

Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике

С.М. Портной

ООО «Фрау Клиник»; Россия, 111116 Москва, Лефортовский вал, 5, стр. 7

Контакты: Сергей Михайлович Портной sportnoj@yahoo.com

Настоящий обзор литературы посвящен современному представлению о рисках развития рака молочной железы (РМЖ), к которым относятся особенности репродуктивной жизни женщины, избыточная масса тела, радиация, рентгенологическая плотность ткани молочной железы, наличие доброкачественных поражений,отягощенная наследственность по РМЖ, мутации генов предрасположенности к развитию РМЖ. Рассмотрены также меры профилактики развития РМЖ.

Ключевые слова: риск развития рака молочной железы, BRCA1, BRCA2, ATM, BLM, BRIP1, CDH1, CHEK2, LKB1, NBS1, MLH1, PALB2, PTEN, RECQL, TP53, профилактическая мастэктомия

Для цитирования: Портной С.М. Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):25–39.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-25-39

Main risk factors for breast cancer and proposals for its prevention

S.M. Portnoy

Frau Clinic, LLC; Build. 7, 5 Lefortovskiy Val, Moscow 111116, Russia

This systematic literature review aims to explore currently accepted risk factors for breast cancer, including reproductive status, overweight, radiation, breast radiological density, benign lesions, family history of breast cancer and mutations in breast cancer predisposition genes. The review also covers measures to prevent breast cancer.

Key words: risk of breast cancer, BRCA1, BRCA2, ATM, BLM, BRIP1, CDH1, CHEK2, LKB1, NBS1, MLH1, PALB2, PTEN, RECQL, TP53, preventive mastectomy

For citation: Portnoy S.M. Main risk factors for breast cancer and proposals for its prevention. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(3):25–39.

По последним статистическим данным, в 2016 г. в России раком молочной железы (РМЖ) заболели 68 547 женщин и 548 мужчин. Шесть процентов женщин в течение жизни могут заболеть им. На протяжении 10 лет (2006–2016 гг.) стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ в России ежегодно прибавляют по 2 %; хорошо, что стандартизованные показатели смертности, несмотря на рост заболеваемости, снижаются ежегодно на 2 % [1]. С чем же связаны развитие РМЖ и рост заболеваемости? Как можно оценить индивидуальный риск развития этой онкопатологии? И, самое главное, как избежать заболевания РМЖ?

В большинстве случаев РМЖ невозможно однозначно объяснить его причину, поэтому невозможно точно спрогнозировать, у кого он может развиваться и как избежать этого. Закономерности развития РМЖ носят вероятностный характер, поэтому для прогнозирования такой возможности скорее можно

использовать оценку рисков развития болезни, чем опираться на точно известную причину.

Влияние **отягощенной наследственности** по РМЖ оценивалось в крупных эпидемиологических исследованиях, включавших десятки и сотни тысяч здоровых женщин, наблюдаемых многие годы. У женщин, имевших РМЖ среди родственников I степени родства, риск развития болезни оказался существенно повышен (табл. 1).

Самый высокий риск заболевания РМЖ связан с **мутацией генов-супрессоров**. Их функционирование в норме защищает от развития опухолей, при мутациях функционирование генов нарушается и исчезает защитная функция. Такие мутации передаются по наследству и могут приводить к возникновению опухолей у близких родственников, к формированию высококорковых семей. Частота наследственного РМЖ составляет, по различным данным, от 5 до 15 % [5, 6]. С 1990 г. было идентифицировано несколько десятков

Таблица 1. Относительный риск развития рака молочной железы при наличии заболевания у родственников I степени родства

Table 1. Relative risk of developing breast cancer in patients who have first-degree relatives diagnosed with breast cancer

Источник Author	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
W.D. Dupont, D.L. Page [2]	2,70	1,50–4,60
W.D. Dupont et al. [3]	2,40	1,40–4,30
L. C. Hartmann et al. [4]	1,43 1,93*	1,15–1,75 1,58–2,32

*Не менее 1 родственника I степени родства с развитием рака молочной железы до 50 лет.

*At least 1 first-degree relative who developed breast cancer before 50 years of age.

генов предрасположенности, играющих определенную роль в возникновении РМЖ. В частности, риск развития РМЖ у носителей мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* к 70–80 годам составляет 65, 45 и 28–44 % соответственно [7, 8], тогда как в общей популяции в России риск развития РМЖ составляет 6 %. Риск развития РМЖ у носителей мутаций гена *TP53* за 20 лет наблюдения составил 45 % [9]. Дополнительная информация представлена в табл. 2.

Раннее менархе. Значение этого фактора наиболее полно оценено в метаанализе, проведенном Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [26] (табл. 3). В работе обобщены сведения о 118 964 больных РМЖ и 306 091 здоровой женщине, вошедших в 117 эпидемиологических исследований. За референсное значение принят риск развития РМЖ при возрасте начала менструаций 13 лет; более раннее начало менструаций приводит к повышению

Таблица 2. Мутации генов предрасположенности к развитию рака молочной железы по данным разных авторов

Table 2. Mutations in breast cancer predisposition genes according to literature data

Мутация гена Gene mutation	Относительный риск развития рака молочной железы относительно общей популяции. В скобках – ссылка на источник Relative risk of breast cancer compared to the general population. [Reference]	Вероятность развития рака молочной железы, %. В скобках – ссылка на источник Probability of developing breast cancer, %. [Reference]	Вероятность развития 2-го рака молочной железы, %. В скобках – ссылка на источник Probability of developing recurrent breast cancer, %. [Reference]
<i>BRCA1</i>	14,0–33,0 [7]	65,0 [7]	63,0–20,0 [10]
<i>BRCA2</i>	9,9–19,0 [7]	45,0 [7]	63,0–17,0 [10]
<i>ATM</i> *	3,2 [11] 11,0 [12]	52,0 [12]	–
<i>BLM</i>	6,28 [13] 5,10 [14]	–	–
<i>BRIP1</i>	2,0–7,7 [15]	–	–
<i>CDH1</i>	–	42,0 (к 80 годам) [16] 42,0 (by 80 years) [16]	–
<i>CHEK2</i> *: гомозиготная мутация homozygous mutation	3,25 [11]; 4,04 [17] 101,34 [17]	28,0–44,0 [8, 18]	–
<i>LKB1</i>	13,9 [19]	29,0 [19]	–
<i>NBS1</i> *	3,10 [11]	–	–
<i>MLH1</i>	3,41 [20]	18,6 [20]	–
<i>PALB2</i>	5,0–9,0 [21] 21,4 [25]	33,0–58,0 [21] 40,0–95,0 [12]	–
<i>PTEN</i>	25,4 [22]	85,2 [22]	29,0 (за 10 лет) [23] 29,0 (during 10 years) [23]
<i>RECQL</i>	33,5 [24] 5,0–16,0 [25]	–	–
<i>TP53</i>	105,0 [9]	45,0 [9]	–

*Клинически значимая мутация.

*Clinically significant mutation.

Таблица 3. Относительный риск развития рака молочной железы в зависимости от возраста начала менструаций по данным Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [26]

Table 3. Relative risk of developing breast cancer depending on the age at first menstruation according to Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [26]

Возраст начала менструаций, лет Age at first menstruation, years	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
<11	1,19	1,13–1,25
11	1,09	1,06–1,12
12	1,07	1,05–1,09
13	1,00	0,98–1,02
14	0,98	0,96–1,00
15	0,92	0,89–0,95
>15	0,82	0,79–0,85

риска развития РМЖ, более позднее – к его снижению.

