ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ О ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА

МЫ ПРОДОЛЖАЕМ ПУБЛИКАЦИИ НА ОЧЕНЬ ВАЖНУЮ И СЛОЖНУЮ ТЕМУ – ТЕМУ ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТИ. НА ЧТО ДОЛЖНЫ ОБРАЩАТЬ ВНИМАНИЕ ТЕРАПЕВТЫ И ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ, КАКИЕ И КОГДА НАЗНАЧАТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЧТО И КАК РЕКОМЕНДОВАТЬ ПАЦИЕНТАМ



ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ: В ФОКУСЕ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПОДГОТОВЛЕНО НА ОСНОВЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЗ РФ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания молочной железы (МЖ) по-прежнему остаются актуальной проблемой здравоохранения. В структуре женской смертности заболевания молочных желез занимают 5-е место, а среди всех злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы (РМЖ) – абсолютный лидер. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и глобальной онкологической базы данных (GLOBOCAN) [1], в 2018 году в мире выявлено около 2,1 млн новых случаев РМЖ. В РФ в 2017 году было зарегистрировано более 70,5 тыс. новых случаев РМЖ [2], а распространенность за 10 лет резко выросла (на 43%) и составляла на тот период 456,6 больных на 100 000 населения [2]. Кроме того, приходится констатировать, что РМЖ молодеет – среди женщин возрастной группы 14–45 лет заболеваемость за последние 10 лет выросла на 65% [2]. Все это диктует необходимость как можно более раннего выявления РМЖ и своевременного назначения лечения. И с этой целью в мире и в России существует программа популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женщин [3].

Под скринингом РМЖ понимают комплекс мероприятий, проводимых у потенциально здоровых женщин с целью раннего доклинического выявления злокачественного новообразования молочной железы. Ключевым методом скрининга является, безусловно, маммография. По данным результатов 15 скрининговых программ, проведенных в 12 странах мира с 2004 по 2008 год, у обследованных женщин (более 7 млн) доля выявленного инвазивного РМЖ составила 4,1 на каждую 1000 обследованных, а неинвазивного (протокового рака *in situ*) – 0,74 случая на каждую 1000 женщин [1]. Таким образом, расширение охвата женского населения маммографическим скринингом значительно повысило выявляемость ранних форм рака, что обеспечило более раннее начало лечения и увеличение продолжительности жизни пациенток. По данным рандомизированных исследований, благодаря скринингу снизить смертность от РМЖ удается на 15–25%, по данным наблюдательных исследований – на 28–56% [4].

В России скрининговое обследование молочных желез у женщин регламентируется приказом МЗ РФ № 124н от 13.03.2019 года. Согласно этому приказу, всем женщинам в возрасте 40–75 лет включительно выполняется маммография обеих молочных желез в 2 проекциях с двойным прочтением 1 раз в 2 года.

Женщинам до 40 лет показано [5]:

- выполнение УЗИ молочных желез 1 раз в 2 года при отсутствии факторов риска РМЖ и жалоб;
- при наличии факторов риска и/или жалоб необходимо проведение УЗИ молочных желез 1 раз в год;
- при подозрении на патологические изменения молочных желез показано проведение маммографии и УЗИ молочных желез независимо от возраста.

К наиболее значимым факторам риска РМЖ относят [3]:

- генетические мутации BRCA 1 и 2, TP53, p53, PTEN, CHEK-2, CDH-1;
- наличие у 2 и более родственников первой линии (мать, сестра, дочь, отец, брат, сын) злокачественных новообразований яичников, молочной железы, поджелудочной железы;
- медицинское или техногенное облучение грудной клетки в возрасте до 30 лет в анамнезе.

Все факторы риска РМЖ представлены в таблице 1.

Для оптимизации скрининга выделяют следующие группы пациенток:

- **группа 1** – здоровые лица, не имеющие факторов риска и изменений в МЖ;
- **группа 2** – лица, имеющие факторы риска, без изменений в МЖ;

Таблица 1.

