

УДК 618.19-006.6(046)

T.V. Sinkina, V.D. Petrova, A.F. Lazarev

MORDEN VIEW OF BREAST CANCER RISK FACTORS*Altai Division of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Barnaul
Altai Oncological Centre, Barnaul***ABSTRACT**

This review summarizes the factors of potential risk of breast cancer. Much attention was focused on genetic factor, chronic inflammatory and hyperplastic diseases of endometrium, reproductive function, hormonal and metabolic disorders, frustration, somatic pathology, ionizing radiation, before surgery. We discussed the results of some cohort and epidemiological studies of these risk factors (involvement either separate or the joint effect) in breast cancer development.

Key words: breast cancer, risk factors.

T.B. Синкина, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ФАКТОРАХ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»,
656049 Барнаул, ул. Никитина, 77***РЕЗЮМЕ**

В данной работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы за период с 2000 по 2007 гг. Проанализированы факторы риска развития злокачественных новообразований молочных желез. Рассмотрена роль следующих факторов: генетического, хронических воспалительных и гиперпластических заболеваний гениталий, репродуктивной функции, гормонально-метаболических нарушений, фрустрирующих ситуаций, наличия соматической патологии, ионизирующего излучения, предшествующей хирургической травмы молочной железы. Приведены результаты некоторых когортных эпидемиологических исследований влияния данных факторов (как отдельных, так и их сочетаний) на развитие рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рака молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день остается чрезвычайно актуальной. Почти во всех экономически развитых странах это самая распространенная форма онкологических заболеваний у женщин, составляющая во Франции 28,0 % всех случаев злокачественных новообразований женщин, в США — 29,0 %; в Швеции — 24,0 %; в Японии — 13,9 % [13; 23; 41].

В Российской Федерации в 2007 г. этот показатель был равен 17,9 %. За последние 10 лет стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ в России увеличились на 42,0 %, а смертности — на 43,0 %. Вместе с

тем улучшения ранней диагностики РМЖ в России за последнее десятилетие не отмечено: в 2007 г. выявляемость на I и II стадии составила 62,3 %, а доля запущенных форм (III и IV стадии) — 36,8 %. Общая 5-летняя выживаемость при данной форме опухоли в России составляет 56,3 %, летальность на 1-м году жизни — 10,1% [14; 43]. Среди злокачественных новообразований РМЖ является основной причиной смерти женщин репродуктивного возраста России [2; 11]. Нарастающие уровни заболеваемости и смертности РМЖ заставляют искать новые методы профилактики данной патологии, основанные на глубоком знании этиологических и патогенетических факторов риска.

*Синкина Татьяна Владимировна — тел. (3852) 36-38-24; tatiyanasin@mail.ru

Петрова Валентина Дмитриевна — тел. (3852) 36-38-27; valent_04@mail.ru

Лазарев Александр Федорович — тел. (3852) 63-26-20, факс: (3852) 63-26-20; aoc@ctmed.ru

Возникновение и развитие рака молочной железы связано с множеством факторов. К ним относят наследственность, факторы репродуктивного анамнеза, гормональные, соматические и предшествующие заболевания молочных желез, антропометрические, другие эндогенные факторы, а также влияние окружающей среды (ионизирующего излучения, особенностей питания, воздействия химических и физических канцерогенных агентов и других) [1; 11; 29; 38].

ФАКТОР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

В последнее десятилетие решение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики РМЖ связывают с открытиями в области молекулярной генетики, благодаря которым появилась возможность выявлять гены, вовлеченные в процесс канцерогенеза, и определять предрасположенность к данному заболеванию. Генетические изменения, которые наследуются и с высокой вероятностью приводят к развитию рака, обычно выражаются в мутациях одного аллеля гена-супрессора. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов-супрессоров, врожденные мутации которых приводят к развитию наследственных и семейных форм злокачественных новообразований (ЗН). К таким генам относят гены рака молочной железы *BRCA 1*, *BRCA 2*, наследуемые повреждения которых повышают риск развития злокачественных опухолей молочной железы [19; 49; 56].

