



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ

Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)



<http://www.bcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

Клинические рекомендации ROOM по скринингу РМЖ

Д.м.н. Н.А. Захарова, д.м.н. В.Ф. Семиглазов,
д.м.н. Г.М. Манихас

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Клинические рекомендации ROOM по скринингу РМЖ



Н.А. Захарова

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВО ХМАО–Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) БУ ХМАО–Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, руководитель скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в ХМАО–Югре. Член Российского общества онкомаммологов



В.Ф. Семиглазов

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, чл.-корр. РАН, руководитель хирургического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Президент Российского общества онкомаммологов



Г.М. Манихас

Д.м.н., академик РАЕН, заслуженный врач РФ, главный онколог Санкт-Петербурга и СЗФО, главный врач СПб ГБУЗ «ГКОД», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Вице-президент Российского общества онкомаммологов, Ассоциации помощи онкологическим больным «Антирак». Член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области



Владимир Федорович Семиглазов
Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, чл.-корр. РАН, руководитель хирургического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Президент **Российского общества онкомаммологов**



Вера Андреевна Горбунова
Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. академика Н.Н. Блохина РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Георгий Моисеевич Манихас
Д.м.н., академик РАЕН, заслуженный врач РФ, главный онколог Санкт-Петербурга и СЗФО, главный врач СПб ГБУЗ «ГКОД», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Вице-президент **Российского общества онкомаммологов**, Ассоциации помощи онкологическим больным «Антирак». Член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области



Гарик Альбертович Дашян
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



Сергей Михайлович Демидов
Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкомаммологии МАУЗ ГКБ № 40, Екатеринбург, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Руслан Маликович Палтуев
К.м.н., исполнительный директор **Российского общества онкомаммологов**, заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД».



Азиз Дильшодович Зикиряходжаев
Д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Елена Владимировна Артамонова
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**, Московского городского научного общества онкологов, ESMO, Общества онкологов-химиотерапевтов, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы



Наталья Александровна Захарова
Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, руководитель скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в ХМАО-Югре. Член **Российского общества онкомаммологов**



Наталья Сергеевна Бесова
К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Член **Российского общества онкомаммологов**



Артур Халитович Исмагилов
Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Казань, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань. Президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов IAPSO. Член **Российского общества онкомаммологов**



Алла Александровна Божок
Д.м.н., заведующая онкологическим маммологическим отделением ГБУЗ "СПБ КНпУВМП (о)", онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург. Ученый секретарь **Российского общества онкомаммологов**



Владимир Иванович Владимиров
Д.м.н., проф., отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер». Член **Российского общества онкомаммологов**. Действительный член ESMO, ASCO, RUSSCO. Председатель регионального отделения RUSSCO, член Healthcare Advisory Board (USA)



Мария Михайловна Константинова
Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Эдуард Кузьмич Возный
Д.м.н., проф., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы. Президент Московского общества химиотерапевтов. Член **Российского общества онкомаммологов**



Луиза Ибрагимовна Корытова
Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ. Руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России. Член правления **Российского общества онкомаммологов**, Европейской ассоциации онкологов, Санкт-Петербургского общества рентгенологов и радиологов, специализированного Ученого совета ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России



Александр Федорович Лазарев
Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, гл. врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул, заведующий кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМУ», Барнаул, главный внештатный онколог Алтайского края, председатель комитета Алтайского краевого законодательного собрания по здравоохранению и науке. Член **Российского общества онкомаммологов**



Людмила Валентиновна Манзюк
Д.м.н., проф., зав. отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Алексей Георгиевич Манихас
Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**



Рашида Вахидовна Орлова
Д.м.н., профессор медицинского факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург, врач высшей категории. Член **Российского общества онкомаммологов**, Европейской ассоциации медицинских онкологов



Наталья Иннокентьевна Переводчикова
Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член **Российского общества онкомаммологов**



Казимир Марианович Пожарисский
Д.м.н., проф., академик РАЕН, заведующий лабораторией иммуногистохимии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории. Член правления **Российского общества онкомаммологов**. Член Международной академии патологии. Лауреат премии правительства РФ в области науки и техники



Сергей Михайлович Портной
Д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Член правления **Российского общества онкомаммологов**. Член общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA)



Владислав Владимирович Семиглазов
Д.м.н., заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Татьяна Юрьевна Семиглазова
Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, врач высшей категории. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



Елена Михайловна Слонимская
Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, руководитель отделения общей онкологии, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск. Член правления Томского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**



Даниил Львович Строяковский
К.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы. Член **Российского общества онкомаммологов**



Эльдар Эскендерович Топузов
Д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опделя ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург. Член **Российского общества онкомаммологов**



Виктор Алексеевич Хайленко
Д.м.н., проф., академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. Лауреат премии Московского комсомола в области науки и техники. Член **Российского общества онкомаммологов**



Олег Леонтьевич Чагунава
К.м.н., хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН». Член **Российского общества онкомаммологов**



Сергей Алексеевич Шинкарев
Д.м.н., хирург-онколог, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер». Член **Российского общества онкомаммологов**

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.

1. Роль маммографического скрининга в снижении смертности от рака молочной железы.
2. Отрицательные стороны маммографического скрининга.
 - 2.1. Дискомфорт, ионизирующее излучение и некорректные результаты обследования.
 - 2.2. Гипердиагностика.
3. Скрининг рака молочной железы в России.
4. Основные индикаторы эффективности скрининговых программ.
5. Стандартный алгоритм маммографического скрининга.
6. Допустимые, рекомендуемые и желательные стандарты реализации маммографического скрининга.
7. Группы повышенного риска развития рака молочной железы.
 - 7.1. Генетическая предрасположенность.
 - 7.2. Высокая рентгенологическая плотность молочных желез.
 - 7.3. Модели для выявления женщин с повышенным риском развития рака молочной железы.

Список литературы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

MPT – магнитно-резонансная томография
 СМЖ – самообследование молочных желез
 РМЖ – рак молочной железы
 ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data System
 BRCA – Breast Cancer Susceptibility gene
 CAD – Computer-Aided Detection System
 СС – craniocaudal
 DCIS – Ductal Carcinoma in Situ
 LCIS – Lobular Carcinoma in Situ
 MLO – mediolateral oblique
 RR – Relative Risk

Введение.

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения, как в России, так и в большинстве стран мира [10,12,18,21,23,32].

В целом, оценка заболеваемости раком молочной железы указывает на то, что Россия относится к странам так называемого «среднего риска» – то есть показатели ниже, чем в странах Европы, Северной и Южной Америки; но выше, чем в странах Азии и Африки (Рис. 1) [39].

При сравнении заболеваемости и смертности от рака молочной железы в нашей стране аналогичных показателей по определенным регионам в мире, установлена достаточно неблагоприятная ситуация. В России на фоне сравнительно невысокой заболеваемости, показатель смертности от злокачественной патологии молочной железы в Российской Федерации практиче-

ски не уступает таковому в Северной и Западной Европе, Северной Америке и существенно превышает среднемировое значение (Рис. 2) [39].

Для большинства локализаций злокачественных новообразований существует строгая зависимость между стадией заболевания (определяемой размером первичной опухоли и распространенностью процесса) и продолжительностью жизни после выявления и лечения заболевания. Для таких опухолей возможность ранней диагностики может быть мерой профилактики в виде более редкого выявления поздних стадий, и, следовательно, внесет значительный вклад в снижение смертности от данного заболевания. Одним из самых ярких доказательств успеха скрининга является рак молочной железы.

