
РАДИОЭКОЛОГИЯ И РАДИОБИОЛОГИЯ, РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

RADIOECOLOGY AND RADIOBIOLOGY, RADIATION SAFETY

УДК 616.006

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В СОВРЕМЕННОЙ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКЕ: ОТ РУТИННОГО СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ СКРИНИНГУ

Т. В. КОСТЕЦКАЯ¹⁾, А. Н. БАТЯН²⁾, М. В. ЛОБАЙ²⁾

¹⁾Белорусская государственная академия последипломного образования
ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный университет,
Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Проведен обзор литературы, посвященный проблемам и перспективам скрининга рака молочной железы. Отражена эффективность маммографии как скринингового метода в снижении смертности от РМЖ, указаны модели и параметры скрининга.

Образец цитирования:

Костецкая Т. В., Батян А. Н., Лобай М. В. Основные принципы популяционного онкологического скрининга в современной радиоэкологической обстановке: от рутинного скрининга рака молочной железы к персонализированному скринингу // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2018. № 4. С. 63–75.

For citation:

Kostetskaya T. V., Batyan A. N., Labai M. V. Basic principles of population oncological screening in modern radio-ecological situation: routine screening of breast cancer to personalized screening. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2018. No. 4. P. 63–75 (in Russ.).

Авторы:

Татьяна Владимировна Костецкая – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии.
Анатолий Николаевич Батян – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экологической медицины и радиобиологии.
Марина Валерьевна Лобай – преподаватель кафедры иммунологии и экологической эпидемиологии.

Authors:

Tatyana V. Kostetskaya, Ph.D. (medical), associate professor, associate professor of the department of oncology.
t.kostetskayachem@rambler.ru
Anatoly N. Batyan, doctor of sciences (medical), professor; head of the department of environmental medicine and radiobiology
ant_b@tut.by
Maryna V. Labai, PhD (biology); lecturer of the department of immunology and environmental epidemiology.
marina.lobai@mail.ru

Идеология скрининга базируется на том соображении, что рутинное клиническое обследование и самообследование обычно не обеспечивает выявление бессимптомных и ранних форм рака. Поэтому необходимо применение таких инструментально-диагностических средств, которые обнаруживали бы проявления значительно более ранних форм опухолей.

В ранней диагностике рака молочной железы в настоящее время высока роль вторичной профилактики: превентивного выявления опухолей молочной железы. В практике здравоохранения стран Западной Европы, Америки уже несколько десятилетий проводится маммографический скрининг рака молочной железы, позволивший снизить смертность от этого заболевания в данных государствах на 25–30 %.

Ключевые слова: рак молочной железы; скрининг; маммография.

BASIC PRINCIPLES OF POPULATION ONCOLOGICAL SCREENING IN MODERN RADIO-ECOLOGICAL SITUATION: ROUTINE SCREENING OF BREAST CANCER TO PERSONALIZED SCREENING

T. KOSTETSKAYA^a, A. BATYAN^b, M. LABAI^b

*^aBelarusian Medical Academy of Post-Graduate Education
P. Brovki street, 3/3, 220013, Minsk, Belarus*

*^bBelarusian State University, International Sakharov Environmental Institute,
Dolgobrodskaya street, 23/1, 220070, Minsk, Belarus*

Corresponding author: T. V. Kostetskaya (t.kostetskayachem@rambler.ru)

The article presents a review of the literature on the problems and prospects of breast cancer screening. The effectiveness of mammography as a screening method in reducing mortality from breast cancer is reflected, and the models and parameters of screening are indicated.

The ideology of screening is based on the consideration that routine clinical examination and self-examination usually do not detect asymptomatic and early forms of cancer. Therefore, it is necessary to use such instrumental diagnostic tools that would reveal manifestations of significantly earlier forms of tumors.

In the early diagnosis of breast cancer, the role of secondary prophylaxis is currently high, preventive detection of breast tumors. In the practice of health care in the countries of Western Europe and America, breast cancer screening has been conducted for several decades, which has reduced mortality from this disease in these states by 25–30 %.

Key words: breast cancer; screening; mammography.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женщин и является одной из наиболее частых причин смерти.

На сегодняшний день не выявлено специфических факторов риска развития РМЖ, поскольку заболевание является мультифакторным, связанным как с генетическими предпосылками, так и с влиянием окружающей среды.

Нарастающие показатели заболеваемости раком молочной железы находятся вне контроля в связи с отсутствием в настоящее время надлежащей первичной профилактики онкологических заболеваний. Из 10 млн регистраций новых случаев злокачественных опухолей, выявляемых в мире, 10 % случаев приходится на РМЖ. Удельный вес РМЖ в женской популяции в среднем составляет 22 %, а в промышленно развитых странах – 27 %. В третье тысячелетие мировое сообщество вступает с высокой и нарастающей заболеваемостью раком молочной железы. Эта тенденция касается как развитых, так и развивающихся стран. Общее число регистрируемых ежегодно новых случаев РМЖ намного превысит 1 млн. Рост заболеваемости будет связан:

- в промышленно развитых странах со вторичной профилактикой РМЖ, что выразится в высоком удельном весе РМЖ *in situ* (примерно 25 %) и ранних стадий T1–2 No Mo (до 60–70 %);
- в развивающихся странах – с факторами риска от нарастания урбанизации и с внедрения вторичной профилактики.

Мировое сообщество предпринимает практические шаги по консолидации в борьбе с угрозой повышения заболеваемости РМЖ. Европейская система скрининга работает с 1988 г. и отличается со-

блюдением скрининговой политики. В свою очередь, скрининговая политика – это научное обоснование и систематический обзор качества и результатов. В 1998 г. во Флоренции (Италия) была принята декларация по РМЖ, направленная на повышение уровня осведомленности всех женщин Европы по проблеме РМЖ, на увеличение образовательного ценза в данной области и на широкое использование маммографического скрининга. Представитель скрининговой службы системы общественного здравоохранения *QA* (Англия) Сью Коэн отмечает: «Скрининг – это не метод диагностики, а программа системы общественного здравоохранения». В 2003 г. Европарламент принимает резолюцию по РМЖ в странах Евросоюза. В 2006 г. принята резолюция Европейского парламента по проблеме РМЖ в странах расширенного Евросоюза. Также в 2006 г. появилось первое Руководство Европейских рекомендаций по обеспечению качества скрининга и диагностики рака молочной железы. В 2009 г. и в 2015 г. были опубликованы Заявления Европарламента по борьбе против РМЖ в рамках Евросоюза. Главные акценты в этом заявлении были сделаны на уровне заболеваемости РМЖ среди молодых женщин. Было отмечено, что 35 % случаев РМЖ принадлежит женщинам старше 55 лет; 12 % – женщинам возрастной группы ниже 45 лет, а 20 % женщин после лечения РМЖ вообще не возвращается к профессиональной деятельности. Кроме того, клинический диагноз сопровождается социальной дискриминацией. В 2012 г. создана Еврокомиссия по проблемам РМЖ. Разработка рекомендаций по скринингу РМЖ в основном опирается на результаты рандомизированных контролируемых исследований. Этот краткий перечень узловых моментов по организации и внедрению маммографического скрининга в странах Европы указывает на грандиозные меры по защите здоровья женского населения планеты [3].

