

# ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Лetyагин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

## RISK FACTORS OF BREAST CANCER

V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya, Ye.A. Kim

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,

Russian Academy of Medical Sciences, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

*The paper gives the current data on the major risk factors that significantly affect the occurrence of breast cancer. Potential criteria for a risk, as well as factors that significantly reduce the risk of its incidence are identified. The impact of hormone replacement and correction therapies on the incidence of breast cancer is considered. Major hereditary syndromes, including breast cancer, are determined.*

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых актуальных проблем современной клинической онкологии, поскольку в структуре заболеваемости женского населения этой патологии принадлежит первое место в большинстве экономически развитых стран Европы и Северной Америки.

Что касается нашей страны, то в 2004 г. в России выявлено 47 805 пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез при ежегодном приросте заболеваемости, соответствующем 8,5%. Статистические данные свидетельствуют также и о высокой смертности от рака этой локализации (22 0054 пациентки в 2004 г.) при удельном весе в структуре смертности 16,5%. Таким образом, для нашей страны проблема РМЖ также весьма значима.

Решение ее представляется возможным по нескольким фундаментальным направлениям: выполнение скрининговых программ в целях максимальной выявляемости ранних форм, а также определение групп риска в зависимости от комплекса соответствующих факторов, с высокой вероятностью приводящих к развитию неоплазии, совершенствование лечебной стратегии.

По имеющимся данным, около 66% женщин не имеют представления о факторах риска. Естественно, что знания по этому вопросу позволили бы увеличить обращаемость к специалистам — маммологам.

Факторы риска можно разделить на несколько групп:

- *повышающие риск;*
- *потенциальные;*
- *снижающие риск заболеваемости РМЖ.*

### Факторы, повышающие риск

**Пол.** Соотношение заболевших РМЖ мужчин и женщин равно 1:135.

**Возраст.** РМЖ — болезнь менопаузального и постменопаузального периода. Не более 10% пациенток заболевают РМЖ в возрасте до 30 лет. Однако с 25 до 65 лет риск заболеваемости возрастает в 6 раз. Около 17 из 1000 женщин в возрасте 60 лет с высокой вероятностью заболеют раком данной

локализации в течение 5 лет, т.е. наибольшим риском отличается возрастной интервал 60—65 лет.

**Состояние репродуктивной сферы.** Еще в 1961 г. было показано, что нерожавшие женщины имеют более высокий риск заболеть РМЖ по сравнению с рожавшими и имевшими беременность до 20 лет. Более того, женщины, впервые рожавшие до 18 лет, имеют значительно меньше шансов заболеть по сравнению с теми, первые роды которых произошли в возрасте 25 лет и старше (риск повышен на 40%).

Наличие в анамнезе абортов, особенно до первых родов, также является фактором риска.

В 2—2,5 раза увеличивается заболеваемость в группе женщин, у которых рано наступает менархе (до 13 лет) и, наоборот, поздно — менопауза (после 55 лет).

Нарушение функции яичников, воспалительные процессы способны повышать частоту неоплазий молочных желез. Нарушения гормонального гомеостаза, нарушения функции яичников, различного рода воспалительные состояния существенным образом влияют на частоту возникновения РМЖ.

**Гормональные факторы.** В литературе последних лет широко обсуждается влияние заместительной гормонотерапии на заболеваемость РМЖ. Позитивное воздействие данного лечения, особенно в менопаузе, несомненно, но, с другой стороны, вполне возможно предположить реализацию негативных эффектов эстрогенов на ткань молочной железы.

В большинстве исследований заместительную гормонотерапию считают *спорным* фактором риска, указывая на некоторое увеличение заболеваемости лишь во время ее применения (2,1%). Отмена терапии снижает вероятность неоплазии, а срок использования с минимальным риском исчисляется двумя годами. Нежелательным является применение синтетических эстрогенов в период беременности.