Под скринингом подразумевается профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии.

Таким образом, основной целью скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы является снижение показателей смертности от данного заболевания путем диагностики ранних стадий РМЖ. Также ранняя диагностика обеспечивает возможность раннего начала лечения до прогрессирования заболевания [13,20,57].

1. Роль маммографического скрининга в снижении смертности от рака молочной железы

Начиная с середины 20 века, появилось представление о том, что пациентки с начальными стадиями рака молочной железы имеют лучший прогноз в сравнении с женщинами, у которых данное заболевание было выявлено на поздних стадиях. Этот факт привел

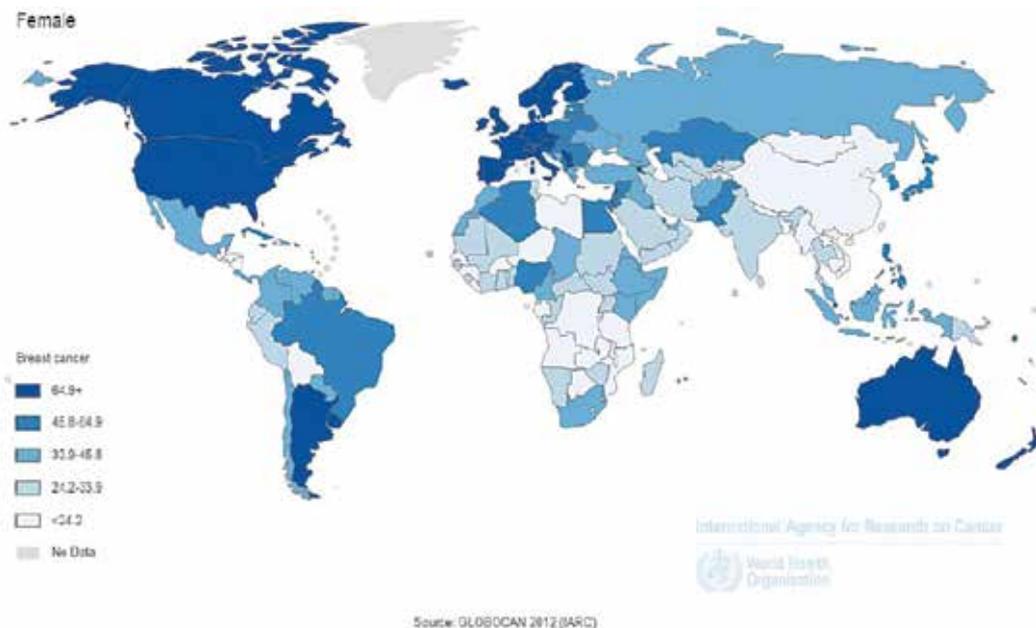


Рис. 1. Карта заболеваемости раком молочной железы среди женского населения.

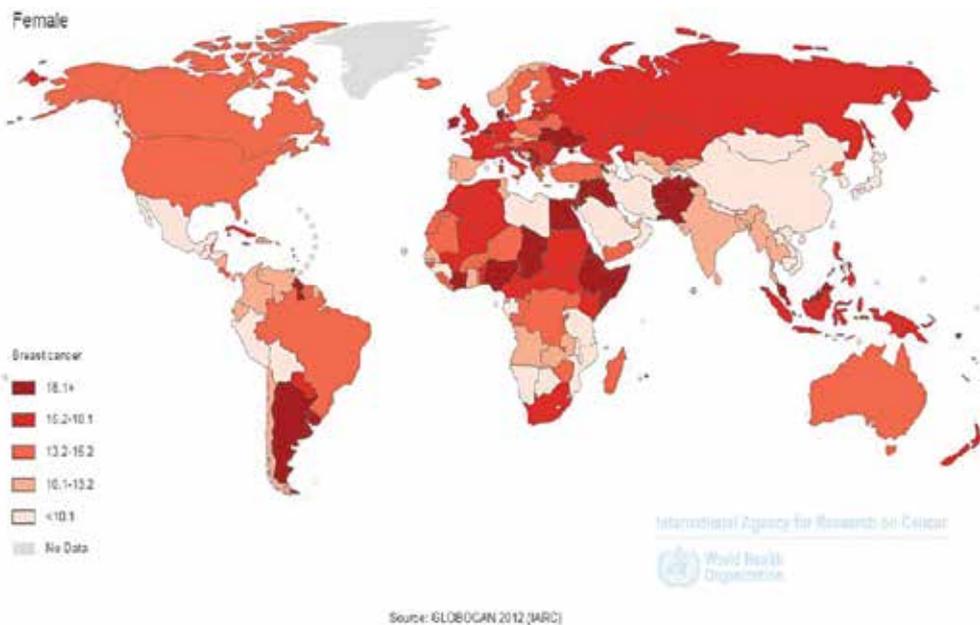


Рис.2. Карта смертности от рака молочной железы среди женского населения.

к популяризации самообследования молочных желез (СМЖ) и физикального исследования молочных желез. Проведенное Egan исследование в M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas способствовало появлению интереса к маммографии в США. В начале 60-х годов Egan провел исследование, охватившее 15 госпиталей и продемонстрировавшее пригодность в практической медицине предложенного им метода получения изображения молочных желез [35]. Основная цель первого рандомизированного исследования по скрининговой программе заключалась в получении определенного ответа на вопрос: способны ли маммография и пальпаторное обследование молочных желез снизить смертность от рака молочной железы?

Мета-анализ восьми рандомизированных исследований скрининговых программ был проведен Smith и др. [67].

1. Испытание HIP (Health Insurance Plan of Greater New York Trial) было начато в 1963. 62 000 женщин в возрасте 40–64 лет были подразделены на 2 группы для сравнения – маммография в 2 проекциях и МОМЖ каждые 18 месяцев для исследуемой группы и обычное наблюдение для контрольной группы.

2. Испытание Malm Trial было начато в Швеции в 1976 для исследования эффекта от приглашения на маммографию. 31 000 женщин, в возрасте 43–70 лет были подразделены на следующие группы – маммография каждые 18–24 месяцев для исследуемой группы (количество проекций снимков зависело от плотности молочных желез) и обычное наблюдение для контрольной группы.

3. Испытание Swedish Two-County Trial стартовало в 1977 для оценки пользы от выполнения скрининго-

вой маммографии. 133 065 женщин в возрасте 40–74 лет были рандомизированы следующим образом: 77 080 для скрининговой маммографии, 55 985 для обычного наблюдения. Женщинам в возрасте 40–49 лет предлагалась маммография в одной проекции каждые 24 месяца, в возрасте 50–74 года – каждые 33 месяца.

4. Шотландское испытание Edinburgh (UK) trial было начато в 1978 для оценки роли скрининга с применением физикального обследования молочных желез и маммографии одновременно. 44 288 женщин в возрасте 45–64 лет были подразделены следующим образом: маммография в 2-х проекциях каждые 24 месяца и пальпаторного исследования молочных желез ежегодно для исследуемой группы и обычное наблюдение для контрольной группы.

5. Второе Шведское испытание Stockholm (Sweden) trial началось в 1981. 60 000 женщин в возрасте 40–64 лет, были рандомизированы: 40 000 женщин в составе исследуемой группы – маммография в 1-ой проекции каждые 28 месяцев, 20 000 женщин контрольной группы подвергались обычному наблюдению.

