

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ И РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Меньщикова А.Д.¹, Хомутова Е.Ю.¹

¹ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Меньщикова Анна Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099 г. Омск, ул. Ленина 12, Российская Федерация. gorich.anna97@gmail.com,

Резюме

Данная работа представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы, а также журнальных статей и научных публикаций, исследующих природу фиброзно-кистозной болезни и её взаимосвязь с риском заболевания раком молочной железы. Актуальность темы подтверждается реальными цифрами. Статистика, основанная на анализе обращений к специалистам, говорит о том, что кистозные заболевания – одна из самых распространённых патологий молочных желез. Фиброзно-кистозную болезнь можно смело назвать наиболее часто встречающейся из их форм, в то время как вопрос её влияния на риск развития рака становится всё более обсуждаемой в медицине темой.

В обзоре скомпонована и подытожена информация из множества источников, подготовленных разными авторами за последние годы, что даёт возможность увидеть актуальную на данный момент картину, отражающую всю серьёзность ситуации и вместе с тем ознакомиться с реальной статистикой.

Цель данного обзора – проанализировать результаты последних исследований по теме, подчеркнуть наиболее важные и приоритетные их направления, и сформулировать выводы на основе полученных результатов.

Помимо причин возникновения фиброзно-кистозной болезни в обозреваемых источниках активно поднимаются вопросы о механизмах, приводящих к её перетеканию в опасные для жизни формы онкологии, факторах риска новообразований, взаимосвязи увеличения вероятности заболевания раком молочной железы с возрастом и качеством жизни женщин, и современных методах профилактики и лечения данной болезни. Рассматриваются основные проблемы, возникающие на пути эффективного лечения и возможностей раннего обнаружения рака, фоном для развития которого служит ФБК, а также методы их решения путём дообследования, использования иных технологий, методик и альтернативных классификаций пациентов, попадающих в группы риска.

Выводы, представленные в завершающей части работы, подводят итог всех текущих результатов изысканий и исследований по данному вопросу, проведённых за последние пять лет. В заключение высказывается потребность в необходимости дальнейшего углубленного изучения фиброзно-кистозной болезни, поиска методов прогнозирования рака молочной железы и его выявления на ранних этапах с целью более продуктивного и результативного лечения.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, онкология, УЗИ, маммография, гормоны, метформин, малоинвазивная хирургия.

Список используемых сокращений:

МЖ – молочная железа;

ФКБ – фиброзно-кистозная болезнь;

РМЖ – рак молочной железы;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

РМГ – рентгеновская маммография;

ТНИМЦ – Томский национальный исследовательский медицинский центр.

Введение

По данным многочисленных статистических исследований последние годы ярко охарактеризованы бурным и учащающимся ростом числа заболеваний молочной железы [2,7,22]. Актуальность проблемы фиброзно-кистозной болезни и её влияния на риск возникновения рака молочной железы обусловлена, прежде всего, тем, что данная патология является наиболее распространённой среди доброкачественных заболеваний МЖ [8]. Максимальная заболеваемость регистрируется в возрасте 40-44 лет [3]. По оценкам экспертов, частота мастопатии у россиянок достигает 50–60% [9,18]. При сопутствующих гинекологических заболеваниях этот показатель и вовсе возрастает до 98% [5]. В то же время, по данным ВОЗ, рак молочной железы неизменно удерживает первое

место в структуре женской заболеваемости, фиксируемой в большинстве стран с развитой экономикой [22].

Среди всего многообразия онкологических заболеваний РМЖ составляет практически 25% от общего числа злокачественных новообразований, тогда как доброкачественные опухоли МЖ специалисты нередко интерпретируют, как потенциальный фон для появления злокачественных изменений [16].

Отмечается и тот факт, что рост распространения РМЖ в XX столетии во многих странах неуклонно сопровождался одновременным скачком распространённости ФКБ [15]. Для российской медицины вопрос об исследованиях существующих взаимосвязей между ФКБ и РМЖ имеет особую актуальность. Объясняется это тем, что описываемая форма

рака стабильно лидирует в структуре онкологических заболеваний и смертности женщин в РФ [15]. Результаты анализа ежегодных показателей сигнализируют о том, темы роста заболеваемости РМЫ непрерывно растут. Именно по этой причине изучение, своевременная диагностика и лечение ФКБ важны [15]. Успех исследований в этих направлениях во многом определит будущее онкологии, так как борьба с данной патологией нацелена не только на улучшение качества жизни, но и на профилактику РМЖ [6].

