

Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы)

В.Г. Беспалов¹, М.Л. Травина²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Владимир Григорьевич Беспалов bespalov_nio@mail.ru

В статье рассматриваются взаимосвязь этиологии и факторов риска фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) и рака молочной железы (РМЖ), патогенез ФКБ в связи с повышением риска РМЖ, оценка риска РМЖ у больных ФКБ; патогенетическое лечение ФКБ, направленное на профилактику РМЖ; применение лекарственного препарата прожестожель для лечения ФКБ и профилактики РМЖ. ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для них. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочных желез, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных поврежденных генов – к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани молочных желез, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативной форме ФКБ. При пролиферативной форме ФКБ без атипии риск РМЖ возрастает в 2 раза, с атипией – в 4 раза. Риск развития РМЖ при ФКБ с протоковой или дольковой карциномой *in situ* является максимальным и может увеличиваться в 12 раз. Прожестожель – гормональный лекарственный препарат, содержащий прогестерон, для местного применения. Результаты проведенных исследований и наблюдений позволяют заключить, что монотерапия препаратом прожестожель является эффективным и безопасным методом патогенетического лечения ФКБ, что может расцениваться как опосредованная профилактика риска РМЖ.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, факторы риска, этиология, патогенез, маммографическая плотность, пролиферация эпителия, клеточная атипия, прожестожель, профилактика рака молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70

Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature)

V.G. Bespalov¹, M.L. Travina²

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia;

²Scientific Centre of Children Health, Ministry of Health of Russia;
2 build. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia

The article discusses the relationship between etiology and risk factors of fibrocystic disease (FCD) and breast cancer (BC), pathogenesis of FCD in connection with increasing risk of BC, assessment of BC risk in patients with FCD; pathogenetic treatment of FCD aimed for preventing BC; the use of the drug progestogel for the treatment of FCD and prevention of BC. FCD and BC have general etiology and the most risk factors are identical for the both pathologies. Multiple risk factors disturb hormonal balance in the organism of a woman, cause hyperestrogenism and epithelium hyperproliferation in the mammary tissue that results in the development of FCD and at presence of congenital or acquired gene damage results in the development of BC. Decision value for the estimation of degree of a BC risk in patients with FCD has morphological research of mammary tissue got at a biopsy. The risk of developing BC for non-proliferative FCD does not rise or is minimal. Proliferative FCD without atypia or with atypia was associated with significantly increased BC risk in 2 or 4 times, correspondingly. The risk of developing BC for FCD with ductal or lobular carcinoma *in situ* is maximal and may be increased in 12 times. Progestogel is hormonal medicinal drug containing progesterone for local application. Results of undertaken studies and supervisions allow to conclude that progestogel is not only effective and safe drug for pathogenetic treatment of FCD and thus could be regarded as indirect factor to decrease BC risk.

Key words: fibrocystic disease, breast cancer, risk factors, etiology, pathogenesis, mammographic density, epithelium proliferation, cellular atypia, progestogel, prevention of breast cancer

Введение

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) – самая распространенная патология молочных желез (МЖ). Статистический учет ФКБ не ведется, но, по оценкам разных авторов, ее частота в женской популяции составляет до 50 % [1, 2]. До настоящего времени отсутствуют общепринятая терминология, единые принципы диагностики и лечения данной патологии; данные литературы по этой проблеме противоречивы. В отечественной и зарубежной литературе для определения данной патологии обычно применяются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез». Все данные термины фактически используются для обозначения доброкачественных заболеваний МЖ, клинически характеризующихся масталгией, отеком, появлением диффузных и узловатых уплотнений в ткани МЖ, иногда патологическими выделениями из сосков. При рентгеновском маммографическом и ультразвуковом исследованиях (УЗИ) в ткани МЖ при доброкачественных заболеваниях выявляются уплотнения и кисты, при гистологическом исследовании находят гиперплазию, атипическую гиперплазию эпителиальной ткани в протоковых и дольковых структурах, гиперплазию соединительной ткани. Как правило, масталгия, величина и консистенция уплотнений, отек связаны с менструальным циклом и усиливаются в предменструальный период. При клиническом исследовании проявления ФКБ обнаруживаются у 20 % женщин, при маммографическом, эхографическом и гистологическом исследованиях – у 50 % [3, 4].

ФКБ как отдельная нозологическая единица была выделена в конце XIX века, долгое время это заболевание рассматривалось как этап, предшествующий возникновению рака МЖ (РМЖ). В настоящее время взгляды на ФКБ претерпели существенные изменения, в целом данная патология не является предраком или стадией онкологического процесса в МЖ. Однако не следует недооценивать роль ФКБ в развитии РМЖ. В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность и ФКБ; в странах с низким уровнем – значительно реже у женщин встречается и ФКБ. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ в XX веке во многих странах сопровождался параллельным ростом распространенности ФКБ. В России с середины 80-х годов прошлого века РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, заболеваемость РМЖ неуклонно растет. В 2013 г. в России зарегистрировано 60 717 новых случаев РМЖ, что составило 20,9 % в структуре онкологической заболеваемости женщин. За 10 лет стандартизованный показатель заболеваемости вырос

на 19,84 %, отмечен рост на 1,79 % в год [5]. При этом ФКБ имеется у 50–60 % российских женщин [6].

Существуют 4 группы доказательств связи ФКБ с РМЖ:

- 1) у ФКБ и РМЖ общие факторы риска;
- 2) патогенез ФКБ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительный или абсолютный избыток эстрогенов – длительная хроническая гиперэстрогения;
- 3) при удалении МЖ в связи с раковой опухолью в окружающих тканях нередко можно обнаружить различные морфологические проявления ФКБ и предраковые изменения;
- 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ чаще наблюдалась предшествующая ФКБ [7].

Выделяют более 50 доброкачественных заболеваний МЖ или вариантов ФКБ, среди которых многие существенно повышают риск РМЖ. Своевременная диагностика и лечение ФКБ чрезвычайно важны, так как борьба с данной патологией не только улучшает качество жизни, но и должна быть направлена на профилактику РМЖ.

Данный обзор посвящен анализу связи ФКБ с РМЖ и оценке риска РМЖ у пациенток, страдающих ФКБ.