Аборты не провоцируют развитие РМЖ. Однозначный отрицательный ответ был получен в результате метаанализа индивидуальных сведений о 83 000 пациенток из 16 стран, вошедших в 53 исследования. Ни спонтанные, ни искусственные аборты не повышают риск заболевания РМЖ [27].

Отсутствие родов или поздние роды. Большой метаанализ влияния родов на риск развития РМЖ был проведен Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer в 2002 г. [28]. Оказалось, что каждые роды снижают риск на 7 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,0–9,0; $p < 0,0001$). Даже при отсутствии лактации каждые дополнительные роды сопровождались снижением риска развития РМЖ (табл. 4).

М. Lambertini и соавт. [29] сообщили о грандиозном метаанализе (в каждой из подгрупп по 500–800 тыс. женщин), посвященном влиянию родов, включая поздние роды, на риск развития отдельных молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Показано, что роды снижают риск развития люминального подтипа рака (относительный риск (ОР) 0,75; 95 % ДИ 0,70–0,81; $p < 0,0001$). Не было достоверных различий по риску развития HER2-подтипа РМЖ в группах рожавших и нерожавших женщин (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,69–1,16). Факт родов не оказывал влияния и на риск развития тройного негативного РМЖ (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,87–1,17; $p = 0,89$). Если рассматривать роды до 25 лет как ранние, а после 25 лет – как поздние, оказывается, что поздние роды повышают риск

Таблица 4. Относительный риск развития рака молочной железы в зависимости от числа родов у женщин, никогда не кормивших грудью [28]

Table 4. Relative risk of developing breast cancer depending on the number of births in women who have never breastfed [28]

Число родов Number of births	Относительный риск (плавающая стандартная ошибка) Relative risk (floating standard deviation)
1	1,00 (0,028)
2	0,94 (0,021)
3	0,86 (0,026)
4	0,84 (0,038)
≥5	0,73 (0,039)

развития люминального РМЖ (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,00–1,32; $p = 0,05$), но не повышают риск развития тройного негативного и HER2-подтипов РМЖ. Если же за поздние 1-е роды принимать возраст 30 лет, получается, что этот фактор значительно повышает риск развития HER2-подтипа РМЖ (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,31–2,56; $p = 0,02$) [29].

Отсутствие лактации – фактор, повышающий вероятность заболевания РМЖ, а кормление грудью, напротив, производит защитный эффект [28]. Такие результаты получены в результате оценки этих факторов в огромном кооперированном исследовании, в которое были включены почти 150 тыс. женщин. Оказалось, что каждые 12 мес кормления грудью снижают риск заболевания РМЖ на 4,3 % (2,9–5,8; $p < 0,0001$). Более подробные данные представлены в табл. 5.

Влияние кормления грудью на риск развития РМЖ разных подтипов было изучено в метаанализе

Таблица 5. Влияние длительности лактации на риск заболевания раком молочной железы [28]

Table 5. Impact of breastfeeding duration on the risk of developing breast cancer [28]

Длительность кормления грудью, мес (медиана) Duration of breastfeeding, months (median)	Относительный риск (плавающая стандартная ошибка) Relative risk (floating standard deviation)
0 (0)	1,00 (0,019)
≤6 (3)	0,98 (0,017)
7–18 (12)	0,94 (0,016)
19–30 (24)	0,89 (0,025)
31–54 (40)	0,88 (0,033)
≥55 (72)	0,73 (0,049)

М. Lambertini и соавт. [29]. Факт лактации снижал вероятность заболевания люминальным подтипом РМЖ (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,88; $p = 0,003$) и тройным негативным РМЖ (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,94; $p = 0,01$), но не влиял на риск заболевания HER2-подтипом рака.

Поздняя менопауза – фактор, повышающий риск развития РМЖ. Наиболее убедительно этот фактор оценен в крупном метаанализе, основанном на данных 117 первичных эпидемиологических исследований о 118964 больных РМЖ и 306091 здоровой женщине [26]. За единицу был принят риск развития РМЖ при наступлении менопаузы в возрасте 50–54 лет (табл. 6). Удлинение репродуктивного периода сочетается с повышением риска развития РМЖ, более раннее наступление менопаузы приводит к снижению риска.

Гормональные контрацептивы. Метаанализ влияния приема гормональных контрацептивов (содержащих эстрогены и прогестины), проведенный в 1996 г. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, включил 53 297 больных РМЖ и 100 239 здоровых женщин из 54 первичных исследований. Было показано, что в период приема препарата и на протяжении 10 лет после его завершения сохраняется повышенный риск развития РМЖ: во время использования препарата ОР 1,24 (95 % ДИ 1,15–1,33; $2p < 0,00001$), через 1–4 года после прекращения приема ОР 1,16 (95 % ДИ 1,08–1,23; $2p = 0,00001$), через 5–9 лет ОР 1,07 (95 % ДИ 1,02–1,13; $2p = 0,009$). Через 10 лет после завершения приема контрацептива риск заболевания снижается до популяционного [30]. В большинстве первичных исследований вошли пациентки, получавшие устаревшие контрацептивы с высокими дозами эстрогенов; снижение дозы эстрогена в таблетке потенциально могло быть безопасно.

Таблица 6. Относительный риск развития рака молочной железы в зависимости от возраста наступления менопаузы по данным Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [26]

Table 6. Relative risk of developing breast cancer depending on the age at menopause according to Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [26]

Возраст наступления менопаузы, лет Age at menopause, years	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
<40	0,67	0,62–0,73
40–44	0,73	0,70–0,77
45–49	0,86	0,84–0,89
50–54	1,00	0,98–1,02
>55	1,12	1,07–1,17

В исследование, продолжавшееся в период с 1989 по 2001 г., были включены 116 608 медицинских сестер в возрасте от 25 до 42 лет. Объем наблюдения составил 1 246 967 человеко-лет, за это время у 1 344 женщин развился РМЖ. Применение гормональных контрацептивов сопровождалось повышением риска заболевания РМЖ на 33 % (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,03–1,73) [31].

Ряд последних исследований показал, что применение современных гормональных контрацептивов приводит к повышению риска развития тройного негативного РМЖ. Эти данные подтверждаются внушительным метаанализом, проведенным L. Li и соавт. (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,01–1,46; $p = 0,04$) [32].

По проблеме **заместительной гормонотерапии (ЗГТ)** и связанному с ней риску развития РМЖ проведено очень много исследований. Наиболее весомы и убедительны среди них метаанализы, оперирующие огромными фактическими данными. Так, в метаанализ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer были включены сведения о 52 705 больных РМЖ и 108 411 здоровых женщинах из 51 исследования, проведенного в 21 стране. Среди женщин, получавших ЗГТ на момент анализа и за 1–4 года до того, ОР развития РМЖ нарастал на 1,023 (95 % ДИ 1,011–1,036; $2p = 0,0002$) каждый год терапии. Для женщин, получавших ЗГТ ≥ 5 лет (в среднем 11 лет), ОР составлял 1,35 (95 % ДИ 1,21–1,49; $2p = 0,00001$) [33].

