пременопаузе также установлено небольшое повышение риска при увеличении употребления животных жиров  $RR = 1,54$ .

В одном из исследований установлено снижение заболеваемости на 9 % у лиц с низким содержанием жиров в пище при наблюдении более 8 лет. В этой же группе наблюдали меньшую калорийность пищи, большее употребление фруктов, овощей, клетчатки и фолатов в сочетании с более низким индексом массы тела [64].

**Доброкачественные заболевания молочных желез.** У женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез повышен риск РМЖ в последующие 10 лет [65]. В исследовании клиники Мауо доброкачественные заболевания на основании гистологических данных разделены на непролиферирующие (67 %), пролиферирующие без атипии (30 %) и атипическую гиперплазию (4 %). Все эти заболевания рассматривают как общие маркеры риска, а не предопухолевую патологию, т. е. вероятность развития РМЖ в контрольной железе такая же, как и для ипсилатеральной молочной железы после каждой биопсии [66].

У лиц, перенесших РМЖ, повышен риск рака второй молочной железы и повышается на 1 % в год – до 20 % за 20 лет наблюдения.

**Плотность ткани молочной железы** – маммографический показатель соотношения железистой и жировой ткани, и является серьезным фактором риска. Плотность паренхимы – индивидуальная особенность. Жировая ткань прозрачна, и на маммограмме выглядит темной, а соединительная и железистая ткани – плотные, и на снимках выглядят белыми. При высокой плотности ткани – более 75 % риск повышен в 4–6 раз [67–69]. Как показано, плотность паренхимы имеет сильный генетический компонент и связь с влиянием окружающей среды. Плотность ткани молочной железы может повышать риск за счет повышенной пролиферации клеток и потенциальном их повреждении мутагенами.

**Облучение грудной клетки** с лечебной целью в возрасте до 30 лет (например, при лимфоме Ходжкина), повышает риск РМЖ у женщин в 55,5 раза по сравнению с общей популяцией [70]. РМЖ развивается латен-

Группы риска рака молочной железы [NCCN Breast Screening V.1. 2014]

Характеристики групп повышенного риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>– наличие РМЖ в анамнезе;</li> <li>– возраст 35 лет и старше с 5-летним риском развития РМЖ <math>\geq 1,7</math> % (по модели Gail);</li> <li>– пожизненный риск РМЖ <math>\geq 20</math> % (по модели Gail);</li> <li>– облучение грудной клетки в возрасте 10–30 лет;</li> <li>– дольковый рак <i>in situ</i> в анамнезе;</li> <li>– семейный рак, или наследственный синдром</li> </ul>
--	--

тно, в среднем через 23 года после завершения терапии – в возрасте 40–50 лет. При наблюдении от 5 до 9 лет RR = 0; в период от 10 до 14 лет – 71,3; от 15 до 19 лет – 90,8; от 20 до 24 лет – 50,9, от 25 до 29 лет – 41,2 [70]. Абсолютный риск РМЖ у женщин, получавших в возрасте 25 лет облучение грудной клетки в дозе 40 Гр, составляет 29 % в возрасте 55 лет [71]. Самый высокий риск у лиц, лечившихся в период полового созревания, когда ткань молочной железы особенно чувствительна к воздействию канцерогенов.

**Эндогенные гормональные влияния.** Анализ факторов риска подтверждает прямую связь между уровнями эндогенных половых стероидных гормонов яичников и риском РМЖ как в пременопаузе, так и в менопаузе. Риск возрастает с увеличением концентрации всех половых гормонов, включая эстрадиол и SHBG. Два фактора отражают гормональные модели риска – ранняя менопауза, которая снижает риск, и ожирение в постменопаузе, которое увеличивает риск. У пременопаузальных женщин с высоким уровнем эстрадиола риск РМЖ повышен в 2,1 раза [72].

**Оценка риска.** Предложен ряд инструментов для определения степени индивидуального риска РМЖ. При этом наиболее распространена модель Gail, разработанная в 1989 г. для лиц младше 35 лет без наследственной предрасположенности. Данную модель не используют также для лиц, получивших облучение грудной клетки, и при наличии долькового рака *in situ* (LCIS) в анамнезе. Модель Gail учитывает семь ключевых факторов риска: возраст, этническую принадлежность, возраст менархе, возраст в первых родах или отсутствие родов, число родственников первой степени родства, болевших РМЖ, число биопсий молочных желез и гистологические данные проведенных биопсий, подтверждающие наличие атипичской протоковой гиперплазии [73–75].