ВОЗ трактует ФКБ как спектр пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ с несоответствием эпителиального и соединительнотканного компонентов [12]. Колледж американских патологов выделил несколько форм ФКБ: 1) непролиферативная; 2) пролиферативная без атипии; 3) пролиферативная с атипией. Результаты клинических исследований доказывают: при пролиферативной форме ФКБ с атипией вероятность заболевания РМЖ может возрасти в 5 раз [31].

Обозреваемые в данной работе литературные источники и статьи опираются на реальные медицинские исследования, проводившиеся как на территории России, так и за её пределами. Материалами для этих исследований послужили опросы, клинические данные, биопсийный и операционный материалы, многочисленные результаты анализов. В проведённых исследованиях принимались во внимание следующие аспекты: возраст больных, результаты их гистологических исследований, размеры опухолей, влияние психо-эмоциональных факторов и фоновых заболеваний МЖ, качество жизни и частота развития РМЖ при различных клинико-морфологических формах ФКБ [2]. Выводы, последо-

вавшие за этими исследованиями, составляют самую ценную и важную часть данной статьи. Они содержат в себе наиболее актуальную, и свежую информацию о ФКБ, её природе, способах выявления и угрозах, о наиболее опасных формах данного заболевания и показавших эффективность методов его лечения.

Основная часть

Согласно данным всех последних исследований и литературных источников, прямо или опосредованно на частоту ФКБ влияют следующие основные группы факторов.

- 1) Окружающая среда и стиль жизни;
- 2) Особенности репродуктивной функции:
 - раннее менархе и поздняя менопауза;
 - отсутствие родов;
 - поздний возраст первых родов (старше 35 лет);
 - рождение крупного плода;
 - большое количество абортов;
 - отсутствие или короткий период грудного вскармливания.
- 3) Болезни, связанные с женской половой сферой;
- 4) Эндокринные и обменные нарушения;
- 5) Генетические факторы:
 - мутация генов BRCA1, BRCA2;
 - принадлежность женщин к генотипу AIAI по гену GPIIIa;
 - сочетание гиперреактивности организма с гомозиготностью по аллелю PL AI гена GPIIIa [17].

В возрасте от 42 до 56 лет чаще прочих заболеваний МЖ встречается узловая форма ФКБ. Наиболее распространённым её вариантом считается непролиферативный и пролиферативный фиброаденоматоз, в то время как склерозирующий аденоз и кисты наблюдаются значительно реже [8].

При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии альфа-эстрогеновых рецепторов, повышена чувствительность эпителия к эстрадиолу, высокая активность пролиферации и нарушение апоптоза клеток. Именно эти патологические механизмы повышают риск РМЖ [19].

Заключения, сформированные по результатам этих исследований, говорят о том, что наиболее значимым и определяющим фактором, способным сказаться на оценке степени риска развития РМЖ у больных, наблюдающихся с различными формами ФКБ, является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при оперативном лечении и биопсии. Говоря о результатах оценки рисков, минимальные значения показали непролиферативные формы узловой ФБК, в то время как при пролиферативной узловой ФБК риск развития рака возрастает вдвое [2].

Особого внимания заслуживает сравнительная оценка результатов лечения ФКБ, проведённого в филиале Военно-медицинской академии С. М. Кирова в г. Москва. Учитывая уже доказанную высокую вероятность озлокачествления процесса фиброзно-кистозной мастопатии, а также высокий процент смертности от РМЖ, во многом обусловленный сложностью его выявления на ранних стадиях, лечение ФКБ и поиск наиболее эффективных методов её устранения как

никогда актуальны и важны с точки зрения профилактики раковых заболеваний [2].

Когда ФКБ протекает с преобладанием кистозного компонента, её основным методом лечения является хирургический. Тем не менее, в настоящее время всё чаще находят применение малоинвазивные методики [20].