Взаимосвязь этиологии и факторов риска фиброзно-кистозной болезни и рака молочной железы

РМЖ – полиэтиологическое заболевание, к настоящему времени идентифицировано более 80 факторов его риска, которые можно разделить на 5 групп: половые и возрастные; генетические; репродуктивные; гормональные и обменные; внешней среды и стиля жизни. Как правило, к развитию РМЖ приводит не один фактор, а целый комплекс. Этиология ФКБ по сравнению с РМЖ менее изучена, но также можно сказать, что ФКБ – полиэтиологическое заболевание, а факторы риска можно разделить на те же вышеназванные 5 групп. Основные факторы риска РМЖ и ФКБ приведены в табл. 1. Если РМЖ в большинстве случаев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости ФКБ приходится на возраст 30–50 лет, т. е. ФКБ предшествует развитию РМЖ. Кровные родственники, больные РМЖ; наличие мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов, являются одновременно факторами риска и РМЖ, и ФКБ. Большинство репродуктивных факторов риска одинаковы для РМЖ и ФКБ: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска в основном совпадают для РМЖ и ФКБ: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипо-

Таблица 1. Факторы риска РМЖ и ФКБ

Группа факторов	РМЖ [8–14]	ФКБ [1, 2, 8, 15–21]
Половые и возрастные	Женский пол; 1/3 случаев в пременопаузе, 2/3 – в постменопаузе	Женский пол; 30–50 лет
Генетические	Кровные родственники, больные РМЖ; носители мутантных генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> , мутации других генов – <i>p53</i> , <i>ATM</i> , <i>NBS1</i> , <i>LKB1</i> ; генетические синдромы, в первично-множественные опухоли которых входит РМЖ	Кровные родственники, больные РМЖ; полиморфизм генов, участвующих в биосинтезе половых гормонов, генов репарации ДНК; носители мутантных генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> ; чаще пролиферативные формы ФКБ и более высокая рентгеновская плотность маммограмм
Репродуктивные	Раннее менархе – до 12 лет; поздняя менопауза – после 52 лет; отсутствие беременностей; поздние первые роды – после 30 лет; отсутствие или короткий период грудного вскармливания; искусственные аборты; высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном и постменопаузальном возрасте	Раннее менархе – до 12 лет; низкая частота родов; низкая частота первой беременности, закончившейся родами; высокая частота искусственных абортов; отсутствие или короткий период грудного вскармливания; высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте
Гормональные и обменные	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1, нарушения менструального цикла, бесплодие; мастопатия, аднекситы, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз; ожирение в постменопаузальном возрасте, сахарный диабет, болезни печени; заместительная гормональная терапия; использование оральных контрацептивов более 10 лет	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, болезни щитовидной железы; нарушения менструального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников; ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени
Внешняя среда и стиль жизни	Воздействие ионизирующей радиации и химических канцерогенов; избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; гиподинамия	Избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хронические стрессы, фрустрирующие ситуации (неудовлетворенность положением в обществе, конфликты), сексуальная неудовлетворенность; гиподинамия

тиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Из факторов внешней среды и стиля жизни одинаковы для РМЖ и ФКБ нарушения питания в виде избытка алкоголя, жиров, калорий, животных белков и недостатка овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность (см. табл. 1).

Таким образом, ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для них.

Патогенез фиброзно-кистозной болезни и повышение риска рака молочной железы

Хроническая гиперэстрогения лежит в основе патогенеза как ФКБ, так и РМЖ. Главной причиной хронической гиперэстрогении и столь широкой распространенности ФКБ и РМЖ в экономически развитых странах является изменение акушерского портрета женщины. Если в XIX веке менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет,

то сейчас соответственно в 12–14 лет и 50–52 года. Если в XIX веке женщины часто рожали и длительно кормили грудью, то с середины XX века большинство женщин рожают 1–2 детей. В результате период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400 [22, 23]. Современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов.

В патогенезе ФКБ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани МЖ [1–4, 23]. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ, осуществляя митогенный эффект за счет активации выработки протеинов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления, в частности протоонкогена *c-myc*. С увеличе-

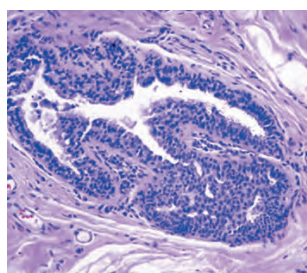


Рис. 1. Обычная протоковая гиперплазия

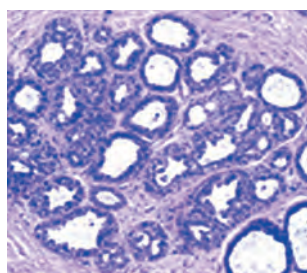


Рис. 2. Обычная дольковая гиперплазия

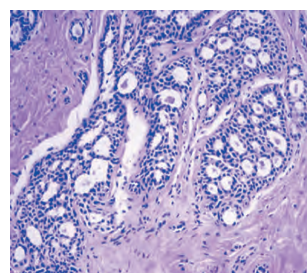


Рис. 3. Атипичная протоковая гиперплазия

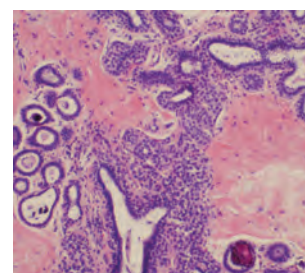


Рис. 4. Атипичная дольковая гиперплазия

нием возраста больных ФКБ наблюдается возрастание частоты выраженной и атипической гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, кистообразования и фиброзирование внутридольковой стромы. При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью пролиферации и апоптоза клеток. При пролиферативных формах ФКБ в ткани МЖ наблюдается увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, альфа- и бета-прогестероновых рецепторов; повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу, активация комплекса циклинзависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста, усиление пролиферативной активности эпителия, нарушение процессов апоптоза, усиление васкуляризации паренхимы. Все вышеназванные патологические механизмы повышают риск РМЖ [11].

