

20. *Кременецкий И.Г., Леонов В.Е., Медведев В.И., Мясников А.А.* Радиоэкология Байкальского региона: В кн.: Материалы III Межрегиональной науч.-практ. конф. "Во глубине Сибирских руд". Улан-Удэ; 2000: 193—205.
21. *Елтошкина Н.В., Кременецкий И.Г.* Экологическая ситуация района рудника "Ирокинда". В кн.: Районы Бурятии в фокусе экологических проблем Байкальского региона: Материалы науч.-практ. конф. 27—28 апр. 1999 г. Улан-Удэ; 1999: 48—50.
22. *Мадеева Е.В.* Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения ниже-селенгинского промышленного узла (Республика Бурятия): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Улан-Удэ; 2011.
23. *Чудинова О.Н.* Влияние техногенного загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения Забайкалья (на примере г. Улан-Удэ): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Улан-Удэ; 2008.

REFERENCES

1. The report on the national census of 2010. Ulan-Ude; 2012 (in Russian).
2. *Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed.* Malignant neoplasms in Russia in 2010. (Morbidity and mortality). M.; 2012 (in Russian).
3. *Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed.* Malignant neoplasms in Russia in 2007. (Morbidity and mortality). M.; 2009 (in Russian).
4. *Kiku P.F., Gelzer B.I.* Environmental health issues. Vladivostok: Dal'nauka, 2004 (in Russian).
5. *Veremchuk L.V., Kiku P.F., Zhernovoy M.V., Yudin S.V.* Environmental dependence spread of cancer in the Primorye Territory. *Sib. onkol. zhurnal.* 2012; 1: 19—25 (in Russian).
6. *Yudin S.V., Kiku P.F.* Hygienic aspects of the prevalence he kolicheskih diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2002 (in Russian).
7. *Doll R., Peto R.* The epidemiology of cancer. Oxford Textbook of Medicine (4-th edition). 20034: 103—21.
8. Global geocancerology Ed. by G.M. Howe. Edinburg: Churchill Livingstone. 2006.
9. *Higginson J.* Cancer etiology and prevention. In: Persons and high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control. New York: Academic Press; 2005: 385—98.
10. *Hirayama T.* Life-style and cancer: from epidemiological evidence to public behavior change to mortality reduction of target cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 1: 65—74.
11. *Muir C.S.* Etiology of cancer. In: Fortner J.G., Rhads J.E., eds. Accomplishments in cancer research. Philadelphia; 2006; 11: 108—21.
12. *Chimidorzhieva T.N., Chimidorzhieva G.D., Valova E.E., Tsydenova B.B.* Results of monitoring of heavy metals (HM) in the objects of the natural environment in the basin of Lake Baikal and the analysis of cancer tumors in the population of the Republic of Buryatia. *Sib. med. zhurnal.* 2003; 6; 76—80 (in Russian).
13. *Chimidorzhieva G.D., Valova E.E., Chimidorzhieva T.N.* Heavy metals in the ecosystem of Ulan-Ude and public health. *Geography and natural resources.* 2008; 3: 42—6 (in Russian).
14. *Chimidorzhieva T.N., Kremenetskiy I.G.* Environmental situation and morbidity with malignant tumors in the Republic of Buryatia. *Ross. Cancer Zhurnal.* 2008; 2: 36—8 (in Russian).
15. *Chimidorzhieva T.N.* Radiation situation in the Baikal region and public health by the example of the Republic of Buryatia. *ANRI.* 2007; 2: 29—31 (in Russian).
16. *Chimidorzhieva T.N.* Ecology and Health of the Republic of Buryatia. *Herald Buryat. gosuniversiteta.* Ulan-Ude; 2007; 3: 2—5 (in Russian).
17. *Medvedev B.I., Korshunov L.G., Chernyago B.P.* Radiative forcing of the Semipalatinsk nuclear test site in southern Siberia. (The experience of years of research in East and Central Siberia, and compare with the materials of Western Siberia. *Sib. Ecol. zhurnal.* 2005; 6: 1055—71 (in Russian).
18. *Medvedev V.I., Myasnikov A.A., Korshunov L.G.* Radiation situation in the region of Lake Baikal. In.: Region of Buryatia in the focus of environmental problems in the Baikal region: Materials of scientific-practical conference. April 27—28, 1999. Ulan-Ude; 1999: 62—5 (in Russian).
19. *Nepomnyashchikh A.I., Chernyago B.P., Medvedev V.I. et al.* About the long-term consequences of radioactive emissions and depositions in the Irkutsk region and Ust-Orda Region. In: Radioactivity and radioactive elements in the human environment: Proceedings of the International Conference II. 18—22 October 2004, Tomsk, 2004: 436—9 (in Russian).
20. *Kremenetskiy I.G., Leonov V.E., Medvedev V.I., Myasnikov A.A.* Radioecology of the Baikal region. In: Materials III Interregional Scientific-practical conference. "In the depths of the Siberian ores". Ulan-Ude, 2000: 193—205 (in Russian).
21. *Eltoshkina N.V., Kremenetskiy I.G.* Environmental situation of the mine area "Irokinda." In: Region of Buryatia in the focus of the environmental problems of Baikal region: Proceedings of the Conference. April 27—28, 1999. Ulan-Ude; 1999: 48—50 (in Russian).
22. *Madееva E.V.* The influence of air pollution on human health of Lower-Selenga industrial hub (Republic of Buryatia). Author. dis. ... Candidate. biol. Science. Ulan-Ude; 2011 (in Russian).
23. *Chudinov O.N.* The influence of man-made air pollution on public health Transbaikalia (example of Ulan-Ude): Author. dis. ... Candidate. biol. Science. Ulan-Ude.; 2008 (in Russian).