6. Канадское испытание (Canadian National Breast Screening Trial 1 [NBSS-1]) было начато в 1980 для того, чтобы протестировать эффективность скрининга рака молочной железы у женщин в возрасте от 40 лет, и состояло из четырех-пяти раундов ежегодного физикального исследования молочных желез и маммографии, 50 000 женщин в возрасте 40–49 лет были рандомизированы: ежегодно пальпаторное исследование молочных желез + маммография (2 проекции) с обучением самообследованию молочных желез для исследуемой группы. В контроле выполнялось однократное физи-

кальное исследование молочных желез и обучение самообследованию молочных желез (СМЖ).

7. Второе канадское испытание (Canadian National Breast Screening Trial 2 [NBSS-2]), стартовало в 1980. 39 000 женщин в возрасте 50–59 лет были подразделены по следующему принципу: ежегодное физикальное исследование молочных желез + маммография (2 проекции) и обучение СМЖ в исследуемой группе, ежегодное пальпаторное исследование молочных желез и обучение СМЖ в контрольной группе.

8. Шведское испытание (Gothenburg [Sweden] Trial) было инициировано в 1982. 51 600 женщин в возрасте от 39 до 59 лет, были разделены следующим образом: маммография каждые 18 месяцев (количество проекций снимков зависело от плотности ткани молочных желез) в исследуемой группе и обычное наблюдение в контрольной группе.

После мета-анализа, проведенного Smith и др, были опубликованы результаты Британского испытания (UK Age Trial) [6]. Это исследование было начато в 1991. Исследуемая группа включала в себя 53 914 женщин в возрасте 40–41 лет. На момент начала Британского испытания, им была предложена ежегодная маммография в 2-х проекциях в течение 7 лет. В состав контрольной группы было включено 107 007 женщин, подвергавшихся обычному наблюдению.

В результате проведенных исследований были получены убедительные доказательства того, что проведение маммографического скрининга приводит через несколько лет к снижению смертности от рака молочной железы. В среднем, снижение смертности от рака молочной железы достигало 20 % (статистически достоверно). Снижение показателя смертности среди женщин, участвовавших в маммографическом скрининге, достигло 30 %. Результаты исследований были получены с допустимым уровнем повторных вызовов женщин для дополнительного обследования – 5–6 % после первого скрининга, 2,5–3 % – после повторных

раундов [36,69]. Чувствительность маммографии как метода выявления рака молочной железы равнялась 90 % у женщин в возрасте старше 50 лет, и ниже (80–85 %) у женщин в возрасте 40–49 лет [67].

Позже, на фоне дискуссий о пользе и вреде скрининга, независимой группой экспертов Великобритании был проведен повторный мета-анализ всех девяти рандомизированных исследований [53]. Было доказано снижение риска смерти от рака молочной железы на 20 % – RR=0.80 (Рис. 3).

В настоящее время основной задачей сообщества исследователей в области организации здравоохранения является изучение скрининговых программ вне рандомизированных исследований.

2. Отрицательные стороны маммографического скрининга.

2.1. Дискомфорт, ионизирующее излучение и некорректные результаты обследования.

Повторные маммографические обследования при скрининге, безусловно, вносят свой вклад в суммарную дозу облучения на протяжении жизни женщины. В то же время доза при данной процедуре очень незначительна [55]. Согласно данным исследований, при регулярном прохождении обследования в возрасте с 40 до 74 риск развития рака молочной железы, индуцированного облучением крайне мал. Относительный риск (RR) при ежегодной маммографии через 30 лет после первого обследования составляет 1.00079 [86].

Относительный дискомфорт в виде боли и беспокойности, который испытывают женщины при прохождении маммографии, объективно оценить достаточно сложно, однако влияние данных факторов на решение участвовать в последующих раундах скрининга в настоящее время не доказано [74]. Другим моментом, повышающим беспокойность женщин, является затягивание периода ожидания результата маммографии и визита к онкологу для дополнительного обследования. Поэтому важным показателем качества является возможность получить результат скрининга и пройти необходимые для установления диагноза процедуры (УЗИ, биопсия) в течение сжатых сроков. В соответствии с европейскими стандартами: результат маммографии – 10 рабочих дней, дообследование – 5 рабочих дней.

Неверно оцененные маммограммы (ложно-положительные и ложно-негативные) так же наносят вред эффективности маммографического скрининга. Ложно-положительные результаты, являющиеся причиной ненужного дообследования, а иногда, и лечения, наиболее характерны при скрининге женщин 40–49 лет [74].

2.2. Гипердиагностика.

Некоторые опухоли молочной железы могут никак себя не проявлять с доклинического периода (когда

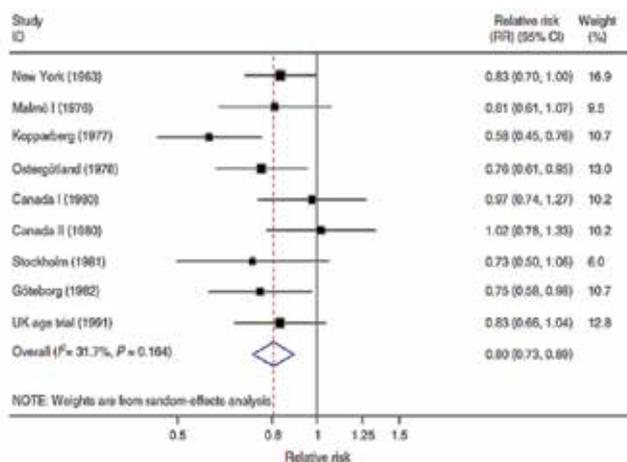


Рис. 3. Мета-анализ рандомизированных скрининговых исследований: относительный риск (RR) смертности от рака молочной железы.

уже возможно выявление при скрининге) до момента смерти женщины по другим причинам.

Гипердиагностика — выявление в процессе скрининга опухолей молочной железы, которые при отсутствии скрининга не были бы диагностированы и не развились бы в последующем в клиническую форму заболевания.

В связи с этой проблемой, прежде всего, рассматриваются неинвазивные РМЖ, в частности протоковая карцинома *in situ*. Ретроспективные исследования показали, что клинически определяемая (пальпируемая) форма DCIS прогрессирует в инвазивный рак в 65 % случаев. Как часто переходят в инвазивный рак не пальпируемые DCIS, выявляемые только с помощью маммографии, остается неясным. Результаты испытаний Канадского скрининга показали, что обнаружение и последующее лечение DCIS не привело к сокращению частоты возникновения инвазивного РМЖ на протяжении 11 лет наблюдения. Современные работы свидетельствуют о том, что прогноз DCIS в значительной мере определяется степенью ее злокачественности. Поэтому скрининг может представлять большую пользу женщинам с определенными формами DCIS, например, с опухолями 2–3 степеней злокачественности. Для других форм DCIS остается открытым вопрос, перевешивает ли потенциальная польза их обнаружения при скрининге побочный эффект (тревога, проведение дополнительного обследования, специального лечения).

В целом, данная проблема скрининга рака молочной железы в большей степени касается женщин старшего возраста. К сожалению, на сегодняшний день пока не существует ни единого теста или группы критериев, которые позволили бы точно спрогнозировать возможность перехода выявленной на ранней стадии (в том числе *in situ*) опухоли в активное заболевание, безусловно требующее лечения для сохранения жизни пациентки. Поэтому в настоящий момент лечение показано всем женщинам, у которых выявлен рак молочной железы, а проблема гипердиагностики при скрининге требует дальнейшего пристального изучения именно с целью поиска возможности предсказать характер выявленного заболевания.

3. Скрининг рака молочной железы в России.