В исследованиях, базирующегося на результатах 171 женщины в возрасте от 21 до 67 лет, прошедших лечение в период с 2016 по 2018 год, средний возраст пациенток составил $40,5 \pm 2,3$ года. Был исследован и учитывался анализ качества их жизни, проведён сбор анамнеза, обследование, подразумевавшее осмотр, маммографию, УЗИ МЖ, консультации у гинеколога и эндокринолога, а также этапные осмотры на 3, 6 и 12 месяцах лечения. Секторальная резекция МЖ была проведена 48 пациенткам, 44 женщины прошли лечение оперативным вмешательством методом лазерной термоабляции кист МЖ, а ещё 57 – склерозирующей терапией кист МЖ 1% раствором тетрадецилсульфата. 22 пациентки отказались не дали согласия на оперативное вмешательство ввиду личных причина. В качестве альтернативы этим женщинам было предложено пройти лечение консервативными методами. Более десятка здоровых женщин, не сталкивавшихся с патологией МЖ, было отобрано для сравнительной оценки [20].

Итоги проведённого после хирургического лечения анализа качества жизни показали, что наибольшая результативность была достигнута в случае с применением малоинвазивных технологий. В этой группе у пациенток отсутствовали рецидивы и был лучше косметический эффект, что говорит о несомненной перспективности данной методики и необ-

ходимости изучения отдалённых результатов такого лечения. В случае с консервативным лечением, были получены обратные выводы. Кисты размером более 2,0 см не поддавались лечению, а пациентки из данной группы оставались в зоне высокого онкориска [20].

Подытоживая вышеупомянутые результаты исследований, следует обратить внимание на то, что не менее важную роль в вопросе потенциального риска возникновения в МЖ опасных для жизни форм онкологии играют методы обследования и прогнозирования. Имея представление о типичных группах риска, факторах влияющих на озлокачествление опухолей и наиболее опасных формах ФКБ, мы можем говорить о результативной профилактике и предотвращении развития онкологии, но только качественная диагностика может обеспечить подспорье для своевременного и эффективного лечения.

Основным методом обследования МЖ является маммография, обладающая одним существенным минусом. В условиях наличия плотной ткани и даже при выявленной патологии, получить однозначную характеристику внутренней экоструктуры образований и изменений периферической ткани с помощью неё не представляется возможным [24].

Проблема необходимости идентификации выявленных физическим путём патологических уплотнений решается применением метода УЗИ. Он даёт возможность исследовать внутреннюю структуру образования. В особенности это касается кистозных изменений [24]. Незначительные изменения в тканях МЖ зачастую не сопровождаются явными и чёткими симптомами. Они способны протекать латентно, не причиняя при этом никакого беспокойства пациентке. Появление жалоб же наоборот может

сигнализировать о прогрессирующей патологии и кистах [26].

В статье «Кистозные включения в тканях молочной железы», опубликованной в 2017 году в Российском электронном журнале радиологии, высказывается основанное на исследовании мнение о том, что применяемые стандартные классификации BIRADS и МКБ-10 лишены информативности, необходимой для выявления реальных рисков кистозных образований с учетом их возможного озлокачествления. Авторы предлагают свой собственный вариант в виде расширенной C-D классификации, которая, в отличие от вышеуказанной, даёт возможность разделить пациентов на группы с целью дальнейшего дообследования и наблюдения, предусматривающего риск развития онкологии. В соответствии с их рекомендациями, обнаруженные анэхогенные образования, размеры которых превышают 10 мм, нуждаются в дообследовании методом тонкоигольной биопсии для лечения и цитологической верификации. Помимо этого, процедура подразумевает необходимость цитологического исследования полученного материала. При выявлении пристеночных образований рекомендуемым ими методом диагностики является core-биопсия [21].

Говоря о диагностике, большое значение имеет сбор анамнеза, позволяющий выявить вышеперечисленные факторы риска ФКБ. Преобладающей жалобой является боль, которая может носить как ноющий, так и распирающий характер. Чаще всего она наблюдается в обеих молочных железах. Боль может быть локальной или иррадиирующей в руку, плечо, постоянной или периодической. При выявлении заболевания важна дифференциальная диагностика с остеохондрозом, миозитом, плекситом, невралгией. Усиление боли может быть связано

с повышением массы тела, поскольку дополнительная жировая ткань вырабатывает и депонирует способствующие алгезии эстрогены. При наличии отделяемого из сосков необходимо оценить его характер (серозный, гнойный или геморрагический). Наиболее частыми причинами патологических выделений служат гормональные нарушения (гиперпролактинемия); внутрипротоковая киста; внутрипротоковая папиллома или рак. Важно отметить, что галакторея при гиперпролактинемии — возможный, но далеко не обязательный симптом этой эндокринной проблемы [18].