Поступила 14.01.13

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 618.19-006.04-092:612.6.05]-073.75

М.С. Карпова, Г.П. Корженкова, Л.Н. Любченко, Б.И. Долгушин

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ И ОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115448, г. Москва

Маммографический скрининг, рекомендованный женщинам старше 40 лет, снижает смертность от рака молочной железы (РМЖ). Но существует группа молодых женщин высокого риска развития рака молочной железы, для которых значение маммографии (МГ) остается под вопросом. Основную часть этой группы составляют женщины с отягощенным семейным анамнезом (семейный рак) и носители мутаций BRCA (Breast

Cancer Associated) 1 и BRCA2-генов и др. МГ оказалась малоэффективной в группе молодых женщин, особенно носительниц генетических мутаций. В связи с этим встал вопрос о введении в скрининговую программу молодых женщин высокого риска дополнительных методов, которые позволили бы выявлять РМЖ в доклинической стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы, магнитно-резонансная томография, маммография, BRCA1, BRCA2, скрининг.

RADIATION DETECTION OF BREAST CANCER IN WOMEN WITH A GENETIC PREDISPOSITION OR FAMILY HISTORY (REVIEW)

M.S.Karpova, G.P. Korzhenkova, L.N. Lubchenko, B.I. Dolgushin

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Screening of breast cancer with mammography recommended to women below the age of 40 years old has been shown to decrease mortality from breast cancer. But there is group of young women with high risk for developing breast cancer. The main part of this group are women with BRCA 1/2 mutations and women with strong family histories without known BRCA 1/2 mutations. Mammography has much lower accuracy in women under 40 years especially genetic mutation carriers compared to sporadic cases of breast cancer. For this reason there is necessity in new screening methods of young high-risk women to detect early-stage cancers.

Key words: Breast cancer, Magnetic resonance imaging (MRI), Mammography, BRCA1, BRCA2.

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место и является одной из основных причин смерти среди женщин [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире выявляется около 1 млн новых случаев рака молочной железы. Как свидетельствует опыт клинической онкологии, доля запущенных случаев к моменту постановки диагноза достигает 30—40%. Многообразие проявлений клинических, рентгенологических, сонографических и патоморфологических форм злокачественных новообразований молочной железы (МЖ) затрудняет правильность постановки диагноза, что в определенной степени может объяснять неудовлетворительные результаты лечения. Сегодня невозможно акцентировать внимание на диагностике доклинических форм РМЖ без применения современных лучевых методов исследования. Рентгеновская маммография (МГ) признается золотым стандартом диагностики и скрининга заболеваний МЖ [2, 3]. Американское общество онкологов и национальный институт здоровья рекомендует МГ как метод обследования у женщин в возрасте после 40 лет [4]. Скрининг РМЖ предполагает массовое профилактическое обследование здоровых женщин с целью выявления ранней стадии заболевания. В I стадии заболевания вероятность отдаленных метастазов относительно невелика и составляет не более 10—15%. В связи с этим диагностика опухоли в доклинической стадии, при относительно небольших (менее 1 см) размерах, позволяет надеяться на полное излечение большинства больных. Пациенты, опухоли у которых были обнаружены при скрининге, показывают лучшую выживаемость в отличие от женщин с клинически выявленным РМЖ [5].

