

Бесчетнов И.Д.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Седова Д. Д.,

студентка

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Мартынова М. О.,

студентка

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Ткачук В.А.,

студентка

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ФАКТОРОВ РИСКА И ДИАГНОСТИКИ

Аннотация: Рак молочной железы — распространенная проблема здравоохранения. Исследование выявило генетическую предрасположенность, гормональные влияния и образ жизни как факторы риска. Диагностика включает маммографию, МРТ и молекулярное тестирование. Однако

доступность скрининга остается проблемой. Обзор подчеркивает важность понимания факторов риска и развития диагностических методов для раннего выявления рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкологические заболевания, диагностика, смертность, профилактика, факторы риска

Abstract: Breast cancer is a common public health problem. In this review, risk factors and diagnostic methods are discussed. Research has identified genetic predisposition, hormonal influences, and lifestyle as risk factors. Diagnostics include mammography, MRI, and molecular testing. However, the availability of screening remains a challenge. The review emphasizes the importance of understanding risk factors and developing diagnostic methods for early detection of breast cancer.

Keywords: breast cancer, cancer diseases, diagnosis, mortality, prevention, risk factors

Введение

Одной из частых и многочисленных злокачественных опухолей, поражающих женщин, является рак молочной железы. Рак молочной железы развивается и возникает в результате неправильного образа жизни, воздействия экологических и социально-психических факторов. Доказано, что в 5-10% случаев заболевание вызывается наследственными генетическими нарушениями, а в 20-30% - в результате модификаций [1]. Патология начинает развиваться в единичных клетках молочной железы, затем их скопление формирует раковую опухоль, которая охватывает близлежащие ткани. Кроме того, она способна распространяться по всему телу. Клетки молочной железы время от времени претерпевают изменения, которые мешают им расти или вести себя нормально. В результате могут образовываться нераковая атипичная гиперплазия и кисты, доброкачественные опухоли, например, внутрипротоковые папилломы [2].

В зависимости от типа клеток, которые были поражены в первую очередь выделяют несколько типов рака. Протоковая карцинома возникает в клетках, которые выстилают протоки железы. Лобулярная, или дольковая, карцинома развивается непосредственно в клетках долек железы, образующих молоко [3]. И протоковая, и дольковая карциномы могут быть *in situ*, что означает, что рак все еще присутствует в той области, где он впервые появился и не распространился на соседние ткани. Они могут также быть инвазивными, т.е. распространившимися в окружающие ткани[4]. Рак молочной железы может также проявляться в менее распространенных формах. К ним относятся трижды негативный рак молочной железы, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы. Неходжкинская лимфома и саркома мягких тканей - редкие формы.

Рак молочной железы – наиболее распространенное онкологическое заболевание во всем мире и основная причина смерти женщин от онкологии. В 2018 году от рака груди умерло около 630 000 женщин, а число вновь диагностированных случаев составило около 2,09 млн. Бремя заболевания растет вместе с распространенностью рака молочной железы во всем мире, что становится серьезной проблемой общественного здравоохранения.[5] Рак молочной железы – это мультифакториальное заболевание, факторами риска которого в основном являются генетическая предрасположенность, наследственность и условия окружающей среды.

Целью данного обзора было изучение эпидемиологии и связанных с ней факторов риска рака молочной железы во всем мире, чтобы понять его распространенность и помочь в раннем выявлении.

Основными факторами риска развития рака молочной железы являются генетические факторы, в частности наследственные; диета и ожирение, поскольку по мере улучшения качества жизни женщины все чаще страдают от ожирения, а в их рационе, как правило, становится все больше и

больше жиров; курение и употребление алкоголя; ионизирующее излучение; менструация, беременность и лактация - эти факторы также могут влиять на возникновение заболевания. Чтобы уменьшить влияние экзогенных гормонов на организм, необходимо избегать использования продуктов, содержащих эстроген. Необходимо тщательно изучить факторы риска развития рака молочной железы с помощью различных методов, чтобы определить направление профилактики и лечения [6].