Морфологические изменения при ФКБ постепенно прогрессируют [3, 24–26]. Сначала появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы, затем очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Далее в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке МЖ. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки. Предрак МЖ – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*, дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*. При непролиферативных формах ФКБ в просветах железистых полостей отсутствуют разрастания эпителия. При обычной гиперплазии эпителия наблюдаются очаги разрастания нормального эпителия в протоках (рис. 1) или дольках (рис. 2) МЖ. При атипичной гиперплазии эпителия выявляются скопления атипичных клеток в протоках (рис. 3) или дольках (рис. 4) МЖ. При протоковой карциноме *in situ* (рис. 5) и дольковой карциноме *in situ* (рис. 6) скопления клеток в про-

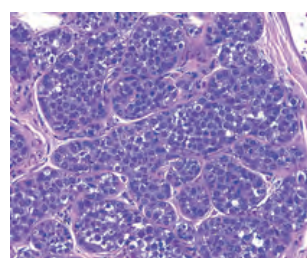


Рис. 5. Протоковая карцинома *in situ*

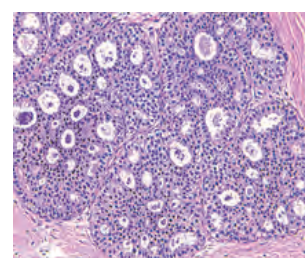


Рис. 6. Дольковая карцинома *in situ*

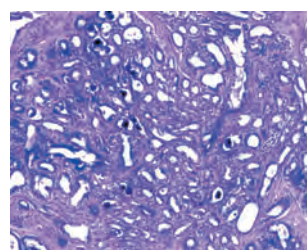


Рис. 7. Склерозирующий аденоз

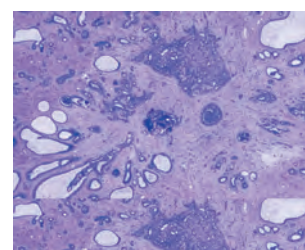


Рис. 8. Радиальный рубец

токах или дольках МЖ приобретают признаки неинфильтрирующего рака. К предраковым изменениям относят склерозирующий аденоз, при котором наблюдаются различные пролиферативные изменения, включающие разрастания мелких желез, протоковую гиперплазию, фиброзные разрастания стромы, микрокальцинаты (рис. 7), а также радиальный рубец, при этом на гистологическом препарате преобладает фиброэластическая ткань, внутри которой видны радиально расходящиеся протоки с гиперплазией эпителия, кисты, микрокальцинаты (рис. 8).

Коллегия американских патологов рекомендовала подразделять женщин с ФКБ на 3 категории в зависимости от выявленных при биопсии морфологических изменений, определяющих риск РМЖ:

- 1) непролиферативная ФКБ – риск развития РМЖ не повышен и соответствует таковому в популяции;
- 2) пролиферативная ФКБ без атипии – риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с популяцией;
- 3) пролиферативная ФКБ с атипией – риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией [24, 27].

Таким образом, ФКБ можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к развитию РМЖ.

Риск рака молочной железы у больных фиброзно-кистозной болезнью

ФКБ является самостоятельным фактором риска РМЖ. В табл. 2 приведены результаты наиболее крупных эпидемиологических когортных проспективных и ретроспективных исследований или исследований по методу случай/контроль. Диагноз ФКБ ставился при гистологическом анализе биоптатов ткани МЖ. Средние сроки наблюдения за женщинами после постановки диагноза ФКБ составляли от 6 до 20 лет. В качестве контроля для вычисления относительного риска РМЖ использовались показатели его частоты в общей популяции данного региона, среди женщин без ФКБ, с непролиферативной ФКБ. Как наличие ФКБ вообще, так и различные ее формы повышали риск РМЖ. ФКБ без пролиферации эпителия статистически недостоверно, а в некоторых исследованиях и статистически достоверно повышала риск РМЖ в 1,27–2,23 раза. ФКБ с гиперплазией без атипии статистически достоверно повышала риск РМЖ в 1,53–3,58 раза, ФКБ с атипичной гиперплазией — в 2,03–10,35 раза. Выявление у пациенток с ФКБ при биопсии склерозирующего аденоза и радиальных рубцов дополнительно повышало риск РМЖ. Даже один из симптомов ФКБ — длительная циклическая масталгия — повышал риск РМЖ по сравнению с общепопуляционным риском (см. табл. 2).

Выявлена связь некоторых других патологических морфологических изменений в ткани МЖ с риском РМЖ. При наличии крупных кист в МЖ риск развития РМЖ существенно повышается. При крупнокистозной ФКБ риск РМЖ повышается у женщин до 45 лет в 5,9 раза, у женщин старше 55 лет — в 1,7 раза по сравнению с популяционным [23]. Выявление атипичных клеток в аспирационной жидкости из соска повышало риск развития РМЖ в 2,1 раза по сравнению с женщинами, у которых не были выявлены атипичные клетки [48]. Фиброаденомы МЖ сами по себе малигнизируются редко — в 0,5–1,5 % случаев [23]. Однако у больных с фиброаденомой и фиброаденомой на фоне пролиферативной ФКБ риск РМЖ был выше соответственно в 2,17 и 3,88 раза по сравнению с общей популяцией [46]; наличие в анамнезе фиброаденомы, удаленной при эксцизионной биопсии, особенно сложной фиброаденомы с гиперпролиферацией

эпителия, повышало в последующем риск развития РМЖ в других участках ткани МЖ [29].

Другие факторы риска могут вносить дополнительный вклад в повышение риска РМЖ у пациенток с ФКБ, хотя этот вопрос на сегодняшний день мало изучен. У больных пролиферативными формами ФКБ с атипией и без нее семейная история РМЖ, по данным разных авторов, как незначительно дополнительно повышала риск РМЖ [39], так и весьма существенно — в 4–10 раз и более [23]. У больных ФКБ роды после 25 лет и количество беременностей менее 3 дополнительно повышали риск РМЖ в 2 раза [49].

Независимым фактором риска развития РМЖ является высокая маммографическая плотность. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ее повышение ассоциируется с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз, что существенно выше, чем при многих других факторах риска [50, 51]. Маммографическая плотность определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира — с другой, с возрастом величина маммографической плотности снижается и, как правило, у женщин в постменопаузе не превышает 10–30 % [50]. По классификации N. F. Boyd различают 6 степеней маммографической плотности: I — 0 %, II — от 1 до 10 %, III — от 11 до 25 %, IV — от 26 до 50 %, V — от 51 до 75 % и VI — более 75 %, при этом относительный риск развития РМЖ составляет соответственно 0; 1,2; 2,2; 2,4; 3,4 и 5,3 [4]. У женщин от 35 до 74 лет с пролиферативными формами ФКБ высокая маммографическая плотность дополнительно повышала риск РМЖ на 9,3–27,8 % [52]. У женщин с маммографической плотностью более 25 % в 2 раза увеличивался риск развития пролиферативной ФКБ по сравнению с женщинами с маммографической плотностью менее 25 % [53]. У женщин с маммографической плотностью более 75 % по сравнению с пациентками с нулевой маммографической плотностью относительный риск пролиферативной ФКБ составил 13,85, а пролиферативной ФКБ с атипией и/или карциномы *in situ* — 9,23 [54].

