

# Патология молочной железы – перспективы диагностики и лечения

Высокий уровень заболеваемости раком молочной железы по-прежнему остается актуальной медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется более 1,5 млн новых случаев злокачественных новообразований молочной железы, причем все чаще заболевание обнаруживается у молодых активных женщин в возрасте 19–39 лет.

Почему растет заболеваемость раком молочной железы? На какие факторы риска развития рака молочной железы можно повлиять? Есть ли методы профилактики рака молочной железы, учитывающие молекулярные механизмы развития опухолевого процесса? Эти и другие вопросы были рассмотрены в рамках секционного заседания, посвященного перспективам диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы.



Профессор  
В.И. Киселев

Заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ подробно рассмотрел тему генетики и эпигенетики раннего канцерогенеза.

В начале доклада он отметил, что молочная железа – это своеобразный интракринный гормональный орган, в котором есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов. Как известно, эс-

## Генетика и эпигенетика раннего канцерогенеза

трогены играют ключевую роль в малигнизации клеток молочной железы.

Главные метаболиты эстрадиола представлены в организме в форме двух гидроксипроизводных эстрогена – 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ1) и 16-альфа-гидроксиэстрогена (16α-ОНЕ1), которые характеризуются противоположными биологическими свойствами. 2-ОНЕ1 обладает антипролиферативным эффектом, в то время как 16α-ОНЕ1, наоборот, стимулирует аномальный клеточный рост. Для поддержания нормального гормонального баланса необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16α-ОНЕ1 как минимум в два раза. При повышении уровня агрессивного метаболита 16α-ОНЕ1, интенсивно воздействующего на гормон-чувствительные ткани и расшатывающего систему гомеостаза, значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) и рака шейки матки. Снизить уровень канцерогенного метаболита и нормализовать соотношение 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в организме

можно с помощью препаратов на основе индол-3-карбинола. Это вещество обладает уникальной избирательной противоопухолевой активностью, влияющей на многие типы трансформированных (опухолевых) клеток, включая трансформированные клетки молочной железы. Результаты целого ряда исследований продемонстрировали эффективность индол-3-карбинола в лечении мастопатии, масталгии и другой патологии молочной железы. Необходимо понимать, что формирование злокачественных изменений в молочной железе происходит на фоне патологических состояний (мастопатии, масталгии, мастодинии, повышенной маммографической плотности), которые являются доказанными факторами риска РМЖ и первыми предвестниками тканевого неблагополучия в молочной железе. Доказано, что индол-3-карбинол после перорального приема в течение трех – шести месяцев нормализует соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1, тем самым снижая риск малиг-

## Российская научно-практическая конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

низации доброкачественных дисплазий и развития РМЖ<sup>1</sup>.

Потенциальными мишенями индол-3-карбинола на ранних стадиях перехода доброкачественного процесса в злокачественный являются также аномальные эпигенетические изменения в клетках молочной железы. С накопления генетических и эпигенетических изменений начинается любое клинически регистрируемое злокачественное новообразование. В настоящее время известны три механизма эпигенетической регуляции, не затрагивающие первичную структуру ДНК, но существенно влияющие на экспрессию генов, контролирующих канцерогенез: онкогенов и генов противоопухолевой защиты. Это метилирование ДНК, модификация гистонов хроматина и экспрессия некодирующих молекул микроРНК. За эпигенетическими нарушениями следуют метаболические изменения (аномальный синтез сигнальных белков, кодируемых эпигенетически измененными генами).

Следующий этап, ведущий к канцерогенезу, – нарушение структуры/морфологии эпителиальной клетки, или эпителиально-мезенхимальный переход, – процесс, который играет ключевую роль в опухолевой прогрессии и метастазировании. Трансформируясь в мезенхимальный фено-

тип, опухолевые клетки становятся низкодифференцированными, утрачивают клеточную полярность (приобретают эллиптическую форму), а также способность прочно контактировать между собой (клеточную адгезию). Одновременно с этим они приобретают подвижность и миграционную активность (способность проникать в окружающие ткани), а также преодолевать барьер эндотелия, поступая в кровеносные или лимфатические сосуды. Запуск данной программы, способствующей эффективной инвазии и метастазированию в удаленные органы и ткани, дает опухолевым клеткам явные преимущества для выживания и распространения в организме.