Спустя 20 лет был опубликован еще более грандиозный метаанализ, проведенный китайскими исследователями [34]. Были обобщены данные 35 отдельных исследований, повторно вычислены риски в группе из 3 898 376 здоровых и 87 845 больных РМЖ женщин. ЗГТ, состоявшая только из эстрогенов (эстрадиол, эстриол или конъюгированные эквин-эстрогены), сочеталась с ОР развития РМЖ, равным 1,14 (95 % ДИ 1,05–1,22), по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ. Каждый год такой ЗГТ увеличивал ОР на 1,02 (95 % ДИ 1,02–1,02). Не наблюдалось повышения риска развития РМЖ при вагинальном применении эстрогенов. При ЗГТ препаратами, состоявшими из эстрогенов и прогестинов (медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат или дидрогестерон), ОР составил 1,76 (95 % ДИ 1,56–1,96), каждый год терапии увеличивал его на 1,08 (95 % ДИ 1,08–1,08). ЗГТ тиболоном сопровождалась повышением ОР до 1,47 (95 % ДИ 1,20–1,75).

Наблюдаемое на протяжении более десятилетия снижение заболеваемости РМЖ в США и некоторых западных странах связывают именно с уменьшением применения ЗГТ в национальном масштабе.

Избыточная масса тела. В огромном метаанализе Y. Chen и соавт. [35] была проанализирована судьба >3 млн женщин разных рас в отношении влияния избыточной массы тела на развитие РМЖ. В целом избыточная масса тела – достоверный фактор,

Таблица 7. Относительный риск развития рака молочной железы в зависимости от индекса массы тела, расы и репродуктивного статуса [35]
Table 7. Relative risk of developing breast cancer depending on the body mass index, race, and reproductive status [35]

Показатель Parameter	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)					
	21,5	22,5	23,5	25,0	26,5	30,0
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²						
Европейки в постменопаузе European postmenopausal women	1	1,02 (1,00–1,04)	1,04 (1,01–1,09)	1,08 (1,02–1,15)	1,12 (1,03–1,21)	1,19 (1,06–1,33)
Азиатки в постменопаузе Asian postmenopausal women	1	1,10 (1,07–1,13)	1,19 (1,13–1,25)	1,32 (1,24–1,41)	1,42 (1,31–1,54)	1,60 (1,37–1,87)
Европейки репродуктивного возраста European women of reproductive age	1	0,98 (0,96–1,00)	0,95 (0,92–0,99)	0,91 (0,86–0,96)	0,87 (0,81–0,93)	0,76 (0,67–0,86)
Азиатки репродуктивного возраста Asian women of reproductive age	1	1,00 (0,97–1,04)	1,02 (0,96–1,08)	1,07 (0,99–1,16)	1,16 (1,05–1,27)	1,48 (1,20–1,83)

повышающий вероятность заболевания РМЖ в постменопаузе в 1,33 раза (95 % ДИ 1,20–1,48). У женщин всех рас, находящихся в репродуктивном периоде, фактор не оказывал достоверного влияния: ОР 0,94 (95 % ДИ 0,80–1,11). Однако при анализе с учетом происхождения оказалось, что для женщин-азиаток избыточная масса тела имеет большее значение, чем для европейек. В частности, в подгруппе европейек репродуктивного периода высокий индекс массы тела (ИМТ) сочетался со снижением риска развития РМЖ на 2,3 % при повышении ИМТ на 1 кг/м² по сравнению с нормальным ИМТ (21,5 кг/м²). У азиаток репродуктивного периода наблюдалось противоположное влияние: вероятность заболеть РМЖ повышалась с нарастанием ИМТ (табл. 7).

Радиация – известный канцерогенный агент. Так, при изучении судьбы 77 752 японцев, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, было обнаружено, что к 2002 г. у 14 048 развился рак, включая 970 случаев РМЖ, у 1088 были диагностированы 2-е злокачественные опухоли, в том числе 61 случай РМЖ. При облучении в дозе ≥ 2 Гр ОР развития РМЖ составил 6,42 (95 % ДИ 4,40–9,39), ОР развития 2-го РМЖ – 7,33 (95 % ДИ 2,61–20,59) [36]. Вне такого страшного события, как атомная бомбардировка, самый частый повод для лучевой терапии, включающий здоровую молочную железу, – болезнь Ходжкина; при этом на молочные железы может попадать доза излучения ≥ 20 Гр. Женщины, лечившиеся таким образом в возрасте до 30 лет, к 40–45 годам в 13–20 %

случаев заболевают РМЖ, а после 25–30 лет наблюдения вероятность развития болезни составляет 12–26 %. Это очень значительное повышение заболеваемости, в общей популяции к 45 годам заболевают только 1 % женщин [37]. При меньших дозах лучевого воздействия на молочные железы риск заболевания РМЖ ниже, но все равно существенно превышает таковой при отсутствии облучения. Так, при дозе облучения 1,3–9,9 Гр (медиана – 4,4 Гр) ОР 1,9 (95 % ДИ 0,7–5,4), при дозе 10,0–19,9 Гр (медиана – 14,5 Гр) ОР 6,5 (95 % ДИ 2,3–18,5) [38]. По данным L. V. Travis и соавт., доза лучевого воздействия на грудь ≥ 40 Гр в возрасте до 25 лет приводила к развитию РМЖ в возрасте 35, 45 и 55 лет в 1,4; 11,1 и 29 % случаев соответственно [39].

Рентгенологическая плотность ткани молочной железы. Маммография – рентгеновское изображение молочной железы – делается для диагностики опухолей молочных желез. Но в тех случаях, когда опухоль не выявляется, плотность изображения нормальной ткани молочной железы может иметь прогностическое значение для развития рака. Плотность изображения зависит от сочетания железистой и фиброзной тканей с одной стороны и жира – с другой. Повышенная рентгенологическая плотность ткани молочной железы может быть обусловлена физиологическими изменениями или проявлениями фиброзно-кистозной мастопатии.

Рассмотрим результаты метаанализа, включившего данные 13 хорошо спланированных исследований

[40]. Число пациенток репродуктивного возраста, заболевших РМЖ, составило 1776, не заболевших — 2834. Среди пациенток, находящихся в постменопаузе, в исследование были включены 6643 больных и 11 187 здоровых женщин. У пациенток, проходивших скрининговые маммографии на протяжении ряда лет, оценивали плотность ткани молочных желез и последующее влияние этого фактора на развитие РМЖ. Среди женщин с повышенной рентгенологической плотностью молочных желез как в репродуктивном, так и в периоде постменопаузы риск развития РМЖ был повышен в 1,5 раза: у первых ОР составил 1,52 (95 % ДИ 1,39–1,66), у вторых — 1,53 (95 % ДИ 1,44–1,64).

Другими проявлениями диффузной фиброно-кистозной мастопатии являются **кисты**. Кисты сами по себе не являются опухолями, их наличие обычно не связывают с повышением риска развития РМЖ, однако большие по числу обследованных женщин и по длительности наблюдений исследования даютстораживающие результаты. Так, по данным метаанализа, проведенного S. W. Dyrstad и соавт. [41], наличие кист сопровождается статистически значимым повышением риска развития РМЖ до 1,55 (95 % ДИ 1,26–1,90).