РМГ на сегодняшний день является «золотым» стандартом скрининга РМЖ (вследствие своей быстроты, простоты и доступности), предоставляющим возможность раннего обнаружения доклинических форм рака [25]. В «цифровом варианте» чувствительность метода составляет 85–87%, специфичность — 91–92%. В то же время эти показатели существенно снижаются при повышенной плотности ткани молочной железы [30]. Наличие ФКБ значительно усложняет визуализацию и интерпретацию патологических процессов в МЖ.

По этой причине немаловажным аспектом остаётся детальное изучение первичных и обладающих информативностью симптомов РМЖ на фоне ФКБ [11].

Определённых положительных результатов в этом направлении удалось добиться исследовательской группе научно-исследовательского института онкологии ТНИМЦ. Проанализировав данные маммограмм 100 пациенток с диагнозом ФКБ, они отмечают, что наиболее негативным образом на визуализацию раковых образований на маммограммах сказывается наличие фиброзной формы ФКБ и склерозирующего аденоза. Расширенный их анализ способствовал выделению дополнительных

проявлений злокачественных процессов на фоне ФКБ [3].

Следствием полученных данных стала разработка оригинальной компьютерной программы, главным предназначением которой является оценка вероятности наличия РМЖ. Исследователями также был предложен уникальный алгоритм диагностики, качественно повышающий эффективность выявления данных форм онкологии. Согласно опубликованной исследовательской группой статье, описанный способ увеличивает чувствительность рентгенологической диагностики с 62 до 92% [3].

Последние исследования в области прогнозирования также уделяют внимание изучению рецепторного статуса опухоли при РМЖ (рецепторы к эстрогену, прогестерон, HER-2/neu-статус, пролиферативная активность Ki-67) [10]. На текущий момент отсутствуют достоверные данные о роли, которую белки играют при ФКБ. Несмотря на это, обнаружение перечисленных биологических маркеров РМЖ даёт уникальную возможность определить молекулярногенетические подтипы РМЖ, а в дальнейшем дать оценку перспективам и сформировать стратегию лечения посредством химиотерапии [29].

С целью выработки единого диагностического алгоритма были проведены сравнительные морфологические и иммуногистохимические исследования, задействовавшие образцы тканей, полученных по результатам трепанобиопсии и секторальных резекций от 100 женщин (45 с диагнозом РМЖ и 55 с доброкачественными дисплазиями). В ходе исследований было продемонстрировано наличие очагов повышенной пролиферации клеток в ФКБ с нестабильным потенциалом роста, сохранением рецепто-

ров к эстрогену и прогестерону. На основе этих наблюдений было высказано предположение о том, что роль белков p63, cyclin D1 крайне важна для возникновения опухолевой трансформации протоковых и дольковых структур ФКБ и внутрипротоковых папиллом в РМЖ. Из всего этого вытекает вывод: выявление прогностических белков p63, cyclin D1 в зонах пролиферации протокового и долькового эпителия МЖ на материале трепанобиопсий позволит существенно облегчить дифференциальную диагностику ФКБ и РМЖ, а значит, определить дальнейшую тактику лечения [4].

Ещё одной немаловажной причиной беспокойности проблемой являются тенденции омоложения РМЖ, ввиду которого средний возраст заболевших женщин снижается из года в год. Перед современной медициной стоит задача снизить существующие показатели. Помочь в этом может лишь своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний МЖ. В настоящее время существует внушительное количество фармакологических препаратов и методик, применяемых в лечении ФКБ. Объясняется это широким спектром патогенетических особенностей развития болезни. Но вопрос о борьбе с кистозными заболеваниями МЖ до сих пор остаётся спорным, а конечная стратегия лечения формируется лишь на этапе хирургического вмешательства [7].