Фактор	Характер воздействия	Опубликовано
Возраст	Риск РМЖ увеличивается с возрастом	Siegel RL,2017 [6]
Женский пол	Частота РМЖ в 100 раз чаще у женщин, чем у мужчин	
Белая раса	Частота впервые выявленного РМЖ у белых выше, чем у представительниц негроидной расы	C.E. DeSantis, S.A. Fedewa, A. Goding Sauer, J.L. Kramer, R.A. Smith, A. Jemal Breast cancer statistics, 2015 [7]
Вес	Увеличение ИМТ ассоциировано с возрастанием риска РМЖ в постменопаузе	Lauby-Secretan B, 2016 [8]
Рост	Высокий рост ассоциирован с увеличением риска РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе	Ritte R, 2013 [9]
Эстрогены	Высокие уровни эндогенных эстрогенов повышают риск РМЖ в пре- и постменопаузальном возрасте	Eliassen AH, 2006 [10]
ДЗМЖ, пролиферативные формы	Пролиферативные формы (особенно с атипией) ДЗМЖ ассоциированы с повышением риска РМЖ	Dyrstad SW, 2015 [11]
Плотность ткани МЖ при маммографии	Повышенная маммографическая плотность ассоциирована с увеличением риска РМЖ	Kerlikowske K, 2007 [12]
Минеральная плотность костей	Повышенная плотность костей по данным денситометрии ассоциирована с увеличением риска РМЖ	Qu X, 2013 [13]
Андрогены	Повышение уровня тестостерона ассоциировано с увеличением риска РМЖ	Kaaks R, 2005 [14]
Инсулиноподобные факторы роста	IGF1 положительно ассоциирован с риском РМЖ	Hormones TE et al., 2010 [15]
Инсулин	Гиперинсулинемия является независимым фактором риска РМЖ	Gunter MJ, 2009 [16]
Внутриутробное воздействие диэтилстильбэстрола	У женщин, подвергавшихся внутриутробно воздействию диэтилстильбэстрола, повышен риск РМЖ в возрасте 40 лет и старше	J.R. Palmer et al., 2006 [17]
Возраст менархе	Ранний возраст менархе (13 и менее лет) ассоциирован с увеличением риска рака РМЖ	Ritte R, 2013 [18]
Возраст менопаузы, длительность МГТ	Относительный риск РМЖ возрастает на 1,03% с каждым годом отсрочки менопаузы, что сопоставимо с влиянием длительности МГТ	Collaborative Group, 2012 [19]
Роды и возраст при рождении первого ребенка	У рожавших женщин риск РМЖ к 70 годам в целом ниже, чем у нерожавших. При рождении 1-го ребенка в 20 лет риск РМЖ в сравнении с нерожавшими ниже на 20%, в 25 лет – на 10%. Однако при рождении первого ребенка в 35 лет риск РМЖ на 5% выше, чем у нерожавших	M. Ewertz et al., 1990 [20]
Персональная история РМЖ	Протоковая карцинома *in situ* или инвазивный РМЖ повышает риск РМЖ контрлатеральной МЖ	Nichols HB, 2011 [21]
Семейная история РМЖ	Риск РМЖ существенно зависит от числа родственниц первой линии с РМЖ	H.D. Nelson et al., 2012 [22]

Таблица 1 (продолжение).

Фактор	Характер воздействия	Опубликовано
Мутации генов BRCA1, BRCA2, p53, ATM, PTEN	5–6% РМЖ непосредственно связаны с мутациями данных генов	Kuchenbaexker KB, 2017 [23]
Алкоголь	Употребление алкоголя связано с повышением риска РМЖ в сравнении с не употребляющими алкоголь	White AJ, 2017 [24]
Курение	Умеренное увеличение риска РМЖ у курильщиков	Gram IT, 2015 [25]
Воздействие ионизирующей радиации	Воздействие облучения с лечебной целью в раннем возрасте ассоциировано с риском РМЖ	Henderson TO, 2010 [26]

Таблица 2.

Группа риска	Возраст начала проведения скрининга	Вид исследования	Частота проведения исследования
Группа 1	С 40 лет	Рентген-маммография	1 раз в 2 года
Группа 2	С 25 лет	МРТ	1 раз в год
	С 35 лет	Рентген-маммография	1 раз в год

- **группа 3** – лица, имеющие факторы риска и изменения в МЖ;
- **группа 4** – лица, имеющие изменения в МЖ, но не имеющие факторов риска.