На основе модели Gail и ее модификаций разработаны многомерные компьютерные программы для расчета риска инвазивного РМЖ (доступно на сайте NCI: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>). Показатель 5-летнего прогнозируемого риска РМЖ  $> 1,7$  % расценивают как порог для рассмотрения снижающих риск стратегий. По данным American Cancer Society, выделено шесть категорий лиц повышенного риска РМЖ (табл. 1).

## ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По данным ВОЗ, результаты, полученные в области борьбы против рака в высокоразвитых странах, свидетельствуют о том, что профилактика эффективна. Как показано, до 21 % случаев смерти от РМЖ в мире связаны с употреблением алкоголя, избыточным весом и ожирением, а также физической инертностью.

Модификация образа жизни за счет конкретных изменяемых факторов риска могут привести к снижению заболеваемости в долгосрочной перспективе. К стратегиям предупреждения РМЖ относятся: 1) правильное питание с целью поддержания оптимальной массы тела и предупреждения развития ожирения; 2) регулярные физические нагрузки (дополнительно к обычной физической активности – 30–60 мин. на протяжении 5 дней в неделю или более); 3) минимизация употребления алкоголя. Следует учитывать снижающее риск влияние длительного грудного вскармливания (в течение года и более), и повышающее риск использование ЗГТ.

Разработаны два эффективных направления профилактики РМЖ для лиц повышенного риска – химиопрофилактика и профилактическая хирургия.

**Химиопрофилактика** применима для женщин с повышенным риском старше 35 лет. Как показано, 5-летний прием тамоксифена (20 мг/сут.) женщинами с повышенным риском, включая семейный анамнез и дольковую карциному *in situ*, снижает риск РЭ+ инвазивного РМЖ на 49 % во всех возрастных группах старше 35 лет. Однако из-за побочных эффектов, таких как увеличение рака эндометрия в 2–4 раза, развитие тромбозов и катаракты, тамоксифен не нашел широкого применения с целью профилактики РМЖ у здоровых женщин.

Согласно данным трех крупных исследований по профилактике РМЖ – NSABP P-1, IBIS-1 и STAR, 5-летний прием как тамоксифена, так и ралоксифена одинаково эффективно снижают риск РЭ+ инвазивного РМЖ у здоровых женщин на 30–45 % [76–78]. Кроме того, с применением Ралоксифена связана меньшая стимуляция эндометрия, а также ниже риск венозных тромбозов и катаракты.

У женщин в постменопаузе в качестве вариантов химиопрофилактики могут рассматриваться ралоксифен (60 мг/сут. в течение 5 лет) и эвеместан (25 мг/сут. в течение 5 лет). Назначение других селективных модуляторов РЭ и ингибиторов ароматазы вне клинических исследований не показано [79].

Рекомендации по химиопрофилактике осуществляются на индивидуальной основе с учетом соотношения пользы и риска применяемых препаратов.

**Профилактическая хирургия.** Для предупреждения развития РМЖ у лиц с умеренным и высоким риском, особенно при наличии высоко-пенетрантных генов наследственной предрасположенности, рассматривается вопрос о двусторонней профилактической мастэктомии. Выполнение профилактической мастэктомии у носителей мутаций *BRCA* снижает риск РМЖ более чем на 90 % [80]. Операция предполагает тотальное удаление всей ткани молочных желез без подмышеч-

ной лимфаденоэктомии и может выполняться с одномоментной реконструкцией.

**Профилактическая двусторонняя сальпингооариэктомия** – удаление яичников и маточных труб, как показано рядом исследований, снижает риск РЯ и маточных труб на 80 %. Одновременно отмечено снижение риска РМЖ до 50 % у носительниц мутаций *BRCA*, преимущественно в возрасте до 40 лет [81–82]. У женщин старше 51 года удаление яичников существенного влияния на риск развития РМЖ не оказывает. Учитывая отсутствие достоверного скрининга и высокий риск смерти от РЯ, носительницам мутаций *BRCA* рекомендуется выполнение данной операции в возрасте 35–40 лет, после реализации репродуктивной функции. Следует отметить важность тщательного гистологического исследования удаленных яичников, т. к. в 2–10 % случаев выявляется РЯ и рак маточных труб. Кроме того, после выполнения данной операции сохраняется небольшой риск развития первичной карциномы брюшины – в 1–4,3 % случаев [83].

Применение таких радикальных мер, как профилактическая хирургия по генетическим показаниям, зависит от ряда культурных и социальных факторов, включая систему здравоохранения и страховую политику, однако число таких операций в мире стремительно растет.