Проведённые исследования эволюции методов лечения ФКБ с целью устранения рисков РМЖ говорят о том, что история поиска решения проблемы берёт своё начало 180 лет тому назад. За этот период неоднократно менялись как теории о причинах болезни, так и к реальной угрозе кист. Радикальную мастэктомию сменили органосохраняющие оперативные вмешательства (секторальная

резекция молочной железы), а эволюция интервенционной маммологии позволила внедрить в практику малоинвазивные методы лечения, обладающие длинным перечнем преимуществ. В заключение этих исследований отмечается, что наибольшую эффективность показали такие методы лечения, как озонотерапия и интерстициальная лазерная фотокоагуляция. Помимо применения малоинвазивных методов лечения ФКБ, существует реальная необходимость комплексного консервативного патогенетически обоснованного лечения. В подтверждение приводится тот факт, что кисты являются лишь частным проявлением общего процесса [1].

Отдельного упоминания в сфере последних исследований методик лечения заслуживают исследования возможности применения бигуанидов при ФКБ у женщин репродуктивного возраста, что особенно актуально, учитывая вышеупомянутое омоложение болезни. Поднимается тема негативного влияния сахарного диабета и инсулинорезистентности на гиперпластические процессы МЖ, особенно на фоне роста числа женщин, наблюдаемых с этими болезнями в последнее десятилетие. Наибольший интерес для исследований представляли пролиферативные формы ФКБ, имеющих взаимосвязь с риском развития злокачественной опухоли, и её атипичические варианты, рассматриваемые в качестве предракового состояния. В упомянутом исследовании впервые проведена оценка изменения клинических симптомов мастопатии и биометрических ультразвуковых показателей, характеризующих паренхиму молочных желез, на фоне приема метформина. В ходе него 120 женщин с ФКБ в возрасте от 18 до 40 лет были разделены на две группы: с инсулинорезистентностью и без неё. По ре-

зультатам анализов, у женщин из первой группы преобладала тяжёлая форма масталгии. Все участвовавшие в лечении женщины принимали метформин, дозировка которого составила 1500 мг в сутки. Его применение на протяжении 6 месяцев терапии показало положительные результаты [14].

При том, что бигуаниды реализуют свой эффект на углеводный обмен посредством увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями, замедления глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике, позитивные эффекты препарата при мастопатии при этом могут быть связаны с иными, специфическими точками приложения его действия. Стоит акцентировать внимание на воздействии, что он оказывает на пролиферативную активность и апоптоз клеток, тем самым ощутимо сокращая риск развития злокачественных опухолей [28]. Помимо этого, метформин ингибирует клеточную трансформацию и механизмы перепрограммирования раковых стволовых клеток молочной железы, а также принимает участие в модуляции опухоль-ассоциированных микроРНК [23, 27].

Полученные данные говорят сами за себя. Положительные результаты влияния метформина на протекание ФКБ и структурные изменения паренхимы МЖ у пациенток с мастопатией (как с инсулинорезистентностью, так и при ее отсутствии) подразумевают высокие показатели перспективности такого подхода [14].

Заключение

Опираясь на материалы актуальной литературы и научных работ, освещающих данную область, можно смело сказать о

том, что на данный момент, с учётом роста онкологических заболеваний и высокого процента смертности среди женщин, страдающих РМЖ, исследования фиброзно-кистозной болезни и её взаимосвязи с риском заболевания раком представляют огромный интерес для современной медицины. Основной задачей, выделяемой на пути к решению этой проблемы, является изучение основных факторов риска, а также развитие способов выявления и раннего прогнозирования озлокачествления возникающих в МЖ образований.

Тот факт, что средний возраст женщин, наблюдаемых с данной патологией, продолжает снижаться, так же указывает на негативные тенденции, которые не стоит оставлять без внимания.

Главной проблемой медицины при этом остаётся своевременное выявление заболевания, что будет возможно лишь в условиях относительно регулярного и углубленного обследования пациенток, находящихся в группе риска. Во многом этому процессу поспособствовала бы практика увеличения частоты и регулярности такого рода обследований с целью заблаговременного предупреждения возможных рисков. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение симптомов, по которым уже сегодня можно с относительно высокой вероятностью предсказывать развитие РМЖ. Последние исследования лишь доказывают, что в организме существует немалое количество признаков, способных просигнализировать о возможных проблемах МЖ.