Критериями постановки генетического диагноза наследственного РМЖ служат наличие в семье 2 и более родственников I – II степени родства, страдающих РМЖ, ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение молочных желез, первичная множественность новообразований у пробанда или его родственников, специфические опухолевые ассоциации [1; 26; 46].

В настоящее время идентифицировано по крайней мере 8 наследственных (моногенных) синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению злокачественных новообразований молочной железы [48; 50; 57]. 3 из них являются органоспецифическими: семейный рак яичников, семейный рак эндометрия, семейный рак молочной железы. 5 синдромов являются вариантами семейного ракового синдрома и проявляются системной предрасположенностью к возникновению рака яичников, молочной железы, эндометрия и некоторых других локализаций. К ним относят синдром семейного рака молочной железы/яичников; синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия; синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия/толстой кишки (синдром Lynch2); синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта/легких; синдром семейного рака эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта.

Для лиц, унаследовавших ген предрасположенности к РМЖ, вероятность развития этих опухолей к 40 – 55 годам жизни достигает 100 %. Общепопуляцион-

ный же риск развития РМЖ, накопленный к 90 годам жизни женщин, составляет 1,0 – 6,0 % [19].

Имеются данные, что 50,0 % носительниц патологического гена *BRCA1* заболевают ЗНМЖ в возрасте до 50 лет, а женщины, в личном анамнезе которых был рак молочной железы, подвержены чрезвычайно высокому риску (до 65,0 %) развития первичного рака контралатеральной молочной железы [36]. Риск развития рака яичников для таких женщин составляет около 44,0% [56].

Данные, заслуживающие особого интереса, были получены в исследовании P. Marchetty et al. [50], наблюдавших 3303 женщины в течение 17 лет. Было показано, что наличие в семье больных родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, повышает риск развития этого заболевания в 2,5 раза как при наличии атипической гиперплазии, так и без нее. С точки зрения авторов отягощенный семейный анамнез незначительно повышает риск развития РМЖ у женщин без пролиферативных изменений ткани молочной железы, но при наличии кальцинатов в совокупности с отягощенным семейным анамнезом риск возрастает, что и является основанием для включения таких женщин в группу риска. В этой же работе показано, что абсолютный риск РМЖ, ассоциированный с атипической гиперплазией, составил 20,0 % в течение 15 лет после первичного биопсийного исследования [50].

C. Markopoulos et al. [51] продемонстрировали взаимосвязь РМЖ с кистозным изменением ткани молочной железы. Эта группа исследователей сделала вывод, что наличие кист повышает риск развития РМЖ у женщин, имеющих родственниц I степени родства, страдающих аналогичным заболеванием. Такой ассоциации не отмечалось среди женщин без семейного отягощения [51].

D. Coradini и M.G. Daidone [46] в исследовании 25 образцов ДНК, выделенных из пролиферативно измененных тканей молочной железы, включая внутрипротоковые папилломы, на предмет потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности по 10 локусам, включая локус D 17S 579 (зона *BRCA 1* гена), выявили неполную корреляцию между генетическими изменениями и пролиферацией с атипией. Важным выводом в этой работе было то, что генетические изменения могут иметь место при отсутствии четких клинических признаков, предшествующих злокачественным, и в данных случаях следует опираться на отягощенный семейный анамнез [46].

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Установлено, что вклад доброкачественных опухолей также имеет существенное значение при возникновении ЗНМЖ [51]. P. Marchetty et al. [50] проследили судьбу 1950 пациенток с диагнозом фиброаденома и сочетанием фиброаденоматоза с фиброзно-кистозной болезнью. Контрольную группу составили сестры мужей этих женщин. Риск развития РМЖ при одиночных фиброаденомах составил 2,17 и повышал-

ся до 3,1 у пациенток при наличии сочетанных фиброаденом и кист, фиброаденом и склерозирующего аденоза, кальцинатов или папилломатоза, причем при отягощенном семейном анамнезе накопленный 25-летний риск составил 20,0 %. 2/3 пациенток, имеющих единичные фиброаденомы и здоровых родственниц, рисковали заболеть РМЖ наравне с женщинами из общей популяции [50].