Связь аномальных эпигенетических изменений, опосредующих эпителиально-мезенхимальный переход, с последующим развитием злокачественных очагов доказана<sup>2</sup>. Важно учитывать, что эпигенетические модификации являются обратимыми, а следовательно, потенциально регулируемы. Эффективными модуляторами процесса эпителиально-мезенхимального перехода и одновременно веществами с доказанной эпигенетической активностью являются вещества природного происхождения – индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Экспериментально установлено, что индол-3-карбинол, а также его физиологический метаболит – дииндолилметан подавляют эпителиально-мезенхимальный переход и таким образом ингибируют миграцию опухолевых клеток и последующее метастазирование. Известно также, что индол-3-карбинол демонстрирует выраженную противоопухолевую эпигенетическую активность, воздействуя на все три механизма эпигенетической регуляции. Он ингибирует фермент ДНК-метилтрансферазу, физиологический метаболит индол-3-карбинола (дииндолилметан), селективно ингибирует фермент гистондеацетилазу первого типа. Оба индола модулируют экспрессию микроРНК. Как отметил докладчик, под воздействием индол-3-карбинола клетка, попавшая в состояние мезенхимального статуса, не только останавливается в злокачественном развитии, но и с высокой вероятностью может вновь вернуться к менее агрессивному эпителиальному фенотипу. «Благодаря препаратам на основе индол-3-карбинола мы можем остановить начальные процессы канцерогенеза и вернуться к здоровой физиологии молочной железы», – заключил профессор В.И. Киселев.

### Рак молочной железы: первичная опухоль, метастатическая болезнь, прогноз

По словам д.м.н., профессора, академика РАН Льва Андреевича АШРАФЯНА, директора Института онкогинекологии и маммологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, несмотря на многолетние значительные усилия клинической онкологии, смертность от РМЖ

во всем мире продолжает неуклонно расти и прогнозы на ближайшее десятилетие остаются неутешительными. В то же время сегодня для РМЖ обнаружены и хорошо изучены молекулярно-генетические и клеточные механизмы, лежащие в основе опухолевой трансформации и прогрессии, воздействуя на которые можно значительно улучшить результаты лече-



Профессор  
Л.А. Ашрафян

<sup>1</sup> Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол (Индиол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 56–62.

<sup>2</sup> Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition // J. Clin. Invest. 2009. Vol. 119. № 6. P. 1420–1428.

ния и существенно продлить жизнь онкобольных.

Согласно описанной более полувека назад математической модели канцерогенеза в молочной железе, среднее время удвоения эпителиальной опухолевой клетки составляет 100 дней, а средний клеточный диаметр – 10 мкм. Следовательно, опухоль, имеющая диаметр 1–2 мм, будет развиваться в молочной железе в течение пяти – десяти лет, а объема, равного 1 см<sup>3</sup> (именно такие опухоли в большинстве случаев диагностирует врач-онколог), опухоль достигнет в течение 10–15 лет. При этом важно, что уже на раннем доклиническом этапе опухоль существует и функционирует как полноценный злокачественный процесс. Известно, что сосудистая система опухоли, обеспечивающая условия для развития метастатической болезни, начинает формироваться уже вокруг микроопухолей размером 10<sup>3</sup> клеток. Поэтому когда онколог приступает к лечению опухоли, достигшей массы 10<sup>9</sup>–10<sup>13</sup> клеток, он фактически имеет дело со злокачественным опухолевым процессом, который приобрел хроническое течение и устойчивый системный характер.

Известно, что в основе опухолевой трансформации и прогрессии лежит совокупность базовых проканцерогенных биологических процессов, таких как неконтролируемая клеточная пролиферация, сниженный апоптоз, патологический неоплазматический ангиогенез, инвазия, метастазирование и воспаление. В последние годы обозначились еще две «горячие» темы в фундаментальной онкологии: эпигенетика рака, описывающая аномальные эпигенетические нарушения в ходе процесса канцерогенеза, и опухолевые стволовые клетки. Согласно современным представлениям, активация минорной популяции опухолевых стволовых клеток, устойчивых к стандартной химио- и радиотерапии, является

главной причиной образования опухолевых рецидивов и метастазов, а также развития опухолевой резистентности.