Риск возникновения РМЖ у женщины в общей популяции в течение жизни составляет в среднем 12% [6] и увеличивается с возрастом. Около 77% случаев РМЖ у женщин манифестируются после 50 лет. Но в последние годы наблюдается тенденция к возрастанию доли молодых женщин в общем массиве больных РМЖ [7]. Показатели частоты РМЖ у молодых женщин противоречивы и колеблются от 2,6 до 7,5% [1, 8], а по не-

которым данным достигают 16% [9]. Согласно данным ВОЗ (2010), около 30% умерших от РМЖ — женщины моложе 45 лет. РМЖ у молодых характеризуется высокой частотой рецидива и смертности, сокращением продолжительности жизни [10]. Немаловажную роль в этом играет поздняя диагностика заболевания. Если РМЖ в старшем возрасте чаще диагностируется посредством скрининга, то большинство молодых женщин на момент постановки диагноза имеют клинические симптомы. Размеры опухолевых образований на момент постановки диагноза у молодых женщин в среднем больше, чем у женщин постменопаузального возраста (2 см против 1,5 см), с высокой частотой поражения лимфатических узлов [11].

Сегодня алгоритм обследования молодых женщин четко не определен. Частота РМЖ в этом возрасте относительно низкая, общепопуляционный скрининг для женщин в возрасте до 40 лет малоэффективен и экономически не оправдан. Поэтому встал вопрос о выделении групп риска и разработки для нее эффективных профилактических и адекватных лечебных мер. Идентификация групп риска позволяет обследовать именно тех женщин, для которых скрининг является большей необходимостью и представляет больший интерес, и ограничить обследование женщин меньшего риска.

В группу женщин, риск развития РМЖ у которых превышает общепопуляционный, входят:

— женщины с высоким общепопуляционным риском (выше 25—30%);

— женщины с "семейным раком" в анамнезе (в случаях РМЖ у одного родственника и более I степени родства или двух родственников и более II степени родства);

— носители герминальных мутаций *BRCA (Breast Cancer Associated) 1* и *BRCA2*-генов и др. (*PTEN, P53, CHEK2, FANC, NBC1*), а также их родственники I, II степени родства;

— женщины, у которых диагностированы РМЖ, атипичная гиперплазия или дольковая карцинома *in situ*;

— женщины, которым проводилось облучение по поводу ходжкинской лимфомы.

Основную часть этой группы составляют женщины с отягощенным семейным анамнезом (семейный рак) и носители герминальных мутаций *BRCA1*- и *BRCA2*-генов и др. (*PTEN, P53, CHEK2, FANC, NBC1*). Критериями постановки генетического диагноза наследственных форм рака являются:

Для корреспонденции: Карпова Марина Сергеевна — аспирант рентгенодиагностического отд-ния отд. лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения; 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mskarpova@bk.ru.

— наличие в семье двух родственников и более I—II степени родства, страдающих злокачественными новообразованиями;

— ранний возраст манифестации заболевания;

— двустороннее поражение парных органов;

— первичная множественность новообразований у пробанда или его родственников, специфические опухолевые синдромы.

Положительный результат формально-генетического анализа является показанием для проведения ДНК-диагностического исследования с целью выявления структурных и функциональных изменений генов, вовлеченных в наследственный канцерогенез. Наследуемое молекулярное патологическое состояние является объективным критерием формирования групп риска в отношении развития РМЖ для динамического наблюдения лиц указанной группы [12].

