

УДК 61819-006.6

Рак молочной железы: метаболический синдром как фактор риска

**Г.Д. Варданян, Г.А. Аветисян, Н.Р. Машурян,
К.А. Поркшеян, А.Р. Эдилян, И.С. Минасян, Р.К. Крмоян**

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра лучевой диагностики
0025, Ереван, Корюна, 2*

Ключевые слова: рак, молочная железа, факторы риска, метаболический синдром

Рак молочной железы и метаболический синдром остаются наиболее актуальными проблемами современной медицины, так как уменьшают продолжительность жизни населения. Рак молочной железы лидирует в структуре онкологических заболеваний у женщин во всем мире. Несмотря на значительный прогресс современной медицины в диагностике и лечении, заболеваемость и смертность от него остаются высокими и имеют тенденцию к росту [5, 7, 45].

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака: в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 млн случаев этого заболевания. В течение своей жизни раком молочной железы будет болеть примерно каждая двенадцатая женщина. Рак молочной железы является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. В 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни. Данные литературы относительно частоты встречаемости рака молочной железы несколько противоречивы. По данным некоторых источников, большинство случаев заболевания раком молочной железы и смерти от него имеют место в странах с низким и средним уровнем дохода. Между странами с высоким уровнем дохода и странами с низким уровнем дохода наблюдаются значительные различия в показателях, связанных с раком молочной железы. Пятилетняя продолжительность жизни при раке молочной железы превышает 90% в странах с высоким уровнем дохода, но составляет лишь 66% в Индии и 40% в Южной Африке [11, 23, 35, 36, 44, 47]. Torre L.A. et al. (2015) указывают, что наибольшая частота встречаемости рака молочной железы отмечается в Западной Европе (96 на 100 тыс. населения); Северной Америке (91,6 на 100 тыс. населения), Северной Европе (89,4 на 100 тыс. населения), Австралии/Новой Зеландии (85,8 на 100 тыс. населения), а наименьшая – в большинстве стран Африки и

Азии. Так, например, в Восточной Азии этот показатель составляет 27 на 100 тыс. населения, в Средней Африке — 26,8 на 100 тыс. населения [46]. Высокие показатели рака молочной железы в экономически развитых странах Европы и Северной Америки авторы объясняют поздним вступлением в брак, поздними (в 28—30 лет) первыми родами и лактацией, редкими родами, перееданием жирной пищи и метаболическими нарушениями, начиная с детских лет, т. е. всеми признаками, характеризующими так называемый «западный стиль жизни».

Число утраченных лет здоровой жизни (DALYs) женщин с этим диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака у женщин. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, однако в более старшем возрасте уровень заболеваемости возрастает [11].

Стандартизированная по возрасту смертность от рака молочной железы за период с 1980-х гг. до 2020 г. в странах с высоким уровнем дохода сократилась на 40%. Страны, которые преуспели в сокращении смертности от рака молочной железы, смогли добиться ежегодного снижения смертности на 2–4%. Если бы во всем мире ежегодно происходило сокращение смертности на 2,5%, то в период между 2020 и 2040 гг. удалось бы избежать 2,5 млн случаев смерти от рака молочной железы. Несмотря на предпринимаемые меры по борьбе с раком молочной железы, последний сохраняет тенденцию увеличения частоты, с поражением в значительном проценте женщин социально активного возраста. Три основных компонента, необходимыми для достижения этих целей являются: меры по укреплению здоровья, способствующие раннему выявлению заболевания; своевременная диагностика; комплексное лечение рака молочной железы [11, 27, 36].

Рак молочной железы не является трансмиссивным или инфекционным заболеванием. В отличие от некоторых онкологических заболеваний, которые возникают по причинам, связанным с инфекцией (например, рак шейки матки связан с инфекцией, вызываемой вирусом папилломы человека), развитие рака молочной железы не является следствием каких-либо известных вирусных или бактериальных инфекций.

Примерно в половине случаев рак молочной железы поражает женщин, у которых нет какого-либо поддающегося определению фактора риска развития рака молочной железы, за исключением половой принадлежности (женщины) и возраста (старше 40 лет).