S. W. Dyrstad и соавт. [55] в 2015 г. провели метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи ФКБ с риском РМЖ. Средний возраст пациенток в период выявления ФКБ при биопсии составил 46,1 года, диагноза РМЖ — 55,9 года, средний срок наблюдения 12,8 (3,3–20,6) года; относительный риск РМЖ при непролиферативных формах ФКБ статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах ФКБ без атипии — статистически достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах ФКБ с атипией — до 3,93. Авторы сделали заключение, что пролиферативные формы ФКБ как без атипии, так и с атипией достоверно повышают риск РМЖ; у дан-

Таблица 2. Повышение риска РМЖ у больных с различными формами ФКБ

Число больных, n	Форма ФКБ	Контроль	Относительный риск РМЖ	Источник
545 171	Непролиферативная; пролиферативная с атипией; пролиферативная без атипии	Женщины без ФКБ	2,23 4,56 3,58	[28]
2136	Фиброаденома при эксцизионной биопсии	Женщины без фиброаденомы	Простая фиброаденома – 1,49; сложная – 2,27	[29]
13434	Без склерозирующего аденоза; со склерозирующим аденозом	Стандартизованный риск РМЖ в популяции	1,52 2,10	[30]
2252	С радиальными рубцами	ФКБ без радиальных рубцов	2,0	[31]
1406	Пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	3,29	[32]
20976	Различные формы ФКБ	Риск РМЖ в популяции	2,3	[33]
1239	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	Нормальная МЖ или ФКБ непролиферативная	1,45 5,27	[34]
6311	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	1,7 3,75	[35]
14602	Выявленная при биопсии с повышенной плотностью маммограмм	Женщины с нормальными маммограммами	1,95–3,36	[36]
331	С единичными/множественными очагами атипичной гиперплазии	Расчетный риск РМЖ в популяции	3,88/10,35	[37]
4970	Пролиферативная с атипией и без нее	ФКБ непролиферативная	1,7–5,0	[38]
2005	Пролиферативная с атипией и без нее; с семейной историей РМЖ и без	ФКБ непролиферативная без семейной истории РМЖ	2,45–5,37	[39]
9155	С атипичной протоковой или дольковой гиперплазией	ФКБ непролиферативная и пролиферативная без атипии	5,11–7,01	[40]
247	Длительная циклическая масталгия	Риск РМЖ в популяции	5,31	[41]
9556	С радиальными рубцами	ФКБ без радиальных рубцов	1,82–2,14	[42]
9087	Непролиферативная; пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	Расчетный риск РМЖ в популяции	1,27 1,88 4,24	[25]
11 307	Непролиферативная	Женщины без ФКБ	1,60 (в целом) и 1,95 (для женщин старше 50 лет)	[43]
1056	Гиперплазия без атипии; аденоз; атипичная протоковая гиперплазия; дольковая гиперплазия	ФКБ непролиферативная	1,53 2,08 2,03 4,55	[44]
743	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	1,8 3,6	[45]
1835	Фиброаденома; фиброаденома с гиперплазией	Риск РМЖ в популяции	2,17 3,88	[46]
2731	Выявленная при биопсии; внутрипротоковая папиллома; аденоз; фиброзно-кистозная мастопатия; атипичная гиперплазия	Риск РМЖ в популяции	1,8 3,9 2,5 1,5 1,8–7,2	[47]

Таблица 3. Степень риска РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ [4]

Риск РМЖ	Диагноз ФКБ
1	Непролиферативная форма; фиброаденомы; апокринная метаплазия; эктазия протоков; фиброз; аденоз
2	Гиперплазия: ФКБ с гиперпролиферацией эпителия; фиброаденомы с гиперпролиферацией; склерозирующий аденоз
4	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия
6	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью
12	Протоковая или дольковая карцинома <i>in situ</i>

ных пациенток необходимы меры профилактики, такие как дополнительные методы скрининга и химиопрофилактика.

В табл. 3 представлена степень риска РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ.

Таким образом, риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией – в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ*.

Лечение фиброзно-кистозной болезни и профилактика рака молочной железы

Всех женщин, страдающих ФКБ, нельзя относить в группу повышенного риска РМЖ. В группу повышенного онкологического риска женщины, страдающие ФКБ, могут быть отнесены после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа тканей МЖ. Примерно у 5 % женщин с ФКБ выявляется атипическая гиперплазия [56]. Формировать группы риска РМЖ легче в тех странах, где проводится популяционная скрининговая маммография, так как при обнаружении подозрительных изменений на маммограммах женщины подвергаются биопсии, что позволяет своевременно выявлять пролиферативные формы ФКБ и карциному *in situ*. Показателем качества популяционного маммографического скрининга является частота протоковой карциномы *in situ*, которая должна составлять 20 % и более в структуре всех выявленных при скрининге случаев РМЖ [11, 56].

В лечении различных форм ФКБ сегодня применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные и негормональные средства: витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [57, 58]. Общепринятых стандартов

консервативного лечения ФКБ на сегодняшний день нет. На практике приходится сталкиваться как с опытом одновременного назначения пациентке большого количества препаратов, так и с мнением ряда врачей, что ФКБ вообще не требует какого-либо лечения. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в комплексе с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. Поэтому актуальной является проблема создания специальных лекарственных средств для лечения ФКБ. С учетом характера данной патологии средства для лечения ФКБ должны быть эффективными, безопасными, годиться для длительного применения, быть направлены на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение ФКБ относят к первичной профилактике РМЖ [6, 8, 16, 18].

Учитывая, что дефицит прогестерона является ключевым фактором патогенеза ФКМ, логично утверждать, что локальное применение прогестерона патогенетически обусловлено.

Наблюдение за женщинами, страдающими ФКБ, и проведение патогенетического лечения направлено на профилактику РМЖ. Однако научные и практические аспекты проблемы ФКБ продолжают оставаться в онкологии дискуссионными. Не все онкологи считают необходимым длительное наблюдение и проведение лечения при ФКБ в целях профилактики РМЖ. К тому же современная медицина просто не имеет технических возможностей вести адекватное наблюдение и лечение огромного контингента женщин, страдающих ФКБ. В СССР усилия онкологической службы, направленные на выявление, лечение и диспансеризацию пациенток с ФКБ, не привели к поставленной цели – снижению заболеваемости РМЖ. Для того чтобы добиться реальных успехов по снижению заболеваемости РМЖ, необходима большая работа по формированию групп риска из пациенток, страдающих ФКБ, более точная идентификация индивидуального риска и пожизненное проведение у данных пациенток профилактических мероприятий.