В Республике Беларусь Совет Министров совместно с Минздравом и в соответствии с поручением Президента РБ А. Г. Лукашенко от 7.09.2015 г. обеспечили реализацию мероприятий по охвату населения страны скрининговыми программами по раннему выявлению онкологической патологии разных локализаций. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.04.2012 № 431 утвердил Инструкцию о порядке проведения скрининга рака молочной железы в организациях здравоохранения г. Минска в 2012–2015 гг. К приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в качестве приложения, утверждено Положение о Республиканском координационном совете по скринингу и ранней диагностике рака, а также региональных рабочих группах по скринингу рака.

Скрининг и профилактическое обследование. Цели и задачи скрининга. В широкой клинической практике понятия «скрининг» и «профилактическое обследование» обычно отождествляются. Однако по своей сути скрининг (*просеивание*) – это лишь первый отборочный этап профилактического обследования практически здорового населения с целью выявления лиц, имеющих скрыто протекающее заболевание. **Цель** популяционного скрининга – *систематическое* обследование больших групп населения для выявления определенных заболеваний. В скрининге учитывается вероятность обнаружения какого-то одного определенного заболевания, в противоположность обычным дифференциальным диагностическим процедурам в поликлинической практике. По отношению к раку молочной железы **немедленная цель** популяционного скрининга – обнаружение злокачественной опухоли до ее клинического проявления. **Конечная цель** маммографического популяционного скрининга – сокращение смертности от рака молочной железы посредством ранней диагностики и эффективного лечения. *В цели маммографического скрининга не входят снижение общей смертности и снижение заболеваемости РМЖ.* Как правило, в программах скрининга распространенность искомого заболевания ожидается менее 1 %, даже в случае «просеивания» групп высокого риска. В клинической ситуации, наоборот, носители заболевания уже отобраны на предварительных этапах осмотров, поэтому распространенность этого заболевания в такой популяции высокая. В настоящее время скрининг рассматривается как один из методов вторичной профилактики онкологической заболеваемости.

Клиническая онкология не располагает никакими доказательствами эффективности первичной профилактики рака молочной железы. Первостепенная цель вторичной профилактики – остановить естественное развитие опухолевой болезни на очень раннем этапе. Поэтому снижение стадии РМЖ на момент установления диагноза является основополагающим фактором уменьшения в обозримом будущем показателей смертности от РМЖ (Parkin D. M., et al., 2005 г.). Программа SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) при анализе конкурирующих рисков и расчете вероятности смертности от РМЖ и других причин с учетом стадии, расы и возраста установила, что вероятность смерти от РМЖ почти за 28 лет наблюдения была в диапазоне от 0,03–0,10 у женщин с диагнозом РМЖ *in situ* и до 0,70–0,85 у больных с отдаленными метастазами РМЖ в зависимости от расы и возраста. Вероятность смерти от РМЖ у больных с T1 (не более 2 см) ЭР+ (эстрогеноположительным) РМЖ за 11 лет наблюдения находилась в диапазоне от 0,04–0,11, в то время как у больных с ЭР- (эстрогеноотрицательным) РМЖ и с метастазами в регионарных лимфоузлах вероятность смерти была в диапазоне 0,37–0,53. Следует заметить, что эффективность методов доклинической диагностики в отношении различных онкологиче-

ческих заболеваний неодинакова и сами методы довольно разнообразны. Совершенствование этих методов является условием повышения эффективности скрининга. Разработка программ скрининга в отношении конкретных заболеваний требует учета множества факторов [5].

Ключевая концепция скрининга. Скрининг рака молочной железы был предложен в 60-е годы прошлого столетия и связан с попытками повлиять на сокращение смертности женского населения от этого заболевания. Впервые обязательные условия для выполнения популяционного скрининга были сформулированы J. Wilson и A. Jungel еще в 1968 г. и основные из них приведены ниже:

1. Заболевание, явившееся объектом изучения, должно быть важной проблемой здравоохранения.
2. Должны иметься возможности для дальнейшего уточнения и верификации диагноза.
3. Должно существовать достаточно эффективное лечение больных с выявленным при скрининге заболеванием.
4. Заболевание должно иметь ясно распознаваемую преклиническую фазу.
5. Должен существовать удобный скрининговый тест или исследовательский метод, регистрирующий эту фазу.
6. Метод обследования должен быть приемлем для популяции.
7. Течение заболевания и развитие его от преклинической до клинической фазы должны быть достаточно изученными.
8. Должна существовать общепринятая стратегия в отношении лечения пациентов.
9. Затраты на больных, включая уточнение диагноза и лечения, должны быть экономически оправданы в отношении общих затрат национальной службы здравоохранения.

На сегодняшний день окончательно оформлена и одобрена *ключевая концепция* скрининга РМЖ. Смысл ее заключается в обнаружении настолько раннего этапа заболевания, что проводимое далее лечение изменяет клинический прогноз и дальнейшее «естественное» клиническое течение РМЖ [9; 13].

Модель скрининга. Параметры скрининга. Многие страны Европы практически однотипно адаптировали свою политику в области скрининга РМЖ. В большинстве случаев она основана на использовании одной маммографии, и отличается только возрастными группами участвующих в скрининге, а также интервалами и частотой процедур скрининга. В Швеции, например, женщинам предлагается скрининг каждые 12–18 месяцев в возрастной группе 40–49 лет и каждые 2 года в возрастной группе 50–59 лет. В Англии женщины 50–69 лет приглашаются на скрининг каждые 3 года. До настоящего времени не существует единой директивы по скринингу РМЖ, но зато есть четкие требования к скринингу РМЖ, к которым относятся следующие:

- высокая чувствительность метода;
- высокая специфичность метода;
- низкая стоимость;
- минимальный вред здоровью;
- простота выполнения.

Изначально в первом проспективном рандомизированном исследовании по Плану страхования здоровья HIP (Health Insurance Plan), проведенном в 60-х годах в США (Нью-Йорк), модель скрининга включала клиническое обследование + бесконтрастная маммография. В истории скрининга РМЖ это единственное исследование, которое включало две группы женщин: исследуемую и контрольную (без маммографии). Во всех последующих программах скрининга формирование контрольной группы не предусматривается по этическим соображениям. Исследование HIP и интерпретация его результатов явились в дальнейшем предметом многократного анализа и, несмотря на то что удалось подтвердить эффективность скрининга для раннего выявления РМЖ, выдвинулось много важных вопросов. К их числу относятся вопросы риска и стоимости скрининга, методов оценки его эффективности, частоты проведения обследований, полноты выборки больных раком, агрессивности так называемых интервальных раков и др. И все же главным достижением проекта HIP считается стойкое снижение показателей смертности в группе скрининга среди контингента женщин старше 50 лет. Через 18 лет от начала проведения скрининга смертность от РМЖ в исследуемой группе была на 23 % меньше, чем в контрольной группе. По прошествии многих лет изучения роли и значения скрининга РМЖ исследователи вынуждены признать, что не удалось достигнуть консенсуса относительно точного влияния маммографического скрининга на снижение смертности от РМЖ. Публикуемые результаты оценки этого эффекта весьма отличаются друг от друга [18]. Сама продолжительность естественного течения РМЖ также осложняет оценку, поскольку влияние скрининга на смертность в популяции не может быть достоверно установлено до прошествия приблизительно 10 лет от начала программы.