Сегодня известно более 80 эпидемиологических факторов риска развития рака молочной железы, однако, согласно данным экспертных онкологических организаций, значимых факторов риска около 10. В 2017 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) выделила женский пол, возраст, семейную историю рака молочной железы в молодом возрасте,

раннее менархе и позднюю менопаузу, поздние первые роды, длительную менопаузальную гормонотерапию, лучевую терапию грудной клетки в анамнезе, доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы, повышенную маммографическую плотность, генетические мутации – BRCA 1/2-гены как основные факторы риска развития рака молочной железы [37]. Европейское общество медицинских онкологов делает акцент всего на 6 значимых факторах риска рака молочной железы, таких как: генетическая предрасположенность, ионизирующая низкочастотная радиация, атипическая гиперплазия молочной железы по данным биопсии, диета с избыточным потреблением жиров, избыточная масса тела (ожирение), потребление алкоголя и воздействие эндо- и экзогенных эстрогенов [42]. Как ни парадоксально, но в литературе описано такое явление, как адаптация факторов риска, связанных с западным образом жизни [49].

К сожалению, даже если бы все потенциально поддающиеся изменению факторы риска можно было контролировать, это уменьшило бы риск развития рака молочной железы не более чем на 30% [11].

Около 10 лет тому назад приходилось отмечать, что одновременное наступление эры трех «вспышек» патологических процессов: неинфекционной (прежде всего, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз), инфекционно-вирусной (СПИД, возвращение туберкулеза и т. д.) и социальной (курение, алкоголизм, наркомания и др.), ставит их возникновение и оценку в центр той платформы, где смыкаются и пересекаются интересы различных разделов внутренней медицины, эпидемиологии и статистики заболеваний современного человека, не исключая, конечно, и новообразования гормонозависимых тканей [3,4].

В 2005г. Международная федерация диабета назвала метаболический синдром одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения. Распространенность метаболического синдрома достигла масштабов пандемии [8]. В экономически развитых странах от метаболического синдрома страдает 25–35% населения всех возрастных групп, эта цифра увеличивается с возрастом и достигает 42–43,5% среди лиц старше 60 лет [32]. Концепция влияния метаболических нарушений на риск возникновения злокачественных новообразований впервые была высказана немецким биохимиком Отто Варбургом более 80 лет назад. Однако эта концепция оставалась без внимания в течение многих десятилетий. Возобновление интереса к ней связано с внедрением молекулярных исследований в онкологическую практику.

Метаболический синдром сопровождается увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией. Критерии метаболического синдрома, предложенные Всероссийским научным обществом кардиологов (2009), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 1999), Национальной ассоциацией холестерина США (NCEP ATP III, 2005), Евро-

пейской группой изучения инсулинорезистентности (ИР), (EGIR, 2002), несколько различаются, однако само понятие удобно для обозначения совокупности факторов, повышающих риск сахарного диабета, заболеваний сердца и смерти, и поэтому широко используется. Возможная связь с канцерогенезом обсуждается [9].

По данным Франциянца Е.М. и соавт. (2015) практически у 2/3 больных раком молочной железы выявлены признаки метаболического синдрома [12].

Учет заболеваемости сахарным диабетом и ожирением ведется специальными организациями и (особенно при диабете) на государственном уровне [4]. В частности, по данным International Diabetes Federation (IDF), общее число взрослых больных сахарным диабетом составляло в 2017 г. 425 млн человек, а к 2045 г., по прогнозам, эта цифра может вырасти до 629 млн [31].

Канцерогенез представляет собой, как известно, сложный многостадийный процесс с участием экзогенных (окружающая среда, образ жизни) и эндогенных (генетических, гормональных, иммунологических) факторов и их сочетаний, с изменением генетического материала клеток организма и нарушениями в системе иммунитета. Характер и экспрессивность факторов риска способствуют переходу из одной стадии в другую, ускорению или замедлению процесса канцерогенеза [6, 40].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия лежат в основе патогенеза метаболического синдрома. Повышение уровня глюкозы, некоторых аминокислот, жирных кислот и ацетилхолина в крови стимулирует секрецию инсулина [1, 8, 30]. В низких концентрациях инсулин обладает преимущественно метаболическим действием, в более высоких – еще и пролиферативным. В быстро пролиферирующих тканях проявляется отчетливый митогенный эффект инсулина. Известно, что инсулин усиливает синтез ДНК и митотическую активность, в частности, в тканях молочной железы, жировой ткани, регенерирующей печени, реберном хряще, эпителии хрусталика глаза, в культурах фибробластов, почечного эпителия, усиливает рост клеточных структур матки и простаты [10]. В тканях, которые не пролиферируют (головной мозг, печень, скелетная мускулатура, сердечная мышца), этот эффект не проявляется.