**Скрининг.** Выявление и лечение опухоли на самых ранних стадиях, что уменьшает общий объем лечения и снижает смертность, остается жизненно важным и основным фактором в борьбе против РМЖ. При РМЖ 5-летняя выживаемость напрямую коррелирует со стадией заболевания, достигая в настоящее время 98 % при локализованных формах, 84 % при вовлечении лимфоузлов и 27 % при наличии отдаленных метастазов.

Тактика раннего выявления значительно отличается между странами. Существуют два метода раннего выявления: 1) обеспечение осведомленности населения в отношении ранних признаков и симптомов РМЖ и проведение регулярных клинических осмотров здоровых женщин специалистами медицинских учреждений; 2) организация скрининга.

Скрининг – это обследование групп населения без видимых симптомов. Его цель – выявить лиц с патологией, позволяющей предположить рак, для быстрого направления на дообследование или лечение, т. е. выявить рак на ранней стадии, когда больного можно излечить, тем самым уменьшить смертность.

Основная задача скрининга – обеспечить высокую чувствительность, т. е. в минимальном числе случаев пропустить рак (минимизировать число ложноотрицательных результатов) и обеспечить высокую специфичность – направить на дальнейшее обследование минимальное число лиц с отсутствием заболевания (минимизировать число ложноположительных результатов).

Компоненты скрининга зависят от возраста и степени риска и могут включать общую клиническую оценку с учетом жалоб пациента и данных клинического осмотра, оценку риска, скрининговую маммографию и в отдельных случаях МРТ. При этом маммография позволяет выявлять до 85 % опухолей и является краеугольным камнем ранней диагностики.

В отличие от скрининговой, диагностическая маммография выполняется при обследовании лиц, обра-

тившихся за медицинской помощью с уже существующими клиническими проявлениями заболевания [84].

Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали снижение смертности в результате внедрения маммографического скрининга. Исследования с самым длительным периодом наблюдения и с максимальным числом включенных пациентов свидетельствуют о снижении смертности на 1/3 в результате скрининга [85–86]. Данные программы Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) свидетельствуют о 30 % снижении смертности от РМЖ в период с 1990–2010 гг. за счет скрининга и вторичной профилактики [87]. В предыдущие 50 лет смертность не менялась.

Хорошо организованные программы скрининга сокращают общий уровень смертности от РМЖ на 19 % (для женщин в возрасте 40–50 лет этот показатель составляет примерно 15 %, для женщин в возрасте 60–70 лет – примерно 32 %) [88].

Для лиц с общепопуляционным риском маммографический скрининг рекомендуют начинать в 40 лет и впоследствии выполнять один раз в год. Клинический осмотр в возрасте от 25 до 40 лет рекомендуется 1 раз в 1–3 года, в возрасте 40 лет и старше – ежегодно.

Для групп повышенного риска рекомендуется более раннее начало скрининга – с 25–30 лет, каждые 6–12 месяцев, с использованием дополнительных методов визуализации – магнитно-резонансной (МР) маммографии.

Независимо от используемого метода ранней диагностики, в основе успешной ранней диагностики на уровне всего населения лежат тщательно спланированные и организованные программы, сфокусированные на определенные группы населения и обеспечивающие непрерывность и качество помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 // GLOBOCAN. 2012. V. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>. Загл. с экрана.
2. Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы в России // Актуальные аспекты клинической маммологии / под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская академия, 2014. С. 12–17.
3. Ziegler R.G., Hoover R.N., Pike M.C. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women // J. Natl. Cancer Inst. 1993. V. 85. P. 1819–1827.
4. Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. et al. CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) // Lancet Oncol. 2008. V. 9 (8). P. 730–756.
5. Autier P., Boniol M., LaVecchia C., Vatten L., Gavin A., Hery C., Heanue M. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database // BMJ. 2010. V. 341. P. 3620.
6. World Cancer Report 2014 / ed. by W. Stewart, Ch.P. Wild. IARC, 2014.
7. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Primer of the molecular biology of cancer. (Eds.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins & Wolters Kluwer, 2011.
8. Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control // Nat. Med. 2004. V. 10 (8). P. 789.
9. Weinberg R. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2006.
10. Veeck J., Esteller M. Breast cancer epigenetics: from DNA methylation to microRNAs // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2010. V. 15 (1). P. 5–17.
11. Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. The cancer genome // Nature. 2009. V. 458 (7239). P. 719.
12. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. V. 144 (5). P. 646–674.

13. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signalling // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276 (40). P. 36869-36872.
14. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2 (2). P. 127-137.
15. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia // *Nat. Rev. Cancer.* 2008. V. 8. P. 915-928.
16. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2010. V. 10. P. 116-129.
17. Bell D.W. Our changing view of the genomic landscape of cancer // *J. Pathol.* 2010. V. 220 (2). P. 231-243.
18. Wood L.D., Parsons D.W., Jones S. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers // *Science.* 2007. V. 318 (5853). P. 1108-1113.
19. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008. V. 9. P. 321-345.
20. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature.* 2000. V. 406 (6797). P. 747-752.
21. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001. V. 98 (19). P. 10869-10874.
22. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // *Obstet. Gynecol.* 2009. V. 113. P. 956-966.
23. 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., Pharoah 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. V. 72 (5). P. 1117-1130.
24. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Nat. Genet.* 1996. V. 14. P. 185-187.
25. 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. V. 358 (9291). P. 1389-1399.
26. 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. V. 358 (9291). P. 1389-1399.
27. Foulkes W.D. Inherited susceptibility to common cancers // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359 (20). P. 2143-2153.
28. Turner N.C., Reis-Filho J.S. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype // *Oncogene.* 2006. V. 25 (43). P. 5846-5853.
29. Venkitaraman A.R. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2 // *Cell.* 2002. V. 108 (2). P. 171-182.
30. Whittemore A.S. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations // *N. Engl. J. Med.* 1997. V. 337. P. 788-789.
31. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. V. 91. P. 1310-1316.
32. Liede A., Karlan B.Y., Narod S.A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. P. 735-742.
33. Moran A., O'Hara C., Khan S. et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations // *Fam. Cancer.* 2012. V. 11. P. 235-242.
34. Mitra A., Fisher C., Foster C.S. et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype // *Br. J. Cancer.* 2008. V. 98. P. 502-507.
35. Evans D.G., Susnerwala I., Dawson J. et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers // *J. Med. Genet.* 2010. V. 47 (10). P. 710-711.
36. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present and future // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008. V. 9. P. 321-345.
37. Gonzales K.D., Noltner K.A., Buzin C.H. et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations // *J. Clin. Oncol.* 2009. V. 27 (8). P. 1250-1256.
38. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature // *J. Genet. Couns.* 2009. V. 18. P. 13-27.
39. Xue F., Michels K.B. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence // *Lancet Oncol.* 2007. V. 8. P. 1088-1110.
40. Li C.L., Malone K.E., Daling J.R. et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V. 167 (2). P. 230-239.
41. Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L. et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. V. 103 (3). P. 250-263.
42. Islam T., Matsuo K., Ito H. et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women // *Ann. Oncol.* 2012. V. 23 (9). P. 2435-2441.
43. Kelsey J.L., Gammon M.D., John E.M. Reproductive factors and breast cancer // *Epidemiol. Rev.* 1993. V. 15. P. 36-47.
44. Lacey J.V. Jr., Kreimer A.R., Buys S.S. et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort // *BMC Cancer.* 2009. V. 9. P. 84.
45. Kauppila A., Kyyronen P., Hinkula M., Pukkala E. Birth intervals and breast cancer risk // *Br. J. Cancer.* 2009. V. 101 (7). P. 12113-12117.
46. 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. V. 363 (9414). P. 1007-1016.
47. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 434: induced abortion and breast cancer risk // *Obst. Gynecol.* 2009. V. 113 (6). P. 1417-1418.
48. 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 58302 women with breast cancer and 96973 women without the disease // *Lancet.* 2002. V. 360 (9328). P. 187-195.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data from 53297 women with breast cancer and epidemiological studies in 30 countries, including 58302 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies // *Lancet.* 1996. V. 347 (9017). P. 1713-1727.
50. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 2025-2032.
51. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // *Lancet.* 1997. V. 350. P. 1047-1059.
52. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women // *JAMA.* 2010. V. 304. P. 1684-1692.
53. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. V. 95. P. 1218-1226.
54. Kawai M., Minami Y., Kuriyama S. et al. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study // *Br. J. Cancer.* 2010. V. 103. P. 1443-1447.
55. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer // *JAMA.* 2006. V. 296. P. 193-201.
56. Bernstein L., Patel A.V., Ursin G. et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. V. 97. P. 1671-1679.
57. McTiernan A., Wu L., Chen C. et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women // *Obesity (Silver Spring).* 2006. V. 14. P. 1662-1677.
58. 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. V. 17 (60). P. 659-770.
59. Hamajima N., Hirose K., Tajima K. et al. 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 // *Br. J. Cancer.* 2002. V. 87. P. 1234-1245.
60. Singletary K.W., Gapstur S.M. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms // *JAMA.* 2001. V. 286 (17). P. 2143-2151.
61. Zhang S.M., Lee I.M., Manson J.E. et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study // *Am. J. Epidemiol.* 2007. V. 165. P. 667-676.
62. Dumitrescu R.G., Shields P.G. The etiology of alcohol-induced breast cancer // *Alcohol.* 2005. V. 35. P. 213-225.
63. Thiebaut A.C., Kipnis V., Chang S.C. et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health Study cohort // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. V. 99. P. 451-462.
64. Smith-Warner S.A., Stampfer M.J. Fat intake and breast cancer revisited // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. V. 99. P. 418-419.
65. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 353. P. 229-237.
66. Hartmann L.C., Ghosh K. Benign breast disease: emerging in a diverse population // *Breast.* 2007. V. 13. P. 113-114.
67. Ginsburg O.M., Martin L.J. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer // *Br. J. Cancer.* 2008. V. 99 (9). P. 1369-1374.