Применение лекарственного препарата прожестожель для лечения фиброзно-кистозной болезни и профилактики рака молочной железы

Прожестожель – гормональный лекарственный препарат, содержащий прогестерон. Прожестожель выгодно отличается от большинства гормоносодержащих препаратов тем, что прогестерон доставляется в ткани-мишени путем аппликации. Благодаря этому в тканях МЖ терапевтический уровень прогестерона достигается с использованием минимального количе-

ства препарата, не оказывающего влияния на общий профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью прожестожеля, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [59]. Если говорить о возможностях профилактического применения препарата для снижения риска РМЖ, то безопасность стоит на первом месте.

Прожестожель выпускается в виде 1 % водно-спиртового геля, содержит 1,0 г натурального прогестерона на 100 г геля для трансдермального применения, 1 доза аппликатора содержит 25 мг прогестерона. Для лечения ФКБ рекомендуется наносить на кожу каждой МЖ 1 аппликацию (2,5 г геля) 1 раз в сутки. Гель наносится ежедневно, в том числе во время менструации, в течение 1–3 мес без перерыва. Прожестожель также применяют циклично с 16-го по 25-й день менструального цикла [60]. Прожестожель является выбором патогенетической терапии при ФКБ и может назначаться в монотерапии. По результатам клинических исследований и опыту применения, масталгия у пациенток с ФКБ купируется уже в течение первых дней лечения прожестожелем, но для планового лечения необходимо проведение курса не менее 3 мес. Применение прожестожеля безопасно, поэтому его можно назначать для купирования болевого синдрома у пациенток с ФКБ до получения результатов углубленного обследования.

Локальная гиперэстрогения, преобладание эстрогенов над прогестероном в тканях МЖ является важным патогенетическим механизмом развития ФКБ [61]. При трансдермальном применении прожестожеля через кожу проникает примерно 10 % от нанесенной дозы. Применение прогестерона в виде местных препаратов значительно увеличивает концентрацию прогестерона только в тканях МЖ, а также приводит к повышению его уровня в слюне и капиллярной крови, но вызывает незначительные изменения его содержания в сыворотке венозной крови [62–64]. В настоящее время наиболее патогенетически обоснованным в лечении ФКБ считается устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном [60]. Прожестожель увеличивает концентрацию прогестерона в тканях МЖ, корректирует локальный дисбаланс между концентрациями эстрогенов и прогестерона, благодаря чему устраняет отек, уменьшает болевой синдром, останавливает рост фиброзно-кистозных образований.

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность прожестожеля в лечении больных с различными формами ФКБ. Прожестожель уменьшает напряжение и болезненность МЖ и хорошо переносится пациентками. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ФКБ положительный результат от лечения

наблюдался в 92 % случаев в группе пациенток, использовавших прожестожель, и в 24 % случаев – в группе плацебо [67]. В исследованиях И.Ю. Коган и соавт. после лечения больных ФКБ прожестожелем в течение 6 мес у 88 % пациенток наблюдался полный регресс болевого синдрома, оставшиеся 12 % испытывали болезненные ощущения только при физических нагрузках; продолжительность масталгии уменьшилась на 50 %, средняя продолжительность болевого синдрома снизилась с 7,5 до 3,6 дня; через 4 мес применения прожестожеля у пациенток в 4 раза реже выявлялись кисты МЖ [61, 65]. В клиническом исследовании 106 женщин с различными формами ФКБ в возрасте от 20 до 55 лет установлено, что прожестожель эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также мастопатии с преобладанием фиброзного компонента в первые сутки после применения у 75 % больных. Стабильный эффект при данных формах ФКБ был достигнут через 3 мес в 90 % случаев. Эффективность использования прожестожеля при диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента была наиболее выраженной на 2-е сутки у 85 % больных. Через 4 мес в данной группе наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в МЖ и уменьшения плотности измененных тканей [59].

Ценность прожестожеля состоит в том, что его применение у больных ФКБ не только эффективно устраняет субъективные и объективные симптомы данной патологии, но и направлено на профилактику РМЖ. Высокий уровень эстрогенов стимулирует клеточный рост и пролиферацию млечных протоков на протяжении каждого менструального цикла [66]. Прогестерон стимулирует 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу 2-го типа, преобразующую эстрадиол в менее активный эстрон [67]. Местное применение прогестерона снижает проявления изменений в тканях МЖ, вызванных избытком эстрогенов, уменьшает митотическую активность протокового и долькового эпителия в них [68, 69]. В когортном эпидемиологическом исследовании 1150 женщин пременопаузального возраста, за которыми наблюдали в течение 13 лет, установлено, что длительное применение прожестожеля не увеличивает риск РМЖ, более того, совместная терапия пероральным и трансдермальным прогестероном снижала риск развития РМЖ [70].

В клинических наблюдениях установлено, что прожестожель снижает маммографическую плотность, улучшает состояние ткани МЖ и вызывает регрессию кист по данным УЗИ. При совместном применении прожестожеля и мамоклама отмечено более эффективное снижение маммографической плотности у женщин позднего репродуктивного возраста, страдающих ФКБ. Приводим описание 3 клинических случаев.

Пациентка Т., 50 лет, обратилась с жалобами на болезненность и нагрубание МЖ с 14-го дня цикла. Из анамнеза жизни: менструация регулярная, беременностей — 5, родов — 2. Гинекологических и эндокринологических заболеваний нет, инфекций не выявлено. Избыточного веса нет. Наследственность неотягощена. При осмотре: МЖ развиты правильно, мягкие, чувствительные при пальпации. Выделения серозные, с двух сторон. Лимфатические узлы не пальпируются. Пациентка направлена на маммографическое исследование. Из протокола маммографического исследования: железистая ткань в центральной зоне и верхне-наружном квадранте с 2 сторон; слева под соском кальцинат (рис. 9). С учетом наличия железистого компонента направлена на дообследование ультразвуковым методом. Из протокола УЗИ: железистая ткань с выраженной отечностью, жировая ткань; визуализируются протоки в центральной зоне, не расширенные; лимфатические узлы мелкие реактивные, структурные, до 5 мм. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Основываясь на болезненности МЖ во вторую фазу менструального цикла, пациентке была назначена монотерапия препаратом прожестожель (с 15-го по 1-й день следующего цикла на обе груди 1 раз в день в течение 4 мес). Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль УЗИ через 6 мес. Пациентка пришла на контрольное обследование через год. Из анамнеза известно, что боли прекратились в течение нескольких дней после первого использования прожестожеля. Курс провела полностью. На данный момент времени гинекологический анамнез тот же, менструация продолжается. Жалоб на МЖ пе-