Какова диагностическая тактика при наличии узлового образования в молочной железе? Оно может быть найдено при пальпации либо обнаружено при инструментальном обследовании: ультразвуковом, маммографии, магнитно-резонансной маммографии. Заключение по результатам такого обследования очень удобно применять на практике, когда специалист по инструментальной диагностике пользуется категориями, разработанными специалистами Американского колледжа радиологов (American College of Radiology, ACR). Система описания BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) — описание изображений молочной железы и информационная система. Последнее (5-е) издание ACR (2013 г.) применяется для описания маммограмм, ультразвуковых изображений и магнитно-резонансной томографии молочной железы и подразумевает 6 категорий:

- категория 1: здорова;
- категория 2: доброкачественные изменения;
- категория 3: вероятно, доброкачественные изменения;
- категория 4: подозрение на злокачественную опухоль:
 - категория 4А: легкое подозрение на злокачественную опухоль;
 - категория 4В: умеренное подозрение на злокачественную опухоль;
 - категория 4С: серьезное подозрение на злокачественную опухоль;

- категория 5: очень похоже на злокачественную опухоль;
- категория 6: злокачественная опухоль, подтвержденная при биопсии.

Исходя из таких заключений, делается вывод о диагностической тактике: при категориях 1–2 — дальнейшее наблюдение, при категории 3 — более частое наблюдение или биопсия, при категориях 4–5 — биопсия. В настоящее время настоятельно рекомендуется основывать диагностику на гистологическом исследовании и для этого выполнять core-биопсию (игла с сердечником, толстая игла), а не тонкоигольную биопсию.

При любом предварительном диагнозе может быть получено заключение морфолога о наличии рака. В этом случае лечебная тактика строится в соответствии со всем комплексом информации. Разберем варианты, когда не получено данных о наличии инвазивного рака и протокового рака *in situ*, а получены данные о доброкачественном поражении. Всегда необходимо отвечать на 2 вопроса: нужно ли дополнительно удалять тот узел, из которого получен материал, и каков риск развития РМЖ в дальнейшем.

Морфологический ответ «аденоз»: удаление всего очага (эксцизионная биопсия) требуется только в тех случаях, когда узловое образование выглядит как более серьезное поражение, и нет уверенности в том, что взятый участок ткани полностью отражает природу всего очага. Наличие аденоза повышает риск развития РМЖ в 2 раза [41] (ОР 2,00; 95 % ДИ 1,46–2,74).

Удаление фиброаденомы не обязательно, сама фиброаденома редко переходит в злокачественную опухоль (рак или злокачественную листовидную опухоль). Следует отметить, что такое благодушное отношение возможно только в тех случаях, когда диагноз фиброаденомы поставлен именно при гистологическом исследовании; диагноз, основанный на данных цитологического исследования, инструментального исследования или клинического осмотра, правильнее было бы формулировать как «скорее всего, фиброаденома» или «может быть, фиброаденома». Необходимо удалять даже гистологически подтвержденную фиброаденому в случае обнаружения роста опухоли; желательно удалять фиброаденому при планировании беременности. При метаанализе 11 исследований было констатировано, что наличие фиброаденомы статистически значимо повышает вероятность развития РМЖ [41] (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,11–1,80).

При морфологическом ответе «папиллома» или «атипическая протоковая гиперплазия» необходимо удаление всего очага, поскольку есть вероятность, что в оставшейся части может быть обнаружен инвазивный рак или протоковый рак *in situ*. Риск развития РМЖ в последующем повышен [41]: при папилломе ОР 2,06 (95 % ДИ 1,38–3,07), при атипической протоковой гиперплазии ОР 3,28 (95 % ДИ 2,54–4,23).

В случаях атипической дольковой гиперплазии не обязательно удалять весь очаг поражения, если есть уверенность, что полученный при core-биопсии материал полноценно представляет найденное узловое образование. ОР последующего развития РМЖ составляет 3,92 (95 % ДИ 2,81–5,47) [41].

Л.С. Hartmann и соавт. сообщают о существенной зависимости вероятности развития РМЖ от количества фокусов атипической гиперплазии. Так, к 25-му году наблюдения у женщин с 1 фокусом атипической гиперплазии частота развития РМЖ составила 23,9 %, с 2 фокусами – 35,5 %, с 3 фокусами – 46,6 % [42].

И атипическая протоковая гиперплазия, и атипическая дольковая гиперплазия – редкие морфологические характеристики узловых образований в молочных железах. Еще более редкое состояние – дольковый рак *in situ*. При обнаружении в биопсийном материале долькового рака *in situ* показана эксцизионная биопсия, поскольку в других участках очага поражения могут оказаться участки инвазивного рака или протокового рака *in situ*.

Впервые описанный как одна из редких форм РМЖ [43], дольковый рак *in situ* впоследствии был охарактеризован как имеющий двойственную природу, которую можно выразить как «не столько рак, сколько фактор прогноза». С.Д. Naagensen и соавт. описали следующие особенности долькового рака *in situ*: у большинства неоперированных больных в последующем не развивается рак; дольковый рак *in situ* чаще образуется у женщин репродуктивного периода, с наступлением менопаузы частично деградирует; обычно формирует множество фокусов в одной или в обеих молочных железах; не формирует крупной опухоли, поэтому не определяется пальпаторно или макроскопически; не метастазирует, прогнозирует последующее развитие инвазивного рака, иногда через очень длительный промежуток времени; развитие РМЖ в дальнейшем происходит с равной частотой в противоположной молочной железе и в той, в которой дольковый рак *in situ* был диагностирован. При средней длительности наблюдений 14 лет (211 больных) РМЖ развился на стороне долькового рака *in situ* в 9,8 % случаев, в противоположной молочной железе – также в 9,8 % случаев [44]. Максимальное число наблюдений долькового рака *in situ* было описано P.J. Chuba и соавт. на основании анализа информации базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). При наблюдении 4853 больных через 10 лет отмечалось развитие РМЖ в 7,1 % случаев, через 25 лет – в 17,6 % случаев. В том числе, если по поводу долькового рака *in situ* выполнялась резекция молочной железы, частота развития РМЖ за 25 лет достигала 24,3 %, если мастэктомия – в 2 раза меньше – 12,8 % [45].

Особую ценность представляют исследования, оперирующие большим числом больных дольковым

раком *in situ* с длительным наблюдением. К таким исследованиям относится работа, выполненная в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк). У 1060 женщин дольковый рак *in situ* был диагностирован в 1980–2009 гг. В большинстве случаев никаких профилактических мер не предпринимали, и 831 женщина находилась под наблюдением (группа 1), 175 пациенток получали гормонопрофилактику (группа 2), чаще всего – тамоксифен, 56 женщинам была выполнена двусторонняя профилактическая мастэктомия (группа 3). К 15-му году наблюдений в группе 1 частота развития РМЖ составила 26 %, на протяжении первых 6 лет РМЖ развивался с частотой 2 % в год; в группе 2 проведение гормонопрофилактики резко снизило вероятность развития рака: ОР составил 0,27 (95 % ДИ 0,15–0,50; $p < 0,001$); в группе 3 не наблюдалось ни одного случая РМЖ [46].

Профилактика

Тщательное наблюдение с применением инструментального обследования здоровых женщин направлено на выявление РМЖ на ранних стадиях, оно не защищает от развития заболевания, является альтернативой мерам профилактики и дополнением к ним. Признанным методом ранней диагностики РМЖ в общей популяции женщин старше 50 лет является маммографический скрининг. Ранняя диагностика РМЖ в возрасте до 50 лет, в частности у носителей мутаций генов предрасположенности, является нерешенной проблемой. Маммографический скрининг в относительно молодом возрасте неэффективен из-за высокой плотности ткани молочной железы. Скрининг, основанный на магнитно-резонансной томографии, более эффективен, но не решает проблему в целом. В некоторых публикациях сообщается, что у молодых женщин более чем в 50 % случаев РМЖ выявляется с помощью самообследования, несмотря на применение маммографического и магнитно-резонансного скринингов.