В программу скрининга включают пациенток, относящихся к 1-й и 2-й группе. Пациенткам из 3-й и 4-й групп риска необходимо детальное обследование с целью ранней диагностики злокачественных новообразований МЖ, включая трепан-биопсию, пункционную биопсию и т.д.

К критериям включения в скрининг относят [3]:

- возраст (40–70 лет для группы 1);
- отсутствие активных жалоб со стороны молочных желез;
- прохождение предыдущей маммографии более 2 лет назад.

Периодичность и виды исследования представлены в таблице 2 [3].

Для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики и последующей маршрутизации пациенток рекомендовано применение системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Категории оценки BI-RADS едины для всех методов обследования молочной железы. И сегодня все результаты инструментального обследования молочных желез должны преподноситься именно по BI-RADS.

Согласно этой классификации, все обследуемые разделяются на группы, для которых разрабатывается соответствующая стратегия ведения. Для оценки исследований используют категории 0–1–2–3–4–5–6.

BI-RADS 0 – неуточненное, неполные (недостаточные) данные и требуется дообследование. Используется только при скрининге, включает в себя категории 3, 4, 5.

Необходимые действия: прицельный снимок, снимок с увеличением, дополнительные проекции, УЗ-маммография, МР-маммография, сравнение с предыдущим исследованием при нетипичных признаках доброкачественного процесса [3].

BI-RADS 1 – изменений нет, патологические структуры отсутствуют, вероятность РМЖ 0%.

Необходимые действия: для женщин 39–48 лет рентген-МГ 1 раз в 3 года, 50–70 лет – рентген-МГ 1 раз в 2 года [3].

BI-RADS 2 – доброкачественные изменения (фиброаденомы, доброкачественные кальцинаты, диффузные формы фиброзно-кистозной мастопатии, простые кисты без признаков воспаления, интрамаммарные лимфоузлы, липомы, галактоцеле, гамартомы, импланты, послеоперационные нарушения архитектоники), вероятность РМЖ 0%.

Необходимые действия: для женщин 39–48 лет рентген-МГ 1 раз в 3 года, 50–70 лет – рентген-МГ 1 раз в 2 года [3].

BI-RADS 3 – вероятно, доброкачественные изменения (очаговая асимметрия или уплотнение, расходящееся на прицельном снимке; группа правильной округлой формы кальцинатов; мастит; втяжение соска без наличия объема). Вероятность РМЖ <2%.

Необходимые действия: дообследование клиническое с динамическим наблюдением и маммографией 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет. Данная категория не используется в скрининге и не применима при наличии пальпируемого образования [3].

BI-RADS 4 и 5 – подозрительные патологические структуры. Вероятность РМЖ от 2 до 95% при BI-RADS 4 и более 95% при BI-RADS 5.

Необходимые действия: трепан-биопсия [3].

BI-RADS 6 – гистологически верифицированный РМЖ до начала или в процессе терапии.

Необходимые действия: начать или продолжать лечение [3].

Если перед нами пациентка с показателем обследования BI-RADS 3, несмотря на низкую вероятность РМЖ, она не должна исчезнуть из поля зрения. Ей необходимо подробно объяснить необходимость динамического наблюдения и составить подробный план обследования на ближайшие 2 года. Подробно алгоритм наблюдения пациенток с показателем обследования BI-RADS 3 представлен на рис. 1 [3].

При результатах BI-RADS 1, 2 пациентка наблюдается врачом акушером-гинекологом, при BI-RADS 4, 5, 6 – врачом-онкологом, при 0, 3 – необходима консультация врача-онколога с определением дальнейшей тактики ведения [5].

Безусловно, помимо инструментальных методов исследования, важнейшим в диагностике новообразований молочной железы, включая рак, является тщательный сбор анамнеза, осмотр и пальпация молочных желез. Анализ жалоб пациентки и данных анамнеза позволяет правильно оценить факторы риска и выстроить соответствующую диагностическую схему персонально для конкретного случая, с учетом возраста и клинического риска злокачественного новообразования.

Если выявляется пальпируемое образование в молочной железе, используются следующие алгоритмы обследования в зависимости от возраста пациентки – см. рис. 2, 3 [5].