Говоря о перспективных способах лечения, наиболее эффективными кажутся малоинвазивные методы, опыт применения которых уже неоднократно показывал положительные результаты. Спонсирование научных исследований и разработок в этой области, равно как и

развитие доступных и результативных методик борьбы с кистозными заболеваниями – это шаг к будущему, в котором

угроза рака молочной железы уже не будет казаться устрашающим вызовом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arabachjan M.I., Solov'jov V.I., Borsukov A.V. Evolution of cystic mastopathy treatment method. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2018; 17(4): 151-156. Russian (Арабачян М.И., Соловьёв В.И., Борсуков А.В. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2018; 17(4): 151-156).
2. Bahovadinova Sh.B., Starkov I.I., Kovalenko N.A., Ioncev V.I. The role of clinical and morphological forms of cystic fibrosis in the development of breast cancer. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal 2018; 3: 64-65. Russian (Баховадинова Ш.Б., Старков И.И., Коваленко Н.А., Ионцев В.И. Роль клинико-морфологических форм фиброзно-кистозной болезни в развитии рака молочной железы. Московский хирургический журнал 2018; 3: 64-65).
3. Benign breast dysplasia: clinical guidelines: letter from the Russian Ministry of Health №15-4/10/2-7235 by 7 november 2018. Russian (Доброкачественная дисплазия молочной железы: Клинические рекомендации: Письмо Минздрава РФ №15-4/10/2-7235 от 7 ноября 2018 года).
4. Bosenko E.S., Kuchkina L.P., Luganskaja R.G., Safor'jan N.S., Todorov S.S., Bosenko S.Zh., Vasenko L.N., Shatova Ju.S., Soldatkina N.V. Prognostic significance of some proteins in the genesis of proliferative states and tumour diseases of the breast. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: estestvennye nauki 2017; 4: 4-9. Russian (Босенко Е.С., Кучкина Л.П., Луганская Р.Г., Сафорьян Н.С., Тодоров С.С., Босенко С.Ж., Васенко Л.Н., Шатова Ю.С., Солдаткина Н.В. Прогностическое значение некоторых белков в генезе пролиферативных состояний и опухолевых заболеваний молочной железы. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки 2017; 4: 4-9).
5. Gynaecology: a national manual. Edited by: G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, V.N. Serova i dr. M.: GJeOTAR-Media, 2019. s. 1008. Russian (Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 1008).
6. I.I. Dzidzava, A.D. Kucherenko, O.G. Mar'eva, I.I. Starkov. Breast cancer in female military personnel - the state of the problem. Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii 2017; 2 (58): 188 - 192. Russian (И.И. Дзидзава, А.Д. Кучеренко, О.Г. Марьева, И.И. Старков. Рак молочной железы у женщин-военнослужащих - состояние проблемы. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии 2017; 2 (58): 188 - 192).
7. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign breast disease. Medical specialist library. Moscow 2018; 20-25. Russian (Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Библиотека врача-специалиста. Москва 2018; 20-25).
8. Kazakov A.D., Bahovadinova Sh.B. On the role of cystic fibrosis in breast cancer. Izvestija Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2018; 37(1): 264-266. Russian (Кзаков А.Д., Баховадинова Ш.Б. К вопросу о роли фиброзно-кистозной болезни в возникновении рака молочной железы. Известия Российской военно-медицинской академии 2018; 37(1): 264-266).
9. Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer as an interdisciplinary problem. RMZh 2016; 15: 1018-1025. Russian (Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ 2016; 15: 1018-1025).
10. Kit O.I., Shatova Ju.S., Todorov S.S. [etc]. Heterogeneity of luminal breast cancer in women of different reproductive status. Ros. onkol. zhurn 2014; 19(6): 14-17. Russian (Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С. [и др.]. Гетерогенность люминального рака молочной железы у женщин с различным репродуктивным статусом. Рос. онкол. журн 2014; 19(6): 14-17).
11. Korzhenkova G.P. Verification of non-palpable breast masses at the pre-operative stage. Radiologija - praktika 2013; 2: 14-16. Russian (Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе. Радиология - практика 2013; 2: 14-16).