Физическая активность как средство снижения вероятности заболевания РМЖ изучалась в большом эпидемиологическом исследовании, включившем 90 509 женщин во Франции. По сравнению с женщинами, не занимавшимися физическими упражнениями, у тех, кто уделял этому ≥ 5 ч в неделю, наблюдалось статистически значимое снижение риска до 0,62 (95 % ДИ 0,49–0,78). Такое снижение наблюдалось в том числе и у женщин с избыточной массой тела, нерожавших, имевших отягощенную наследственность, получавших ЗГТ [47]. В кооперированном исследовании P.H. Lahmann и соавт. приняли участие 218 169 женщин из 9 европейских стран. Оказалось, что такие формы физической активности, как пробежки, активный отдых в выходные, физический характер работы, не оказывают влияния на риск развития РМЖ. Только

Таблица 8. Влияние ранних родов на относительный риск развития рака молочной железы в зависимости от отягощения наследственности [50]

Table 8. Impact of the age at first birth on the risk of developing breast cancer depending on the family history of breast cancer [50]

Возраст при первых родах живым ребенком, лет Age at first live birth, years	Относительный риск Relative risk		
	0 случаев рака молочной железы среди родственников 0 cases of breast cancer among relatives	1 случай рака молочной железы среди родственников 1 case of breast cancer among relatives	≥2 случаев рака молочной железы среди родственников ≥2 cases of breast cancer among relatives
≤20	1,0	2,6	6,8
21–24	1,2	2,7	5,8
25–29 или отсутствие родов 25–29 or no birth	1,5	2,8	4,9
≥30	1,9	2,8	4,2

домашние работы (уборка и ремонт дома, уход за садом и т. д.) приводили к снижению риска до 0,81 (95 % ДИ 0,70–0,93) у женщин в постменопаузе и до 0,71 (95 % ДИ 0,55–0,90) – у женщин репродуктивного возраста [48].

У женщин в постменопаузе **снижение массы тела** на 5 % и более сопровождается снижением риска заболеть РМЖ (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,78–0,98). Такой результат был получен в исследовании R. T. Chlebowski и соавт. [49], авторы наблюдали 61 335 женщин в постменопаузе, средняя длительность наблюдения – 11,4 года. За это время у 3061 развился РМЖ, в том числе среди женщин со снижением массы тела (8175) наблюдалось указанное снижение заболеваемости, у женщин с увеличением массы тела на 5 % и более ($n = 12021$) риск РМЖ в целом не был повышен, но увеличился риск развития тройного негативного РМЖ (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,16–2,05).

Ранние роды (до 20 лет) могут быть фактором снижения риска развития РМЖ, но не для всех. У женщин с наличием наследственной отягощенности фактор работает в сторону повышения риска (табл. 8). Среди женщин, не имеющих родственниц, болевших РМЖ, ранние роды сочетаются с минимальным риском развития болезни; среди женщин, имеющих ≥2 родственниц, болевших РМЖ, ранние роды сочетаются с максимальным риском [50].

Тамоксифен. В исследовании NSABP P-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1) было изучено влияние приема тамоксифена в дозе 20 мг/сут у женщин с высоким риском развития рака (>1,7 % за 5 лет при расчете по модели Гейла) [51]. Препарат принимали 5 лет. В группе женщин контрольной группы (плацебо) частота развития РМЖ составила 42,5 случая на 1 тыс. женщин в год, в группе тамоксифена – 24,8 случая на 1 тыс. женщин в год. Снижение риска оказалось очень существенным – 0,57 для

инвазивного рака. Больше деталей приведено в табл. 9. В группе тамоксифена повысилась вероятность развития катаракты (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,10–1,34), но снизилась частота переломов на почве остеопороза (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,51–0,92). Можно отметить, что для женщин 50 лет и старше статистически значимо возрастают риски развития рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений, для женщин моложе 50 лет такой закономерности не установлено (табл. 9).

U. Veronesi и соавт. сообщили об исследовании [52], построенном по схожему плану, только женщины, которые включались в исследование, были ранее оперированы – по разным поводам им было выполнено удаление матки. При наблюдении в среднем на протяжении 11 лет частота развития РМЖ была невысока в обеих группах: 2,48 на 1 тыс. человеко-лет в группе плацебо и 2,07 на 1 тыс. человеко-лет в группе тамоксифена. Снижение риска развития РМЖ во всей группе оказалось статистически незначимым. И только в группе женщин с высоким риском развития рака различия были существенны (табл. 10).

Большое число женщин, включенных в анализ, и максимальная длительность наблюдения за ними (в среднем 16 лет) представлены в исследовании IBIS-1 (International Breast Cancer Intervention Study). Снижение риска развития РМЖ наблюдалось на протяжении первых 10 лет и продолжалось после этого периода [53]. Вероятность развития рака эндометрия имела тенденцию к повышению (см. табл. 9), а частота рака кожи повысилась статистически значимо (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,04–1,87).

В исследовании Royal Marsden Randomized Double-Blinded Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial [54] была включена 2471 здоровая женщина, прием тамоксифена в группе исследования осуществлялся на протяжении 8 лет; результаты представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9. Осложнения профилактического приема тамоксифена

Table 9. Complications of prophylactic tamoxifen therapy

Исследование Study	Характеристика включенных женщин Characteristics of women included	Относительный риск развития рака эндометрия Relative risk of endometrial cancer	Относительный риск развития тромботических осложнений Relative risk of thrombotic complications
NSABBP P-1 [51]	≤49 лет ≤49 years	1,42 (статистически не значим) 1.42 (non-significant)	2,01 (статистически не значим) 2.01 (non-significant)
	≥50 лет ≥50 years	5,33 (статистически значим) 5.33 (significant)	2,16 (статистически значим) 2.16 (significant)
Italian Tamoxifen Study Group [52]	Здоровые женщины после удаления матки Healthy women after uterine removal	—	1,63 (статистически значим) 1.63 (significant)
IBIS-I [53]	Женщины из группы высокого риска Women at high risk	1,45 (статистически не значим) 1.45 (non-significant)	—
Royal Marsden Randomized Double-Blinded Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial [54]	Здоровые женщины Healthy women	Статистически не значим Non-significant	—

Вторая часть действия тамоксифена – слабый эстрогенный эффект, который реализуется на внутреннем слое матки – эндометрии, вызывая гиперплазию, полипы, рак эндометрия. Достаточно редкие осложнения применения тамоксифена – тромбозы, тромбоэмболии, катаракта. В табл. 9 представлены риски развития таких осложнений.

При метаанализе исследований по профилактике РМЖ с помощью тамоксифена было отмечено, что препарат статистически значительно снижает вероятность развития РМЖ на 38 %, в том числе положительного по эстрогеновым рецепторам – на 48 %, но повышает вероятность развития рака эндометрия в 2,4 раза и вероятность тромбозоэмболических осложнений – в 1,9 раза [55].

Ингибиторы ароматазы. Профилактическое действие ингибиторов ароматазы было изучено в 2 рандомизированных исследованиях. Первое – Mammary Protocol 3 [56]: у женщин в постменопаузе была изучена профилактическая эффективность экземестана. Препарат принимали в дозе 25 мг/сут на протяжении 5 лет. Женщины контрольной группы получали плацебо. Снижение вероятности заболевания РМЖ было очень значительным: ОР 0,35; 95 % ДИ 0,18–0,70. Снижение риска касалось только рака, положительного по рецепторам эстрогенов, для него ОР составил 0,27 (95 % ДИ 0,12–0,60; $p < 0,001$) против 0,80 (95 % ДИ 0,21–2,98) для рака, отрицательного по рецепторам эстрогенов.