В специальной литературе описаны немногочисленные параметры, с помощью которых можно получить общее представление о качестве и возможном эффекте популяционного скрининга. Главным из них

является **уровень достоверности**, а важными параметрами являются **прямые и непрямые результаты популяционного скрининга**. **Уровень достоверности скрининга** выражается в значении показателей чувствительности и специфичности, в вычислении предсказуемого значения положительного и отрицательного тестов, показателе частоты выявления искомого заболевания. **Чувствительность теста** свидетельствует о его возможностях идентифицировать лиц, имеющих заболевание, по поводу которого предпринимается скрининг. **Специфичность** говорит о способностях теста идентифицировать лиц, не страдающих заболеванием. Чувствительность теста и специфичность взаимно зависимые параметры. Тест считается совершенным, когда показатели чувствительности и специфичности достигают 100 %, когда нет ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста. Тест считается бесполезным, когда он оказывается положительным в равной степени как у больных, так и у здоровых лиц. **Предсказуемое значение** показывает процент истинно положительных или истинно отрицательных результатов среди лиц обследуемого контингента с положительным и отрицательным тестами. Показатель предсказуемого значения показывает вероятность того, что позитивные или негативные результаты теста доказаны правильно. Показатель предсказуемого значения зависит не только от чувствительности и специфичности теста, но также и от пропорции (распространенности) диагноза РМЖ в популяции. При ранге распространенности от 0,1 до 1 % (реальное значение в онкологии) предсказуемое значение результатов отрицательного теста приближается к 100 %, в то время как предсказуемое значение положительного теста обычно достаточно низкое.

Частота выявления в скрининге означает число истинно положительных случаев заболевания на 1 000 лиц, участвующих в скрининге [1; 6].

Показатели клинической оценки эффективности маммографического скрининга. Среди прямых и непрямых результатов популяционного скрининга также считаются важными такие показатели, как распределение обнаруженных опухолей по стадиям и снижение смертности среди участниц скрининга в отдаленной многолетней перспективе. Последний показатель считается наиболее значимым для оценки эффекта скрининга. В эффективном скрининге удельный вес женщин с диагнозом РМЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах должен быть меньше по сравнению с остальной популяцией женщин, принявших участие в программе скрининга. В принципе скрининг рака молочной железы предназначен для выявления доклинических («скрытых») очагов опухолевого роста с помощью маммографии, преимущество которой перед другими современными диагностическими тестами уже доказано. Суждение об эффективности скрининга на основании показателей смертности будет неполным без учета эффекта «*времени опережения*», означающего тот период времени, на который клинический диагноз РМЖ, благодаря скринингу переносится вперед [12]. Следовательно, маммографический скрининг способен опережать клиническую диагностику РМЖ, выявляя непальпируемый РМЖ. «*Время опережения*» означает отрезок времени между фактическим обнаружением опухоли при скрининге и возможностью ее клинического определения методом пальпации. Среднее время опережения в уже состоявшихся программах скрининга составило 3–4 года. Скрининг позволяет выявлять РМЖ на 3–4 года раньше, чем при обычном рутинном обследовании или при обнаружении заболевания самой женщиной. Чем короче «*время опережения*», тем меньше значимость скрининга. Величина «*времени опережения*» может создавать видимость улучшения клинического прогноза в группе досрочно выявленных РМЖ, но в долгосрочном наблюдении оказывается, что показатели смертности от РМЖ не подвергаются влиянию показателя «*времени опережения*».

Возраст как основной фактор риска РМЖ и как показание для участия в скрининге. В настоящее время 18 стран Европы установили национальные или региональные программы популяционного маммографического скрининга в целях ранней диагностики РМЖ. Общепринятая международная модель этого популяционного скрининга – *Маммография +/- клинический метод (пальпация)*. В связи с тем что рак молочной железы – это опухолевая болезнь женщин менопаузального и постменопаузального возраста, последний стал определяющим фактором скрининга. Специфическая чувствительность первичного скрининга зависит от возраста и гормонального статуса обследуемых женщин. Установлены различия в практическом значении скрининга в зависимости от возраста. Например, для женщин 70 лет скрининг может быть полезным и может быть бесполезным. Для женщин 39 лет и моложе НЕ СУЩЕСТВУЕТ данных, указывающих на необходимость скрининга в этой возрастной группе и на выполнение маммографий как основного составляющего метода у женщин до 40 лет. Для женщин возрастной группы 50–69 лет скрининг (маммография +/- пальпация) достоверно снижает уровень смертности от РМЖ. Эффект раннего обнаружения *инвазивного* РМЖ проявляется через 5–7 лет от начала скрининга. Если в скрининге принимают участие женщины моложе 50 лет, то этот эффект проявится еще позже. Риск умереть от РМЖ в пределах следующих 10 лет возрастает только для женщин старше 65 лет всего на 1 % и остается на уровнях, соответствующих возрасту, несмотря на повышение уровня заболеваемости.

У очень пожилых женщин причиной смерти являются другие факторы, поэтому считается, что для этой возрастной категории скрининг не оказывает влияния на уровень смертности от РМЖ. Сравнительный риск смертности от РМЖ и от других причин по различным возрастным группам представлен в таблице [15].

Таблица

Риск смертности от РМЖ по возрастным группам, %

Table

The risk of mortality from breast cancer by age group, %

Возраст	В последующие 10 лет от РМЖ	В последующие 10 лет от других причин
40–44	0,3	2,1
45–49	0,4	3,3
50–54	0,6	5,1
55–59	0,7	8,1
60–64	0,8	12
65–69	1	18
70–74	1,1	27
75–79	1,2	41
80–84	1,2	67
для 85	–	79

Исторический опыт отдельных скрининговых программ. Эффективность маммографического скрининга исследовалась и уточнялась в многочисленных рандомизированных испытаниях в США, Шотландии, Швеции, Финляндии. В качестве исторического примера интересно рассмотреть Неймегеновский проект (Нидерланды). В скрининг-программе г. Неймеген, основанной на применении только маммографии, при ретроспективном изучении результатов методом «случай–контроль» было выявлено снижение смертности среди женщин, участвовавших в скрининге по сравнению с женщинами вне программы скрининга, в соотношении 0,26 для возрастной группы от 50 лет до 64 лет, в то время как для молодых женщин возрастной группы 35–49 лет никакого преимущества от участия в программе скрининга не было установлено. Этот факт связывают с низкой эффективностью маммографии в данной возрастной группе и с преобладанием у молодых женщин агрессивных форм РМЖ, характеризующихся более короткой «преклинической фазой», из-за чего 2-летний интервал между процедурами скрининга является длительным для ранней диагностики РМЖ [11; 20]. Исследователи, используя метод Eddy по моделированию различных интервалов между процедурами маммографического скрининга, высказали предположение, что для молодых женщин более оптимальным является ежегодное участие в скрининге, в то время как для женщин 50–64 лет наиболее оптимально прохождение процедуры скрининга 1 раз в 3 года.