Риск заболевания раком молочной железы у женщин с метаболическим синдромом в возрасте моложе 50 лет составил 0,8, а у женщин старше 60 лет – 1,2 [33]. В том же исследовании найден относительный риск карциномы эндометрия у женщин с метаболическим синдромом – 1,4 [18]. Рак эндометрия в сочетании с метаболическим синдромом встречается в 82,6 % случаев. Риск возникновения данного заболевания в условиях метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза [8]. Риск любого рака при наличии метаболического синдрома увеличивался в 1,2 раза у мужчин и у женщин [19]. Возрастает риск развития первично-множест-

венных злокачественных опухолей: сочетание рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [13, 43].

Начиная со второй половины XX столетия ожирение исподволь превратилось из второстепенной медицинской проблемы в глобальную эпидемию. Ожирение является одной из наиболее важных медико-социальных проблем современного общества в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Количество пациентов с ожирением в мире превышает 700 млн человек, и эта цифра с каждым годом растет: с 1980 г. частота случаев ожирения в мире увеличилась в 2 раза, а к 2025 г. от ожирения в мире будут страдать уже 40% мужчин и 50% женщин [28]. За период с 1975 по 2014 гг. его распространенность выросла примерно втрое – с 3,2 до 10,8% у мужчин и с 6,4 до 14,9% у женщин, достигая 27,2% среди мужчин в западных странах с высоким уровнем доходов и 31,4% – среди женщин Центральной Азии, Ближнего Востока и Северной Африки [38]. Общеизвестно, что ожирение является независимым фактором риска таких социально значимых хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ИБС и артериальная гипертензия. Сердечно-сосудистые заболевания по настоящее время лидируют среди причин смерти в развитых странах, однако, согласно некоторым прогнозам, к 2030 г. их место может занять онкопатология. На протяжении последних 10–15 лет становится все более очевидным, что ожирение является также фактором риска определенных видов рака.

Известно, что риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе при избыточной массе тела и ожирении возрастает. По данным некоторых авторов, более 20% рака молочной железы у женщин в постменопаузе ассоциировано с ожирением. Кроме того, наличие ожирения ухудшает прогноз заболевания [21]. В ряде исследований [24] была продемонстрирована более высокая частота наличия лимфатических и отдаленных метастазов на момент постановки диагноза у женщин с ожирением. Кроме того, ожирение ассоциировано с большим размером опухоли, что, предположительно, является результатом ускоренных темпов пролиферации. При сравнении опухолей равного размера, удаленных у женщин с ожирением и женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ), выявлено, что в первом случае экспрессия антигена Ki-67 (маркер пролиферации клеток) и количество митозов в опухоли достоверно выше [22].

По данным исследования Ашрафян Л. А. и Боженко В. К. (2012), в 31,2 % случаев у больных раком молочной железы ИМТ превышает 30,0 кг / м² [2]. Надо отметить, что нормальный ИМТ наблюдается только в 16,3 % случаев. Рак молочной железы является гормонозависимым. Наибольшее влияние на частоту возникновения данной патологии оказывают 2 компонента метаболического синдрома: степень ожирения и снижение уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности. В кли-

мактерическом периоде эстрогены вырабатываются в жировой ткани в виде эстрона, из которого в ткани молочной железы образуется метаболит, стимулирующий рост клеток и перерождение их в злокачественные [2].

При высоком ИМТ у женщин в репродуктивном периоде опасность возникновения маммарных карцином заметно ниже, чем при тех же конституциональных особенностях в менопаузе, что подтверждается и недавними наблюдениями, все больше концентрирующимися на обсуждении возможных механизмов подобных различий [29, 50].