В России по данным статистики из общего количества злокачественной патологии, выявленной при профилактических осмотрах, рак молочной железы диагностирован в 17,9 % случаев [1]. В это число входят опухоли, обнаруженные в женских смотровых кабинетах, гинекологами, либо врачами других специальностей при обращении женщин по поводу других заболеваний. По ряду регионов данный показатель еще ниже [3,14]. К сожалению, данные, указывающие на распределение по стадиям в этой группе, в стан-

дартных статистических отчетах не представлены. Следовательно, оценить пользу от профилактических осмотров по данной локализации не представляется возможным, поскольку бессимптомные запущенные стадии заболевания, даже выявленные таким образом, не могут положительно влиять на показатель смертности от данной патологии.

На территории нашей страны наиболее обширная скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы в настоящее время проводится в Москве. Работа по данному направлению в столице была начата в 1998 году, однако полномасштабный скрининг реализуется с 2004 года. В Ханты-Мансийском автономном округе — Югре достаточно успешно реализуется маммографический скрининг с 2007 года [4,5,7].

В литературе представлены данные о реализации скрининговых мероприятий в Республике Казахстан. Следует отметить, что при большом охвате (более 90 %) населения профилактическим обследованием выявлено всего 0,15 % случаев рака молочной железы. Это значительно ниже, чем обозначено европейскими стандартами, и скорее всего свидетельствует о недостаточном качестве обследования.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 марта 2006 г. № 154 «О МЕРАХ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» является основной законодательной базой в стране для разработки, внедрения и реализации скрининга рака молочной железы. Регламентируя в большей степени требования к организации диагностической службы, приказ позволяет регионам самостоятельно определять алгоритм скрининга, лечебные учреждения, участвующие в программе, маршрутизацию целевого населения на всех этапах профилактического обследования. В настоящее время законодательная база относительно маммографического скрининга подкреплена приказом Минздрава России от 3 декабря 2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и приказом Минздрава России от 06.12.2012 № 1011н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра». Согласно указанным нормативным документам возраст целевого населения для скрининга рака молочной железы — старше 39 лет, метод обследования — маммография, периодичность — раз в 2 года. Статья 12 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ устанавливает приоритет профилактики в сфере охраны здоровья, в том числе путем предупреждения и выявления социально-значимых заболеваний [9].

К сожалению, в России на сегодняшний день скрининг рака молочной железы, в частности маммо-

графический, не носит массовый характер. При этом необходимость его повсеместного внедрения неоднократно озвучивается российскими учеными [2,8,15,16,17,19,20,22]. В то же время, в странах Западной Европы, Великобритании, Северной Америки данные мероприятия успешно проводятся уже не одно десятилетие [48]. Использование многолетнего международного опыта, на сегодняшний день делает возможным последовательную разработку всех этапов скрининга, начиная от определения стратегии (возраст целевого населения, интервал) до оптимизации сбора данных по внедренным мероприятиям для оценки качества, с учетом экономических, географических и социальных особенностей регионов.

4. Основные индикаторы эффективности скрининговых программ.

Существует ряд стратегий для рутинной оценки качества скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы. [7,20,36,58,81]. Таковые включают мониторинг ряда показателей, основными из которых являются:

- охват скринингом целевой группы населения;
- чувствительность и специфичность используемого теста (маммографии);
- доля повторных вызовов для дополнительного обследования;
- выявляемость рака молочной железы при скрининге;
- выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях при скрининге;
- частота интервального рака (рака, выявленного в промежутке между двумя раундами скрининговой маммографии).

В международном опыте в зависимости от организационного типа скрининга (массовый на уровне страны или региональный) существуют разные уровни оценки качества реализуемых мероприятий и определенные используемые стандарты и рекомендации [48].

Чувствительность скринингового метода обследования при оценке программы определяется как возможность того, что опухоль в стадии «sojourn time» (доклиническая стадия, но уже доступная для выявления при скрининге), подлежащая скринингу, далее диагностируется в результате этого скрининга. С практической точки зрения применительно к скрининговой маммографии чувствительность теста рассчитывается по процентному соотношению числа случаев РМЖ, выявленных за раунд при скрининге в целевой популяции (у женщин, пришедших на скрининг) к общему числу случаев РМЖ, выявленных у этой же популяции за этот временной промежуток.

Чувствительность скринингового теста касается больных. Чем меньше ложно-отрицательных заключений, тем выше показатель чувствительности. При

скрининговой маммографии чувствительность 85–90 % считается вполне приемлемой.

Специфичность скринингового метода обследования определяется как возможность того, что человек, не имеющий заболевания, диагностика которого является целью скрининга, не попадает в группу, у которой выявлено данная патология в результате скрининга.

Специфичность теста при скрининге – более важный показатель, так как он касается здоровых (и их подавляющее большинство в целевой популяции). Даже небольшое число ложно-положительных заключений при прохождении скрининга приводит к неоправданному увеличению последующих после маммографии диагностических процедур (включая стереотаксическую биопсию), удорожанию скрининга, нарастанию тревоги среди участвующих в профилактическом обследовании.

Оба вышеуказанных показателя могут рассчитываться для различных возрастных групп населения, участвующего в скрининговых программах, а также для различных раундов скринингового обследования (первичное или повторное обследование в рамках программы). В идеале, оба показателя должны стремиться к 100 %, также как и то, что 100 % выявленных злокачественных новообразований должны быть в 100 % подтверждены гистологическим исследованием [37].

Основные показатели, используемые для оценки качества проведения скрининговых программ можно подразделить на несколько групп: базовые, моделируемые и индикаторы эффективности [7,38].

Базовые показатели оценки скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы.

1) Охват скринингом целевой (целевой) возрастной группы женского населения: оцениваются приемлемость программы для населения и активность участия женщин в скрининге.

2) Количество женщин, которым было рекомендовано дополнительное обследование после скрининга: показатель определяет качество скрининговой диагностики.

3) Показатель выявления рака в различных возрастных группах, с учетом патоморфологических показателей, характеризующих опухоль (размер, состояние регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности). Показатель позволяет проанализировать чувствительность теста по отношению к стадии опухоли, выявленной в ходе скрининга.

4) Интервальный рак – межскрининговый рак, выявленный в промежутке между очередными раундами обследования после негативного результата скрининга (негативный результат – отсутствие патологии на скрининговом обследовании). Количество интервальных раков дает оценку эффективности ранней диагностики, качеству обследования. Интерваль-

ные раки представлены пропущенными при профилактических обследованиях новообразованиями, а также быстрорастущими, с коротким (менее 30 дней) временем удвоения объема, отличающимися плохим прогнозом злокачественными опухолями, которые действительно не имели при скрининге каких-либо проявлений, позволивших выявить их при инструментальном обследовании.

5) Сравнительная характеристика рака, выявленного при скрининге и симптоматического (у женщин, не участвовавших в скрининге, обратившихся к онкологу). Показатель позволяет прогнозировать ожидаемую пользу от скрининга

Моделируемые показатели оценки скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы.

1) Чувствительность диагностического теста и программы, «время опережения» (lead time), «доклинический промежуток времени» (sojourn time). С помощью указанных показателей оценивается эффективность ранней диагностики заболевания, проводится идентификация проблем реализуемой скрининговой программы.

2) Заболеваемость у женщин, участвующих в скрининге с учетом патоморфологических характеристик опухоли в сравнении с предположительными аналогичными показателями, если бы скрининг отсутствовал.