Другой показательный исторический пример – Шведское испытание, в котором участвовали около 135 тыс. женщин в возрасте 40–74 лет. Более 80 % этого количества женщин приняли участие в третьей процедуре маммографического скрининга. В результате среди женщин, подвергавшихся маммографическому скринингу, выявили 36 % РМЖ II стадии и выше, а в контрольной группе (отказавшихся от скрининга) – 59 %. У 8 % женщин, участвовавших в скрининге, удалось выявить внутрипротоковый РМЖ *in situ* (DCIS), а в контроле – только у 3 % женщин. Анализ результатов показал ошутимое снижение смертности от РМЖ в группе скрининга по сравнению с группой контроля, начиная с 4-го года после начала исследования.

Показательный пример реализации конечной цели скрининга – снижение смертности от РМЖ – демонстрируют результаты Национальной программы маммографического скрининга в Шотландии. Национальная программа маммографического скрининга для возрастной группы 50–64 лет была внедрена в конце 1980-х годов. К концу 1998 г. 71,1 % женщин этой группы прошли скрининг в течение предшествующих 3 лет. Данные о смертности, приведенные Генеральной службой записей гражданского состояния Шотландии, показывают, что от РМЖ она упала с 102,9 на 100 тыс. населения в 1990 г. до 76,3 на 100 тыс. населения в 2000 г., то есть снизилась на 25,7 %. Полученные результаты привели к тому,

что скрининг в Шотландии был успешно расширен с уровня клинических испытаний до воздействия на смертность от рака молочной железы на популяционном уровне.

В литературном обзоре контролируемых рандомизированных маммографических исследований в Англии, опубликованном в 2012 г., сообщается о 20 % относительном снижении смертности от РМЖ, имевшем место в возрастной группе женщин 50–70 лет. Однако несмотря на многочисленность национальных и межрегиональных программ, формирование консенсуса относительно точного влияния маммографического скрининга на снижение смертности от РМЖ весьма затруднено в связи с разобщенностью мнений исследователей. В 2015 г. группа экспертов, созданная Международным Агентством по Изучению Рака, заявила, что имеется существенное доказательство влияния скрининга на уменьшение показателей смертности от РМЖ среди женщин в возрастных группах 50–69 лет и 70–74 года, но аналогичное доказательство в более молодых возрастных группах ограничено. В возрастной группе 50–69 лет среди женщин, приглашенных на скрининг, снижение риска смертности составило 23 %, а для женщин, прошедших процедуры скрининга – 40 %. Пропорция местнораспространенного и метастатического РМЖ в 1990/91 гг. в шести странах Европы, включая Нидерланды, без скрининга составила 42 %, но в 2012 г. намного меньше – 23 %. В последние годы сложилось критическое мнение, что снижение смертности от РМЖ связано, главным образом, с новыми видами лечения и более лучшей организацией медицинского обслуживания. Согласно одним источникам, получены доказательства того, что РМЖ, обнаруживаемый в процессе скрининга, связан с более благоприятным клиническим прогнозом, независимо от размера первичной опухоли. Другие источники заняты сравнительным анализом показателей смертности при эстрогеноположительном и эстрогеноотрицательном РМЖ, соответственно вкладу скрининга и адъювантного лекарственного лечения. Анализ результатов показывает, что для снижения показателей смертности адъювантное лечение имеет преобладающее значение по сравнению со скринингом [16].

Анатомический размер первичной опухоли в роли критерия оценки эффективности скрининга.

Установление размера первичной опухоли – важный критерий оценки качества скрининга. Скрининг выявляет широкий спектр опухолей: от микрофокусов DCIS низкой степени злокачественности до крупных инвазивных форм РМЖ. Преимущество маммографии в качестве основного метода скрининга заключается в возможности получения полипозиционного изображения структуры молочной железы и, как следствие, в визуализации непальпируемых опухолевых очагов в виде узлового образования, либо в виде скопления микрокальцинатов размером от 50 микрон или в виде локальной тяжистой перестройки структуры тканей, либо в виде опухоли размером 1–3 мм внутри протока. Широкое внедрение программ маммографического скрининга в странах с высокой заболеваемостью, усовершенствование маммографической техники и технологии поиска патологического очага способствовали появлению термина карцинома *in situ*, который обозначает морфологические изменения, характеризующие интраэпителиальный опухолевый очаг без признаков инвазии опухолевых клеток в окружающую их строму. Из этого следует, что подобные минимальные проявления опухолевого процесса обязательно предшествуют инвазивной карциноме и не существует убедительных данных о возможности спонтанного регресса изменений такого рода.

Исторически они соответствуют понятию предрак, но фактически сегодня расцениваются и описываются как рак *in situ*. Дифференциальный диагноз внутрипротоковой карциномы *in situ* и внутрипротоковой пролиферации эпителия основывается на патоморфологической оценке пролиферирующих клеток. Пролиферация интрадуктального эпителия характеризуется гетерогенностью с наличием веретенообразных и овальных клеток, а также отсутствием хаотического скопления клеток, отсутствием очагов некроза, кальцификации и отсутствием вовлечения всего протока. Наличие участков некроза и кальцификации свидетельствует о злокачественном потенциале данных изменений. В рутинной клинической практике протоковые карциномы *in situ* встречаются редко, в пределах 1,5–6 %, однако в большинстве сообщений приводится показатель 3,5 %. По данным результатов серий аутопсий больных, умерших не от РМЖ, гистологические находки протоковых карцином *in situ* в тканях молочных желез достигают 5,9–14 %, в десятки раз чаще по сравнению с приводимыми показателями РМЖ [3]. Рак *in situ* выделен в классификации по системе TNM 1978 г. и в последующих изданиях символом Tis, чем подчеркивается его изначальное ограниченное распространение. В маммографических скрининговых программах частота обнаружения внутрипротоковых карцином *in situ* возрастает до 20 %, а в группах высокого риска (среди женщин, родственники которых имеют диагноз РМЖ) удельный вес внутрипротоковой карциномы *in situ* возрастает до 33 %. В большинстве случаев клинически – это оккультные формы РМЖ или непальпируемые опухоли, обнаруживаемые при маммографии благодаря наличию микрокальцинатов. Принято считать, что протоковый и дольковый рак молочной железы *in situ* являются предстадиями инвазивного рака, а главное предположение заключается в том, что процесс метастазирования РМЖ не

начинается до момента наступления инвазивной фазы. Исходя из этого предположения, для клинического прогноза представляется важным, чтобы диагностика РМЖ была максимально сдвинута либо к ранней инвазивной фазе опухоли ($T \leq 1$ см), либо к фазе *in situ*. Внедрение в практику маммографического скрининга привело к увеличению удельного веса больных РМЖ ранних стадий. ASCO (Американское противораковое общество) сообщает, что с 1988 по 2000 г. диагностика опухолей РМЖ диаметром менее 2 см увеличивалась на 2 % ежегодно. Согласно публикациям, пациентки с опухолями T1N0M0 имеют хороший клинический прогноз и показатели безрецидивной 5-летней выживаемости, превышающие 90 %.