Не менее важным является тот факт, что ожирение как фактор риска по-разному связано с отдельными молекулярно-биологическими типами рака молочной железы [20, 26], среди которых в этом отношении выделяется (хотя и с указанием на некоторую противоречивость данных) и трижды негативный вариант опухоли [20]. Среди модифицирующих факторов следует отметить, что и само ожирение отличается гетерогенностью, что позволяет, в частности, выделять «стандартное» (сочетающееся с признаками инсулинорезистентности) и так называемое «метаболически здоровое» ожирение [17, 41] и оценивать с этих позиций особенности риска возникновения рака молочной железы в пре- и постменопаузальном периоде [39].

Снижение веса в зрелом возрасте как до, так и после менопаузы сопровождается уменьшением риска постменопаузального рецепторпозитивного рака молочной железы. Кроме того, исследование, проведенное среди женщин в постменопаузе, не болевших раком, показало, что снижение массы тела на 10% сопровождается благоприятными сдвигами тканевых и сывороточных биомаркеров риска рака молочной железы [25].

В настоящее время влияние метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, гиперинсулинемией и метаболическим синдромом, на риск возникновения и прогрессирования рака молочной железы доказано в ряде клинических исследований [16, 34]. Однако конкретизация клинических и метаболических нарушений, как проявлений метаболического синдрома при раке органов репродуктивной системы, в настоящее время еще не завершена [12].

Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь метаболического синдрома и рака молочной железы. Первая гипотеза основывается на способности жировой ткани молочных желез увеличивать локальную концентрацию эстрогенов путем периферической ароматизации андрогенов. Вторая гипотеза базируется на митогенном воздействии инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) на эпителий молочных желез. Третья гипотеза – на способности жировой ткани выполнять ауто-, пара- и эндокринную регуляцию путем секреции большого количества веществ, действие которых производит различные биологические эффекты, в том числе потенциально канцерогенные [15].

Своевременная и ранняя диагностика позволяет добиться значительных успехов в лечении рака молочной железы: по данным исследователей, в настоящее время показатели 10-летней выживаемости больных составляют около 83% [48].

Значительная часть информации о характере и распространенности патологического процесса в молочной железе приобретает с использованием лучевых методов диагностики, результаты которых в решающей мере определяют возможность и объем хирургического вмешательства [14].

Поступила 21.06.21

Մետաբոլիկ սինդրոմը՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի գործոն

**Գ.Ջ. Վարդանյան, Գ.Ա. Ավետիսյան, Ն.Ռ. Մաշուրյան, Կ.Ա. Պորկշեյան,
Հ.Ռ. Էդիլյան, Ի.Ս. Մինասյան, Ռ.Կ. Քրմոյան**

Ներկա հոդվածում, որը հիմնված է արտասահմանյան գրականության 50 աղբյուրների վերլուծության վրա, դիտարկվել են կրծքագեղձի քաղցկեղի տարածվածության, մահացության համաճարակաբանական տվյալները: Նկարագրված են կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի հիմնական գործոնները: Հատուկ ուշադրության է արժանացել մետաբոլիկ համախտանիշը, որը, ըստ շաքարային դիաբետի միջազգային ֆեդերացիայի, ժամանակակից բժշկության գլխավոր խնդիրներից մեկն է՝ բարձրացնելով աշխարհի բնակչության ընդհանուր մահացությունը: Մետաբոլիկ համախտանիշի տարածվածությունը հասնում է պանդեմիայի չափերի: Բերվում են քաղցկեղով հիվանդացության ռիսկերի բարձրացման, մասնավորապես կրծքագեղձի քաղցկեղի, մետաբոլիկ համախտանիշով տառապող կանանց տվյալներ: Ըստ գրականության տվյալների՝ կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդ կանանց տոկոսը պոստմենոպաուզալ շրջանում ասոցիացվում է ճարպակալման հետ, որի առկայությունը ծանրացնում է հիվանդության ելքը (մետաստազների առկայության ավելի բարձր հավանականությունը, ուռուցքի ավելի մեծ չափերը): Ժամանակին ախտորոշումը հնարավորություն է տալիս մեծ հաջողությամբ բուժելու կրծքագեղձի քաղցկեղը: Կրծքագեղձում ախտաբանական պրոցեսների բնույթի և տարածվածության մասին առավել հավաստի տեղեկություններ հնարավոր է ստանալ ճառագայթային ախտորոշման ժամանակակից մեթոդներով, որոնց արդյունքում որոշվում են վիրաբուժական բուժման հնարավորությունը և ծավալը:

