



Под редакцией В.Ф. Семиглазова, Р.М. Палтуева

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ»
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Клинические рекомендации ROOM по скринингу рака молочной железы

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», руководитель скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в ХМАО–Югре. Член **Российского общества онкомаммологов***

В.Ф. Семиглазов

*Д.м.н., проф., академик РАЕН, чл.-кор. РАН, с 1989 г. и по настоящее время руководит хирургическим отделом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 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 ФГБОУ ВО «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*

Данные рекомендации были рассмотрены Советом экспертов ROOM и делегатами II конгресса ROOM на круглом столе ROOM, в ходе которого была обсуждена законодательная база проведения скрининга в РФ. Основой ее служит приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 марта 2006 г. № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы».

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. Однако, к сожалению, в России на сегодняшний день скрининг рака молочной железы, в частности маммографический, не носит массовый характер.

Делегатами конгресса было внесено предложение о необходимости государственной поддержки программ скрининга для его внедрения в РФ. Одно из предложений касается включения маммографии в план обязательного обследования для работающих женщин старше 39 лет и контроль за соблюдением данного положения со стороны работодателей.

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
BI-RADS – Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA – BReast CAncer susceptibility gene
CAD – Computer-Aided Detection System
CC – 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 с аналогичными показателями по определенным регионам в мире установлена достаточно неблагоприятная ситуация. В России на фоне сравнительно невысокой заболеваемости показатель смертности от злокачественной патологии молочной железы практически 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

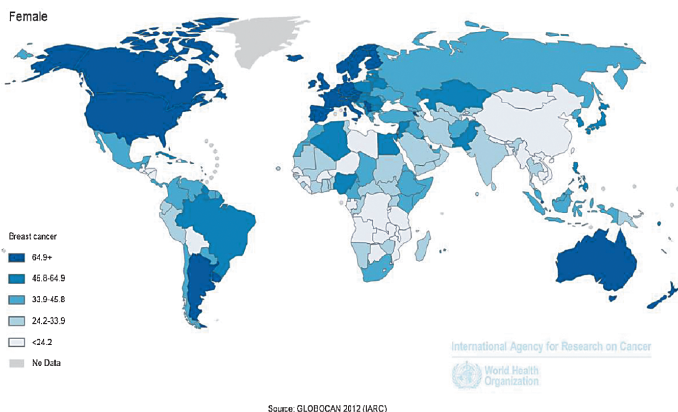


Рис. 1. Карта заболеваемости раком молочной железы среди женского населения

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 XX 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 к популяризации самообследования молочных желез (СМЖ) и физикального исследования молочных же-

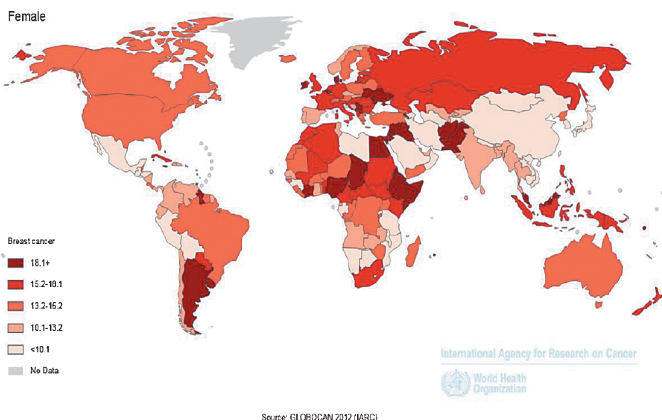


Рис. 2. Карта смертности от рака молочной железы среди женского населения

лез. 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?

Метаанализ 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 г. 62 000 женщин в возрасте 40–64 лет были подразделены на 2 группы для сравнения – маммография в 2 проекциях и МОМЖ каждые 18 мес для исследуемой группы и обычное наблюдение для контрольной группы.

2. Испытание Malmö Trial было начато в Швеции в 1976 г. для исследования эффекта от приглашения на маммографию. 31 000 женщин в возрасте 43–70 лет были подразделены на следующие группы – маммография каждые 18–24 мес для исследуемой группы (количество проекций снимков за-

висело от плотности молочных желез) и обычное наблюдение для контрольной группы.