3) Прогнозирование смертности от рака молочной железы, основанное на патоморфологических характеристиках опухолей, выявленных при скрининге в сравнении с предположением, что скрининг отсутствует.

Индикаторы эффективности скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы.

1) Расчет ожидаемой смертности от рака молочной железы, если бы скрининг не был внедрен в сравнении с наблюдающейся на фоне реализации скрининга. Показатель позволяет оценить снижение смертности с учетом изменения методов лечения рака молочной железы.

2) Расчет ожидаемого количества выявленного рака молочной железы на поздних стадиях, если бы скрининг не был внедрен в сравнении с наблюдающейся ситуацией на фоне реализации скрининга. Цель — оценка снижения смертности от указанной патологии.

3) Оценка смертности от рака молочной железы до и после начала скрининговой программы для определения влияния скрининга на данный показатель.

Помимо вышеуказанных показателей, к примеру, в европейских стандартах рекомендованы к оценке другие критерии [62]. Возможность оценить показатели зависит от полноты и качества информации, получаемой на территории, где проводится скрининговая

программа. Недостаток той или иной информации может сократить количество параметров оценки скрининга. Однако, как правило, основные показатели, такие как уровень охвата населения скринингом, показатель выявления патологии в процессе скрининга, показатели, при расчете которых учитывается стадия заболевания и (или) основные патоморфологические характеристики, позволяют в целом оценить качество и пользу от проводимой скрининговой программы.

5. Стандартный алгоритм маммографического скрининга.

Стандартный процесс проведения маммографического скрининга представлен на рисунке 4 [7]. В схеме использована классификация состояния ткани молочных желез, основанная на эхографических и маммографических характеристиках, применяемая в экономически развитых странах уже несколько лет. BIRADS — классификация (Breast Imaging Reporting and Data System) создана для того, чтобы привести к «общему знаменателю» данные, полученные с помощью инструментальных неинвазивных методик обследования молочных желез.

Согласно классификации, состояние ткани молочных желез можно разделить на 5 категорий.

- BIRADS 1-я категория — нормальная ткань МЖ;
- BIRADS 2-я категория — доброкачественные изменения образования;
- BIRADS 3-я категория — вероятнее доброкачественное образование;
- BIRADS 4-я категория — подозрительное на рак образование;
- BIRADS 5-я категория — высокая вероятность злокачественного образования.

В последние годы к 5 категориям BIRADS была добавлена еще одна категория 0 — образование МЖ нуждается в дополнительных диагностических мероприятиях [7].

Для скрининга рака молочной железы для возрастной группы женщин старше 40 лет взят классический стандарт для настоящего времени — маммография в двух проекциях — прямой и косой (cranio-caudal — CC, и mediolateral oblique — MLO). Основными дополнительными методами определена боковая проекция и прицельная маммография.

Исследования показали, что при проведении исследования только с использованием косой проекции остаются необнаруженными до 24 % злокачественных опухолей, а количество женщин, вызываемых на повторное дополнительное обследование, повышается на 15 %. Достаточно часто опухоль имеет свойство «теряться» на косой проекции, и только сопоставления данных двух проекций помогают ее обнаружить [27,61,79].

Интервал между скрининговыми маммографическими обследованиями, согласно утвержденной в окру-

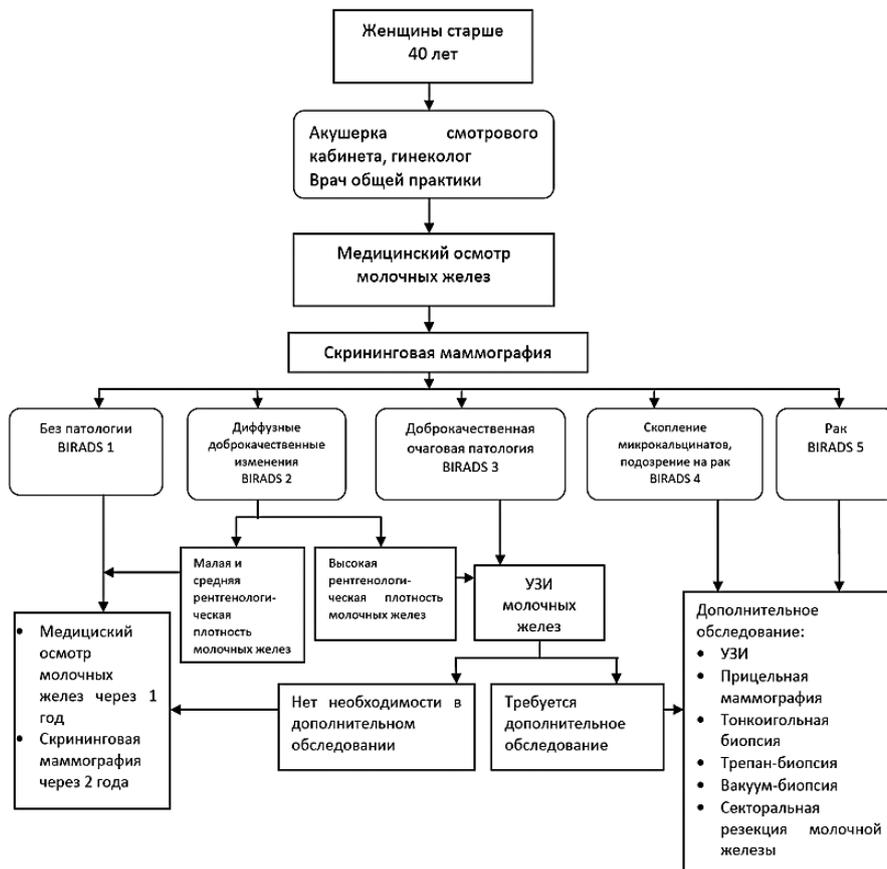


Рис. 4. Стратегия маммографического скрининга.

ге программе, составляет 2 года (24 месяца). Согласно исследованиям, такой режим считается наиболее приемлемым [42,52,78,84]. Для женщин с наличием менструального цикла исследование рекомендуется в первую фазу для получения более достоверного результата обследования [56]. По международным стандартам маммографические снимки каждой женщины должны оцениваться двумя независимыми специалистами, каждый из которых дает свое личное заключение [28].

Следует отметить, что женщины любого возраста (в том числе моложе 40 лет) при наличии клинически определяемой патологии в молочной железе, также должны направляться как на УЗИ молочных желез, так и на маммографию.

6. Допустимые, рекомендуемые и желательные стандарты реализации маммографического скрининга.