Риск малигнизации зависит от степени выраженности пролиферации при фиброаденоматозе. Получены данные, что при атипичной дольковой гиперплазии риск возникновения рака молочной железы увеличивается в 3 – 6 раз, при внутрипротоковых гиперпластических процессах в 2 раза. При кистозных изменениях, склерозирующем аденозе и других негиперпластических изменениях риск развития рака молочной железы существенно не отличался от среднего популяционного [30; 35].

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ

Среди этиологических факторов РМЖ значительная роль принадлежит гинекологическим заболеваниям, в первую очередь, воспалительным процессам в придатках матки [3; 24]. Это связано с тем, что молочные железы, так же, как и матка, являются органом-мишенью для половых гормонов. А.С. Зотов отмечает, что мастопатия часто встречается при гиперэстрогемии, проявлениями которой являются: дисфункциональные маточные кровотечения, ановуляторное бесплодие, миома матки, эндометриоз, фолликулярные кисты яичников [17]. Дисбаланс гормонов способствует морфофункциональной перестройке молочных желез, и у одних женщин этот процесс не выходит за рамки физиологической нормы, а у других в условиях активации рецепторного аппарата молочных желез формируются патологические изменения — мастопатия — рак [8].

Патологические изменения в молочных железах распространены у женщин с эндометриодными гетеротопиями (76,0 %). При ретроцервикальной форме эндометриоза они встречаются у 92,3 % женщин, при эндометриодных кистах яичников — у 88,9 %, при аденомиозе — у 82,3 %. Частота развития узловых форм мастопатии у таких женщин колеблется от 29,6 % до 38,5 % [42]. Н.П. Лапочкина обнаружила прямую корреляцию между мастопатией и такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки, эндометриоз и гиперплазия эндометрия [24]. Их распространенность у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез превышает 90,0 %.

Ш.Х. Ганцев обращает внимание на связь повышенного риска РМЖ с поздней менопаузой и ранним наступлением менархе [9]. И.И. Фролова установила, что возникновение РМЖ находится в прямо пропорциональной зависимости от времени появления менархе и первой беременностью и обратно пропорциональной — числу детей [39]. По сведениям В.И. Старикова риск возникновения РМЖ при наступлении менопаузы после 55 лет в 2 – 2,5 раза выше, чем при

наступлении менопаузы до 45 лет. С другой стороны, показано снижение риска возникновения РМЖ у женщин с удаленными по разным причинам яичниками в возрасте до 40 лет на 47,0 % по сравнению с контингентом женщин с естественной менопаузой в 45 – 54 года [37].

По данным В.П. Харченко и Н.И. Рожковой женщины, у которых начало менструации приходится на период до 13 лет, а наступление менопаузы после 55 лет, имеют в 2 – 2,5 раза выше риск заболеть РМЖ [40].

Одним из факторов, способствующих раку молочной железы, является высокая частота циклов без овуляции и их гормональное проявление — прогестероновая недостаточность [34].

Неоспоримым фактором риска считается аборт. Он не только травмирует матку, но и вызывает различные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, прерывает физиологические пролиферативные процессы в молочных железах. Многими авторами подчеркивается, что особенно неблагоприятно отражаются на состоянии молочной железы 3 и более аборта [5; 20; 40]. По мнению отдельных авторов, еще больше риск возникновения РМЖ возрастает при отсутствии родов и большом числе искусственных и самопроизвольных абортов [4].

Женщины, впервые рожавшие до 18 лет, имеют значительно меньше шансов заболеть РМЖ, чем женщины, первые роды которых пришлись на 35 лет и выше [40]. А.И. Волобуев и В.А. Синцын считают, что у женщин, имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2 – 3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет сопровождаются дальнейшим снижением риска. Риск заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет в 5,3 раза выше у женщин, рожавших в возрасте более 30 лет, чем у рожавших до 20 лет [8].

Интересно, что ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации *BRCA 1* или *BRCA 2*. Рожавшие женщины — носительницы мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2* существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [44].