Факторы риска развития рака молочной железы среди женщин

Персональный анамнез рака молочной железы

Рак молочной железы относится к часто рецидивирующим заболеваниям. Он может появиться, как и в той груди, в которой уже возникал рак, так и в другой. Хотя у большинства женщин с протоковой или дольковой карциномой *in situ* рак молочной железы не возникает повторно, но все же эти женщины подвержены повышенному риску его возникновения [7].

Рак молочной железы и другие виды рака в семейном анамнезе

Наличие рака молочной железы у одного или нескольких близких кровных родственников указывает на то, что это заболевание передается по наследству. В некоторых семьях повторяющиеся случаи рака в поколениях могут быть случайностью. Бывает трудно определить, является ли семейная история рака результатом совпадения, общего образа жизни, генов, передающихся от родителей к детям, или сочетанием этих факторов [8].

Мутации в гене BRCA

Лишь небольшой процент случаев рака молочной железы (примерно 5-10 %) обусловлен наследственными генными мутациями. В генотипе здорового человека присутствуют BRCA1 и BRCA2 гены, которые детерминируют рак молочной железы. Мутации в них приводят к тому, что они перестают запускать программу апоптоза в пораженных клетках. Такие мутации встречаются редко, примерно у 1 из 500 человек. [9] Согласно исследованиям, у женщин, унаследовавших мутации генов BRCA1 или

BRCA2, риск развития рака молочной железы в течение жизни составляет 85 %. Кроме того, по сравнению с другими женщинами, носительницы этих мутаций подвержены повышенному риску развитию рака молочной железы в более раннем возрасте. У них также с большей вероятностью рак может возникнуть в обеих грудях. Зачастую у женщин с измененным геном развивается и рак яичников. [10]

Поздняя менопауза

Уровень гормонов в организме, в первую очередь эстрогена и прогестерона, начинает снижаться по мере того, как яичники перестают их вырабатывать, что приводит к менопаузе. Клетки подвергаются воздействию эстрогена и других гормонов в течение более длительного периода, если менопауза наступает позже положенного (после 55 лет). Это повышает вероятность развития рака молочной железы. Аналогично, ткани молочной железы подвергаются воздействию эстрогена и других гормонов в течение более короткого периода времени, если менопауза наступает раньше. Более высокий риск развития рака молочной железы связан с поздней менопаузой. [11]

Наличие или отсутствие поздних беременностей

Воздействие эстрогена на клетки молочной железы прекращается во время беременности. Также сокращается и общее количество менструальных циклов в течение жизни. У нерожавшей женщины риск развития рака молочной железы незначительно выше, чем у женщины, у которой до 30 лет была хотя бы одна полноценная беременность.

Снижение риска развития рака молочной железы связано с ранней беременностью. Женщина тем больше защищена от рака груди, чем больше у нее детей. Риск развития рака молочной железы повышается, если женщина никогда не была беременной. [12]

Гормональная заместительная терапия

По данным исследования "Инициатива по охране здоровья женщин" (WHI), только эстроген повышает риск развития рака молочной железы примерно на 1% в год, а комбинированная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) увеличивала риск примерно на 8 % в год. Исследование также показало, что по сравнению с плацебо, риск возрастал даже при относительно непродолжительном использовании комбинированной ЗГТ. После прекращения ЗГТ на несколько лет, повышенный риск, похоже, исчезает. Исследование WHI также показало, что среди канадских женщин в возрасте от 50 до 69 лет заметное снижение числа новых случаев рака молочной железы в период с 2002 по 2004 год. Одновременно с этим снизилось использование комбинированной ЗГТ. В других странах мира, такие как США, Австралия, Германия, Нидерланды, Швейцария и Норвегия, также заметили эту тенденцию. Риски, связанные с долгосрочным использованием комбинированной ЗГТ, в настоящее время перевешивают преимущества. [13]