68. *Boyd N.F., Guo H., Martin L.J.* Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356 (3). P. 227-236.
69. *McCormack V.A., dos Santos Silva I.* Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2006. V. 15 (6). P. 1159-1169.
70. *Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L. et al.* High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. P. 4386-4394.
71. *Travis L.B., Hill D., Dores G.M. et al.* Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. V. 97. P. 1428-1437.
72. *Eliassen A.H., Missmer S.A., Tworoger S.S. et al.* Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. V. 98. P. 1406-1415.
73. *Costantino J.P., Gail M.H., Pee D. et al.* Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. V. 91. P. 1541-1548.
74. *Gail M.H., Brinton L.A., Byar D.P. et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually // *J. Natl. Cancer Inst.* 1989. V. 81. P. 1879-1886.
75. *Spiegelman D., Colditz G.A., Hunter D., Hertzmark E.* Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.* 1994. V. 86. P. 600-607.
76. *Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. V. 90. P. 1371-1388.
77. *Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial // *JAMA.* 2006. V. 295. P. 2727-2741.
78. *Cuzick J., Forbes J.F., Sestak I. et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96 – month follow-up of the randomized IBIS-I trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. V. 99 (4). P. 272-282.
79. *Viswanthan K., Hurley P., Bantug E. et al.* Use of pharmacological interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *LCO.* 2013. V. 31 (23). P. 2942-2962.
80. *Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. et al.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22 (6). P. 1055-1062.
81. *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. V. 101. P. 80-87.
82. *Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al.* Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA.* 2010. V. 304 (9). P. 967-975.
83. *Finch A., Beiner M., Lubinski J. et al.* Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation // *JAMA.* 2006. V. 296. P. 185-192.
84. *Зарудзе Д.Г.* Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с.
85. *Tabar T., Vitak B., Chen T.H. et al.* Swedish two-country trial: during 3 decades // *Radiology.* 2011. V. 260 (3). P. 658-663.
86. *Hellquist B.N., Duffy S.W., Abdsaleh S. et al.* Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in young women (SCRY) cohort // *Cancer.* 2011. V. 117 (4). P. 714-722.
87. *Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD.: National Cancer Institute, 2011.
88. *Pace L.E., Keating N.L.* A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions // *JAMA.* 2014. V. 311 (13). P. 1327-1335.

Поступила в редакцию 27 октября 2010 г.

#### Nelyubina L.A. BREAST CANCER: RISK ASSESSMENT AND RISK REDUCTION STRATEGIES

Breast cancer continues to be a leading cause of morbidity and death in woman worldwide, there is need for continued efforts to better understand the etiology of the disease, develop new prevention strategies, and improve therapies and early detection. It is important to consider what we know about breast cancer etiology already and how that relates to changes in breast cancer incidence and mortality. This article reviews the epidemiology of the disease and outlines risk-reduction strategies. Understanding of the epidemiology of breast cancer will help clinicians identify high-risk patients for effective screening and management practices.

*Key words:* breast cancer; incidence; molecular biology aspects; risk factors; prevention; screening.

Нелюбина Лидия Александровна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение опухолей женской репродуктивной системы, e-mail: Lydia.A.N@yandex.ru

Nelyubina Lydia Aleksandrovna, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Research Worker, Department of tumors of female reproductive system, e-mail: Lydia.AN@yandex.ru