Во 2-м исследовании [57] изучали анастрозол в дозе 1 мг/сут в сравнении с плацебо; 3864 женщины,

находящиеся в постменопаузе, принимали препарат на протяжении 5 лет. Было обнаружено снижение вероятности заболевания РМЖ на 50 % (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,32–0,76). Снижение риска касалось опухолей, положительных по рецепторам эстрогенов (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,25–0,71; $p = 0,001$), и протокового рака *in situ* (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,12–0,74; $p = 0,009$), но не рака, отрицательного по рецепторам эстрогенов (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,35–1,72).

Эффективность **профилактических мастэктомий** по предотвращению РМЖ оценена в ряде исследований. Фундаментальными являются 2 работы, выполненные в клинике Мэйо в США, где профилактические мастэктомии проводятся с 1960 г. (преимущественно в виде подкожной мастэктомии). Эффективность двусторонней профилактической мастэктомии в группе с умеренным риском рассчитывали следующим образом: ожидалось 37,4 случая РМЖ (расчет с использованием модели Гейла), наблюдались 4; снижение риска развития болезни – 89,5 %. В группе с высоким риском развития РМЖ 3 случая рака были отмечены у 214 оперированных пациенток; из 403 женщин, не подвергшихся профилактической мастэктомии, рак развился у 156, снижение риска развития болезни составило 96 %. Кроме того, профилактическая мастэктомия сопровождалась снижением смертности от РМЖ не менее чем на 90 % [58].

Оценена эффективность контралатеральной профилактической мастэктомии у больных РМЖ из семей, в которых наблюдался РМЖ и/или рак яичников.

Таблица 10. Эффективность профилактического приема тамоксифена

Table 10. Efficacy of prophylactic tamoxifen therapy

Исследование Study	Характеристика включенных женщин Characteristics of women included	Относительный риск развития инвазивного рака молочной железы Relative risk of invasive breast cancer	Относительный риск развития инвазивного ЭР ⁺ рака молочной железы Relative risk of invasive ER ⁺ breast cancer	Относительный риск развития инвазивного ЭР ⁻ рака молочной железы Relative risk of invasive ER ⁻ breast cancer	Относительный риск развития неинвазивного рака молочной железы Relative risk of non-invasive breast cancer
NSABBP P-1 [51]	Из группы высокого риска, <i>n</i> = 13 388 Women at high risk, <i>n</i> = 13 388	0,57 (статистически значим) 0.57 (significant)	0,38 (статистически значим) 0.38 (significant)	1,31 (статистически не значим) 1.31 (non-significant)	0,63 (статистически значим) 0.63 (significant)
Italian Tamoxifen Study Group [52]	Здоровые женщины после удаления матки, <i>n</i> = 5408 Healthy women after uterine removal, <i>n</i> = 5408	0,84 (статистически не значим) 0.84 (non-significant)	—	—	—
	В том числе из группы высокого риска Including those at high risk	0,24 (статистически значим) 0.24 (significant)	—	—	—
IBIS-I [53]	Из группы высокого риска, <i>n</i> = 7154 Women at high risk, <i>n</i> = 7154	0,62 при возрасте ≤50 лет (статистически значим) 0.62 at the age ≤50 years (significant); 0,78 при возрасте >50 лет (статистически значим) 0.78 at the age >50 years (significant)	0,66 (статистически значим) 0.66 (significant)	1,05 (статистически не значим) 1.05 (non-significant)	0,65 (статистически значим) 0.65 (significant)
Royal Marsden Randomized Double-Blinded Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial* [54]	Здоровые женщины, <i>n</i> = 2471 Healthy women, <i>n</i> = 2471	0,78 (статистически не значим) 0.78 (non-significant)	0,61 (статистически значим) 0.61 (significant)	1,4 (статистически не значим) 1.4 (non-significant)	Не оценен Not evaluated

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы. *Прием тамоксифена длился 8 лет.

Note. ER – estrogen receptors. *Patients received tamoxifen for 8 years.

У 388 больных репродуктивного периода (<50 лет) ожидалось 106,2 случая РМЖ, наблюдались 6; снижение риска развития болезни – 94,4 %. У 357 больных в постменопаузе (>50 лет) ожидалось 50,3 случая РМЖ, наблюдались 2; снижение риска развития болезни – 96 % [59].

Последующими публикациями подтверждена высокая эффективность двусторонней профилактической мастэктомии у здоровых женщин – носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* и профилактического удаления контралатеральной молочной железы. Операции могут выполняться как с одномоментной реконструкцией молочных желез, так и без нее. Сохранение сосково-ареолярного комплекса не приводит к повышению риска развития РМЖ [60]. При современной технике операций эффективность профилактики приближается к 100 % [61].

С 2015 г. профилактическая мастэктомия – метод профилактики рака, рекомендованный Ассоциацией онкологов России. Профилактическая мастэктомия может выполняться с 2 сторон (у здоровых женщин) или с 1 стороны одновременно с лечебным удалением больной молочной железы. Профилактический эффект связан с удалением железистой ткани, из которой может развиваться рак. Удаление или сохранение сосково-ареолярного комплекса, выполнение или невыполнение одновременной реконструкции молочных желез не имеют профилактического значения, но важны для восстановления психологического благополучия женщины.

Какие **выводы** можно сделать из анализа современной литературы? Существует небольшое число женщин, имеющих очень высокий риск развития РМЖ,

связанный с генетической предрасположенностью или лучевой терапией, полученной на молочные железы в возрасте до 30 лет, или наличием множественных фокусов атипической гиперплазии, или наличием долькового рака *in situ*. Существует довольно много женщин, имеющих высокий риск развития РМЖ, чаще всего это больные с различными формами пролиферативной мастопатии или с сочетанием факторов риска. Наконец, огромное число женщин имеют сравнительно небольшое повышение риска. Очевидно, что чем выше риск, тем более оправдано применение самых эффективных средств профилактики, но нельзя отказываться в проведении профилактических мероприятий и женщинам с относительно невысоким риском. В любом случае баланс риска развития РМЖ — с одной стороны, эффективности мер профилактики — с другой, и вероятность нежелательных явлений при проведении профилактических мер — с третьей должны обсуждаться и выбираться совместно врачом и пациенткой. Алгоритм принятия решений включает, во-первых, оценку индивидуального риска развития болезни, во-вторых, выбор профилактических мероприятий.