Избыточный вес

У женщин в постменопаузе ожирение повышает риск развития рака молочной железы. По данным исследований, у женщин с индексом массы тела 31,1 или выше, которые никогда не использовали ЗГТ, риск в 2,5 раза выше, чем у женщин с индексом массы тела 22,6 или ниже. Считается, что многие факторы риска развития рака груди обусловлены накопленной дозой эстрогенов, которую со временем поглощает ткань молочной железы. Большая часть эстрогена в организме вырабатывается яичниками, но после менопаузы жировая ткань также вырабатывает небольшое количество эстрогена. Повышенный уровень эстрогена может быть обусловлен наличием большего количества жировой ткани, что повышает риск развития рака груди. [14]

Эстроген

Риск развития рака молочной железы связан с эстрогенами, как эндогенными, так и экзогенными. У женщин в пременопаузе яичники обычно вырабатывают эндогенный эстроген, и удаление яичников может снизить риск

развития рака молочной железы. ЗГТ и оральные контрацептивы являются основными источниками экзогенного эстрогена. С 1960-х годов широко используются оральные контрацептивы, и их составы были усовершенствованы, чтобы свести к минимуму побочные эффекты. Оральные контрацептивы не повышают риск развития рака груди у женщин, которые прекращают их прием более чем на 10 лет.

Для женщин в менопаузе или постменопаузе ЗГТ подразумевает прием экзогенного эстрогена или других гормонов. По данным нескольких исследований, использование ЗГТ может повысить риск развития рака груди. По данным исследования Million Women Study в Великобритании, относительный риск между теми, кто в настоящее время использует ЗГТ, и теми, кто никогда ее не использовал составляет 1,66. Когортное исследование 22 929 азиатских женщин показало, что после использования ЗГТ в течение 4 и 8 лет коэффициенты опасности (HR), соответственно, 1,48 и 1,95. Было доказано, что через 2 года после прекращения приема ЗГТ риск развития рака молочной железы значительно снижается. При коэффициенте 3,6 HR для новой опухоли молочной железы, частота рецидивов также высока среди выздоровевших после рака молочной железы, которые принимают ЗГТ. С тех пор как в 2003 году на основании рандомизированного исследования WHI были выявлены негативные эффекты ЗГТ было отмечено снижение уровня заболеваемости раком молочной железы в Америке на 7%. [15]

Рак молочной железы у женщин: Диагностика с помощью дополнительных технологий

Опухоли молочной железы обычно начинаются как доброкачественные опухоли или даже метастатические карциномы из-за гиперпролиферации клеток протоков, которая затем постоянно стимулируется различными канцерогенными факторами. Рак молочной железы инициируется и прогрессирует по-разному в зависимости от микроокружения опухоли, например стромальных влияний или макрофагов. Когда только строма

молочной железы крысы подвергалась воздействию канцерогенов, а не внеклеточный матрикс или эпителий, новообразования могли быть индуцированы. Мутагенная воспалительная микросреда, которую создают макрофаги, может способствовать ангиогенезу и помогать раковым клеткам избегать иммунного отторжения. Наблюдаются различные паттерны метилирования ДНК между типичной и опухолеассоциированной микросредой, что позволяет предположить, что эпигенетические изменения в микросреде опухоли могут способствовать канцерогенезу. Недавно были выявлены раковые стволовые клетки (CSC), новый подкласс злокачественных клеток в опухолях, которые связаны с инициацией, выходом и рецидивом опухоли. Эта небольшая популяция клеток, которая может происходить от стволовых или прогениторных клеток в здоровых тканях, способна к самовосстановлению и устойчива к традиционным методам лечения, таким как химиотерапия и радиотерапия. Ай Хадж первым выделил стволовые клетки рака молочной железы (bCSCs), а у иммунокомпрометированных мышей новые опухоли могли развиваться всего из 100 bCSCs. В отличие от базальных стволовых клеток, люминальные эпителиальные предшественники, скорее всего, являются источником bCSC. Самообновление, пролиферация и инвазия bCSC опосредованы сигнальными путями, включающими Wnt, Notch, Hedgehog, p53, PI3K и HIF. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования, чтобы понять, что такое bCSC и создать новые методы для их полного уничтожения [10].