Академик Л.А. Ашрафян обратил внимание слушателей на двух важных патогенетических звеньях, опосредующих опухолевый процесс: нестабильности генома (мутации, эпигенетические модификации) и воспалении, без которого невозможно развитие первичного опухолевого очага и метастатических опухолевых ниш и которое называют «дровами, брошенными в костер канцерогенеза». «Если воздействовать на эти два механизма с помощью средств патогенетической терапии, можно в значительной степени регулировать и контролировать канцерогенез, а в идеале – блокировать его на длительное время», – пояснил докладчик.

Далее академик Л.А. Ашрафян коснулся важнейшего вопроса, касающегося процесса метастазирования РМЖ. Он отметил, что развитие метастатической болезни в целом характеризуется формированием трех типов метастатических ниш: ниш с активной клеточной пролиферацией (клинически определяемый метастаз), ниш, в которых процессы пролиферации и апоптоза опухолевых клеток уравновешены (фаза развития опухоли без неоплазматического ангиогенеза), и ниш в состоянии покоя, или дормантности (клиническая манифестация дормантных метастазов обычно наступает не ранее чем через два года после их образования). При этом тремя основными действующими компонентами злокачественного процесса являются первичный опухолевый очаг, метастазы и циркулирующие опухолевые клетки, обладающие совокупностью генетических мутаций и эпигенетических нарушений. Эти компоненты способны формировать множество альтернативных сигнальных каскадов, обеспечивающих образование ре-

зистентных опухолевых клеточных клонов и, как следствие, развитие опухолевой химиорезистентности. Л.А. Ашрафян подчеркнул, что, как правило, при хирургическом вмешательстве удаляются все видимые очаги опухолевого процесса, однако нетронутым остается большой пласт канцерогенных механизмов, опосредованных циркулирующими опухолевыми клетками и дормантными микрометастазами.

Почему же формируется опухолевый рецидив после успешно проведенного стандартного лечения – хирургической операции, химио- и радиотерапии? По мнению докладчика, это происходит потому, что между первичной опухолью и дормантным метастатическим очагом нарушается информационно-сигнальный баланс. Это способствует усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь формируют мощный пролиферативный импульс в дормантной метастатической нише<sup>3</sup>.

Известно, что в большинстве случаев метастазирование РМЖ наблюдается через 24–28 месяцев после проведенного стандартного лечения. Второй пик обнаружения метастатической болезни отмечается по прошествии 60 месяцев. «Мы блокируем только одно удвоение опухолевых клеток, происходящее в течение 100 дней, а для того чтобы прервать весь каскад предполагаемого метастатического процесса, нужно заблокировать как минимум пять-шесть клеточных удвоений. Таким образом, мы не до конца реализуем математическую модель канцерогенеза», – пояснил академик Л.А. Ашрафян.

Докладчик подчеркнул, что в связи со всем вышеизложенным особый интерес вызывает доказанная мультитаргетная противоопухолевая активность двух уникальных молекул – индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата. Совместный противоопухолевый эффект индол-

<sup>3</sup> Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J. et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review // Curr. Med. Chemistry. 2013. Vol. 20. № 33. P. 4163–4176.

## Российская научно-практическая конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата – активных компонентов средства Промисан® – выражается в эффективном блокировании всех основных механизмов канцерогенеза. При этом подавляется эстроген-зависимая и эстроген-независимая пролиферация, стимулируется избирательный апоптоз опухолевых клеток, подавляется патологический неоангиогенез, воспаление. Кроме того, активируются процессы стабилизации генома, восстанавливается нормальный уровень ДНК-метилирования опухоль-супрессорных генов, нормализуются процессы клеточной дифференцировки, уменьшается пул и снижается активность опухолевых клеток.

Таким образом, можно говорить о системном, мультитаргетном, противоопухолевом действии средства Промисан®, направленном на регуляцию ключевых механизмов канцерогенеза.