Сложные вопросы и возможности будущих программ скрининга. Оказалось, что большинство обнаруженных в скрининге инвазивных форм РМЖ обладает благоприятными характеристиками: маленький размер первичной опухоли, отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие рецепторов к стероидным гормонам в опухоли. Повторный анализ, рассмотрение и обсуждение накопленного по результатам различных программ скрининга материала позволили установить, что примерно 25 %, обнаруженных в процедурах скрининга, РМЖ никогда в последующие годы не будут прогрессировать. Ретроспективно эти клинические случаи можно рассматривать как случаи «сверхдиагностики», то есть обнаружение очагов РМЖ, которые вне скрининга никогда не были бы обнаружены на протяжении 80–90 лет жизни женщины и не угрожают здоровью. При этом женщины получают полную программу комплексного лечения, которое приобретает характеристику «сверхлечения» или «перелечения». Наряду с высокой специфичностью скрининга, имеют место ложноположительные диагнозы, приводящие к неоправданным биопсиям и/или неоправданному хирургическому лечению.

Другая общая проблема маммографического скрининга – это «интервальный» или межскрининговый РМЖ, то есть случаи РМЖ, пропущенного в скрининге и выявленного между процедурами скрининга, которые составляют от 15 до 20 %. По-видимому, различия в темпе роста опухолей обуславливают разницу во времени обнаружения минимальных форм РМЖ. В последние годы в специальной литературе широко обсуждаются обрисовавшиеся проблемы маммографического скрининга РМЖ. Особенное внимание уделяется вопросу о пользе скрининга в связи с проблемой «сверхдиагностики и сверхлечения» РМЖ, обнаруженного во время скрининга. Многочисленные, но часто противоречивые выводы в различных обзорах результатов скрининга, породили дискуссию о пользе и вреде скрининга РМЖ. Начаты специальные клинические исследования с целью определения параметров отличия «сверхдиагностированного» РМЖ от потенциально угрожающего РМЖ, обнаруженных в процедурах скрининга. Результаты такого исследования в Англии опубликованы в журнале LANCET в 2013 г. В ходе исследования оценивалась прогностическая роль фенотипа первичной опухоли, размера опухоли, степени злокачественности, состояния регионарных лимфоузлов. Дополнительно оценено прогностическое значение метода пальпации как наиболее варибельного признака для обнаружения РМЖ в скрининге. Объективная цель данного исследования – определить пациенток с повышенным риском возникновения отдаленных метастазов и повышенным риском смерти от РМЖ в рамках «сверхдиагностики» в скрининге [7; 14].

В исследование включили 1610 пациенток с РМЖ, обнаруженным в скрининге в период с января 2000 г. по декабрь 2009. Процедуры скрининга повторялись с интервалом 2 года. Пальпация производилась лечащим врачом до и после диагностической биопсии. Средний возраст пациенток с диагнозом РМЖ – 58 лет. В менопаузе находилось 73,4 % пациенток, инвазивный РМЖ установили у 86,1 %, размер опухоли менее 2 см – у 68,6 %; адъювантную гормонотерапию получали 85,5 %, адъювантную химиотерапию – 27,6 %. Пальпаторно РМЖ определялся в 52 % (чаще у пожилых женщин); чаще наблюдались высокая степень злокачественности РМЖ, большой размер опухоли, дольковый рак и пациентки с вовлечением подмышечных лимфоузлов. Между пальпируемым и непальпируемым скрининговым РМЖ обнаружено различие в фенотипах, в показателях общей выживаемости, различие в РМЖ-специфической выживаемости и в показателях безрецидивной выживаемости. Преобладающее большинство случаев «сверхдиагностики» (424 больных) было представлено *непальпируемым* РМЖ без вовлечения подмышечных лимфатических узлов и фенотипом *люминальный А*. За период наблюдения (9 лет) – только 3 случая отдаленных метастазов и 2 случая смерти от РМЖ с учетом «сверхлечения».

В связи с отсроченными осложнениями лучевой терапии (ИБС) и гормонотерапии (рак эндометрия) встает вопрос о клинической оправданности «сверхлечения». Тем более, что в последних публикациях ATLAS сообщается, что 15-летний абсолютный риск рака эндометрия составляет 2–3 % при адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет и 4–5 % – в течение 10 лет. Многовариантный анализ результатов в рамках данного скрининга показал, что пальпация остается независимым прогностическим фактором для показателей безрецидивной выживаемости и РМЖ-специфичной выживаемости вкуче с фенотипом первичной опухоли и состоянием регионарных лимфоузлов. Размер опухоли не проявил значения в данном мультивариантном анализе. Возможность пальпаторного обнаружения РМЖ

в процедурах скрининга в зависимости от фенотипа составляет при люминальном А – 51,5 %, люминальном В (HER2neu отр.) – 63,7 %, люминальном В (HER2neu полож.) – 44,3 %, базальноподобном – 53,7 %, при HER2neu положительном – 59,6 %. Таким образом, фенотип может служить значительным и независимым предиктором пальпаторного обнаружения РМЖ. Достижения в молекулярной биологии РМЖ поднимают вопрос о повторном рассмотрении прогностической достоверности значения размера опухоли и состояния регионарных лимфоузлов, так как некоторые РМЖ являются агрессивными уже по своим молекулярно-биологическим характеристикам. Некоторые группы исследователей уже планируют учитывать индивидуальные биологические характеристики РМЖ в новых программах маммографического скрининга [9; 20].