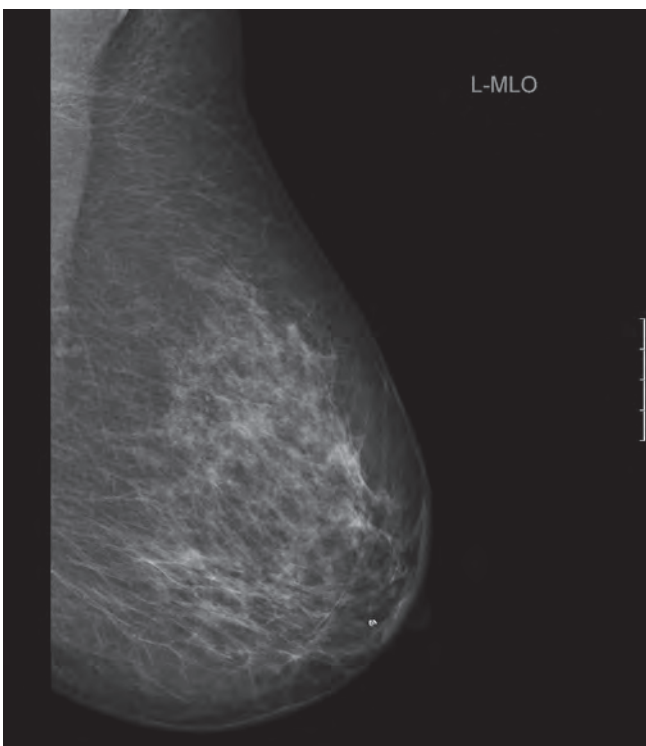


Рис. 9. Маммограмма пациентки Т. до лечения

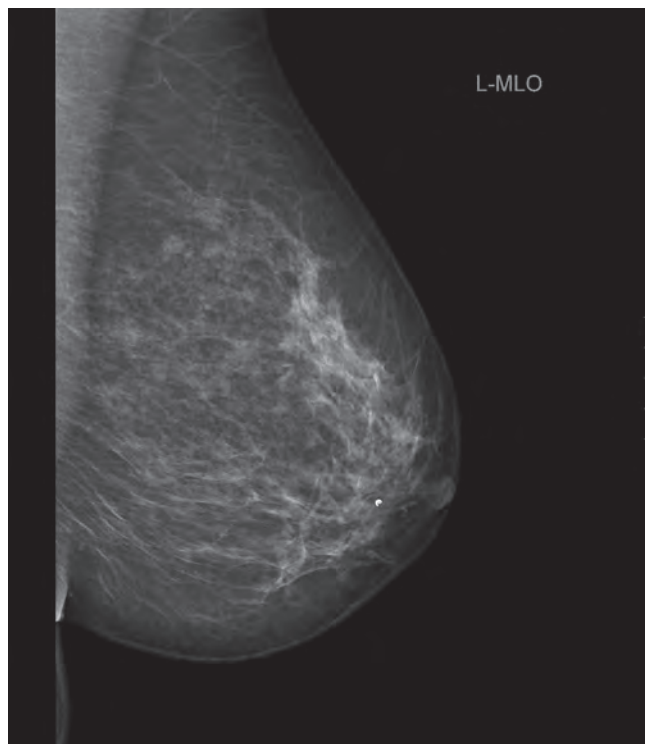


Рис. 10. Маммограмма пациентки Т. после лечения прожестожелем

ред менструацией нет. При осмотре: МЖ развиты правильно, мягкие, безболезненные. Выделений нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Проведена по возрасту контрольная маммография. Из протокола маммографического исследования: отмечается положительная динамика, уменьшение плотности железистой ткани в центральной зоне и верхне-наружном квадранте с 2 сторон; слева под соском кальцинат (рис. 10).

Пациентка М., 21 год. Из анамнеза: беременностей не было. Менструация нерегулярная. Получала лечение у гинеколога по поводу дисфункции. Гормональный баланс не проверяла. Избыточного веса нет. Наследственность неотягощена. При осмотре: МЖ развиты правильно, плотные, резко болезненные при пальпации. Выделения: прозрачные скудные с 2 сторон. Лимфатические узлы мелкие подвижные. Пациентка направлена на УЗИ МЖ. Из протокола УЗИ: отечная железистая ткань по всей железе с участками аденозной плотности (рис. 11). Диагноз: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. С учетом плотной, отечной ткани назначена монотерапия препаратом прожестожель в непрерывном режиме 1—2 раза в день на обе груди в течение 3 мес и рекомендована консультация гинеколога. При динамическом наблюдении болезненность МЖ уменьшилась через 2 дня, а нагрубание и отечность — в течение 2 нед. Курс лечения назначенным препаратом проведен полностью. Через 3 мес при осмотре МЖ мягкие, безболезненные. Выделений нет. Со слов пациентки, МЖ уменьшились в размере. При УЗИ: железистая ткань с хорошо визуализируемыми

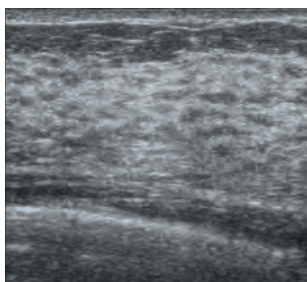


Рис. 11. Эхограмма пациентки М. до лечения

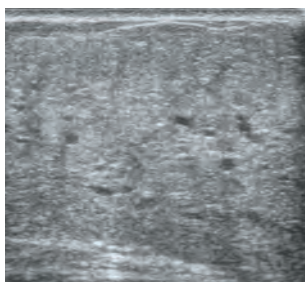


Рис. 12. Эхограмма пациентки М. после лечения прожестожелем

междольевыми и терминальными млечными протоками (рис. 12). Диагноз: практически здорова.