В структуре РМЖ семейный рак составляет около 23%. Частота встречаемости наследственного РМЖ составляет от 5 до 15% [13, 14]. К генам с высокой пенетрантностью относятся *BRCA1* и *BRCA2*. Около 20% семейных предрасположенностей к РМЖ является результатом мутаций данных генов [15]. Доля *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированного РМЖ составляет 45% и 35% соответственно. Низкопенетрантные гены, такие как *PTEN*, *P53*, *CHEK2*, *FANС*, *NBC1*, ответственны за развитие индивидуального и семейного синдромального патологического состояния в 2—15% случаев.

Генетически обусловленный РМЖ характерен больше для молодого возраста — более чем 50% заболеваний встречаются в возрасте до 50 лет. По результатам работы, проводимой в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, пик заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*, отмечен в возрастной период 35—39 лет, тогда как в группе больных — носителей мутаций *BRCA2* повышение заболеваемости наблюдалось в 43 и 54 года [16]. Наличие мутаций в данных генах имеет выраженное прогностическое значение для профилактики и раннего выявления РМЖ. *BRCA*-ассоциированные опухоли повышают риск развития РМЖ приблизительно до 3% к 30 годам, возрастая до 50% к 50 годам и составляя 50—80% при достижении 70-летнего возраста [13, 14, 17].

Для наследственного РМЖ характерен ряд особенностей, которые отличают его от sporadicческой опухоли. Во-первых, для носителей генетических мутаций характерно развитие второй первичной опухоли [17, 18]. Частота развития ипсилатеральных РМЖ составляет 49% [19]. Эти данные отличаются от результатов исследований в общей популяции (1—1,5% в год), что заставляет более дифференцированно подходить к выбору тактики лечения в группе больных, страдающих наследственными формами РМЖ. Риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA 1/2* составляет 26, 30 и 50% в течение 10 лет, 15 и 25 лет соответственно при сравнении с 3 и 7% в течение 10 и 15 лет у женщин с общепопуляционным риском после постановки первичного диагноза [18, 20]. При этом чем моложе пациентка при постановке первого диагноза, тем выше риск возникновения опухоли в другой молочной железе [18]. Во-вторых, было показано, что у женщин с генетически предрасположенным РМЖ опухоли характеризуются более высокой степенью злокачественности, высокой частотой эстроген-, прогестеронотрицательных рецепторов. РМЖ у носителей герминальных мутаций чаще представлен низкодифференцированным вариантом sporadicческого РМЖ по сравнению с контрольной группой: 57,2 и 8,8% соответственно [14, 20, 21]. Кро-

ме того, семейные и особенно *BRCA*-ассоциированные РМЖ демонстрируют высокую скорость пролиферации [14, 20—22]. Время удвоения опухолей составляет 46 и 52 дня для *BRCA1* и *BRCA2* соответственно, 129 дней при семейном раке [23]. Такой быстрый опухолевый рост объясняет высокую частоту больших по размерам опухолей на момент диагностики и высокую частоту интервальных случаев рака (т.е. опухолей, клинические проявления которых обнаруживаются между профилактическими осмотрами) в сравнении с женщинами со sporadicическим раком [24—27]. Большинство молодых женщин с РМЖ уже имеют клинические симптомы на момент постановки диагноза [28].

Все перечисленные особенности РМЖ у женщин этой популяции требуют отдельного особого подхода в профилактике: раннего выявления заболевания посредством скрининговых программ, химиопрофилактики и клинико-хирургических профилактических методов. Профилактическая мастэктомия с последующей реконструкцией считается наиболее эффективным методом снижения риска РМЖ. Исследования демонстрируют результаты 85—100% снижения относительного риска среди носителей, которые подвергались билатеральной профилактической мастэктомии [29]. Целесообразность выполнения профилактических мастэктомий у носителей мутаций подтверждается высокой частотой обнаружения предракowych изменений и рака *in situ* в удаленных органах [30]. В РФ профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией внесена в перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике, в марте 2011 г. (www.roszdravnadzor.ru). В настоящее время показанием к выполнению профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией являются:

— наличие мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*;

— наличие у пациентки впервые выявленного гистологически верифицированного одностороннего РМЖ либо РМЖ в анамнезе.