Попытки научного обновления рутинной программы скрининга РМЖ. Непрерывающиеся дискуссии на животрепещущую тему о соотношении пользы и вреда маммографического скрининга очень волнуют административные структуры общественного здоровья, так как на карту поставлена стоимость действующих программ популяционного скрининга для миллионов женщин не только в западном мире, но, потенциально, и в менее развитых странах. В свое время принятая методика разделения женщин на возрастные группы оказала качественное влияние на маммографический скрининг, а именно на частоту выявления протокового РМЖ *in situ*, частоту выявления ранних и продвинутых стадий РМЖ с учетом многообразия факторов риска, связанных с особенностями организма и определенными периодами жизни женщины. Кроме того, удалось выявить существенное влияние маммографического скрининга на снижение частоты метастатического РМЖ. Теперь, когда в тех странах, где маммографический скрининг был начат в середине прошлого века и накоплен большой опыт, идет поиск общего обоснования замены традиционного подхода «один метод пригоден для всех» (*one size fits all*) на персонализированный скрининг. Главное отличие нового подхода от традиционного состоит в разделении женщин перед включением в скрининг на определенные группы риска возникновения РМЖ. При принятии такой стратегии женщины в группах низкого риска могли бы покинуть программы скрининга после первой или второй процедуры [4]. Такое положение могло бы удовлетворить тех, кто изыскивает аргументы против рутинного регулярного скрининга для всех, независимо от степени риска РМЖ. Следует принять во внимание тот факт, что состоявшиеся программы скрининга были внедрены во времена отсутствия современных успешных стандартов лечения РМЖ. Это один из аргументов для обновления рутинного скрининга. Возможность проводить стратификацию женщин по степени риска РМЖ может в будущем привести к объединению скрининга и профилактики РМЖ. Например, женщины из «раковых семей», относящиеся к группе высокого риска РМЖ, начинают скрининг в более молодом возрасте и с более короткими интервалами между процедурами скрининга.

Разработана комбинированная модель стратификации риска РМЖ, состоящая из трех основных ступеней. В качестве *первой ступени* используется модель Tuger-Cuzick, которая является частью исследования IBIS (the International Breast Cancer Intervention Study). (Jack Cuzick – эпидемиолог и специалист по профилактике, работает в Wolfson Institute в Лондоне). С помощью модели Tuger-Cuzick оценивают вероятность возникновения РМЖ в течение ближайших 10 лет и далее на протяжении всей жизни. В расчет принимают следующие факторы: возраст и вес женщины, возраст *menarche*, наличие детей, состояние функции яичников, использование в данный момент (или в прошлом) гормонозаместительной терапии. Рост и вес – величины непостоянные, семейный анамнез и прием гормонозаместительной терапии также могут претерпевать изменения, а вот принадлежность к «раковой семье» уже является самостоятельным важным предиктором. На этом этапе возможна стратификация женщин на группы высокого и умеренного риска РМЖ. В качестве *второй ступени* выступает оценка плотности тканей молочной железы, точность измерения которой повышается при использовании компьютерного исследования. Например, в клинических исследованиях по оценке эффективности отдельных новых лекарственных средств, степень плотности тканей молочных желез является биомаркером, по изменению которого судят об эффективности испытуемого препарата. И, наконец, *третья ступень* представляет собой определение геномного профиля в образцах крови или слюны с последующей оценкой степени риска РМЖ по результатам поиска SNP (single nucleotide polymorphisms – однонуклеотидные полиморфизмы) в других генах, кроме определения мутаций в генах BRCA1/2, так как эта работа может быть предварительно выполнена на первой ступени скрининга (SNP – single nucleotide polymorphisms – это вид мутации, заключающийся в замене только одного нуклеотида в последовательности ДНК).

Одним из ведущих исследований по трехступенчатой стратификации риска РМЖ является исследование PROCAS (Predicting Risk of Cancer at Screening), которое возглавляет Gareth Evans – профессор университетской кафедры медицинской генетики и эпидемиологии рака в Манчестере, Англия. Часть программы называется «Предотвратить рак молочной железы». Ее цель – восполнить пробел знаний по оценке риска РМЖ, по стратегии профилактики РМЖ (лекарственная профилактика и изменение

стиля жизни) и по биологическому риску РМЖ. Первая фаза исследования PROCAS длилась с 2009 по 2015 г. В исследование включили более 57 тыс. женщин, которых приглашали на процедуры скрининга в определенном порядке. Недавно опубликованные результаты этой фазы показывают, как меняется распределение степени риска РМЖ сначала в зависимости от плотности тканей молочной железы, а затем в зависимости от информации о SNP с учетом модели Tyrer-Cuzick [5]. Профессор Gareth Evans подчеркивает, что пока можно обсуждать результаты, полученные на материале обследования 10 тыс. женщин, у которых были взяты образцы ДНК. Из 10 тыс. женщин примерно одна из 6 (17 %) относилась к группе риска от умеренного до высокого. Из этих 17 % группу высокого риска составили только 6 %. Риск в течение 10 лет заболеть раком молочной железы для них составляет более 8 % (в среднем 5–8 %). В течение последующие 20 лет, при условии повышения возраста женщин, участвующих в данном проекте, до 50–70 лет этот высокий риск РМЖ удваивается до 16 %. В группу низкого (менее 2 %) риска РМЖ вошли 30 % женщин. Оставшиеся 2–5 % женщины составили группу промежуточного (среднего) риска РМЖ. На этом клиническом материале было установлено, что среди женщин в группах высокого и промежуточного риска не обнаружено случаев «сверхдиагностики» РМЖ, но выявлена маленькая группа индолентного РМЖ: DCIS (протоковый рак *in situ*), единичные случаи РМЖ I степени злокачественности и увеличение обнаружения интервального РМЖ [10].

Внедрение стратификации риска в скрининг РМЖ. Новые программы скрининга уже задействуют модели стратификации степени риска РМЖ. Согласно мнению профессора Gareth Evans, у части женщин из группы низкого риска (30 %) величина соотношения риск/польза скрининга недостаточна для обоснованности продолжения дальнейшего прохождения процедур скрининга. В Соединенном королевстве (УК) придерживаются трехлетних межскрининговых интервалов, которые приемлемы или оправданы только для 2–5 % женщин из всех групп риска. Для женщин с умеренным и высоким риском РМЖ более приемлем двухлетний интервал или даже ежегодный скрининг, а также возможна химиопрофилактика тамоксифеном либо другими препаратами [19; 21]. Программа скрининга в Соединенном королевстве (УК) с трехлетним межскрининговым интервалом может послужить наглядным примером для развивающихся стран в случае включения в скрининг большого числа женщин.

Профессор Gareth Evans выражает надежду, что определение профиля риска РМЖ станет отправной точкой включения женщин в программу скрининга, что позволит начинать его в Англии в возрастной группе моложе 50 лет. Результаты исследования PROCAS дают обоснование начала скрининга в 47 лет и продолжение – до 73 лет, хотя в старшей возрастной группе существует высокая вероятность «сверхдиагностики». Профессор Gareth Evans подчеркивает тот факт, что среди участниц скрининга бытует недопонимание значения степени риска возникновения РМЖ. Женщины ошибочно предполагают, что однажды риск исчезнет и поэтому прекращают свое участие в скрининге. Следовательно, полагает профессор Evans, информирование женщин о степени индивидуального риска возникновения РМЖ даст им возможность информированного выбора посещения процедур скрининга [17]. По данным PROCAS, женщины в 10 раз более мотивированы проходить скрининг, когда им советуют учитывать информацию о степени риска РМЖ. А женщины из группы высокого риска будут не только регулярно проходить процедуры скрининга и получать химиопрофилактику, но смогут также снижать риск, соответственно модифицируя свой жизненный уклад. Профессор Evans указывает, что предлагаемые методы стратификации риска РМЖ могут не только снизить показатели заболеваемости РМЖ, но и сохраняют финансы, затрачиваемые на лечение (в западных странах 22 000 ЕВРО лечение одного случая РМЖ).