С.Т. Brecelmanns установил, что профилактическая оофорэктомия у носительниц мутаций *BRCA 1* или *BRCA 2*: а) снижает риск развития рака яичников на 96,0 %; б) снижает риск развития РМЖ на 53,0 % [44].

Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния гормональных контрацептивов и гормонозаместительной терапии на риск возникновения РМЖ, дают довольно противоречивую информацию [33]. Риск развития доброкачественных заболеваний и РМЖ увеличивается у женщин, принимавших контрацептивы до рождения первого ребенка [32]. При приеме контрацептивов и прерывании первой беременности относительный риск развития рака молочной железы возрастает в 2,4 раза [47].

I.S. Fentiman приводит данные, свидетельствующие об увеличении риска заболеть раком молочной железы в 9 раз у женщин, применявших гормональные контрацептивы в течение более 5 лет.

Применение оральных контрацептивов (КОК) снижает риск развития рака яичников и рака эндометрия в 2 – 3 раза, не оказывая выраженного защитного эффекта на ткани молочных желез от злокачественных превращений [44]. Исследования С.Т. Brecelmanns [44] показали, что частота развития рака молочной железы среди женщин в возрасте 60 лет, применявших и не применявших КОК, абсолютно одинакова. По данным 3-й Европейской конференции, посвященной раку груди (Барселона, 2002), не выявлено связи между приемом оральных контрацептивов и развитием рака молочной железы. Вместе с тем не обнаружено зависимости между приемом КОК и возрастом, расовой принадлежностью, индексом массы тела, длительностью применения и возрастом начала приема КОК и продолжительностью приема до первой завершенной беременности [49]. Также присутствуют данные о повышенном онкологическом риске у женщин старше 45 лет, продолжающих употребление КОК [53].

Некоторые авторы считают длительную лактацию фактором, снижающим риск развития рака [17; 51], другие сообщают о незначимом влиянии этого фактора [52]. Кратковременность лактационного периода (до 5 мес) является одним из факторов риска возникновения рака молочной железы [48].

СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При эпидемиологических исследованиях показано, что у больных, страдающих ЗНМЖ, выявляется большая, чем в общей популяции, частота встречаемости заболеваний щитовидной железы от 9,0 % до 50,0 % и более [22].

Щитовидная железа оказывает большое влияние на формирование и функционирование репродуктивной системы женщины. На эту связь указывает изменение активности щитовидной железы в критические периоды жизни женщины: пубертатный, беременности, лактации и климакса [6; 22]. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия [12].

Имеются убедительные данные о сочетании изменений функции щитовидной железы с резким снижением уровня гормонов желтого тела. Существует представление о взаимоотношении между функцией щитовидной железы и тиреотропной функцией гипофиза, а также влиянии последней на лютеинизирующую функцию гипофиза. У 64,0 % пациенток с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения РМЖ в 3,8 раза [12; 58].

Известную роль играет наличие метаболического синдрома. Инсулинорезистентность и гиперинсули-

немия как составляющие метаболического синдрома являются факторами риска развития диспластических заболеваний молочной железы за счет возрастания уровня инсулиноподобных факторов роста [6; 55].

Ожирение также сопровождается инсулинорезистентностью и, как следствие, — гиперинсулинемией, что способствует возрастанию в организме уровня инсулиноподобных факторов роста. Кроме того, избыточный жир является источником внегонадного синтеза половых стероидов, в частности, андрогенов, которые под воздействием фермента ароматазы преобразуются в эстрогены, что сопровождается гиперэстрогенностью, последнее, в свою очередь, стимулирует пролиферативные процессы в тканях молочной железы [28; 45].

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез определенную роль играют заболевания печени. Заболевания гепатобилиарной системы чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогенности вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени [18; 38].

Среди факторов риска отмечают склонность к полноте и наличие артериальной гипертензии. Ожирение может увеличивать риск возникновения рака молочной железы у женщин в менопаузе и не влияет на риск у менструирующих женщин [10; 29].

Рядом авторов отмечалась связь между высоким ростом и заболеваемостью раком молочной железы [27].

ФРУСТИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Оценены индикаторы риска рака молочной железы на социальном (экологическом) и индивидуальном уровнях. Отмечено увеличение (в 1,5 раза) риска возникновения опухолей в городах по сравнению с сельской местностью [27].