12. Kravchenko E.N., Ozherel'eva M.A. The state of the mammary glands in gynaecological diseases (literature review). *Mat' i ditja v Kuzbasse* 2014; 2: 19-23. Russian (Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор). *Мать и дитя в Кузбассе* 2014; 2: 19-23).
13. Methodological guidelines for breast cancer prevention. М 2018; p.24. Russian (Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М 2018; с.24).
14. Musina E.V., Kogan I.Ju. Potential use of biguanides in cystic fibrosis in women of reproductive age. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2019; 68(3): 35-40. Russian (Мусина Е.В., Коган И.Ю. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней* 2019; 68(3): 35-40).
15. Neljubina, L.A. Breast cancer: assessment and risk reduction strategies. 2014; 6. Russian (Нелюбина, Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки* 2014; 6).
16. Odincov V.A., Dzidzava I.I., Bahovadinova Sh.B., Kazakov A.D., Ioncev V.I. Sovremennye predstavlenija o faktorah riska fibrozno-kistoznoj bolezni molochnoj zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2018; 5: 208. Russian (Одинцов В.А., Дзидзава И.И., Баховадинова Ш.Б., Казаков А.Д., Ионцев В.И. Current understanding of risk factors for cystic fibrosis of the breast. *Современные проблемы науки и образования* 2018; 5: 208).
17. Rodionov V.V., Smetnik A.A. Benign diseases of the mammary glands. *Akusherstvo i ginekologija: Novosti. Mnenija. Obuchenija* 2018; 1 (19): 90-100. Russian (Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения* 2018; 1 (19): 90-100).
18. Rozhkova N.I., Sotnikov A.A., Sotnikova L.S. etc. Mammary gland. Not to be neglected. Benign dysplasia of the breast: current views. М.: Redakcija zhurnala StatusPraesens, 2019; s. 16. Russian (Рождкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С. и др. Молочная железа. Не оставлять без внимания. *Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления*. М: Редакция журнала StatusPraesens, 2019; с. 16).
19. Semiglazova V.F. Semiglazova V.V. Breast cancer: biology, local and systemic treatment. М.: СИМК, 2014; s. 352. Russian (Семиглазова В.Ф. Семиглазова В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014; с. 352).
20. Starokon' P.M., Maksimov I.B., Shabaev R.M., Dolgih R.N., Galik N.I. Surgery in Belarus at the present stage. 2018; 8-11. Russian (Староконь П.М., Максимов И.Б., Шабаев Р.М., Долгих Р.Н., Галик Н.И. Хирургия Беларуси на современном этапе. 2018; 8-11).
21. Travina M.L., Popov A.G., Popov, S.A. Kulikova E.V. Cystic inclusions in breast tissues. *REJR.* 2017; 7 (1):77-83. Russian (Травина М.Л., Попов А.Г., Попов, С.А. Куликова Е.В. Кистозные включения в тканях молочной железы. *REJR.* 2017; 7 (1):77-83).
22. Velichko S.A., Slonimskaja E.M., Frolova I.G., Buharin D.G., Doroshenko A.V. A method of predicting "small" forms of breast cancer on the background of cystic fibrosis. 2017; 16 (1): 13-19. Russian (Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В. Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 13-19).
23. Bao B, Azmi AS, Ali S, et al. Metformin may function as anticancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med.* 2014; 2 (6): 59.
24. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin North Am.* 2000.
25. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404-411.
26. Dixon J. M., Mansel R. E. ABC of breast diseases. Symptoms assessment and guidelines for referral. *BMJ: British Medical Journal.* 1994; 309 (6956): 722.
27. Falah RR, Talib WH, Shbailat SJ. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9(4): 235-252.
28. Gadducci A, Biglia N, Tana R, et al. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment

option emerging from drug repositioning. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 105: 73-83.

29. Nandy A., Gangopadhyay S., Mukhopadhyay A. Individualizing breast cancer treatment – the dawn of personalized medicine. Exp. Cell Res. 2014; 320: 1–11.

30. Smetana G.W., Elmore J.G., Lee C.I. et al. Should this woman with dense breasts receive supplemental breast cancer screening? Grand rounds

discussion from Beth Israel deaconess medical center. Ann. Intern. Med 2018; 169(7): 474– 484.

31. Zendehtdel M., Niakan B., Keshtkar A., Rafiei E., Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. Iran J. Med. Sci. 2018; 43: 1-8.