Если пациентка жалуется на выделения из соска, то диагностический поиск ведется по следующей схеме (рис. 4) [5].

В любом случае врач, наблюдающий женщину с патологией молочной железы, должен четко понимать, в каком направлении вести диагностический поиск, чтобы не пропустить онкологию, и как строится маршрутизация, в зависимости от диагноза. Как правило, медицинская помощь с целью выявления заболеваний молочных желез оказывается врачом акушером-гинекологом.

После оценки риска РМЖ, проведения физикального и инструментального обследования дальнейшая маршрутизация пациентки определяется на основании степени риска и заключений, полученных при осуществлении методов визуализации по классификации BI-RADS. Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются к онкологу для верификации диагноза [5].

Онконастороженность должна быть не только у врача, но и у пациентки. По-прежнему очень важным остается самообследование, и этому мы должны учить наших женщин. Материалы на эту тему в большом количестве представлены в Интернете и подробно изложены в клинических рекомендация по диагностике и лечению доброкачественной дисплазии МЖ. Мы перечислим лишь основополагающие принципы.

Обследование лучше проводить в один и тот же день менструального цикла, обычно 5–6-й день, а при наступлении менопаузы – в определенное число каждого месяца.

Обследование состоит из 6 этапов:

- **этап 1** – осмотр белья на предмет возможных выделений из сосков;
- **этап 2** – осмотр общий: форма, симметрия, размер;
- **этап 3** – состояние кожи;
- **этап 4** – пальпация в положении стоя: сначала поверхностная, потом глубокая. Пальпацию следует проводить от ключицы до нижнего края ребер и от грудины до подмышечной линии, включая подмышечную область, где возможно обнаружение увеличенных лимфоузлов;
- **этап 5** – пальпация в положении лежа (метод квадратов, метод «по спирали»);
- **этап 6** – обследование соска: втянутость, наличие трещин, покраснений, выделения при надавливании, характер выделений.