По мере улучшения уровня жизни женщин наблюдается рост показателя заболеваемости. В высших социальных слоях, у лиц с высшим образованием отмечена высокая заболеваемость раком молочной железы — ОР = 1,7 по отношению к ОР = 1,0 у неквалифицированных работниц. Подчеркивается значимость факторов социальной среды для развития опухолей данной локализации [27].

В эпидемиологических исследованиях предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез неоднократно отмечалась связь между семейным положением и возникновением этих заболеваний. Расчеты, выполненные Л.А. Пустырским, показывают, что относительный риск РМЖ в 1,54 раза выше у женщин, не бывших замужем, и в 1,2 раза — у разведенных [31].

Как показывают анамнестические данные, конфликтная ситуация на работе отмечается лишь у 6,9 % общего числа пациенток [28].

Более неблагоприятная картина получена при анализе семейных взаимоотношений. Так, из общего числа конфликтные ситуации дома отметили 39,8 % больных [28]. Если постоянные бытовые конфликты приводят к постепенному кумулированию нервно-

психических расстройств, то тяжелые внезапные потрясения, как правило, вызывают быстрое ухудшение клинической картины. Доля больных, у которых в период, предшествующий обследованию, были тяжелые потрясения, составила 14,7 % в группе не состоящих в браке и 6,3 % — в группе замужних [31].

По данным М.И. Давыдова, эмоциональный стресс увеличивает риск перехода неопролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную в 3,3 раза [30].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния половой функции женщины на вероятность возникновения мастопатии и РМЖ: среди монахинь, как и среди одиноких женщин, заболеваемость РМЖ в 2 раза выше, чем у замужних. Психосексуальный дискомфорт является мощным стрессовым фактором [15].

ФАКТОР ПИТАНИЯ

Питание играет важную роль в этиологии ЗН [16]. По крайней мере, 1/3 их связана с характером питания. Повышенная физическая активность, как профессиональная, так и связанная со спортивными занятиями, снижает риск развития рака [7]. Предохраняющее действие потребления овощей и фруктов от развития ЗН у человека доказано для рака молочной железы. Генотоксические канцерогенные факторы, выделенные из жирных продуктов, могут играть роль промоторов в развитии рака молочной железы и толстой кишки [16; 54].

В контролируемом исследовании было показано, что потребление алкоголя повышает риск развития рака молочной железы в 1,5 – 2 раза [15].

ФАКТОР ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Канцерогенность ионизирующей радиации неоднократно была показана в эпидемиологических исследованиях. Доказано увеличение риска развития РМЖ у японок, переживших взрывы атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. Девочки от 10 до 19 лет в момент облучения имели намного больший риск, чем женщины старше 35 лет. При этом учащение возникновения опухолей наблюдалось через 15 – 30 лет после взрыва [16].

Влияние малых доз радиации на риск появления рака молочной железы изучено сравнительно мало. Повышение этого риска отмечено у живописцев, работающих с радиоактивными красками при покрытии циферблатов часов и получающих недельную дозу 0,001 – 0,004 Гр, а также у медиков-радиологов. Общие диагностические процедуры, такие, как рентгенография грудной клетки и маммография, дают на ткани молочной железы радиацию 0,0002 и 0,00015 Гр соответственно. Менее 1,0 % случаев рака молочной железы можно отнести на счет общих диагностических (радиологических) процедур. Поэтому большинству женщин делают маммографию после 40 лет, когда риск рака молочной железы от этого облучения незначителен [15].

ФАКТОР ТРАВМЫ

По данным некоторых авторов травма в анамнезе больных раком молочной железы встречается в 4,7 раза чаще по сравнению с контролем, наличие травмы в анамнезе больных РМЖ отмечено в 7,33 % [11]. Авторы отмечают также связь рака молочной железы с перенесенными в прошлом маститами. В одном из исследований указано, что в 5,7 % случаев опухоли предшествовали воспалительные процессы в молочной железе [25].