Пациентка А., 30 лет, обратилась с жалобами на болезненность, тяжесть и плотность МЖ за 7–10 дней до менструации. Боли появились после стресса 4 мес назад. Из анамнеза: 2 родов, лактация до 6 мес. Последние роды 3 года назад. До беременностей пролечена инфекция *Chlamidia trachomatis*. Овариальный цикл 28 дней, менструации регулярные продолжительностью до 5 дней. Семейный анамнез не отягощен. На момент осмотра: МЖ развиты правильно, при пальпации крупнодольчатого строения с участками тканевой плотности, болезненные при пальпации. Выделения серозные с 2 сторон из нескольких протоков, обильные. УЗИ МЖ: железистая и жировая ткань в равном соотношении. Под сосками хорошо визуализируются протоки, расширенные до 0,2–0,3 см, с образованием мелких псевдокист (анэхогенные включения со связью с протоком) до 0,7 см с 2 сторон (рис. 13). Справа в верхне-наружном квадранте анэхогенное образование 2,2 × 3,3 см. Слева в верхне-наружном квадранте анэхогенное включение 0,9 × 0,4 см. Лимфатические узлы в аксиллярных зонах структурные, реактивные, размерами до 0,8 см. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия, эктазия протоков, кисты с 2 сторон. Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра и УЗИ, проведена санация кисты справа (киста более 1,0 см; цитология: клетки выстилки кисты и бесструктурные массы) и назначено лечение на 3 мес: прожестожель 1 раз в день с 15-го по 1-й день следующего цикла на обе груди и витаминно-минеральный комплекс (витамины Е, С, D₃, группы В; селен, цинк, магний,

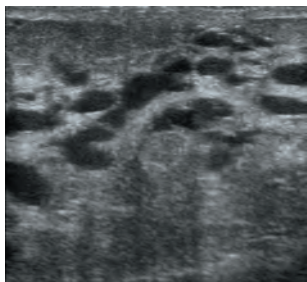


Рис. 13. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа до лечения

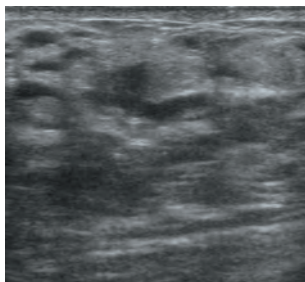


Рис. 14. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа через 3 мес лечения

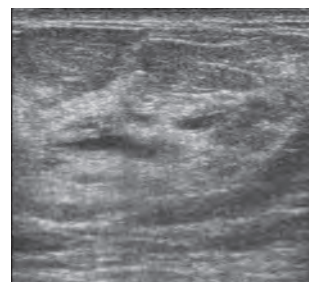


Рис. 15. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа через 6 мес лечения

йод; полиненасыщенные жирные кислоты, клетчатка). Рекомендовано: УЗИ МЖ через 3 мес, а также контроль тиреотропного гормона, Т₄ свободного, пролактина, определение инфекций, передающихся половым путем. На повторном приеме через 3 мес отмечается полное исчезновение болевого и отека симптомов со стороны МЖ. При пальпации МЖ мягкие, безболезненные, выделения уменьшились, но выявляются на момент осмотра. При УЗИ положительная динамика: железистая и жировая ткань, значительно уменьшилась плотность ткани и визуализация протоков, псевдокисты не визуализируются (рис. 14). Справа в верхне-наружном квадранте киста после санации не визуализируется. Слева в верхне-наружном квадранте киста 0,8 × 0,4 см, практически без динамики. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Киста слева. Патогенетическое лечебное действие прожестожеля направлено на снижение пролиферативной активности тканей за счет активизации апоптоза, а также уменьшение влияния пролактина за счет повышения уровня местного прогестерона; происходит уменьшение отека, секреторной активности тканей и положительная динамика в лечении кист и эктазий протоков. С учетом сохранения некоторых симптомов и наблюдаемой положительной динамики от предложенного лечения, а также отсутствия отклонений в анализах, терапия не корректировалась и продлена еще на 3 мес. На повторном приеме через 6 мес жалоб нет. При осмотре: МЖ мягкие, безболезненные. Выделений не выявлено. При УЗИ дальнейшая положительная динамика: железистая и жировая ткань, единичные протоки под сосками с 2 сторон до 0,1 см (рис. 15). Слева в верхне-наружном квадранте визуализируется киста 0,6 × 0,3 см (положительная динамика). Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Киста слева. Учитывая симптомы УЗИ, нельзя на данном этапе поставить диагноз: здорова. Пациентке рекомендована оральная контрацепция.

Заключение

ФКБ является биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска, в большинстве своем совпадающие для ФКБ и РМЖ, нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролифера-

цию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска развития РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возра-

стает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией — в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ*. Патогенетическое лечение ФКБ направлено на профилактику РМЖ. Гель прожестожель не только эффективный и безопасный препарат для патогенетического лечения ФКБ, но при длительном применении прожестожель снижает риск РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб., 2010. 32 с. [Kogan I.Yu., Myasnikova M.O. Diagnosis and treatment of mastopathy. Saint-Petersburg, 2010. 32 p. (In Russ.).]
2. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459–73.
3. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11(5):435–49.
4. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353(3):275–85.
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.).]
6. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2008;(2):48–54. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V., Burdina L.M. et al. Medicinal pathogenetic correction of benign breast disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of the Female Reproductive System 2008;(2):48–54. (In Russ.).]
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006. С. 6–60. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel A.E. Noninvasive and invasive breast tumors. Saint-Petersburg, 2006. Pp. 6–60. (In Russ.).]
8. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы. *Лечащий врач* 2007;(5):88–9. [Bespalov V.G. The treatment of mastopathy and primary prevention of breast cancer. *Lechashchiy vrach* = Attending Physician 2007;(5):88–9. (In Russ.).]
9. Высоцкая И.В., Погодина Е.М., Гладиллина И.А. и др. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М., 2010. С. 54–6. [Vysotskaya I.V., Pogodina E.M., Gladilina I.A. et al. Clinical mammology (practical guide). Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow, 2010. Pp. 54–6. (In Russ.).]
10. Любченко Л.Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы. *Практическая онкология* 2014;15(3):107–17. [Lyubchenko L.N. Genetic testing for hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2014;15(3):107–17. (In Russ.).]
11. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М., 2014. 352 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer: biology, local and systemic treatment. Moscow, 2014. 352 p. (In Russ.).]
12. Colditz G.A., Bohlke K., Berkey C.S. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):567–79.
13. Meads C., Ahmed I., Riley R.D. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):365–77.
14. Pfeiffer R.M., Park Y., Kreimer A.R. et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS Med* 2013;10(7):e1001492.
15. Горюшина О.Г. Мастопатия. Под ред. В.Ф. Семиглазова. СПб., 2000. 109 с. [Goryushina O.G. Mastopathy. Ed. by V.F. Semiglazov. Saint-Petersburg, 2000. 109 p. (In Russ.).]
16. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Е.Г. Пинхосевича. М., 2009. 126 с. [Mustafin Ch.K., Kuznetsova S.V. Dishormonal diseases of the breast. Ed. by E.G. Pinhosevich. Moscow, 2009. 126 p. (In Russ.).]
17. Пашов А.И., Корнев С.В. Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога. Калининград, 2015. 48 с. [Pashov A.I., Korenev S.V. Breast benign dysplasia in the practice of obstetrician-gynecologist. Kaliningrad, 2015. 48 p. (In Russ.).]
18. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. С.С. Чистякова. М., 2011. С. 53–83. [Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Tumors of the female reproductive system. Ed. by S.S. Chistyakov. Moscow, 2011. Pp. 53–83. (In Russ.).]
19. Frazier A.L., Rosenberg S.M. Preadolescent and adolescent risk factors for benign breast disease. *J Adolesc Health* 2013;52(5 Suppl):S36–40.
20. Jorgensen T.J., Helzlsouer K.J., Clipp S.C. et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):346–50.
21. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):747–58.
22. Беспалов В.Г. Новое в лечении мастопатии. *Лечащий врач* 2007;(3):92–3. [Bespalov V.G. What is new in treatment of mastopathy. *Lechashchiy vrach* = Attending Physician 2007;(3):92–3. (In Russ.).]
23. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М., 2005. 112 с. [Zotov A.S., Belik E.O. Mastopathy and breast cancer. Moscow, 2005. 112 p. (In Russ.).]
24. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб., 2003. Pp. 137–66. [Neishtadt E.L., Vorobyeva O.A. Pathology of the breast. Saint-Petersburg, 2003. Pp. 137–66. (In Russ.).]
25. 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.
26. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227–38.
27. Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):397–409.
28. Castells X., Domingo L., Corominas J.M. et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative

- or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1):237–44.
29. Nassar A., Visscher D.W., Degnim A.C. et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):397–405.
30. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):205–12.
31. Aroner S.A., Collins L.C., Connolly J.L. et al. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):277–85.
32. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alosh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(12):1375–80.
33. Goldacre M.J., Abisgold J.D., Yeates D.G., Vessey M.P. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)* 2010;32(4):565–71.
34. Kabat G.C., Jones J.G., Olson N. et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):821–8.
35. Worsham M.J., Raju U., Lu M. et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):1–7.
36. Ashbeck E.L., Rosenberg R.D., Stauber P.M., Key C.R. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):467–72.
37. Degnim A.C., Visscher D.W., Berman H.K. et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671–7.
38. Worsham M.J., Abrams J., Raju U. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J* 2007;13(2):115–21.
39. Collins L.C., Baer H.J., Tamimi R.M. et al. The influence of family history on breast cancer risk in women with biopsy-confirmed benign breast disease: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2006;107(6):1240–7.
40. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.
41. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1229–31.
42. Sanders M.E., Page D.L., Simpson J.F. et al. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer* 2006;106(7):1453–61.
43. Wang J., Costantino J.P., Tan-Chiu E. et al. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):616–20.
44. Shaaban A.M., Sloane J.P., West C.R. et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):421–30.
45. Byrne C., Connolly J.L., Colditz G.A., Schnitt S.J. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000;89(10):2046–52.
46. Dupont W.D., Page D.L., Parl F.F. et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331(1):10–5.
47. Krieger N., Hiatt R.A. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am J Epidemiol* 1992;135(6):619–31.
48. Hornberger J., Chen S.C., Li Q. et al. Proliferative epithelial disease identified in nipple aspirate fluid and risk of developing breast cancer: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015;31(2):253–62.
49. Kabat G.C., Jones J.G., Olson N. et al. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign breast disease: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2010;34(1):34–9.
50. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(3):15–22. [Vasilyev D.A., Zaitsev A.N., Berstein L.M. Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2011;(3):15–22. (In Russ.)].
51. 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): pii: dju078.
52. Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.S. et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3137–43.
53. Friedenreich C., Bryant H., Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):637–44.
54. Boyd N.F., Jensen H.M., Cooke G. et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(1):15–24.
55. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569–75.
56. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119(1):135–40.
57. Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(2):45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical guidelines for drug correction of diffuse dysgормонаl dysplasia of the breast. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2014;(2):45–52. (In Russ.)].
58. Высоцкая И.В., Летыгин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(3):53–7. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormone therapy for diffuse mastopathy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2014;(3):53–7. (In Russ.)].
59. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прогестогена при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):57–60. [Mesikh E.V., Rozhkova N.I. Use of progestogen in diffuse forms of mastopathy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2012;(1):57–60. (In Russ.)].
60. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2012. 68 с. [Kogan I.Yu., Myasnikova M.O., Musina E.V. Progesterone in the treatment of mastopathy. Ed. by E.K. Aylamazyan. Saint-Petersburg, 2012. 68 p. (In Russ.)].
61. De Boever J., Verheugen C., Van Maele G., Vandekerckhove D. Steroid concentrations in serum, glandular breast tissue, and breast cyst fluid of control and progesterone-treated patients. *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. Ed. by A. Angeli. New York: Raven Press, 1983. Pp. 93–9.
62. Du J.Y., Sanchez P., Kim L. et al. Percutaneous progesterone delivery via cream or gel application in postmenopausal women: a randomized cross-over study of progesterone levels in serum, whole blood, saliva, and capillary blood. *Menopause* 2013;20(11):1169–75.
63. Zava D.T., Groves M.N., Stanczyk F.Z. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas* 2014;77(2):91–2.
64. Sitruk-Ware R., Sterkers N., Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979;53(4):457–60.
65. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестеро-

- на у больных репродуктивного возраста с мастопатией. Акушерство и гинекология 2012;(2):102–6. [Kogan I.Yu., Musina E.V. Topical application of micronized progesterone in patients of reproductive age with mastopathy. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2012;(2):102–6. (In Russ.)].
66. Obr A.E., Edwards D.P. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;357(1):4–17.
67. Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003;46(Suppl 1):S45–54.
68. Barrat J., de Lignieres B., Marpeau L. et al. Effet *in vivo* de l'administration locale de progesterone sur l'activite mitotique des galactophores humains. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19(3):269–74.
69. Tanos T., Brisken C. What signals operate in the mammary niche? *Breast Dis* 2008;29(1):69–82.
70. Plu-Bureau G., Le M.G., Thalabard J.C. et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: Results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Det Prev* 1999;23(4):290–6.