Оценка индивидуального риска развития РМЖ. Рассчитать индивидуальный риск заболевания РМЖ можно, исходя из генетического анализа родословных (функция клинического генетика), личного анамнеза (например, при наличии лучевого воздействия на молочные железы в возрасте до 30 лет), молекулярно-генетического исследования генов предрасположенности к развитию РМЖ, а также исходя из вышеперечисленных факторов риска (табл. 11), используя модель Гейла [50]. Модель Гейла не рассчитана на женщин — носителей мутаций генов предрасположенности, из высокорисковых семей, относящихся к генетическим синдромам, у которых в прошлом уже был РМЖ, включая дольковый рак *in situ* и протоковый рак *in situ*, на пациенток, получавших лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина, захватывающую молочные железы, а также на женщин моложе 35 лет. Математическая модель была разработана Национальным институтом рака США и центром биостатистики исследовательской группы NSABP, опубликована Гейлом и соавт. Модель Гейла основывается на анализе следующих факторов риска: раса, возраст, возраст наступления менархе, возраст рождения 1-го

Таблица 11. Суммарные сведения об основных рисках развития рака молочной железы

Table 11. Summary on the main risks factors for breast cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	Относительный риск развития рака молочной железы (повышение в разы относительно общей популяции*). В скобках — ссылка на источник Relative risk of breast cancer (compared to the general population*). [Reference]	Вероятность развития рака молочной железы на протяжении длительного периода, %. В скобках — ссылка на источник Probability of developing breast cancer over a long period, %. [Reference]
Ранний возраст начала менструаций, лет: Early age at first menstruation, years:		
<11	1,19 [26]	—
11	1,09 [26]	—
12	1,07 [26]	—
Поздние роды, лет: Late age at first birth, years:		
20–24	1,2 [50]	—
25–29 или отсутствие родов 25–29 or no birth	1,5 [50]	—
≥30	1,9 [50]	—
Менопауза в 55 лет и старше Menopause at 55 years of age or older	1,12 [26]	—
Применение гормональных контрацептивов Use of hormonal contraceptives	1,21 [32]	—
Применение заместительной гормонотерапии: Hormone replacement therapy:		
эстрогены estrogens	1,14 [34]	—
эстрогены + прогестины estrogens + progestins	1,76 [34]	—
тиболол tibolone	1,47 [34]	—

Продолжение табл. 11

Continuation of table 11

Фактор прогноза Prognostic factor	Относительный риск развития рака молочной железы (повышение в разы относительно общей популяции*). В скобках — ссылка на источник Relative risk of breast cancer (compared to the general population*). [Reference]	Вероятность развития рака молочной железы на протяжении длительного периода, %. В скобках — ссылка на источник Probability of developing breast cancer over a long period, %. [Reference]
Избыточная масса тела в сочетании с расой и репродуктивным статусом: Overweight combined with race and reproductive status: европейки в постменопаузе, ИМТ 25–30 кг/м ² european postmenopausal women, BMI 25–30 kg/m ² азиатки репродуктивного возраста, ИМТ 25–30 кг/м ² asian women of reproductive age, BMI 25–30 kg/m ² азиатки в постменопаузе, ИМТ 25–30 кг/м ² asian postmenopausal women, BMI 25–30 kg/m ²	1,08–1,19 [35] 1,07–1,48 [35] 1,32–1,60 [35]	— — —
Высокая рентгенологическая плотность молочных желез High radiographic density of the breast	1,52–1,53 [40]	—
Кисты Cysts	1,55 [41]	—
Аденоз Adenosis	2,00 [41]	—
Фиброаденома Fibroadenoma	1,41 [41]	—
Папиллома Papilloma	2,06 [41]	—
Атипическая гиперплазия: Atypical hyperplasia: протоковая ductal дольковая lobular	3,28 [41] 3,92 [41]	— —
Число фокусов атипической гиперплазии: Number of atypical hyperplasia foci: 2 3	— —	35,5 [42] 46,6 [42]
Дольковый рак <i>in situ</i> Lobular carcinoma <i>in situ</i>	—	24,3 [45]; 26,0 [46]
Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 40 Гр, включающая молочные железы, полученная в возрасте до 30 лет Receiving radiotherapy with a total dose of 40 Gy (including radiotherapy for breast cancer) before age of 30	—	26,0 [37]; 29,0 [39]

ребенка, число родственников I степени родства (мать, сестры, дочери), болевших РМЖ, число биопсий молочных желез, обнаружение атипической гиперплазии при биопсии молочной железы в прошлом. Модель Гейла позволяет оценить риск развития РМЖ на период ближайших 5 лет и на возраст до 90 лет. Риск считается повышенным, если на 5-летний период он превышает 1,7 %.

Меры профилактики РМЖ. При риске РМЖ на протяжении жизни до 15 % можно ограничиться как минимум контролем массы тела, физической активностью, ограничением или отказом от гормональных контрацептивов и ЗГТ, стандартными рекомендациями по регулярному обследованию; в возрасте старше 45 лет — ежегодная маммография.

Окончание табл. 11
End of table 11

Фактор прогноза Prognostic factor	Относительный риск развития рака молочной железы (повышение в разы относительно общей популяции*). В скобках — ссылка на источник Relative risk of breast cancer (compared to the general population*). [Reference]	Вероятность развития рака молочной железы на протяжении длительного периода, %. В скобках — ссылка на источник Probability of developing breast cancer over a long period, %. [Reference]
Мутации генов: Gene mutations: <i>NBS1</i> ** <i>MLH1</i> <i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>ATM</i> ** <i>BLM</i> <i>BRIP1</i> <i>CDH1</i> <i>CHEK2</i> **: гомозиготная мутация homozygous mutation <i>LKB1</i> <i>PALB2</i> <i>PTEN</i> <i>RECQL</i> <i>TP53</i>	3,10 [11] 3,41 [20] 14,0–33,0 [7] 9,9–19 [7] 3,20 [11]; 11,0 [12] 6,28 [13]; 5,1 [14] 2,0–7,7 [15] — 3,25 [11]; 4,04 [17] 101,34 [17] 13,9 [19] 5,0–9,0 [21]; 21,40 [25] 25,4 [22] 33,5 [24]; 5,0–16,0 [25] 105 [9]	— 18,6 [20] 65,0 [7] 45,0 [7] 52,0 [12] — — 42,0 [16] 28,0–44,0 [8,18] — 29,0 [19] 40,0–95,0 [12]; 33,0–58,0 [21] 85,2 [22] — 45,0 [9]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела. *Популяционный риск развития рака молочной железы для РФ = 6 %. **Клинически значимая мутация.

Note. BMI — body mass index. *Population risk of breast cancer in the Russian Federation = 6 %. **Clinically significant mutation.

При риске 16–25 %: контроль массы тела, физическая активность, ограничение или отказ от гормональных контрацептивов и ЗГТ, дополнительные усилия по обследованию, включая магнитно-резонансную маммографию с 30-летнего возраста 1–2 раза в год, после 45 лет дополняемую ежегодной маммографией. Вполне оправданы более эффективные меры профилактики: прием антигормональных препаратов на протяжении 5 лет (тамоксифен — в репродуктивном возрасте, экземестан или анастрозол — в постменопаузе) или профилактическая мастэктомия.

При риске ≥ 26 % — аналогично. Активные меры профилактики — прием антигормональных препаратов на протяжении 5 лет или профилактическая мастэктомия — рекомендованы.

Объем и последовательность мер профилактики выбирает каждая женщина индивидуально, функция онкомаммолога состоит в том, чтобы изложить информацию о риске заболевания и возможных мерах профилактики. Мы можем защитить женщин от РМЖ, и не нужно упускать эту возможность, даже если риск развития рака равен популяционному. Для кого-то 6 % — немного, но для пациентов эта величина может являться существенной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).]
2. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146–51. PMID: 3965932. DOI: 10.1056/NEJM198501173120303.
3. Dupont W.D., Pad F.F., Hartmann W.H. et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71(4):1258–65. PMID: 8435803.
4. 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;353(3):229–37. PMID: 16034008. DOI: 10.1056/NEJMoa044383.
5. Ford D., Easton D., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89.
6. Любченко Л.Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. Автореф. дисс. ... канд.