Удаление яичников у женщин пременопаузального возраста при наличии мутаций генов группы *BRCA* снижает риск развития РМЖ на 50—60% [31], рака яичника на 85—95%. Двусторонняя сальпингоооариэктомия рекомендована после 35 лет в тех случаях, когда беременность более не планируется. Но данные стратегии не приемлемы для многих женщин, которые ограничивают себя косметическим и психологическим факторами.

Одним из направлений профилактики является химиопревентивная терапия РМЖ. Клинические испытания в США показали, что применение тамоксифена на 50% снижает заболеваемость РМЖ у женщин с высоким риском. Однако при длительном (в течение 5 лет) применении тамоксифена отмечаются побочные явления — увеличение процента рака эндометрия, катаракт, параличей. По мнению ряда авторов, эффективность химиопревентивной терапии среди женщин этой группы еще не доказана [32, 33].

До недавнего времени существовала общая практика проведения обследования женщин — носительниц герминальных мутаций *BRCA1*- и *BRCA2*-генов, рекомендованная National Cancer Center Network: ежемесячное самообследование женщин 18—20 лет; с 25-летнего возраста каждые полгода клинический осмотр РМЖ специалистом; ежегодная МГ с 25—35 лет [34].

РМЖ в возрасте до 40 лет относительно редок, в то время как доброкачественные и физиологические изменения встречаются часто. Это приводит к низкой онкологической настороженности, что в сочетании с высокой плотностью молочных желез молодых женщин приво-

дит к более низкой чувствительности пальпаторного метода исследования. По данным литературы, чувствительность самообследования не превышает 20—26%, чувствительность клинического обследования (пальпация молочных желез) как диагностического теста составляет 18,2—69%, специфичность — 48,2% [35, 36].

МГ-исследование является относительно быстрым в выполнении и недорогим методом исследования молочных желез. Современное выполнение МГ требует соблюдения стандартов в проведении исследования и интерпретации изображений, что приводит к повышению эффективности результатов. Широкое использование рентгеновской МГ в общей популяции позволило значительно улучшить выявляемость опухолей МЖ. Приблизительно 30% образований, выявленных при МГ, составляет внутрипротоковая карцинома *in situ* (Ductal Carcinoma In Situ — DCIS) и более 50% случаев инвазивного рака менее 1 см в размере. Чувствительность и специфичность МГ в выявлении РМЖ существенно выше и может достигать 77—95 и 94—97% соответственно, причем это исследование позволяет выявить и непальпируемые опухоли. Наибольший эффект достигается в возрастных группах от 50 до 70 лет. Анализ результатов многолетних скрининговых программ показал, что методически правильное применение МГ-исследований позволяет снизить смертность от РМЖ в возрасте от 40 до 49 лет на 18%, в возрасте 50 лет и старше — более чем на 30% [37—39].

Но общая картина меняется, если в исследуемую группу входят молодые женщины высокого риска развития РМЖ. Были выполнены несколько ретро- и проспективных исследований, оценивающих эффективность раннего МГ-скрининга у женщин с генетической предрасположенностью, показавшие неудовлетворительные результаты [40—42]. Авторы сообщают об очень небольшом количестве случаев диагностики внутрипротоковой карциномы при МГ-скрининге у молодых женщин высокого риска. У таких женщин размеры выявленных инвазивных опухолей чаще более 1 см, высокая частота метастатического поражения лимфатических узлов; уровень интервальных злокачественных новообразований составляет 50%. Уровень ложноотрицательных результатов при выполнении рутинной рентгеновской МГ достигает 10—25%, а в некоторых исследованиях — 62% [41—43]. Такая низкая эффективность МГ-исследования объясняется рядом факторов. Во-первых, значительная часть наследственного РМЖ возникает в молодом возрасте (30—50 лет) [14], т. е. на фоне высокой концентрации репродуктивных гормонов. Ткань молочных желез у столь молодых женщин в 40—50% случаев характеризуется высокой степенью рентгенологической плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей. Чувствительность МГ у молодых женщин составила лишь 40—60% и была ниже в сравнении с результатами скрининга женщин общей популяции в возрасте 50—75 лет [44, 45].