Breast Cancer: Metabolic Syndrome as a Risk Factor

G.J. Vardanyan, G.A. Avetisyan, N.R. Mashuryan, K.A. Porksheyan,
H.R. Edilyan, I.S. Minasyan, R.K. Qrmoyan

In this current review, based on the analysis of 50 sources of foreign literature, epidemiological data have been examined about the prevalence and indicated mortality caused by breast cancer. Main risk factors of breast cancer development are described. Prior attention is drawn to metabolic syndrome, which, as stated by International Diabetes Federation, is considered one of the main problems of contemporary medicine, as it increases the total number of death and is reaching pandemics proportion. Data on the risk of developing cancer with any localization and in particular breast cancer among women with some metabolic syndromes are reported. According to literature data, certain percentage of patients with breast cancer are women in the postmenopausal period and it is associated with obesity in the result of which, the prognosis of the disease worsen. (more frequently the existence of metastasis, and greater tumor size). Modern diagnosis enable to achieve reasonable success in curing breast cancer. Considerable part of information about the characteristics and the prevalence of the pathological process in breast cancer is obtained by utilizing radiation diagnostic methods, the consequences thereof decisively determine the possibility and the volume of surgical intervention.

Литература

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки, в 3-х томах, М., 1994.
2. Аирафян Л.А., Боженко В.К. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. М., 2012.
3. Берштейн Л. М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб., 2009.
4. Берштейн Л. М. Эпидемия «нестероидной триады» (ожирение, диабет, метаболический синдром) и рак молочной железы. Злокачественные опухоли, 2018, 8 (3s1):5–8.
5. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли жен. репродукт. системы, 2015, 4, с. 58–70.
6. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М., 2004.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015.
8. Лактионов К.П., Николаенко Л.О., Беришвили А.И. Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы). Журн. “Гинекология”, 2014, 2, с. 56-58.
9. Никитин Ю.П., Опенко Т.Г., Симонова Г.И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал, 2012, 2 (50), с. 68 – 72.
10. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гемопоз, гормоны, эволюция. Новосибирск, 1997.

11. Рак молочной железы. World Health Organization. 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
12. Франциянц Е.М., Верескунова М.И., Кечеджиева Э.Э., Кечеджиева С.М., Черярина Н.Д. Проявления метаболического синдрома у больных раком молочной железы при сочетании с миомой матки. *Фундаментальные исследования*, 2015, 7-1, с. 57-60.
13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. и др. Патогенетическое обоснование необходимости коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Рос.биотер.журн.*, 2013, 1, с. 3–10.
14. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез. М., 2010.
15. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Люботя Р.В., Аникусько Н.Ф., Люботя И.И. Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы (обзор литературы). *Журн. "Маммология"*, 2013, 1-2, с. 45-51.
16. Agnoli C., Berrino F., Abagnato C.A. et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(1):41–8. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.006.
17. Bernstein LM, Poroshina TE, Turkevich EA et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity. *Future Sci OA*, 2015. vol. 1(4). P. FSO68. doi: 10.4155/fso.15.68.
18. Bjørge T., Stocks T., Lukanova A. et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma // *Am. J. Epidemiol.* 2010, vol. 171 (8). P. 892–902. doi: 10.1093/aje/kwq006.
19. Borena W., Stocks T., Jonsson H. et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study // *Cancer Causes Control*. 2011, vol. 22 (2), p. 291–299.
20. Brouckaert O, Van Asten K, Laenen A et al. Body mass index, age at breast cancer diagnosis, and breast cancer subtype: a crosssectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018, vol. 168, p. 189–196. doi: 10.1007/s10549-017-4579-8.
21. Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer // *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2006, №113, p. 1160–1166.
22. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among women with invasive ductal breast carcinoma // *Cancer*, 2001, № 92, p. 720–729.
23. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2015, 24(10): 1495-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535. Epub 2015 Sep 10.
24. Dirat B, Bochet L, Escourrou G, Valet P, Muller C. Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes? // *Endocrine Development*, 2010, №19, p. 45–52.
25. Fabian C.J., Kimler B.F., Donnelly J.E., Sullivan D.K., Klemp J.R., Petroff B.K., et al. Favorable modulation of benign breast tissue and serum risk biomarkers is associated with > 10% weight loss in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.*, 2013 Nov, 142(1):119–32. doi: 10.1007/s10549-013-2730-8.
26. Gershuni V, Li YR, Williams AD et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res Treat.*, 2017, vol. 163, p. 375–381. doi: 10.1007/s10549-017-4192-x.
27. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer.*, 2020, 126 Suppl 10: 2379-93. doi:10.1002/cncr.32887.

28. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *The Lancet.*, 2014, vol.384, N9945, p.766–781.
29. *Goodwin P. J.* Obesity and breast cancer - what's new? *Expert Rev Endocrinol Metab.*, 2017 Jan, 12(1):35–43. doi: 10.1080/17446651.2017.1253470.
30. *Hutton J.C., Siddle K.* Peptide Hormone Secretion: A Practical Approach., Oxford, England, IRL Press of Oxford University Press, 1990, p.341.
31. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition, 2017 (Key messages & Resources). <http://www.diabetesatlas.org> (вход совершен 29.08.2018).
32. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels, 2005, (Available at: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
33. *Johansen D., Stocks T., Jonsson H. et al.* Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2010, vol. 19 (9). p. 2307–2317. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0234.
34. *Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B. et al.* The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 2008, 109(2):389–95. doi: 10.1007/s10549-007-9654-0.
35. *McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al.* Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study, *The Lancet Global health.*, 2020, 8(9): e1203–e12.
36. *Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al.* Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.*, 2020, 126 Suppl 10: 2365–78. doi: 10.1002/cncr.32910.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Screening and Diagnosis (Version 2.2013). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. (accessed 24 February 2014).
38. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 192 million participants. *Lancet Lond Engl.*, 2016 Apr 2;387(10026):1377–96.
39. *Park YM, White AJ, Nichols HB et al.* The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.*, 2017, vol. 140, p. 2657–2666. doi: 10.1002/ijc.30684.
40. *Perera F.P., Schottenfeld D., Fraumeni J.* Cancer Epidemiology and Prevention. New York, 1996, p. 406–417.
41. *Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al.* Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*, 2011, vol. 35, p. 971–981. doi: 10.1038/ijo.2010.216.
42. *Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al.* Primary Breast Cancer: ESMO Clin Pract Guidelines Ann Oncol 2015; 26 (5): 8–30. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>.
43. *Session R., Kalli K.R., Tummon I.S. et al.* Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol*, 2003,17(5):405–7.
44. *Stoltenberg M, Spence D, Daubman BR, Greaves N, Edwards R, Bromfield B, et al.* The central role of provider training in implementing resource-stratified guidelines for palliative care in low-income and middle-income countries: Lessons from the Jamaica Cancer Care and Research Institute in the Caribbean and Universidad Catolica in Latin America. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2448–57. doi: 10.1002/cncr.32857.
45. *Tice JA, Miglioretti DL, Li CS et al.* Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol.*, 2015, 33 (28): 3137–43. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8869.
46. *Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.* Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J Clin*, 2015 Mar, 65(2). doi: 10.3322/caac.21262.

-
47. *Velazquez Berumen A, Jimenez Moyao G, Rodriguez NM, Ilbawi AM, Migliore A, Shulman LN.* Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol.*, 2018, 19(12): e709-e19. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30658-2.
 48. *Wang L, Guyatt G, Kennedy S et al.* Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*, 2016 July 11. First published July 11, 2016, doi:10.1503/cmaj.151276.
 49. WHO, corp-author. Breast cancer: Prevention and control. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
 50. *Zhao H, Wang J, Fang D et al.* Adiposity Results in Metabolic and Inflammation Differences in Premenopausal and Postmenopausal Women Consistent with the Difference in Breast Cancer Risk. *Horm Cancer.*, 2018, vol. 9, p. 229–239. doi: 10.1007/s12672-018-0329-6.