Влияние фактора оперативного вмешательства на молочной железе изучено недостаточно. Известно, что операции на молочной железе по поводу фиброаденомы в 4 раза увеличивают риск развития рака молочной железы [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития рака молочной железы, поскольку заболевание является мультифакторным, связанным как с генетическими предпосылками, так и с влиянием окружающей среды [21].

Вместе с тем все перечисленные факторы часто встречаются в группе здоровых женщин, у которых на протяжении жизни рак молочной железы не развивается. В 4,0 – 8,0 % наблюдений злокачественные новообразования молочной железы диагностируются при отсутствии какого-либо фактора риска (патологии молочной железы, дисгормонального заболевания и других) [31]. Такая ситуация требует более глубокого детального изучения различных факторов риска, обнаружения наиболее неблагоприятных их сочетаний и поисков новых, ранее не установленных факторов, влияющих на развитие рака молочной железы или препятствующих ему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Современные подходы к профилактике рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 16–27.
2. Артамонов В.В., Любченко Л.Н., Шабанов М.А. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CYP 19 и CYP 17 со спорадическим раком молочной железы // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 37, № 6. – С. 975–982.
3. Байлюк Е.Н., Айламазян Э.К., Семиглазов В.Ф., Ниаури Д.А. Зависимость состояния молочной железы у больных миомой матки от объема оперативного вмешательства на придатках // Журнал акушерства и женских болезней: научно-практический журнал. – 2006. – Т. 55, № 1. – С. 8–11.
4. Баринов В.В., Блюменберг А.Г., Богатырев В.Н. и др. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 376 с.

5. Белялова Н.С., Белялов Ф.И. Факторы риска и профилактика рака различных локализаций // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 20–24.
6. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. – СПб.: Медицина, 2004. – 343 с.
7. Булышко С. Лечебное питание при онкозаболеваниях. – М.: ООО «АСС-Центр», ООО ИКТЦ «Лада», 2006. – 192 с.
8. Волобуев А.И., Синицын В.А., Малышева В.А. и др. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 27–31.
9. Ганцев Ш.Х. Руководство к практическим занятиям по онкологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 416 с.
10. Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Харитова Э.А. Морфологические прогностические факторы при раке молочной железы // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 2002. – Т. 121, № 2–3. – С. 37–38.
11. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 2006. – 266 с.
12. Гуревич Г.И., Каргина Е.В., Родионова Т.И., Каргина Л.В. Сочетание рака щитовидной железы и мастопатии // Материалы III Всерос. Тиреодологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». – М., 2004. – С. 117–118.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 3 (прил. 1) – С. 132.
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и докт. биол. наук Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 2 (прил. 1). – 156 с.
15. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
16. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 2. – С. 10–16.
17. Зотов А.С. Мастопатии и рак молочной железы / А.С. Зотов, Е.О. Белик. – 4-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 17–18.
18. Избранные лекции по клинической онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: Медицина, 2000. – 736 с.
19. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: Медицина, 2007. – 211 с.
20. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы под. ред. Е.Б. Камповой – Полевой, С.С. Чистякова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 512 с.
21. Комарова Л.Е. Скрининг рака молочной железы // Современная онкология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 83–86.
22. Кравец Е.Б., Сломинская Е.М., Столярова В.А., Трынченкова Н.Н. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатий // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 110–115.
23. Краткое руководство по диагностике и стадированию рака в развитых и развивающихся странах. Перевод и редакция профессора Н.Н. Блинова, к.м.н. М.М. Константиновой. – СПб.: СОТИС, 2001. – 200 с.
24. Лапочкина Н.П. Факторы риска возникновения мастопатии у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 345 с.
25. Летагин В.П. Мастопатия // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 24–29.
26. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Поспехова Н.И. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. – М.: Медицина, 2003. – С. 44–47.
27. Малыгин С.Е., Петерсон С.Б., Бенеvский А.И. и др. Профилактика рака молочной железы и лечение мастопатии // Вопросы онкологии, гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 4. – С. 77–80.
28. Моисеенко В.М. Естественная история роста рака молочной железы // Практическая онкология. Рак молочной железы. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 6–15.
29. Практическая онкология: избранные лекции. Под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.
30. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований. Лекционный курс в рамках подпрограммы «О мерах по развитию онкологической помощи населению Российской Федерации» разработан коллективом ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН под общей редакцией академика РАН и РАМН, профессора М.И. Давыдова и предназначен для врачей всех специальностей. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2005. – 423 с.
31. Пустырский Л.А. Рак молочной железы: Минск «Вышэйшая школа», Учеб. «Издательство Уникум Пресс», ООО «Издательский Дом «Инфа – М», 2001. – 144 с.
32. Савельева И.С. Особенности гормональной контрацепции и молочные железы. – М.: Медицина, 2003. – № 4. – С. 87–90.
33. Семиглазов В.Ф. Лечение рака in situ молочной железы // Мед. акад. журнал. – 2003. – № 1. – С. 14–22.
34. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. – М., 2004. – С. 101–105.
35. Сметник В.П., Кулаков В.И. Половые гормоны и молочная железа. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – С. 265–287.
36. Соркин В.М., Телькиева Г.Н., Петрова О.В. Влияние химиотерапии на риск повторного развития первичных злокачественных опухолей у больных раком молочной железы с генетической предрасположенностью // Онкология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 136–138.