Во-вторых, в ряде исследований было отмечено, что в данной группе пациенток встречаются атипичные формы РМЖ, с доброкачественной морфологической семиотикой (ровные или полициклические контуры и однородная структура образований; отсутствие обызвествлений, спикул, утолщения кожного покрова и ретракции ареолы). Характерные злокачественные признаки обнаружены только у 38% носителей генов мутаций по сравнению с 71% в контрольной группе. Строго очерченные образования коррелировали в 83% с гистологически четко ограниченными опухолевыми зонами. Четкие ровные контуры были описаны у носителей мутаций как главная причина ложноотрицательной оценки при МГ [46—48]. Кроме того,

было показано, что возможная польза ранней диагностики МГ-скринингом может быть снижена из-за риска развития опухоли, индуцируемой радиацией. Хотя женщины подвергаются воздействию относительно низкой дозы радиации, воздействие на ткань железы в молодом возрасте и в течение длительного промежутка времени может повысить риск РМЖ [49], а наличие дефекта в одном из генов РМЖ может способствовать вредному эффекту радиации. В ряде исследований было выявлено, что частое и продолжительное воздействие низкодозированной радиации повышает риск развития РМЖ у женщин с высоким риском РМЖ больше, чем у женщин с общепопуляционным риском развития РМЖ [50, 51].

Таким образом, рекомендованный ранее скрининг с ежегодной МГ и клиническим осмотром МЖ раз в полгода, начиная с возраста 25—35 лет, привел к малоэффективным результатам. По этой причине женщинам высокого риска, особенно репродуктивного возраста с плотным (железистым) вариантом строения МЖ, особенно необходимо включение в программу наблюдения дополнительных неионизирующих методов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ), которое не сопровождается лучевой нагрузкой, позволяет визуализировать патологический процесс независимо от его локализации, дифференцировать жидкостные и солидные образования, осуществлять прицельные малоинвазивные вмешательства. УЗИ является эффективным методом выявления и дифференциальной диагностики новообразований при развитом фиброгландулярном комплексе и фиброзно-кистозной мастопатии. Важную информацию для диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований МЖ могут предоставить доплеросонография (цветовая и энергетическая) кровотока и метод эластографии. В источниках литературы имеются указания на возможное повышение чувствительности УЗИ при условии применения в ходе исследования метода эластографии [52—54]. Эластография позволяет проводить оценку тканевой эластичности в режиме реального времени при помощи мягкого давления, осуществляемого стандартным ультразвуковым датчиком, что не требует применения дополнительного оборудования [55, 56]. Данные эластографии являются дополнительным критерием оценки характера изменений в тканях различных органов и могут помочь в дифференциальной диагностике образований при условии визуализации его при обычном сканировании в В-режиме.

Чувствительность метода ультразвуковой диагностики при размерах опухолей менее 1 см составляет 58%, непальпируемых образований — 80%. Многочисленные исследования методов диагностики РМЖ у женщин высокого риска показали, что УЗИ имеет низкие показатели специфичности: 33—40% [57, 58]. УЗИ и МГ являются взаимодополняющими методами. Совместное их использование повышает выявляемость заболевания у женщин общей популяции и часто используется в диагностическом алгоритме [59, 60]. У женщин с генетической предрасположенностью иотягощенным семейным анамнезом данная комбинация также позволяет улучшить эффективность диагностики опухолей МЖ и повысить чувствительность до 50—90% [57, 58, 61]. УЗИ на сегодняшний день не является утвержденным скрининговым методом из-за его относительно низкой чувствительности и специфичности. Для ранней диагностики РМЖ УЗИ является только дополнительным методом.

Высокая разрешающая способность магнитно-резонансной томографии (МРТ), полипроекционность, высокая контрастность мягких тканей, безопасность дают

Сравнение чувствительности и специфичности (в %) методов лучевой диагностики у женщин — носителей BRCA-мутаций

Исследование	Количество пациентов	МГ		МРТ		УЗИ	
		чувствительность	специфичность	чувствительность	специфичность	чувствительность	специфичность
Warner, 2004, Канада	236 (22)*	36	99,8	77	95,4	33	96
Kriege, 2004, Нидерланды	1909 (44)*	33	95	79,5	89,8	—	—
Kuhl, 2005, Германия	529 (43)*	33	96,8	92	97,2	40	90,5
Leach, 2005, Соединенное Королевство (MARIBS)	649 (35)*	40	93	77	82	—	—
Riedl, 2007, Австрия	32 (28)*	50	98	85,7	93	42,9	98
Lehman, 2007, США	171 (6)*	33	97	100	91,8	17	97,7
Sardanelli, 2007 (HIBCRIГ study)	278 (11)*	59	98,8	94	96,7	65	97,8

Примечание. * — количество диагностированных РМЖ; прочерк — данный метод не изучался.