3. Испытание Swedish Two-County Trial стартовало в 1977 г. для оценки пользы от выполнения скрининговой 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 мес, в возрасте 50–74 года – каждые 33 мес.

4. Шотландское испытание Edinburgh (UK) Trial было начато в 1978 г. 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 проекциях каждые 24 мес и пальпаторное исследование молочных желез ежегодно для исследуемой группы и обычное наблюдение для контрольной группы.

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

6. Канадское испытание (Canadian National Breast Screening Trial 1 [NBSS-1]) было начато в 1980 г. 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 физикальное исследование молочных желез и обучение самообследованию молочных желез (СМЖ).

7. Второе канадское испытание (Canadian National Breast Screening Trial 2 [NBSS-2]) стартовало в 1980 г. 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 г. 51 600 женщин в возрасте от 39 до 59 лет были разделены следующим образом: маммография каждые 18 мес (количество проекций снимков зависело от плотности ткани молочных желез) в исследуемой группе и обычное наблюдение в контрольной группе.

После метаанализа, 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 года. 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 метаанализ 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

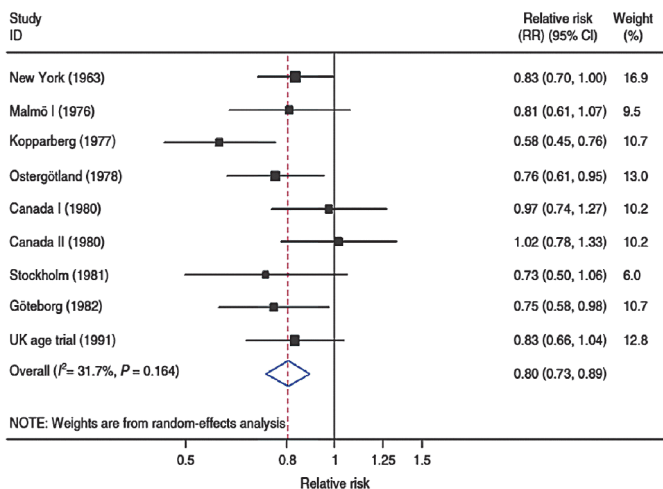


Рис. 3. Метаанализ рандомизированных скрининговых исследований: относительный риск (RR) смертности от рака молочной железы

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 лет риск развития рака молочной железы, индуцированного облучением крайне мал. Относительный риск (RR) при ежегодной маммографии через 30 лет после первого обследования составляет 1,00 079 [86].

Относительный дискомфорт в виде боли и обеспокоенности, который испытывают женщины при прохождении маммографии, объективно оценить достаточно сложно, однако влия-

ние данных факторов на решение участвовать в последующих раундах скрининга в настоящее время не доказано [74]. Другим моментом, повышающим беспокойство 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 (ложнопозитивные и ложнонегативные) также наносят вред эффективности маммографического скрининга. Ложнопозитивные 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 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 непальпируемые 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 поль-

зу для женщин с определенными формами DCIS, например, с опухолями 2–3-й степени 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 стандартных 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 г., однако полно-

масштабный 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 маммографический, не носит массовый характер. При этом необходимость его повсе-

местного внедрения неоднократно озвучивается российскими учеными [2, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 22]. В то же время в странах Западной Европы, Северной Америки, в Великобритании данные мероприятия успешно проводятся уже не одно десятилетие [48]. Использование многолетнего международного опыта на сегодняшний день делает возможной 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 скринин-

говой 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 ложноотрицательных 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 выявлена данная патология в результате скрининга.