37. *Старииков В.И.* Фиброзно-кистозная мастопатия // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1–2. – С. 144–148.
38. *Тюляндин С.А.* Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб: Центр ТОММ, 2004. – С. 431–432.
39. *Фролова И.И.* Заместительная гормонотерапия и риск развития рака / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: научно-практический журнал Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины. – М.: Династия, 2005. – С. 101–103.
40. *Харченко В.П., Рожкова Н.И.* Клиническая маммология. Тематический сборник, 1-е издание. – М., 2005. – С. 200.
41. *Хурасев Б.Ф., Гуркин Ю.Ф.* Факторы риска дисгормональных доброкачественных гиперплазий и рака молочных желез // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 50–54.
42. *Черкасов Е.Ю.* Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... канд. мед. наук. – М., 2006. – 345 с.
43. *Чиссов В.И.* Злокачественные новообразования в России в 2002 году. (Заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. – 238 с.
44. *Brecelmans C.T.* Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15(1). – P. 63–68.
45. *Colditz G.A., Rosner B.A., Chen W.Y. et al.* Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status // J. Natl. Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 218–228.
46. *Coradini D., Daidone M.G.* Biomolecular prognostic factors in breast cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16. – P. 49–55.
47. *Fentiman I.S.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer. // Int. J. Clin. Pract. – 2002. – Vol. 56(10). – P. 755–759.
48. Genetic/familial high-risk assessment: Breast. National comprehensive cancer network. Practice guidelines in oncology. – 2002. – Vol. 2. – 567 p.
49. *Marchbanks P.A., McDonald J.A. et al.* // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 2025–2032.
50. *Marchetty P., Di Rocco C.Z., Ricevuto E. et al.* Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 127–134.
51. *Markopoulus C., Kouskos E., Mantas D. et al.* Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2004. – Vol. 25 (4). – P. 495–497.
52. *Matsunaga T., Kawakami Y., Namba K., Fujii M.* Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast // Cancer. – 2004. – Vol. 101 (10), № 15. – P. 2164–2169.
53. *Merethe Kumle.* 3rd European Breast Cancer Conference. – Barcelona, 2002. – 345 p.
54. *Miller A.* The Canadian national breast cancer screening study // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1490–1499.
55. *Parmeggiani D., Malinconico F.A., Moccia G. et al.* Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between and breast pathologies // Tumory. – 2003. – Vol. 89. – Suppl. 4. – P. 215–219.
56. *Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al.* Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346 (21). – P. 1616–1622.
57. *Tyrer J., Duffy S.W., Cuzick J.* A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors // Stat. Med. – 2004. – Vol. 23. – P. 1111–1130. – Erratum in: Stat. Med. – 2005. – Vol. 24. – P. 156.
58. *William R. Miller, James N. Ingle* Endocrine Therapy in Breast Cancer. New York – Basel, 2002. – 432 p.

Поступила 26.11.2008.