возможность восполнить недостатки рутинных методов диагностики (МГ и УЗИ). Использование внеклеточных гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств позволяет получать достаточное временное и пространственное разрешение при визуализации структуры МЖ, выявлять карциномы размером до 3 мм и повышать возможности в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований МЖ [62].

В настоящее время развивается два основных направления использования МРТ молочной железы: скрининговая МР-МГ у женщин высокого риска, а также применение МРТ в диагностическом алгоритме в качестве дополнительного метода в следующих случаях:

— предоперационная оценка распространенности опухоли и выявление мультицентричности в той же или противоположной железе в свете все большего распространения в мире органосохраняющих операций, требующих точной диагностики стадии рака. Комплексная МР-МГ с динамическим контрастным усилением является информативной методикой в оценке местной распространенности опухолевого процесса, определении характера роста, исключения мультифокальности, мультицентричности и билатеральности поражения [63—69].

— поиск первичной опухоли в тех случаях, когда выявляются метастатические поражения лимфатических узлов или отдаленные метастазы неизвестной природы. Когда метастазы гистологически верифицированы, но первичную опухоль установить не удается, диагностический алгоритм включает клиническое обследование, МГ и УЗИ молочных желез. Если результаты этих исследований остаются сомнительными, необходимо выполнение МР-МГ [70—73].

— наличие протеза. Для выявления дефектов протезов, даже самых мелких, МРТ является методом выбора [74].

— сложные диагностические случаи [75].

Преимуществом МРТ является возможность выявлять клинически и рентгенологически скрытые образования. Согласно данным многочисленных исследований, чувствительность МРТ достигает 98% [76—78]. В ряде исследований в Нидерландах [26], Канаде [58], Великобритании [72], Германии [57], Италии [73], США [70], Норвегии [79], Австрии [80], где ежегодная МРТ сравнивалась с МГ у женщин высокого риска развития РМЖ, было установлено, что ее чувствительность почти вдвое превышает таковую у МГ (см. таблицу).

На 41-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии в 2005 г. были доложены результаты крупного исследования Magnetic Resonance Imaging for Breast Screening (MARIBS). В нем приняли участие 649 женщин, среди которых 120 жен-

щин — носительниц BRCA1/2-генов мутаций. Среди 35 диагностированных случаев рака при помощи МГ было выявлено 6, при помощи МРТ — 19 РМЖ и при их комбинации — 8. Чувствительность МРТ составила 77%, МГ — 40%, а их комбинация — 94% [72].

В работе E. Granader и соавт. (2008) был проведен анализ всех публикаций, появившихся до 2007 г., касающихся наблюдения носителей BRCA1/2-мутаций методами МГ и МРТ. Продемонстрировано, что с помощью МРТ удается выявить в 2,7 раза больше опухолей, чем с помощью МГ. Комбинация этих двух методов увеличивает выявляемость на 20%. Аналогичные результаты были получены и в других более поздних исследованиях [48, 81—83].

Одним из важных показателей эффективности метода является обнаружение преинвазивных форм рака, которые характеризуются пролиферацией злокачественных клеток эпителия в пределах базальной мембраны протоков МЖ. Диагностика внутрипротоковой карциномы in situ (DCIS) является прогностически значимой [84, 85].