**Оральные контрацептивы** — наиболее эффективный способ предохранения от нежелательной беременности. Эти препараты давно и прочно заняли свое место в гинекологической практике. С другой стороны, содержащиеся в них компоненты

не могут не оказывать прямого влияния на ткань молочных желез. Насколько это способно повысить риск возникновения патологии молочных желез? Незначительное увеличение процента женщин, заболевших РМЖ, отмечается при *непрерывном* применении оральных контрацептивов более 10 лет. В остальных клинических ситуациях увеличения риска заболеваемости не отмечалось. Более того, подобные препараты часто используются в качестве эффективной коррекции при некоторых вариантах фиброзно-кистозной болезни.

**Фиброзно-кистозная болезнь (мастопатия, дисгормональная дисплазия).** Мастопатия — широко распространенная диффузная или узловатая патология молочных желез, которой, по статистике, страдают 53—62% женщин. Многообразие специфических изменений, отраженное в классическом описании мастопатии (ВОЗ), звучит следующим образом: это — дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

С морфологических позиций выделяют 3 варианта фиброзно-кистозной болезни в зависимости от степени пролиферативной активности эпителия:

- без пролиферации;
- с пролиферацией;
- с атипической пролиферацией.

Риск увеличения заболеваемости минимален при непролиферативной форме мастопатии, однако возрастает в 2—4 раза по мере нарастания пролиферативной активности, достигая наиболее высоких цифр (до 22 раз) при атипической пролиферации эпителия, особенно у женщин с семейной отягощенностью.

**Генетический фактор.** Предположение о наследственном характере РМЖ было сделано после изучения клинических особенностей возникновения процесса. Так называемые семейные раки характеризуются следующим:

- более молодой средний возраст возникновения — 44 года (т. е. на 10—16 лет выше, чем в популяции);
- кумулятивный риск развития метакронного рака достигает 46%;
- часто сочетается с другими типами опухолей (интегральный специфический наследственный синдром РМЖ).

В 1990 г. был картирован первый ген, ответственный за возникновение наследственных форм РМЖ — BRCA I (17g 12-21). Его экспрессия увеличивает общий риск до 85%, причем в 33—50% случаев — в возрасте до 50 лет и в 56—84% — после 30 лет. Общий риск в популяции соответствующих возрастов равен 2 и 7% соответственно.

Однако последующие исследования продемонстрировали, что экспрессия BRCA I является более специфическим маркером рака яичников, сочетающегося с РМЖ (увеличение риска до 44% вне зависимости от возраста).

Вскоре после открытия гена BRCA I возникло предположение о существовании второго гена-супрессора, более специфичного для РМЖ, и этот ген — ген BRCA II (13g 12-13) — был обнаружен. Его экспрессия увеличивает риск развития высокодифференцированных форм рака с низким митотическим индексом до 85%.

Необходимо также упомянуть о ряде генетических синдромов, в первично-множественные опухоли при которых входит РМЖ:

- синдром Ли — Фраумели;
- атаксия — телеангиоэктазия + РМЖ;
- болезнь BLOOM + РМЖ;
- опухоль Мора + РМЖ;
- РМЖ + саркома;
- болезнь Cowden + рак щитовидной железы + рак толстой кишки + РМЖ.

**Ионизирующая радиация.** В большом количестве исследований доказано непосредственное влияние ионизирующего излучения на риск развития РМЖ. Экспозиционная доза в 100 рад увеличивает риск втрое. Причем чрезвычайно важен возраст, когда пациентка подверглась радиационному воздействию: особенно опасен в этом отношении период до 30 лет (при пике между 15 и 18 годами).

Аналогичная закономерность прослеживается у пациенток, получивших лучевую терапию как компонент комплексного лечения другой онкологической патологии. Так, применяемое при лечении лимфомы Ходжкина облучение увеличивает риск заболеваемости РМЖ, особенно у молодых больных с тенденцией к билатеральному поражению.