Совершенствование персонализированной оценки степени риска РМЖ. Модели с генетическим компонентом определения риска РМЖ нуждаются в дальнейшем совершенствовании. На это указывают опубликованные в 2015 г. результаты такого крупного исследования по скринингу, как, например, Breakthrough Generations Study в Англии с включением 113 тыс. женщин в возрасте от 40 лет, где сообщалось о двух новых генетических вариантах повышенного риска РМЖ, обнаруженных благодаря панели SPN (в исследовании PROCAS использовалась панель 18-ти SNPs). Следующий этап, планируемый в рамках PROCAS, набрать в скрининг две большие группы женщин, одна из которых будет набрана по стандартным принципам, а другая, согласно усовершенствованной модели, – с генетическим компонентом определения высокого риска РМЖ. Исследование завершится сравнительной оценкой показателей смертности от РМЖ в обеих группах. Основная версия – установить обратную взаимосвязь степени риска и показателей смертности от РМЖ в первой фазе этого длительного исследования.

В Европе, в частности в Швеции и Нидерландах, проводятся исследования по адаптации стратегии скрининга к использованию персонализированной оценки степени риска РМЖ. Для повышения диагностической чувствительности при выраженной плотности ткани молочных желез в индивидуальных случаях дополнительно используется МРТ и УЗИ молочных желез: имеет место персонализация скрининга. В трех областях Италии планируется начать скрининг на основании стратификации риска РМЖ,

но в качестве дополнительного фактора стратификации предполагают использовать тест на резистентность к инсулину. Между тем в США уже начата программа скрининга, основанного на стратификации степени риска РМЖ. Аббревиатура программы звучит как WISDOM – «Women Informed to Screen Depending On Measures of risk» и финансируется учреждением Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Эта программа считается более агрессивной из-за того, что ежегодно в скрининг привлекается много женщин в возрасте 40 лет, несмотря на то что показатели смертности от РМЖ не ниже, чем в Западной Европе и, невзирая на последние рекомендации начинать скрининг позднее 40 лет. В цели исследования WISDOM входит рандомизация 100 тыс. женщин в возрастных рамках от 40 до 74 лет на две группы. Скрининг в первой группе осуществляется на основании стратификации степени риска РМЖ, включая определение геномного профиля более чем 150 SNPs. Во второй группе – ежегодный стандартный скрининг. Первичные результаты уже оценивают пропорцию РМЖ, выявленных в стадии II B и выше, а также количество выполненных биопсий.

Исследование WISDOM возглавляет Laura Esserman – врач-хирург и глава центра Carol Franc Buck Breast Care Center в Калифорнийском университете в Сан-Франциско. В США она известна как «бунтовщик» против «сверхдиагностики» и «перелечивания» женщин, особенно в случае протокового рака *in situ*, рост диагностики которого планируется на начало скрининга. Она также против «сверхиспользования» лучевой терапии в подобных ситуациях. По опросам журнала *Time magazine* она входит в список 100 самых влиятельных персон в мире. Под ее руководством исследователи намерены потенциально трансформировать скрининг РМЖ в США. Они осознают, что предстоит огромная работа по получению такого уровня доказательств оправданности измененной программы стандартного скрининга, который позволит женщинам преодолеть прежний страх перед процедурами скрининга.

Однако профессор в области медицинской генетики и эпидемиологии рака Gareth Evans из Манчестерского университета, Англия, относится к исследованию WISDOM с некоторым скептицизмом, считая ежегодный скрининг в США слишком легко доступным, хотя исследование WISDOM запланировано как пилотное: экспериментальное, рандомизация женщин будет обязательной. Профессор Gareth Evans указывает, что это исследование в действительности сравнивает только варианты скрининга, а сущность скрининга не затрагивает. Вопрос спорный, сможет ли тактика определения соотношения риск/профилактика стать ведущей против рутинной «машины» скрининга на РМЖ [15]. Возникает большая необходимость в существенных изменениях в техническом обеспечении, в формировании факторов риска, в обучении медперсонала и в обсуждении деталей программы скрининга в группе женщин с высоким риском РМЖ.

Стратегия профилактики для группы высокого риска РМЖ. Разделение женщин на отдельные группы по степени риска РМЖ может уменьшить не только количество процедур скрининга для группы низкого риска, но также позволяет осознанно реализовать рекомендации по снижению высокой степени риска женщинам из группы высокого риска. Это конкретные рекомендации по изменению стиля жизни и применению химиопрофилактики. В качестве препаратов для химиопрофилактики в настоящее время используются два модулятора рецепторов эстрогенов: тамоксифен и ралоксифен. Они одобрены для этой цели в США Администрацией по регистрации медикаментов и пищевых добавок (FDA) и рекомендованы для осуществления химиопрофилактики РМЖ в Англии среди женщин с высоким и умеренным риском, включая женщин с семейным анамнезом РМЖ. Для женщин в постменопаузе рекомендуют ралоксифен, для пременопаузальных женщин – тамоксифен, а для женщин с семейным анамнезом РМЖ недавно рекомендован анастразол. Согласно результатам исследований, о которых сообщено в 2015 г., прием тамоксифена в течение 5 лет снижает риск инвазивного РМЖ примерно на 30–40 %, а химиопрофилактика анастразолом (экземестан) – на 65 %. Исследователи отмечают, что период наблюдения явно недостаточный для оценки снижения смертности в разных группах, но предварительно установлено 18 % снижение смертности для эстрогеноположительного РМЖ. Изучаются и другие потенциальные профилактические соединения, среди которых генистеин (компонент сои), омега-3-жирные кислоты, витамин D, бифосфонаты, статины, метформин, и даже некоторые вакцины. Ни одно из соединений не показало себя в качестве профилактического фактора, снижающего риск возникновения РМЖ [20].

Заключение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин. Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы, многочисленны и связаны с наличием факторов риска. Во многом они объясняются значительными изменениями стиля жизни современных женщин, включая характер питания, наличие вредных привычек, сопутствующих заболеваний, сочетание гормональных, генетических и экологических факторов.

Одним из ключевых экологических факторов является воздействие некоторых искусственных химических веществ. Появляются все новые подтверждения теории о том, что воздействие загрязняющих веществ в окружающей среде, пище, воде и химических веществ в товарах широкого потребления может являться фактором риска заболевания РМЖ.