Специфичность теста при скрининге – более важный показатель, так как он касается здоровых лиц (и их подавляющее большинство в целевой популяции). Даже небольшое число ложноположительных 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%, так же 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. Интервальные 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 опухо-

лей, 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 рис. 4 [7]. В схеме использована классификация состояния ткани молочных желез, основанная на эхографических и маммографических характеристиках, применяемая в экономически развитых странах уже несколько лет. BI-RADS – классификация (Breast Imaging Reporting and Data System) создана для того, чтобы привести к «общему зна-

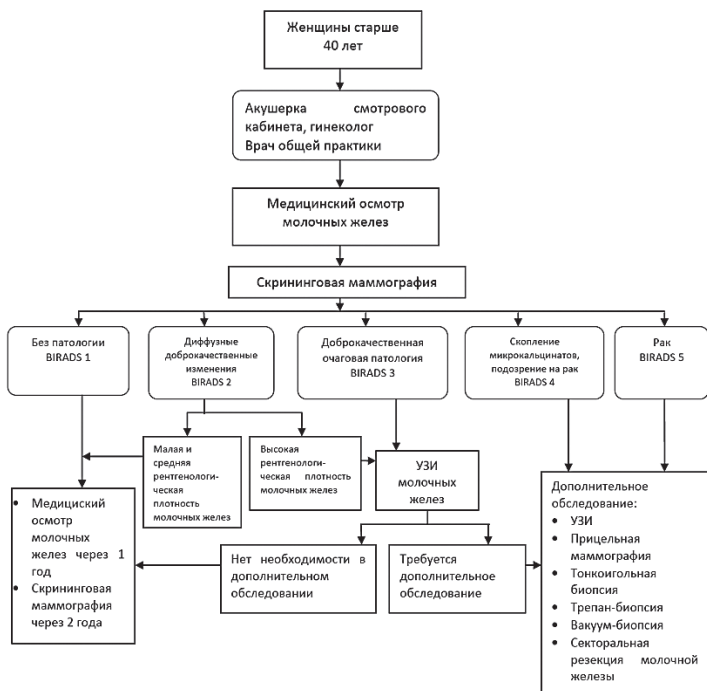


Рис. 4. Стратегия маммографического скрининга

менателю» данные, полученные с помощью инструментальных неинвазивных методик обследования молочных желез.

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

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

В последние годы к 5 категориям BI-RADS была добавлена еще одна категория 0 – образование МЖ нуждается в дополнительных диагностических мероприятиях [7].

Для скрининга рака молочной железы в возрастной группе женщин старше 40 лет взят классический стандарт для настоящего времени – маммография в двух проекциях – прямой и косой (craniocaudal – CC и mediolateral oblique – MLO). Основными дополнительными методами определены 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 округе программе, составляет 2 года (24 мес). 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
Возраст, годы	50–69	40+	40+
Интервал	2 года	2 года	2 года

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
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%
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%

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Дополнительные неинвазивные методы обследования	УЗИ	УЗИ, МРТ (в т. ч. с контрастированием)	УЗИ (в т. ч. с возможностью эластографии), МРТ, томосинтез
Дополнительные инвазивные методы обследования	ТАБ, трепанобиопсия	ТАБ, трепанобиопсия, вакуумная аспирационная биопсия	ТАБ, трепанобиопсия, вакуумная аспирационная биопсия
Показатель выявляемости РМЖ 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 трепанобиопсии	85%	90%	>90%
Время (в рабочих днях – РД) между скрининговой маммографией и результатом	15 РД	<15 РД	<10 РД

Параметр	Допустимый	Рекомендуемый	Желательный
Время (в рабочих днях – РД) между результатом скрининговой маммографии и предложением дополнительного обследования	<10 РД	< 5 РД	3 РД
Время (в рабочих днях – РД) между дополнительным обследованием и выдачей его результата	< 10 РД	<7 РД	5 РД
Время (РД) между решением об оперативном вмешательстве и датой операции	<15 РД	<15 РД	<10 РД

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 [45–47]. 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 ко-

торых 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* 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 sporadическим 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 г. 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]. Метаанализ 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 ука-

занных локализаций у родственников, 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, биопсиях 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, возрасте менархе и первых родов, наличии *BRCA* мутации [42].

5) Cuzick-Tyrer model – оценка риска развития рака молочной железы, вероятности 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].