Далее Л.А. Ашрафян заметил, что, согласно результатам постмортального исследования 1993 г., рак *in situ* можно обнаружить в молочной железе у 39% женщин в возрасте 40–50 лет, хотя клинически в этом возрастном диапазоне РМЖ диагностируется только у 1% больных. Это происходит потому, что опухоль растет поэтапно – этап активной клеточной пролиферации сменяется «спящим», дормантным

состоянием опухолевого очага. Есть все основания ожидать, что своевременное назначение эффективных и безопасных препаратов с мультитаргетной противоопухолевой активностью, таких как Промисан®, позволит существенно повысить эффективность химиопрофилактики РМЖ и снизить уровень рецидивов и метастазов при данной опухолевой патологии.

«Необходимо в полной мере использовать шанс, который предоставляет нам современная наука, чтобы помочь нашим пациенткам сохранить жизнь и здоровье на как можно более долгий срок», – отметил академик Л.А. Ашрафян, завершая выступление.

### Маммологический скрининг в клинической практике

Заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена, к.м.н. Сергей Павлович ПРОКОПЕНКО отметил, что раннее выявление РМЖ увеличивает пятилетнюю выживаемость при первой стадии данного онкозаболевания до 94%. Это способствует органосохраняющему, функционально щадящему лечению, обеспечивая пациенткам высокое качество жизни, а также экономит расходы на последующее лечение. По данным Городского фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы, стоимость лечения запущенного рака в 14 раз выше стоимости лечения рака I–II стадии.

Современный алгоритм диагностики заболеваний молочных желез регулируется рядом нормативных документов, согласно которым скрининг доброкачественных или онкологических заболеваний делегирован врачам женских кон-

сультаций и смотровых кабинетов. Молодые женщины от 19 до 39 лет проходят клиническое обследование молочной железы в смотровом кабинете, женщины старше 39 лет – в рентгеновском маммографическом кабинете. При выявлении патологии проводится дообследование с применением инвазивных технологий. Если результаты оказываются в норме, женщин в возрасте 19–39 лет приглашают на повторный осмотр через два года, женщин старше 39 лет – через год. В рамках рентгенологической маммографии оценивается один из общепризнанных факторов риска РМЖ – маммографическая плотность.

Известно, что высокая маммографическая плотность обнаруживается в 71% всех случаев пролиферативной мастопатии и в 64% всех случаев РМЖ<sup>4</sup>. При маммографической плотности  $\geq 75\%$  риск РМЖ повышен в четыре – шесть раз.

До внедрения маммографии на поликлиническом этапе в России число ошибок при распознавании РМЖ достигало 36%. При этом



К.м.н.  
С.П. Прокопенко

РМЖ I–II стадии диагностировали только в 13–16% случаев, 50% больных погибли в первые пять лет. В настоящее время маммографический скрининг обеспечивает органосберегающее лечение и высокую продолжительность жизни пациенток в 92–98% случаев диагностированного РМЖ. Благодаря скринингу выявляемость I–II стадии РМЖ повысилась до 69,5%<sup>5</sup>. Так, из 68 тыс. вновь выявленных больных РМЖ в 2016 г. опухоль категории T1 (диаметром 1 см) (согласно Международной классификации злокачественных опухолей

<sup>4</sup> Stone J., Dite G.S., Gunasekara A. et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 4. P. 612–617.

<sup>5</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017 // [www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf).

TNM – Tumor, Nodus и Metastasis) была диагностирована в 25% случаев, категории T2 (диаметром от 2 см) – в 45% случаев, категории T3 – в 21,5%, категории T4 – в 8,2% случаев<sup>6</sup>. При этом у 70% обследованных были выявлены доброкачественные заболевания, своевременное лечение которых позволило снизить риск развития РМЖ.



Д.м.н.  
В.В. Родионов

Различают необратимые (пол, возраст, генетические нарушения) и обратимые (образ жизни, метаболический синдром, пролиферативные процессы в молочной железе, повышенная маммографическая плотность и др.) факторы риска развития РМЖ. По мнению д.м.н. Валерия Витальевича РОДИОНОВА, заведующего отделением патологии молочной железы Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, наибольшее значение из всех факторов риска имеют генетический фактор, пролиферативные процессы и повышенная маммографическая плотность. Установлено, что врожденные и наследуемые мутации в гене *BRCA1* повышают риск развития злокачественных опухолей молочной железы на 67–87%, а атипичная гиперплазия молочной железы – в четыре-пять раз.