Рис. 1. Динамическое наблюдение пациенток с BI-RADS 3

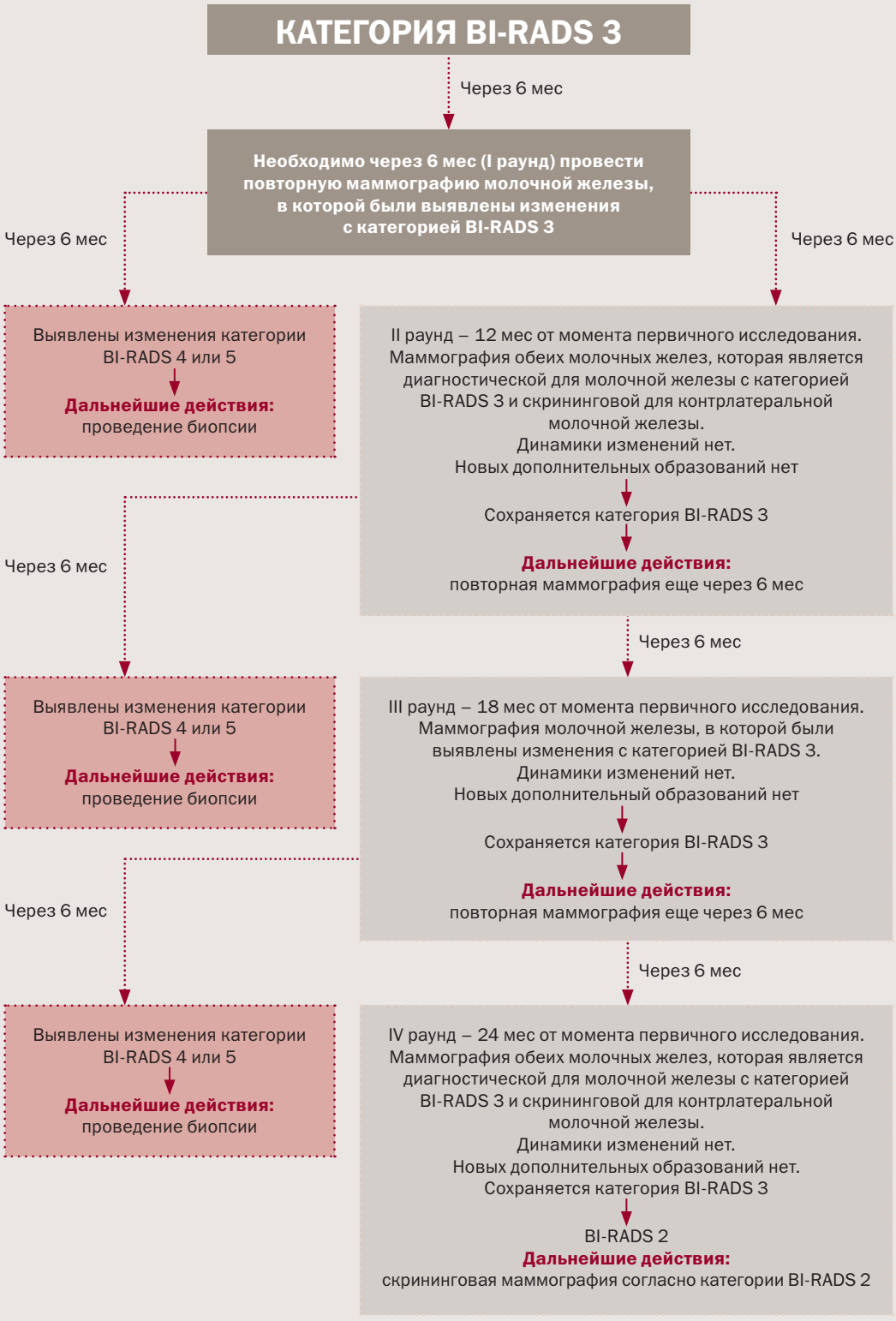


Рис. 2. Алгоритм обследования пациенток моложе 30 лет с пальпируемым образованием молочной железы