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Метод обследования	маммография	маммография	маммография

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Возраст	50–69	40+	40+
Интервал	2 года	2 года	2 года
Оценка маммограмм	Один рентгенолог	Два рентгенолога, либо один рентгенолог + CAD	Два рентгенолога
Количество проекций	Базовая (первый раунд) – CC и MLO, далее – MLO	CC и MLO	CC и MLO
Доля женщин, получивших направление на скрининг	80 %	90 %	95–100 %
Доля женщин, прошедших скрининг	50 %	70 %	75 %
Доля женщин, информированных о процедуре, порядках и сроках получения результата	100 %	100 %	100 %
Доля женщин, подвергнутых повторному обследованию по техническим причинам	<3 %	<1 %	<1 %

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Доля женщин, направленных на дополнительное обследование по результатам первого скрининга	<15 %	<10 %	<7 %
Доля женщин, направленных на дополнительное обследование по результатам повторного скрининга	<10 %	<7 %	<5 %
Дополнительные неинвазивные методы обследования	УЗИ	УЗИ, МРТ (в т. ч. с контрастированием)	УЗИ (в т. ч. с возможностью эластографии), МРТ, Томосинтез
Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Дополнительные инвазивные методы обследования	ТАБ, трепан-биопсия	ТАБ, трепан-биопсия, вакуумная аспирационная биопсия	ТАБ, трепан-биопсия, вакуумная аспирационная биопсия
Показатель выявляемости рака молочной железы при скрининге – умножается предполагаемый показатель выявляемости РМЖ, если бы скрининг не проводился (IR) (берется средний за предыдущие до скрининга годы) на указанный коэффициент	2 x IR	3 x IR	>3 x IR
Доля инвазивных раков, выявленных при скрининге	95–98 %	90 %	80 %
Доля пациентов с дооперационной верификацией рака молочной железы с помощью ТАБ или трепан-биопсии	85 %	90 %	>90 %
Время (в рабочих днях – РД) между скрининговой маммографией и результатом	15 РД	<15РД	<10РД
Время (в рабочих днях – РД) между результатом скрининговой маммографии и предложением дополнительного обследования	<10РД	<5РД	3РД
Время (в рабочих днях – РД) между дополнительным обследованием и выдачей их результата	<10РД	<7РД	5РД

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Время (РД) между решением об оперативном вмешательстве и датой операции	<15РД	<15РД	<10РД

7. Группы повышенного риска развития рака молочной железы.

Выявление женщин с повышенным риском развития рака молочной железы является важным этапом при реализации скрининговых мероприятий, так как стандартная схема профилактического обследования для этой группы населения не является достаточно эффективной. Именно этой категории женщин необходимо предлагать индивидуальный план скрининга рака молочной железы – дополнительное инструментальное обследование помимо маммографии, снижение возраста первого раунда скрининга, менять интервал и метод обследования.

7.1. Генетическая предрасположенность.

Повышение риска развития рака молочной железы, ассоциированное с отягощенным семейным анамнезом наличия РМЖ, было отмечено во многих исследованиях достаточно давно [45,46,47]. В среднем риск удваивается при наличии кровных родственников первой линии с установленным диагнозом [24,25].

К настоящему времени методами молекулярной генетики идентифицирован и охарактеризован ряд генов, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском возникновения рака молочной железы [59,80]. К ним, в первую очередь, относятся гены BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility gene, type 1), BRCA2, открытые в конце прошлого века. Другие гены были обнаружены сравнительно позже – CHEK2, NBS1, p53, ATM [59]. Роль генов BRCA1, BRCA2 изучена наиболее подробно [11,26,41].

Вероятность того, что рак молочной железы (или яичников) связан с мутацией BRCA1 или BRCA2 наиболее высока [64]:

- в семьях с более чем тремя случаями заболевания раком молочной железы или яичников у родственников первой линии родства (родители, сестры, братья, дети);
- в семьях с более чем двумя случаями заболевания раком молочной железы, диагностированными в возрасте до 50 лет;
- при наличии в семейной истории случая рака молочной железы у мужчин;
- при наличии в семейной истории случаев двустороннего рака молочной железы;

- а также у представителей популяции Ашкенази (евреев, чьи предки прибыли из стран Восточной Европы).

Наследственные мутации генов BRCA1, BRCA2 и ответственны за 56–80 % рисков развития РМЖ на протяжении всей жизни и, кроме того, за 10–30 % рисков развития рака яичников, желудка и толстой кишки [26]. Наследственные мутации гена BRCA1 характеризуются высокой пенетрантностью, распространены повсеместно и обуславливают 56–87 % риска развития злокачественной опухоли молочной железы в возрасте до 70 лет и 33–50 % – в возрасте до 50 лет. Риск развития контралатерального рака у носителей мутаций гена BRCA1 составляет 64 % в возрасте до 70 лет; рака яичника – 44 %. Мутации гена BRCA2 отвечают за 65–95 % риска развития рака молочной железы (доля двустороннего заболевания составляет 5–20 %); 6 % данного заболевания у мужчин; 27 % рака яичника, возникшего после 50 лет. Кроме того, риск развития второй первичной опухоли молочной железы составляет 58 %.

В настоящее время гены BRCA1 и BRCA2 являются объектами генетического тестирования в большинстве европейских стран. Важность таких исследований определяется тем, что опухоли, ассоциированные с мутациями данных генов, имеют худший прогноз в сравнении со спорадическим раком молочной железы, заболевание развивается в более молодом возрасте [51].

Для носительниц мутаций указанных генов рассматриваются индивидуальные планы наблюдения за состоянием молочных желез и яичников [43, 63]. В частности, в качестве скринингового метода обследования молочных желез предлагается МРТ. Регулярный контроль состояния молочных желез – с 25-летнего возраста или на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен рак молочной железы у родственников. Методом выбора для диагностики является ежегодная МРТ молочных желез.

7.2. Высокая рентгенологическая плотность молочных желез.

Важным фактором риска развития злокачественного новообразования в молочной железе является **рентгенологическая плотность ткани желез** [29, 30, 31, 34, 66, 75, 76, 77]. Плотность ткани молочной железы легко визуализируется на маммограммах и представляет собой соотношение фиброзно-железистого и жирового компонентов в молочной железе [6, 65]. Впервые классификацию по данному параметру предложил Wolf в 1975 году. Тогда было впервые отмечено, что преобладание железисто-фиброзного компонента (до 75 %) по отношению к жировому является фактором риска развития рака молочной железы [72, 75]. Позднее появилась более известная в настоящее время классификация BI-RADS (Breast imaging reporting and data system).

Существует ряд компьютерных программ для обработки информации об изображении для последующего процентного расчета рентгенологической плотности ткани молочных желез [6, 82]. Мета-анализ уже завершенных и опубликованных исследований показал, что наблюдается явный подъем риска развития рака при увеличении данного параметра [68, 83]. Относительный риск развития заболевания у женщин с плотностью 75 % (и выше) в 4 раза выше, чем у женщин с плотностью 5 % (и ниже). Другим важным выводом является то, что при высокой плотности молочных желез значительно увеличивается риск потери опухоли, (особенно малых размеров) на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани [30, 33].

Недавно получены данные, что повышенная рентгенологическая плотность молочных желез статистически достоверно чаще встречается при интервальных раках молочной железы, обнаруживаемых позже, чем через год после скрининга, а также при дольковом раке [50]. Активно изучается взаимосвязь между рентгенологической плотностью и другими факторами риска развития рака молочной железы и характеристиками выявленной опухоли [49, 54, 60, 66, 70, 85].

Данный параметр может использоваться для персонализации (индивидуализации) программы скрининга для женщин с высокой рентгенологической плотностью молочных желез. Женщине может быть предложена дополнительная ультразвуковая томография после маммографии и в промежутке до следующего планового скринингового обследования, либо МРТ в качестве скринингового метода [44]. В организационном плане для такой группы женщин целесообразным также может быть введение правила обязательного «дополнительного рентгенолога» для оценки маммографических снимков.

7.3. Модели для выявления женщин с повышенным риском развития рака молочной железы.

В настоящее время для выделения женщин с повышенным риском развития рака молочной железы в странах Западной Европы и Северной Америки широко используются специальные модели, рассчитывающие индивидуальный риск развития заболевания на основе широко известных факторов риска:

1) BRCAPRO – статистическая модель с соответствующим программным обеспечением, позволяющая оценить риск наличия мутации BRCA1 и BRCA2, основана на отягощенности наследственного анамнеза (рак молочной железы, рак яичника), включая рак молочной железы у мужчин и двухсторонний характер заболевания [40].

2) BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) – модель для вычисления риска развития рака молочной железы и рака яичника, а также возможность наличия BRCA1 и BRCA2 мутаций. Данная модель использует

информацию об отягощенной наследственности (рак молочной железы, яичника, предстательной железы, поджелудочной железы), возрасте диагностирования ЗНО указанных локализаций у родственников, информации о возрасте родственников без онкопатологии, национальности (интерес представляет наличие евреев Ашкенази) [40].

3) BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium) Risk Calculator — калькулятор расчета риска развития рака молочной железы. Базируется на данных о возрасте, наследственном анамнезе (рак молочной железы у родственников 1 линии), национальности, биопсий молочной железы, маммографической плотности [71].

4) Gail model — оценка риска развития рака молочной железы. Включает в себя 8 вопросов — об отягощенной по РМЖ наследственности, возрасте, наличии в анамнезе рака *in situ* молочной железы, биопсий, возраста менархе и первых родов, наличии BRCA мутации [42].

5) Cuzick-Tyger model — оценка риска развития рака молочной железы, вероятность мутации BRCA1 и BRCA2. Содержит обширный набор вопросов: возраст, рост, вес, возраст менархе и менопаузы, ЗГТ, возраст первых родов, отягощенная наследственность (рак молочной железы, яичника); наличие в анамнезе тестируемой атипичной гиперплазии молочной железы, LCIS, рака яичника. Дает достаточно точную оценку риска развития рака молочной железы [73].

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е. М. Состояние онкологической помощи населению России стран СНГ в 2007 году // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — № 3 (прил. 1) — С. 7–51.
- Берзин С. А., Демидов С. М. Возможен ли контроль смертности от рака молочной железы? // Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы маммологии». — 2001. — С. 31.
- Дыхно Ю. А., Черненко О. Н. Диагностика рака молочной железы в республике Хакасия // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — Приложение № 2 — С. 44–45.
- Захарова Н. А., Котляров Е. В. Опыт организации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. Российский онкологический журнал. 2010. № 3, С. 31–32.
- Захарова Н. А., Duffy S. W., Maska J., Котляров Е. В. Оценка качества скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском Автономном Округе — Югре. 2010 — Вопросы онкологии 2010. № 5, С. 609–612
- Захарова Н. А. Рентгенологическая плотность молочных желез, как фактор риска развития рака молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2012. — № 4. С. 52–58.
- Захарова Н. А., Семиглазов В. Ф., Duffy S. W. Скрининг рака молочной железы: Проблемы и решения. Москва. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 176 С.
- Иванов О. А. Основные приоритеты противораковой борьбы на современном этапе. Современные технологии в онкологии // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. — 2005. — С. 6–17.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Алексеева Г. С., Балашов П. Ю. Внедрение порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Совершенствование структурной и кадровой политики онкологической службы // Вестник Росздравнадзора, 2013. — № 5. — С. 9–13.
- Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — № 4 — С. 203–216.
- Летягин В. П. Первичные опухоли молочной железы/Практическое руководство по лечению. — М, 2004. — 332 с.
- Мирошниченко А. С. Электроника и связь // Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии». — 2009. — № 1 — С. 147–153.
- Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли // Маммология. — 1997. — № 3 — С. 3–12.
- Петрова Г. В., Старинский В. В., Грецова О. П., Харченко Н. В. Распространенность, диагностика и лечение злокачественных новообразований в России // Здравоохранение Чувашии. — 2008. — № 3 — С. 56–60.
- Портной Л. М., Круглов Е. Е., Полякова О. В., Будникова Н. В. К вопросу о методике и роли скрининга рака молочных желез в консультативных поликлинических отделениях лечебных комплексов регионального уровня // Медицинская визуализация. — 2004. — № 3 — С. 39–45.
- Приходченко В. В. Совершенствование организационных форм ранней диагностики и диспансеризации больных с заболеванием молочной железы // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2006. — № 1 — С. 152–158.
- Рожкова Н. И. Скрининг рака молочной железы // Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 11 (51) — С. 46–50.
- Семиглазов В. В., Топузов Э. Э. Рак молочной железы/Под ред. Семиглазова В. Ф. — М.: Медпресс&информ, 2009. — 172 с.
- Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. — 2011. — № 2 — С. 60–65.
- Семиглазов В. Ф.: Скрининг для раннего выявления рака молочной железы // Медицинский альманах. — 2008. — № 4 — С. 63–65.
- Старинский В. В., Ковалёв Б. Н., Пак Д. Д. и др. II Актуальные вопросы маммологии // Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Барнаул. — 2001. — С. 221–225.
- Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Гилязутдинов И. А., Нагуманов Э. В. Организационные методики снижения смертности от злокачественных новообразований визуальных локализаций // Поволжский онкологический вестник. — 2010. — № 1 — С. 7–12.
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г — М., 2006.
- Anderson H et al. Familial Breast and Ovarian Cancer: A Swedish Population-based Register Study // American Journal of Epidemiology. — 2000. — 152. — P. 1154–1163.
- Anderson E., Berg J., Black R. et al. Predicting breast cancer risk: implications of a «weak» family history // Familial Cancer. — 2008. — № 4 — P. 361–366.
- Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations

- detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // *American Journal of Human Genetics.* – 2003. – № 72 – P. 1117–1130.
27. Blanks R.J., Moss S.M., Wallis M.G. Use of two-view mammography compared with one view on small invasive cancers: further results from the National Health Service Breast Cancer Screening Programme // *Journal of Medical Screening.* – 1997. – № 2 – P. 98–101.
28. Blanks R.J., Wallis M.G., Moss S.M. A comparison of cancer detection rates achieved by breast cancer screening programmes by number of readers, for one and two view mammography: results from the UK National Health Service Breast Cancer Screening Programme // *Journal of Medical Screening.* – 1998. – № 5 – P. 195–201.
29. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study // *Journal of National Cancer Institute.* – 1995. – № 87 – P. 670–675.
30. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // *New England Journal of Medicine.* – 2007. – № 356 – P. 227–236.
31. Boyd N.F., Lockwood D.A., Byng J.W., Tritchler D.L., Yaffe M.J. Mammographic densities and breast cancer risk // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention.* – 1998. – № 7 – P. 1133–1144.
32. Breast Cancer Research UK incidence and mortality statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/incidence/>
33. Buist D.S., Porter P.L., Lehman C. et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40–49 years // *Journal of National Cancer Institute.* – 2004. – № 96 – P. 1432–1440.
34. Byrne C., Schairer C., Wolfe J., Parekh N. et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status // *Journal of National Cancer Institute.* – 1995. – № 87 – P. 1622–1629.
35. Clark R.L., Copeland M.M., Egan R.L. et al. Reproducibility of the technique of mammography (Egan) for cancer of the breast // *Am J Surg.* 1965. – № 109 – P. 127–133.
36. Duffy SW, Chen THH, Yen AMF, et al. Methodologic Issues in the Evaluation of Service Screening // *Seminars in Breast Disease.* 2007. – № 10 – P. 68–71.
37. Duffy SW, Hill C, Esteve J. Quantitative Methods for the Evaluation of Cancer Screening. London: Arnold, 2001. P. 6.
38. Duffy SW, Hill C, Esteve J. Quantitative Methods for the Evaluation of Cancer Screening. London: Arnold, 2001. P. 8.
39. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
40. Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S.: German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium // *J Med Genet.* – 2013. – 50 – P. 360–367.
41. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // *American Journal of Human Genetics.* – 1998. – № 3 – P. 676–689.
42. Gail M.H., Brinton L.A., Byar D.P. et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually // *Journal of National Cancer Institute.* – 1989. – № 81 – P. 1879–1886.
43. Gilbert F.J., Warren R.M. L., Kwan-Lim G., Thompson D.J. Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers and in Women at High Risk for Breast Cancer: MR Imaging and Mammographic Features // *Radiology.* – 2009. – № 252 – P. 358–368.
44. Glide C., Duric N., Littrup P. Novel approach to evaluating breast density utilizing ultrasound tomography // *Medical Physics.* – 2007. – № 34 – P. 744–753.
45. Goodwin P.J. Management of familial breast cancer risk // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2000. – № 1 – P. 19–33.
46. Harris R.E., Lynch H.T., Guirgis H.A. Familial breast cancer: risk to the contralateral breast // *Journal of National Cancer Institute.* – 1978. – № 5 – P. 955–960.
47. Harris H, Nippert 48 I, Julian-Reynier C, Schmidtko J, et al. Familial breast cancer: is it time to move from a reactive to a proactive role? // *Cancer.* – 2011. – Sep;10 (3) – P. 501–348
48. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Breast Cancer Screening. – Lyon, France: IARC Press, 2002. – 229 p.
49. Li T., Sun L., Miller N. et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention.* – 2005. – № 14 – P. 343–349.
50. Lip G., Zakharova N., Duffy S.W. et al. Breast density as a predictor of breast cancer risk // *Breast Cancer Research.* – 2010. – № 12 (3) – P. doi:10.1186/bcr2654
51. Malone K.E., Begg C.B., Haile R.W. et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2 // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – № 14 – P. 2404–2410.
52. Mandelblatt J.S., Cronin K.A., Bailey S. et al. Effects of Mammography Screening Under Different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms // *Annals of Internal Medicine.* – 2009. – № 10 – P. 738–747.
53. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening // *Lancet.* – 2012. – Nov 17;380 (9855). – P. 1778–86. doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 61611-0.
54. Martin L.J., Melnichouk O., Guo H. et al. Family History, Mammographic Density, and Risk of Breast Cancer // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention.* – 2010. – № 19 (2) – P. 456–463.
55. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life // *British Journal of Cancer.* – 2000. – ;82 (1). – P. 220–226.
56. Miglioretti D.L., Walker R., Weaver D.L. et al. Accuracy of Screening Mammography Varies by Week of Menstrual Cycle // *Radiology.* – 2011. – № 258 – P. 372–379.
57. Michaelson JS, Satija S, Kopans D, et al. Gauging the Impact of Breast Carcinoma Screening in Terms of Tumor Size and Death Rate // *Cancer.* 2003. – № 10 – P. 2114–2124.
58. Moss SM, Michel M, Patnick J, Blanks R, et al: Results from the NHS breast screening programme 1990–1993 // *Journal of Medical Screening.* 1995. – № 2 – P. 186–190.
59. Nathanson K.L., Weber B.L. «Other» breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail // *Human Molecular Genetics.* – 2001. – № 7 – P. 715–720.
60. Passaperuma K., Warner E., Hill K.A. et al. Is Mammographic Breast Density a Breast Cancer Risk Factor in Women With BRCA Mutations? // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – № 23 – P. 3779–3783.
61. Patnick J. NHS Breast Screening: the progression from one to two views // *Journal of Medical Screening.* – 2004. – № 11 – P. 55–56.
62. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, 2006. P. 11–14.
63. Pruthi S., Gostout B.S., Lindor N.M. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2010. – № 12 – P. 1111–1120.
64. Qaseem A., Snow V., Sherif K., Aronson M., et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening

- mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – № 146–511–515.
65. Ren B., Smith A.P., Marshall J. Investigation of Practical Scoring Methods for Breast Density // *Lecture Notes in Computer Science*. – 2010. – № 6136 – P. 651–658
66. Schousboe J.T., Kerlikowske K., Loh A., Cummings S.R. Personalizing Mammography by Breast Density and Other Risk Factors for Breast Cancer: Analysis of Health Benefits and Cost-Effectiveness // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – № 1 – P. 10–20.
67. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomised trials of breast cancer screening what have we learned // *Radiol Clin N Am*. 2004 – № 42 – P. 793–806.
68. Stone J., Warren R.M., Pinney E. et al. Determinants of percentage and area measures of mammographic density // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. – № 170 – P. 1571–1578.
69. Tabar L, Fagerberg CJG, Duffy S, et al. Update of the Swedish two-country program of mammographic screening for breast cancer // *Radiol Clin N Am*. 1992 – № 1 – P. 187–209.
70. Tice J.A., Cummings S.R., Smith-Bindman R., Ichikawa L. Using Clinical Factors and Mammographic Breast Density to Estimate Breast Cancer Risk: Development and Validation of a New Predictive Model // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – № 5 – P. 337–347.
71. Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, Vachon C, Ballard-Barbash R, Kerlikowske K. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer // *J Natl Cancer Inst*. – 2013. – Jul 17;105 (14). – P. 1043–9.
72. Torres-Mejia G., De Stavola B., Allen D.S., Perez-Gavilan J.J., et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*. – 2005. – № 14 – P. 1052–1059.
73. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J: A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors // *Stat Med*. – 2004. – 23. – P. 1111–1130.
74. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – 151 (10) – P. 716–726.
75. Ursin G., Ma H., Wu A.H., Bernstein L., et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*. – 2003. – № 12 – P. 332–338.
76. Vachon C.M., Brandt K.R., Ghosh K., Scott C.G., et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*. – 2007. – № 16 – P. 43–49.
77. Vachon C.M., Pankratz V.S., Scott C.G. et al. Longitudinal trends in Mammographic percent density and breast cancer risk // *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*. – 2007. – № 16 – P. 921–928.
78. Wai E.S., D'yachkova Y., Olivotto I.A. et al. Comparison of 1- and 2-year screening intervals for women undergoing screening mammography // *British Journal of Cancer*. – 2005. – № 92 – P. 961–966.
79. Wald N.J., Murphy P., Major P. et al. UKCCCR multicentre randomized control trial of one and two view mammography in breast cancer screening // *British Medical Journal*. – 1995. – № 311 – P. 1189–1193.
80. Walsh T., Casadei S., Coats K.H. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer // *JAMA*. – 2006. – № 12 – P. 1379–1388.
81. Warren R, Duffy SW. Interval cancers as an indicator of performance in breast screening // *Breast Cancer*. 2000. – № 7 – P. 9–18.
82. Wei J., Chan H.P., Wu Y.T., Zhou C. Association of Computerized Mammographic Parenchymal Pattern Measure with Breast Cancer Risk: A Pilot Case-Control Study // *Radiology*. – 2011. – № 260 – P. 42–49.
83. Weir R., Day P., Ali W. Risk factors for breast cancer in women. A systematic review of the literature // *NZHTA REPORT*. – 2007. – № 2 – P. 29–34.
84. White E., Miglioretti D.L., Yankaskas B.C. et al. Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer // *Journal of National Cancer Institute*. – 2004. – № 96 – P. 1832–1839.
85. Wong C.S., Lim G.H., Gao F. et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population // *British Journal of Cancer*. – 2011 – № 1 – P. 1–4.
86. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening // *Radiology*. – 2011. – 258 (1). – P. 98–105.