Теория CSC и стохастическая теория – это две умозрительные теории возникновения и распространения рака молочной железы. Согласно теории о CSC, все подтипы опухолей происходят от одних и тех же стволовых клеток или транзиторно усиливающихся клеток. Разнообразные фенотипы опухолей обусловлены приобретенными генетическими и эпигенетическими мутациями в стволовых или прогениторных клетках. Согласно стохастической теории, один тип клеток является источником всех подтипов опухолей. В любой

клетке молочной железы могут постепенно развиваться случайные мутации, и при накоплении достаточного количества мутаций клетка молочной железы может превратиться в опухолевую. Несмотря на то, что обе теории подкреплены большим количеством данных, ни одна из них не может полностью объяснить, как впервые развился рак груди у человека [16].

Биологическая профилактика рака молочной железы

Для повышения качества жизни больных раком молочной железы в последнее время разрабатываются средства биологической профилактики, в первую очередь моноклональные антитела к этому заболеванию. Одной из основных мишеней этих моноклональных антител является рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Белок HER2 сверхэкспрессирован или ген HER2 амплифицирован примерно в 20-30 % всех случаев рака молочной железы. Первым препаратом, нацеленным на HER2 и получившим одобрение FDA, стал трастузумаб (Герцептин), рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело. Оно способно напрямую взаимодействовать с С-концевым участком домена IV во внеклеточной области HER2. Механизм противоопухолевого действия трастузумаба еще не до конца изучен. Трастузумаб может подавлять рост и пролиферацию раковых клеток с помощью нескольких возможных механизмов, включая активацию иммунной системы против раковых клеток с помощью эффекта, известного как антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, ингибирование путей MAPK и PI3K/Akt, а также привлечение убиквитина для интернализации и разрушения HER2. С показателем объективного ответа 26 % трастузумаб первоначально использовался для лечения метастатического рака молочной железы. Согласно исследованиям *in vitro*, трастузумаб благоприятно взаимодействует с другими противоопухолевыми препаратами, включая нимотузумаб, карбоплатин, 4-гидроксициклофосфамид, доцетаксел и винорелбин. По данным исследований HERA и TRAIN, химиотерапия в сочетании с адъювантным трастузумабом в течение года может продлить

безболезненную выживаемость у пациенток с HER2+ раком молочной железы (HR = 0,76). В рандомизированном исследовании II фазы, проведенном компанией Marty, было показано, что трастузумаб плюс доцетаксел более эффективен, чем доцетаксел, при лечении HER2-положительного метастатического рака молочной железы: частота объективных ответов составила 50 % против 32 %. Однако у пациенток, получавших трастузумаб, также наблюдались такие побочные эффекты, как застойная сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка [1].

Диагностика рака молочной железы у женщин

Маммография

Диагностическая маммография – это рентген, который создает изображение молочной железы с использованием малых доз радиации. Она используется для отслеживания неожиданных результатов клинического осмотра груди или скрининговой маммограммы. Также маммографию можно использовать во время биопсии для выявления аномальной области [17].

Ультразвуковое исследование

Ультразвук создает изображения различных частей тела с помощью высокочастотных звуковых волн. С его помощью можно определить, является ли уплотнение в молочной железе твердой опухолью или кистой. Кроме того, ультразвук может использоваться медицинскими работниками, чтобы направить их к месту биопсии. Ультразвуковое исследование может проводиться женщинам с запущенным раком молочной железы, чтобы определить наличие метастазов в печени [18].