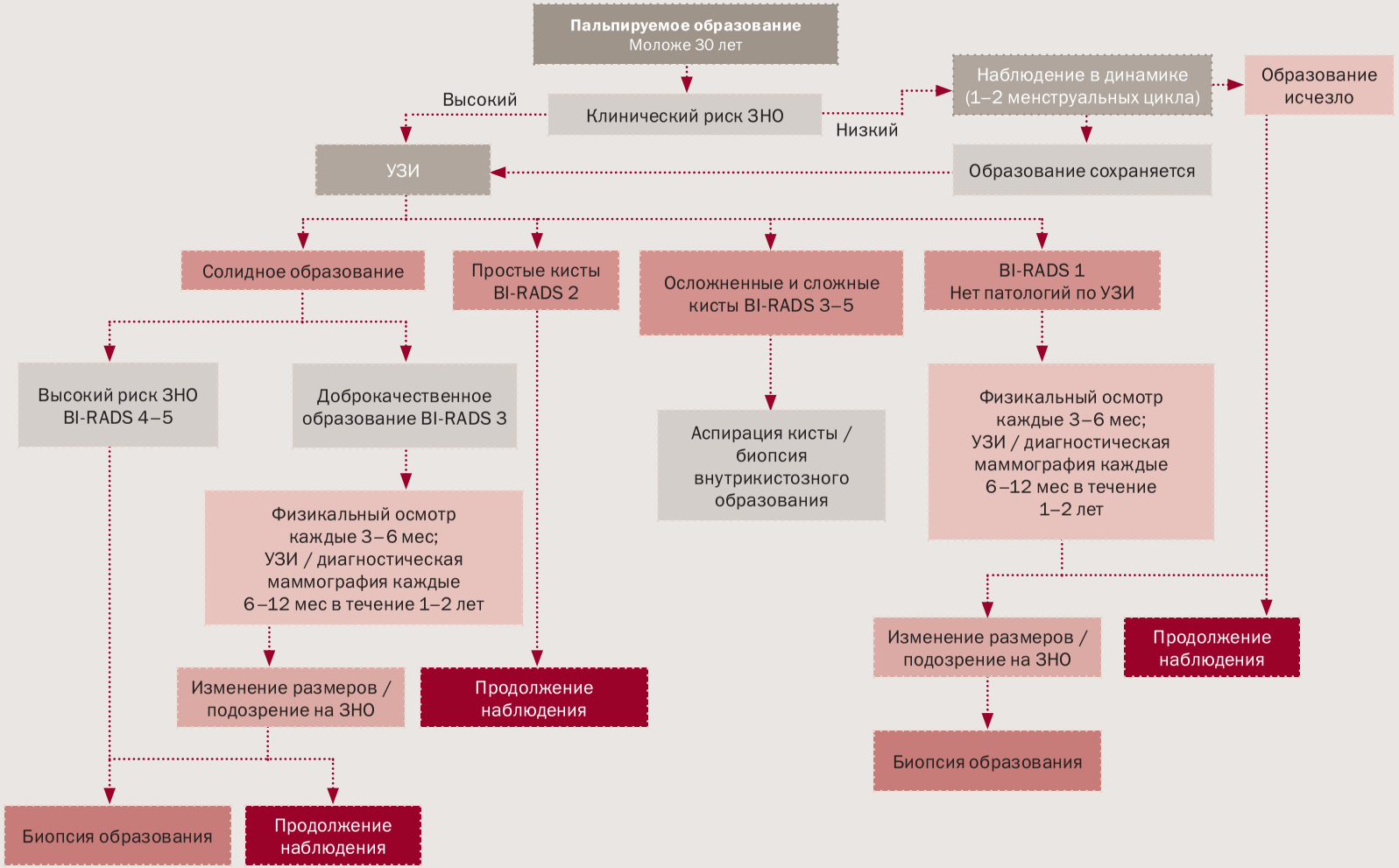


Рис. 3. Алгоритм обследования пациенток 30 лет и старше с пальпируемым образованием молочной железы