- мед. наук. М., 2002. 32 с. [Lyubchenko L.N. Molecular diagnostics of genetic predisposition to breast cancer, individual prognosis, and prevention. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2002. 32 p. (In Russ.)].
7. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. 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. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. PMID: 12677558. DOI: 10.1086/375033.
 8. Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A. et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3747–52. PMID: 21876083. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0778.
 9. Hwang S.J., Lozano G., Amos C.I., Strong L.C. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):975–83. PMID: 12610779. DOI: 10.1086/374567.
 10. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5887–92. PMID: 19858402. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9430.
 11. Aloraifi F., McCartan D., McDevitt T. et al. Protein-truncating variants in moderate-risk breast cancer susceptibility genes: a meta-analysis of high-risk case-control screening studies. *Cancer Genetics* 2015;208(9):455–63. PMID: 26250988. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.06.001.
 12. Southey M.C., Goldgar D.E., Winqvist R. et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet* 2016;53(12):800–11. PMID: 27595995. DOI: 10.1136/jmed-genet-2016-103839.
 13. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer* 2012;130(12):2867–73. PMID: 21815139. DOI: 10.1002/ijc.26342.
 14. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowskaja N. et al. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):533–9. PMID: 23225144. DOI: 10.1007/s10549-012-2357-1.
 15. Seal S., Thompson D., Renwick A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38(11):1239–41. PMID: 17033622. DOI: 10.1038/ng1902.
 16. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1(1):23–32. PMID: 26182300. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
 17. Adank M.A., Jonker M.A., Kluij I. et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet* 2011;48(12):860–3. PMID: 22058428. DOI: 10.1136/jmed-genet-2011-100380.
 18. Weischer M., Bojesen S.E., Ellervik C. et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26 000 patient cases and 27 000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26(4):542–8. PMID: 18172190. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5922.
 19. Lim W., Hearle N., Shah B. et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89(2):308–13. PMID: 12865922. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601030.
 20. Harkness E.F., Barrow E., Newton K. et al. Lynch syndrome caused by MLH1 mutations is associated with an increased risk of breast cancer: a cohort study. *J Med Genet* 2015;52(8):553–6. PMID: 26101330. DOI: 10.1136/jmed-genet-2015-103216.
 21. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497–506. PMID: 25337756. DOI: 10.1056/NEJMc1410673.
 22. Tan M.H., Mester J.L., Ngeow J. et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):400–7. PMID: 22252256. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
 23. Ngeow J., Stanuch K., Mester J.L. et al. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1818–24. PMID: 24778394. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6656.
 24. Sun J., Wang Y., Xia Y. et al. Mutations in RECQL gene are associated with predisposition to breast cancer. *PLoS Genet* 2015;11(5):e1005228. PMID: 25945795. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005228.
 25. Cybulski C., Carrot-Zhang J., Kluźniak W. et al. Germline RECQL mutations are associated with breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2015;47(6):643–6. PMID: 25915596. DOI: 10.1038/ng.3284.
 26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1141–51. PMID: 23084519. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
 27. Beral V., Bull D., Doll R. et al. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363(9414):1007–16. PMID: 15051280. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15835-2.
 28. 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 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187–95. PMID: 12133652. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09454-0.
 29. Lambertini M., Santoro L., Del Mastro L. et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treatment Reviews* 2016;(49):65–76. PMID: 27529149. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006.
 30. 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. PMID: 8656904.
 31. Hunter D.J., Colditz G.A., Hankinson S.E. et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496–502. PMID: 20802021. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0747.
 32. Li L., Zhong Y., Zhang H. et al. Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2017;7(1):76–80. PMID: 28685080. DOI: 10.3892/mco.2017.1259.
 33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047–59. PMID: 10213546.
 34. Wang K., Li F., Chen L. et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017;8(46):81109–24. PMID: 29113371. DOI: 10.18632/oncotarget.20154.
 35. Chen Y., Liu L., Zhou Q. et al. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response metaanalysis with 3 318 796 subjects from 31 cohort studies. *BMC Public Health* 2017;17(1):936–47. PMID: 29216920. DOI: 10.1186/s12889-017-4953-9.

36. Li C.I., Nishi N., McDougall J.A. et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res* 2010;70(18):7187–98. PMID: 20843820. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0276.
37. Henderson T.O., Amsterdam A., Bhatia S. et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010;152(7):444–55. PMID: 20368650. DOI: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009.
38. Mulder R.L., Kremer L.C.M., Hudson M.M. et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female childhood, adolescent and young adult cancer survivors treated with chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013;14(13):70303–6. PMID: 24275135. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70303-6.
39. 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;97(19):1428–37. PMID: 16204692. DOI: 10.1093/jnci/dji290.
40. Pettersson A., Graff R.E., Ursin G. et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju078. DOI: 10.1093/jnci/dju078.
41. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colclitz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569–75. PMID: 25636589. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6.
42. Hartmann L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *NEJM* 2015;372(1):78–89. PMID: 25551530. DOI: 10.1056/NEJMsrl407164.
43. Foote F.W., Stewart F.W. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17(4):491–5. PMID: 19970575. PMID: PMC1965212.
44. Haagensen C.D., Lane N., Lattes R., Boddian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42(2):737–69. PMID: 209887.
45. Chuba P.J., Hamre M.R., Yap J. et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5534–41. PMID: 16110014. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.038.
46. King T.A., Pilewskie M., Muhsen S. et al. Lobular carcinoma in situ: a 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3945–52. PMID: 26371145. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4743.
47. Tehard B., Friedenreich C.M., Oppert J.M., Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):57–64. PMID: 16434587. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0603.
48. Lahmann P.H., Friedenreich C., Schuit A.J. et al. Physical activity and breast cancer risk: the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(1):36–42. PMID: 17179488. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0582.
49. Chlebowski R.T., Luo J., Anderson G.L. et al. Weight change in postmenopausal women and breast cancer risk in the women's health initiative observational study. *SABCS 2017. Abstr. GS5-07*.
50. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/default.aspx>.
51. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652–62. PMID: 16288118. DOI: 10.1093/jnci/dji372.
52. Veronesi U., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):727–37. PMID: 17470740. DOI: 10.1093/jnci/djk154.
53. Cuzick J., Sestak I., Cawthorn S. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):67–75. PMID: 25497694. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71171-4.
54. Powles T.J., Ashley S., Tidy A. et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):283–90. PMID: 17312305. DOI: 10.1093/jnci/djk050.
55. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B. et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880):1827–34. PMID: 23639488. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60140-3.
56. Goss P.E., Ingle J.N., Ales-Martin L.J. et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381–91. PMID: 21639806. DOI: 10.1056/NEJMoa1103507.
57. Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041–8. PMID: 24333009. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62292-8.
58. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77–84. PMID: 9887158. DOI: 10.1056/NEJM199901143400201.
59. McDonnell S.K., Schaid D.J., Myers J.L. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3938–43. PMID: 11579114. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.19.3938.
60. Van Verschuer V.M.T., Majiers M.C., van Deurzen C.H.M., Koppert L.B. Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surg* 2015;4(6):467–75. PMID: 26645001. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.02.01.
61. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные. *Онкогинекология* 2012;(1):68–72. [Portnoy S.M., Lyubchenko L.N., Blokhin S.N. et al. Prevention of BRCA-associated breast and ovarian cancer. Literature review and own data. *Onkoginekologiya = Gynecological Oncology* 2012;(1):68–72. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Статья поступила: 06.03.2018. **Принята к публикации:** 25.04.2018.
Article received: 06.03.2018. **Accepted for publication:** 25.04.2018.