Биопсия

Рак молочной железы можно точно определить только с помощью биопсии. Цель биопсии - изъять ткани или клетки из организма пациента для лабораторного исследования. В заключении патологоанатома будет определено, были ли обнаружены в образце раковые клетки. Тип биопсии зависит от того, прощупывается ли шишка, то есть вы можете ее

почувствовать, или не прощупывается, то есть вы не можете ее почувствовать. Чтобы определить местоположение исследуемой области, врач может использовать ультразвук или маммографию. Большинство биопсий проводится в больнице, и после их завершения вы можете отправляться домой [19].

Стержневая биопсия

Извлечение ткани из организма с помощью полой иглы. Она используется врачами для получения образца из подозрительной области молочной железы. В ходе процедуры может быть взято несколько образцов из этой области. Чтобы удалить больше ткани, врачи иногда используют специальный вакуум – вакуум-ассистированная биопсия [8].

Биопсия лимфатического узла

Биопсия лимфатического узла – это хирургическая процедура, в ходе которой удаляются лимфатические узлы, чтобы их можно было исследовать под микроскопом и определить, есть ли в них раковые клетки. Пораженные клетки могут отделяться от опухоли и перемещаться по лимфатической системе – в первую очередь в подмышечные лимфатические узлы. Чтобы определить стадию рака молочной железы, врачи подсчитывают количество лимфатических узлов, в которых обнаружено заболевание [20].

Тонкоигольная аспирация

С помощью шприца и очень тонкой иглы извлекается небольшое количество ткани из опухоли. Это помогает врачам определить, является ли опухоль кистой или твердой опухолью. Тонкоигольная аспирация (FNA) не позволяет определить, является ли рак неинвазивным или инвазивным.[21] Во время процедуры медицинский работник вводит тонкую иглу в опухоль молочной железы, руководствуясь пальпацией или методами визуализации, такими как УЗИ. Прикрепленный к игле шприц используется для отсасывания клеток или жидкости из уплотнения. Затем эти клетки или образцы жидкости исследуются под микроскопом патологоанатомом, чтобы определить,

являются ли они раковыми (злокачественными) или нераковыми (доброкачественными). FNA – это минимально инвазивная процедура, которая может дать ценную информацию о природе уплотнения в молочной железе. Она помогает в диагностике рака молочной железы, анализируя характеристики клеток, помогая определить наличие раковых клеток и направляя дальнейшие диагностические или лечебные процедуры.

Профилактические меры

Поощрение женщин к регулярному прохождению маммографии и скрининга в зависимости от возраста и факторов риска может способствовать раннему выявлению, что приведет к лучшим результатам лечения. Пропаганда здорового образа жизни, включающего сбалансированное питание, регулярные физические упражнения, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения и поддержание здорового веса, может снизить риск развития рака груди. Всестороннее и доступное просвещение о рисках развития рака молочной железы, симптомах и важности раннего выявления может помочь людям принять упреждающие меры и своевременно обратиться за медицинской помощью. Для людей с имеющимся в семейном анамнезе заболеванием или известными генетическими мутациями (например, BRCA1 или BRCA2) генетическое консультирование и тестирование могут помочь в оценке рисков и принятии обоснованных решений о профилактических мерах.[22] Важно понимать риски, связанные с определенными видами гормональной терапии, и обсуждать с медицинскими работниками альтернативные варианты, особенно при климактерических симптомах.

Заключение

Рак молочной железы остается важной проблемой глобального здравоохранения, от которой ежегодно страдают миллионы людей. Данный обзор подчеркивает многогранную природу рака молочной железы, выделяя различные факторы риска и диагностические подходы, имеющие решающее значение для понимания и лечения этого заболевания. Более того, достижения

в области диагностических методов значительно улучшили раннее выявление и результаты лечения. Маммография, наряду с такими новыми технологиями, как магнитно-резонансная томография и молекулярное тестирование, играет ключевую роль в выявлении рака молочной железы на ранних стадиях, что позволяет оперативно вмешаться и потенциально улучшить прогноз пациентов. В дальнейшем необходимо продолжать исследования по выявлению дополнительных факторов риска, совершенствованию методов скрининга и разработке целевых методов лечения. Кроме того, в борьбе с раком молочной железы решающее значение имеет повышение осведомленности, пропаганда доступности скрининга и глобальное сотрудничество между медицинскими работниками и исследователями. Комплексный подход, объединяющий исследования, образование, раннее выявление и доступные медицинские услуги, необходим для борьбы с раком молочной железы и снижения его воздействия на людей и общество во всем мире.