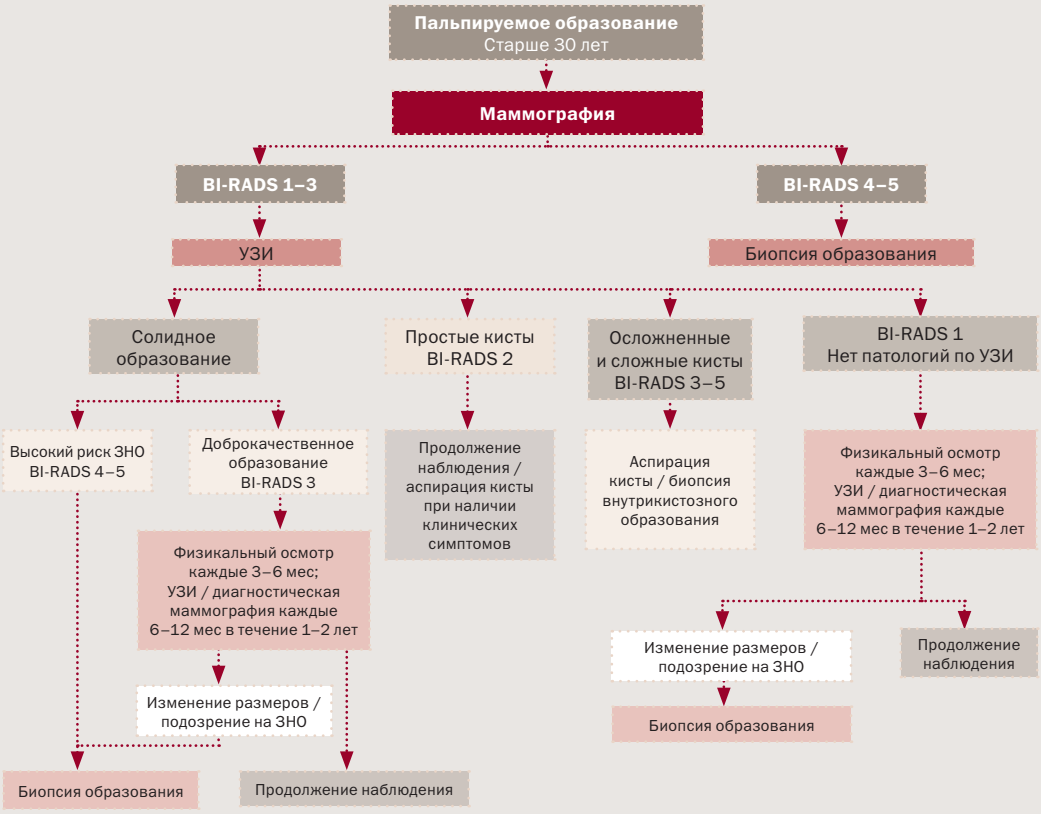
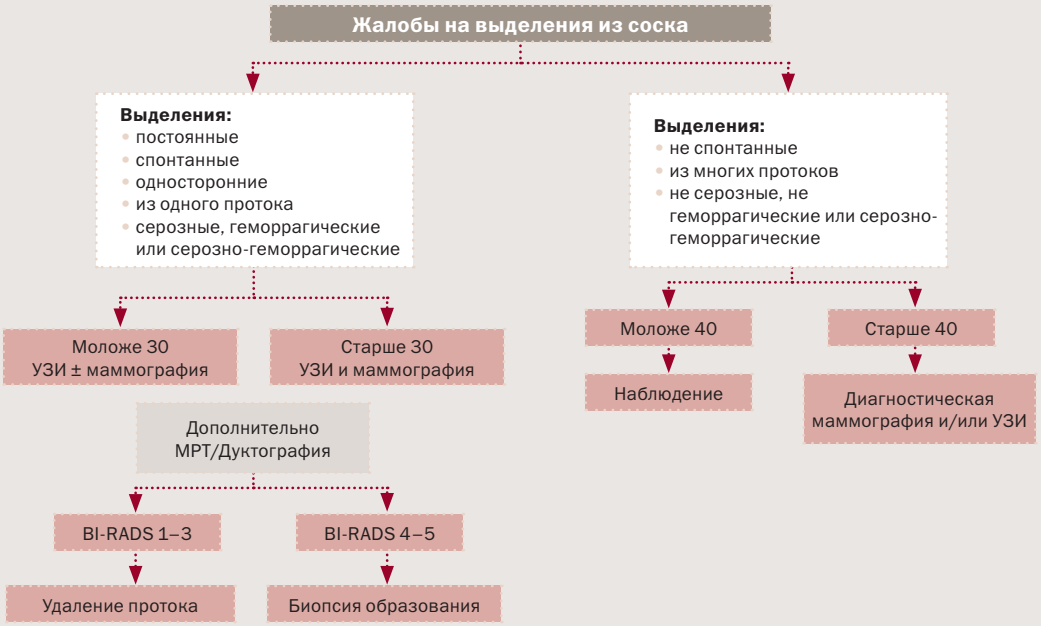


Рис 4. Алгоритм обследования пациенток с выделениями из соска



ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ: В ФОКУСЕ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Global Cancer Observatory. Accessed January 11, 2021. www.hccps://gco.iarc.fr/
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году заболеваемость/смертность. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, М., МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ; 2018.
3. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по выполнению популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения, 2019.
4. Mandrik O, Zelonke N, Meheus F, et al. Systematic reviews as 'lens of evidence': determinations of benefits and harms of breast screening. Int J Cancer. 2019;145(4):994–1006.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доброкачественная дисплазия молочной железы, 2020.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 CA. Cancer J Clin. 2017;67(1):7–30.
7. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):31–42.
8. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794–798.
9. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer. 2013;132(11):2619–2629.
10. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2006;98(19):1406–1415.
11. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015;149(3):569–575.
12. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2007;99(5):386–395.
13. Qu X, Zhang X, Qin A, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat. 2013;138(1):261–271.
14. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2005;97(10):755–765.
15. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Insulin-like growth factor

1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol. 2010;11(6):530–542.
16. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2009;101(1):48–60.
17. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(8):1509–1514.
18. 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):1141–1151.
19. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. Int J Cancer. 1990;46(4):597–603.
20. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol. 2011;29(12):1564–1569.
21. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156(9):635–648.
22. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402–2416.
23. White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP. Lifetime Alcohol Intake, Binge Drinking Behaviors, and Breast Cancer Risk. Am J Epidemiol. 2017;186(5):541–549.
24. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Am J Epidemiol. 2015;182(11):917–925.
25. Henderson TO, 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-W154.