**Алкоголь.** Значимым фактором риска алкоголь становится при ежедневном употреблении не менее 50 мл, что повышает заболеваемость в 1,4—1,7 раза, особенно при сочетании с другими отрицательными факторами риска (семейный анамнез и т. д.).

Вторую группу составляют так называемые **потенциальные факторы риска**, из которых активно обсуждается диетический фактор.

Компоненты питания играют важную роль по крайней мере для одной трети всех злокачественных опухолей. По мнению ряда авторов, пища, богатая жирами, активно влияет на возникновение и развитие некоторых неопластических процессов, к которым относится и РМЖ. Возможные механизмы этого влияния сводятся к следующему:

- нарушение эндокринного баланса;
- модификация липидов клеточных мембран;
- изменение метаболизма и биологической активности простагландинов;
- прямое влияние на метаболизм клетки;
- образование перекисных соединений, провоцирующих опухолевый рост;
- изменение ферментов, метаболизирующих канцерогены;
- изменения в иммунной системе.

В противоположность этому употребление растительной пищи, морепродуктов, растительных масел (оливковое и т. д.) большинством ис-

следователей признается весьма полезным, особенно при сопутствующих ожирении и гипертонической болезни.

И, наконец, к факторам, которые достоверно снижают риск заболеваемости РМЖ, относятся:

- активная обращаемость, позволяющая до 37% снизить риск неоплазии при регулярных осмотрах у специалиста;
- ранние первые роды;

- лактация (кормление грудью в молодом возрасте позволяет снизить риск развития РМЖ в периоде менопаузы).

Таким образом, рассмотрев большинство факторов риска, с определенной долей оптимизма можно предположить, что уменьшая или полностью блокируя тот или иной фактор или все вместе, мы сможем значительно продвинуться в предупреждении такого грозного заболевания, как РМЖ.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. с. 3—77.
2. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М., 2005.
3. Carber J.E. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol 2005;23(2): 276—92.
4. Clavel-Chapelon F, Hill C. Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer. Press Med 2000;29(31): 1688—93.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347(9017): 1713—27.
6. Shipman S.D., Bristow R.E. Adenocarcinoma in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Curr Opin Oncol 2001;13(5): 384—9.
7. Harris J.R., Lippman M.E., Veronesi U., Willett W. Breast cancer (1). N Engl J Med 1992;327(5): 319—28.
8. Marchbanks P., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002;346(26): 2025—32.
9. Martin A.M., Weber B.L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(14): 1126—35.
10. Mauser J.E., Martin K.A. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. N Engl J Med 2001;345(1): 34—40.
11. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Natl Rev Cancer 2004;4(9): 665—76.
12. Schwab M., Claas A., Savellyeva L. BRCA2: a genetic risk factor for breast cancer. Cancer Jett 2002;175(1): 1—8.
13. Singlebaru K.W., Gapstur S.M. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 2001;286(17): 2143—51.
14. Tompson P., Easton D.F.; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Clin Just 2002;94(18): 1358—65.
15. Vachon C., Cerhan J.R., Vierkant R.A., Sellers T.A. Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. Cancer 2001;92(2): 240—8.

SOMATEX GmbH (Германия) предлагает на Российском рынке широчайший выбор инструментария для проведения биопсийной диагностики, маркирования, пренатальной диагностики, дренирования и лазерной деструкции новообразований.

Продукция компании SOMATEX это высочайшее качество, ежегодное внедрение и разработка новейших медицинских технологий. Это долговременное сотрудничество с ведущими онкологическими клиниками Европы (более 15 стран) и Азии (Япония). Это эксклюзивный, высокотехнологичный инструмент.

Уважаемые господа врачи, Вы имеете возможность оценить все преимущества продукции компании SOMATEX, если обратитесь к российскому представителю:



ООО «АПЕЛЬСИН»  
190020, Россия, Санкт-Петербург  
Старо-Петергофский пр., 21/5,  
тел: +7 (812) 259-67-89, 575-37-89  
E-mail: applecine@mail.ru,  
Сайт: www.somatex.de