Использованные источники

1. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13:1387–97.
2. Sinha T. Tumors: benign and malignant. *Cancer Ther Oncol. Int J.* 2018; 10:555790.
3. Obeagu EI, Ahmed YA, Obeagu GU, et al. Biomarkers of breast cancer: overview. *Int J Curr Res Biol Med.* 2023;8:8–16.
4. Iatrakis G, Zervoudis S. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. // *Chirurgia (Romania).* 2021;116(5 Suppl):15–21.
5. Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and the United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl).* 2022;135:584–90.

6. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, et al. Hereditary breast cancer; genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol.* 2019;234:5741–50.
7. Buist DSM, Abraham L, Lee CI, et al. Breast biopsy intensity and findings following breast cancer screening in women with and without a personal history of breast cancer. *JAMA Intern Med.* 2018;178:458–68.
8. Maio F, Tari DU, Granata V, et al. Breast cancer screening during COVID-19 emergency: patients and department management in a local experience. *J Pers Med.* 2021;11:380.
9. Li MR, Liu MZ, Ge YQ, et al. Assistance by routine CT features combined with 3D texture analysis in the diagnosis of BRCA gene mutation status in advanced epithelial ovarian cancer. *Front Oncol.* 2021;11:696780.
10. Hu X, Zhang Q, Xing W, et al. Role of microRNA/lncRNA intertwined with the Wnt/ β -Catenin axis in regulating the pathogenesis of triplenegative breast cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:814971.
11. Vatankhah H, Khalili P, Vatanparast M, et al. Prevalence of early and late menopause and its determinants in Rafsanjan cohort study. *Sci Rep.* 2023;13:1847.
12. Garnæs KK, Elvebakk T, Salvesen O, et al. Dietary intake in early pregnancy and glycemia in late pregnancy among women with obesity. *Nutrients.* 2022;14:105.
13. Mills ZB, Faull RLM, Kwakowsky A. Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease? *Int J Mol Sci.* 2023;24:3205.
14. Kunyahamu MS, Daud A, Jusoh N. Obesity among health-care workers: which occupations are at higher risk of being obese? *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4381.
15. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular mechanisms of endocrine resistance in estrogen-positive breast cancer. *Front Endocrinol.* 2021;12:689705.
16. Kim M, Jung MS. Effects of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women with breast cancer: a structural equation approach with the theory of unpleasant symptoms. *Cancer Nurs.* 2021;44:145–53.

17. Chang CC, Ho TC, Lien CY, et al. The effects of prior mammography screening on the performance of breast cancer detection in Taiwan. *Healthcare (Basel)*. 2022;10:1037
18. Wang Y, Chen H, Li N, et al. Ultrasound for breast cancer screening in high-risk women: results from a population-based cancer screening program in China. *Front Oncol*. 2019;9:286.
19. van der Poort EKJ, van Ravesteijn NT, van den Broek JJ, et al. The early detection of breast cancer using liquid biopsies: model estimates of the benefits, harms, and costs. *Cancers*. 2022;14:2951.
20. Seferin MR, Pinto FR, Leite AKN, et al. The impact of sentinel lymph node biopsy on the quality of life in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88:434–8.
21. Wang M, Kundu U, Gong Y. Pitfalls of FNA diagnosis of thymic tumors. *Cancer Cytopathol*. 2020;128:57–67.
22. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:271–81.