Очень примечательно, что в Республике Беларусь, в Минске 17–18 мая 2018 г. состоялась Евразийская конференция по скринингу рака различных локализаций. Конференция была сфокусирована на оценке эффективности скрининговых программ, проводимых в Западной Европе, Центральной Азии и в странах Балтики. Большой интерес аудитории вызвали доклады по оценке программ скрининга в Российской Федерации, Татарстане, Грузии, Казахстане, Киргизии. Было представлено более 70 докладов по основным локализациям, доступным скринингу, – рак молочной железы, рак шейки матки, рак предстательной железы, колоректальный рак.

По завершению Евразийской конференции была принята резолюция по скринингу рака молочной железы, подтверждающая объединение международных усилий в противораковой борьбе. Отмечено, что скрининг рака молочной железы является обоснованным, доказанным и необходимым для обеспечения диагностики на ранних стадиях. Качественно проведенный скрининг приводит в конечном итоге к существенному (до 30 %) сокращению смертности от рака молочной железы. Женщины, которые по различным причинам не принимают участия в скрининге, должны быть информированы о том, что не существует других методов скрининга, которые могли бы также эффективно снизить смертность от этого заболевания.

Библиографические ссылки

1. Рак молочной железы. Скрининг, адъювантное лечение: сб. науч. тр. (СССР, Индия, Венгрия, ГДР). Ленинград, 1989.
2. Семиглазов В. Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. Ташкент, 1989.
3. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. № 11 (2). С. 60–65.
4. Воробьев А. В., Протасова А. Э. Общие вопросы скрининга // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 53–56.
5. Захарова Н. А. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М., 2011.
6. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review // *Lancet*. 2012. No 380. P. 1778–1786.
7. Broukaert O., Schoneveld A., Truysers C. Breast cancer phenotype, nodal status and palpability may be useful in the detection of overdiagnosed screening-detected breast cancers // *Annals Oncology*. 2013. Vol. 24, No. 7. P. 1847–1852.
8. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals Oncology*. 2015. No 26, issue 5. P. 8–30.
9. Williams K. E. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence // *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, issue 5. P. 1019–1024.
10. Пак Д. Д., Рассказова Е. А., Ермощенко М. В. Рак молочной железы. М., 2010.
11. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. No 11 (4). С. 203–216.
12. Корженкова Г. П. Скрининг рака молочной железы // Радиология в медицинской диагностике: материалы междунар. межвузовск. семинара по диагност. и терапевт. радиологии. Минск, 2003. С. 82–83.
13. Левшин В. Ф., Михайлов Э. А. Самообследование как метод скрининга рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2000. No 46 (5). С. 627–629.
14. Singletary S. E. Rating the risk factors for breast cancer // *Ann. Surg.* 2003. No 237. P. 474–482.
15. Nakama M. Implementation of screening as a public health policy // *J. Med. Screen.* 2005. No 13. P. 209–216.
16. Misra S., Solomon N. L. Screening criteria for breast cancer // *Adv. Surg.* 2010. No 44. P. 87–100.
17. Duffy S. W. Screening for breast cancer // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 2005. No 14 (4). P. 671–697.
18. Panieri E. Breast cancer screening in developing countries // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. No 26 (2). P. 283–290.
19. Мирель Бредерс Разработка рекомендаций по скринингу РМЖ // Доклад на Евразийской конференции по скринингу, Нидерланды. Минск, 17–18 мая, 2018.
20. Сью Коэн Оценка качества в программах скрининга РМЖ. Английский опыт // Доклад на Евразийской конференции по скринингу. Англия. Минск, 17–18 мая, 2018.
21. Miller A. B., To T., Baines C. J. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years // *J. Natl Cancer Inst.* 2000. No 92 (18). P. 1490–1499.
22. Myers E. R. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review // *JAMA*. 2015. Vol. 314, № 15. P. 1615–1634.

References

1. [Breast cancer. Screening, adjuvant treatment]: a collection of scientific papers (USSR, India, Hungary, GDR). Leningrad, 1989 (in Russ.).
2. Semiglazov V. F. [Early diagnosis of breast tumors]. Tashkent, 1989 (in Russ.).
3. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V. [Breast cancer screening] *Practical Oncology*. 2010. No 11 (2). P. 60–65 (in Russ.).
4. Vorobiev A. V., Protasov A. E. [General screening questions] *Practical Oncology*. 2010. Vol. 11, No. 2. P. 53–56 (in Russ.).
5. Zakharova N. A. [Breast cancer screening problems and solutions]. Moscow, 2011 (in Russ.).

6. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012. No 380. P. 1778–1786.
7. Broukaert O., Schoneveld A., Truysers C. Breast cancer phenotype, nodal status and palpability may be useful in the detection of overdiagnosed screening-detected breast cancers. *Annals Oncology*. 2013. Vol. 24, No. 7. P. 1847–1852.
8. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncology*. 2015. No 26, issue 5. P. 8–30.
9. Williams K. E. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, issue 5. P. 1019–1024.
10. Pak D. D., Rasskazova E. A., Ermoshchenkova M. V. [Breast Cancer]. Moscow, 2010 (in Russ.).
11. Kuligina E. Sh. [Epidemiological and molecular aspects of breast cancer]. *Practical Oncology*. 2010. No 11 (4). P. 203–16 (in Russ.).
12. Korzhenkova G. P. [Breast cancer screening]. *Radiology in medical diagnostics: materials of the international interuniversity seminar on diagnostic and therapeutic radiology*. Minsk, 2003. P. 82–83 (in Russ.).
13. Levshin V. F., Mikhailov E. A. [Self-examination as a method for screening breast cancer]. *Questions of Oncology*. 2000. No 46 (5). P. 627–629 (in Russ.).
14. Singletary S. E. [Rating the risk factors for breast cancer]. *Ann. Surg.* 2003. No 237. P. 474–482.
15. Hakama M. [Implementation of screening as a public health policy]. *J. Med. Screen.* 2005. No 13. P. 209–216.
16. Misra S., Solomon N. L. [Screening criteria for breast cancer]. *Adv. Surg.* 2010. No 44. P. 87–100.
17. Duffy S. W. [Screening for breast cancer]. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 2005. No 14 (4). P. 671–697.
18. Panieri E. [Breast cancer screening in developing countries]. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. No 26 (2). P. 283–290.
19. Mirel Breders. [Development of recommendations on screening for breast cancer]. Report at the Eurasian Screening Conference. Netherlands, Minsk, May 17–18, 2018 (in Russ.).
20. Sue Cohen. [Quality assessment in breast cancer screening programs. English experience]. Report at the Eurasian Screening Conference. England, Minsk, May 17–18, 2018 (in Russ.).
21. Miller A. B., To T., Baines C. J., et al. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years. *J. Natl Cancer Inst.* 2000. No 92(18). P. 1490–1499.
22. Myers E. R. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 2015. Vol. 314, No 15. P. 1615–1634.

Статья поступила в редколлегию 26.06.2018
Received by editorial board 26.06.2018