Завершая выступление, С.П. Прокопенко перечислил три простых действия акушера-гинеколога, которые позволят, по его мнению, эффективно бороться с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы. Во-первых, на приеме врач акушер-гинеколог должен спрашивать каждую пациентку, беспокоит

ли ее молочная железа. Во-вторых, направлять женщин моложе 39 лет для клинического обследования в смотровой кабинет, а старше 39 лет – на маммографию. И в-третьих, назначать пациенткам, в том числе имеющим высокие показатели маммографической плотности, препараты оптимальной патогенетической терапии.

### Профилактика рака молочной железы: мифы и реалии

пичная гиперплазия молочной железы – в четыре-пять раз.

Математическое моделирование играет важную роль в прогнозировании развития опухолевого процесса в молочной железе. Самая известная модифицированная NSABP-модель Гейла оценивает риск развития РМЖ по таким параметрам, как возраст пациентки, расовая принадлежность, возраст менархе и первых родов, число родственников первой линии родства с инвазивным РМЖ, количество биопсий молочной железы, наличие атипичной гиперплазии молочной железы. Если при предполагаемой продолжительности жизни в десять лет пятилетний риск развития РМЖ равен или превышает 1,7%, то женщина входит в группу высокого риска РМЖ.

Что можно порекомендовать женщине с высоким риском развития РМЖ? Выбор метода онкопрофилактики зависит от факторов риска, возраста, менопаузального статуса, сопутствующих заболеваний и предпочтений самой пациентки. В.В. Родионов подчеркнул, что врач обязан в каждом конкретном случае информировать пациентку о риске развития РМЖ, а также правдиво и всесторонне ознакомить больную с преимуществами и недостатками риск-редуцирующей терапии и хирургии.

Известно, что в 70–75% случаев РМЖ является гормонозависимой

опухолью, поэтому блокирование рецепторов эстрогенов или прогестеронов с помощью соответствующих препаратов гормональной терапии может затормозить прогрессирование опухолевого заболевания. В настоящее время для лечения РМЖ применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ЭР) – препараты тамоксифен и ралоксифен. Согласно обновленным рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, 2017), химиопрофилактика показана женщинам от 35 лет и старше в пре- и постменопаузе с высоким пятилетним риском развития РМЖ  $\geq 1,7\%$  (по модели Гейла) и наличием дольковой гиперплазии (Lobular Carcinoma in Situ – LCIS)<sup>7</sup>.

По данным метаанализа, тамоксифен уменьшает риск прогрессирования РМЖ на 33%, а ралоксифен – на 59%<sup>8</sup>. Однако тамоксифен может назначаться женщинам как в пре-, так и постменопаузе в отличие от ралоксифена, который разрешен только в постменопаузе. Ралоксифен имеет более благоприятный профиль безопасности, но не снижает риск развития неинвазивного рака. Тамоксифен в свою очередь не уменьшает риск развития ЭР-негативного РМЖ. В целом риск-

<sup>6</sup> Национальное руководство по маммологии / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

<sup>7</sup> *Daly M.B., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, Version 2.2017 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2017. Vol. 15. № 1. P. 9–20.*

<sup>8</sup> *Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S. et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 6. P. 384–398.*

# Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы\*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток<sup>1</sup>
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы<sup>1,2</sup>
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой<sup>3</sup>

## Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг. длительность курса лечения 6 месяцев

## Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксيليрует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

### Показания к применению:

Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

<sup>1</sup>Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:56-62.

<sup>2</sup>Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:635-640.

<sup>3</sup>Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

\* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп



РЕКЛАМА Номер регистрационного удостоверения ЛП - 002010

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

редуцирующая терапия снижает риск развития РМЖ на 44%, а ЭР-положительного РМЖ – на 57%.

Для профилактики РМЖ также могут быть использованы ингибиторы ароматазы – экземестан и анастрозол. Два крупных клинических исследования продемонстрировали, что экземестан уменьшает риск развития РМЖ на 65%, а анастрозол – на 53%<sup>9, 10</sup>. Эти препараты внесены в рекомендации Северо-Американской ассоциации онкологов для профилактики РМЖ, однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) не зарегистрировало профилактику РМЖ в качестве показания для данных препаратов.

Данные метаанализа четырех масштабных исследований с участием 2,5 тыс. женщин с мутациями генов *BRCA1/2* свидетельствуют о том, что риск-редуцирующая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 93%<sup>11</sup>. Согласно рекомендациям NCCN (2017), риск-редуцирующая мастэктомия показана женщинам с мутациями генов, ассоциированными с высоким риском развития РМЖ (*BRCA1/2*, *CDH1*, *ATM*), женщинам с отягощенным семейным анамнезом при наличии LCIS или ранее проведенной лучевой терапии на грудную клетку в возрасте до 30 лет.

В целом ряде исследований оценивалась эффективность риск-редуцирующей овариэктомии у носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. На основе полученных данных был сделан вывод о том, что риск-редуцирующая овариэктомия статистически достоверно снижает риск РМЖ у носительниц мутаций гена *BRCA2* в возрасте моложе 50 лет<sup>12</sup>. Если оп-

тимальный возраст для проведения риск-редуцирующей мастэктомии не определен, то риск-редуцирующую овариэктомию можно проводить женщинам 35–40 лет после реализации репродуктивной функции. Для носительниц мутаций гена *BRCA2* возрастной ценз увеличен до 45 лет.

Необходимо помнить, что, как и любое хирургическое вмешательство, риск-редуцирующие операции могут осложняться развитием нежелательных явлений. В исследованиях показано, что ранние хирургические осложнения после риск-редуцирующей мастэктомии с одномоментной реконструкцией регистрировались в 11% случаев, поздние – в 12% случаев, при этом в 9% случаев приходилось проводить повторную операцию. Оценивая психологические аспекты, связанные с проведением

риск-редуцирующей мастэктомии, исследователи методом анкетирования опросили 572 женщины, которым была выполнена профилактическая мастэктомия. Согласно полученным данным, 74% опрошенных не жалели о своем решении, 11% имели определенные сомнения в отношении правильности сделанного выбора, а 19% женщин сожалели о проведенной операции<sup>13</sup>.

В своем выступлении В.В. Родионов также сделал акцент на безлекарственном методе профилактики РМЖ, который показан абсолютно всем женщинам. Он заключается в следовании принципам здорового образа жизни. Установлено, что нормализация массы тела, повышение физической активности и уменьшение употребления алкоголя на 40% снижают риск РМЖ у женщин в постменопаузе.

### Заключение

**П**рофилактика РМЖ включает в себя немедикаментозные методы (нормализация веса, физическая активность, маммологический скрининг), а также медикаментозную терапию и риск-редуцирующую хирургию. Риск-редуцирующая терапия рекомендована женщинам с атипичской пролиферацией молочной железы, дольковым раком LCIS, повышенной маммографической плотностью, а также носителям мутации гена *BRCA2*. Риск-редуцирующая хирургия показана носителям мутаций гена *BRCA1* и женщинам с чрезвычайно отягощенным анамнезом.

Среди средств медикаментозной терапии особый интерес представляют препараты патогенетического действия, например Индинол® Форто. Активный компонент препарата Индинол® Форто – индол-3-карбинол – обладает выраженной эпигенетической противоопухолевой активностью. Установлено, что Индинол® Форто обращает эпителиально-мезенхимальный переход, нормализует состояние молочных желез при мастопатии/повышенной маммографической плотности и препятствует развитию РМЖ. Индинол® Форто назначают по одной капсуле два раза в сутки (утром и вечером) в течение шести месяцев. 🍏

<sup>9</sup> Goss P.E., Ingle J.N., Alés-Martínez J.E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 25. P. 2381–2391.

<sup>10</sup> Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1041–1048.

<sup>11</sup> Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 5. P. 454–468.

<sup>12</sup> Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J. et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // J. Natl. Cancer Inst. 2016. Vol. 109. № 1. ID pii: djw177.

<sup>13</sup> Hennekens C.H., Demets D. The need for large-scale randomized evidence without undue emphasis on small trials, meta-analyses, or subgroup analyses // JAMA. 2009. Vol. 302. № 21. P. 2361–2362.