До широкого распространения скрининговой МГ DCIS обычно диагностировался после оперативного удаления подозрительных участков МЖ. В настоящее время показано, что маммографический скрининг у женщин общей популяции способствует значительно росту выявления случаев DCIS. Сегодня около 20—30% случаев РМЖ диагностируются в доинвазивной стадии [86]. Примерно в 72% случаев DCIS проявляется лишь очагами микрокальцификации, которые вызываются некрозом и последующей кальцификацией остатков, что способствует эффективной диагностике РМЖ даже у молодых женщин с плотными молочными железами. В 12% наблюдений микрокальцификация сочетается с очагом уплотнения, в 10% имеется только уплотнение, и, наконец, в 6% случаев DCIS протекает совершенно бессимптомно. Еще сложнее выявление дольковой карциномы in situ (Lobular Carcinoma In Situ — LCIS), так как в этих случаях микрокальцинация наблюдается намного реже, чем при DCIS.

МРТ также имеет возможность визуализации опухолевой ткани в просвете протока. S. Jansen и соавт. [87], изучив физиологическую основу контрастного усиления при DCIS на МРТ, пришли к выводу, что контрастный препарат выходит из капилляров в межклеточное пространство и затем проникает в протоки через измененную под действием протеолитических ферментов, секретлируемых злокачественными клетками, базальную мембрану. В последние годы стало очевидным, что диагностика внутрипротоковых опухолей является выполнимой для МРТ в основном благодаря улучшению технических параметров МР-аппаратов и появлению новых диагностических критериев, которые отличаются

от используемых в диагностике инвазивных опухолей. Согласно BI-RADS (Breast Imaging and Reporting Data System, ACR, 2003) выделяются объемные образования и необъемные зоны контрастирования. Было показано, что асимметричные протоковые или сегментарные зоны контрастирования чаще являются признаками DCIS [88]. DCIS в 50% случаев имеют злокачественные морфологические черты и тип накопления, в 30 % — среднюю скорость накопления, в 15 % — низкую скорость накопления, в 5% не контрастируются [89]. По данным ряда исследований, МРТ позволяет ставить проспективный диагноз DCIS и даже позволяет диагностировать DCIS, невидимые при МГ [57, 72, 73, 88, 90—92].

Е. Warner и соавт. [93] провели анализ данных нескольких исследований, который включил 1275 женщин — носительниц BRCA1/2-мутаций. В исследуемую группу вошло 445 женщин со скрининговым исследованием, включая МРТ, молочных желез. В контрольную группу вошли 830 женщины, которым скрининг проводился без МРТ. В исследуемой группе количество выявленных случаев РМЖ в ранней стадии (DCIS и I стадия) преобладало: 13,8% в сравнении с 7,2% в контрольной группе. Количество же РМЖ в II—IV стадии было меньше в исследуемой группе в сравнении с контрольной: 1,9 и 6,6% соответственно. Авторы полагают, что, возможно, именно МРТ, позволив диагностировать РМЖ на ранних стадиях, сможет привести к снижению смертности от РМЖ [93].

DCIS включает широкий спектр заболеваний — от высокодифференцированных заболеваний, не угрожающих жизни, до низкодифференцированных образований, которые могут дать фокусы инвазивного РМЖ. Используя различные факторы, М. Lagios и соавт. [94] и М. Silverstein и соавт. [95] выделили при DCIS три гистологических степени злокачественности: высокую, промежуточную и низкую. Современные работы свидетельствуют о том, что прогноз DCIS в значительной мере определяется степенью ее злокачественности. Скрининг может быть полезен женщинам с определенными формами DCIS, а именно с опухолями II—III степени злокачественности, которые являются прогностически неблагоприятными. Для других форм DCIS остается открытым вопрос, перевешивает ли потенциальная польза их обнаружения при скрининге побочный эффект (психологическая травма, ненужная операция). Было показано, что МРТ выявляет не только большее по сравнению с МГ число случаев DCIS, но и их низкодифференцированные формы, более склонные к прогрессированию. В то время МГ способствует выявлению РМЖ с относительно доброкачественным биологическим профилем [91, 96]. Это объясняется тем, что DCIS высокой степени злокачественности имеют значительно более высокую плотность сосудов, что легче идентифицировать с помощью МРТ [97, 98].

Необходимо отметить, что BRCA1-связанные опухоли, вероятно, менее ассоциированы с DCIS, которые часто маммографически проявляются микрокальцинатами [99, 100], соответственно выявляются реже, чем ненаследственные [96, 101—103]. Поскольку BRCA-ассоциированные опухоли растут быстрее спорадических форм [23], предположили, что эти опухоли становятся инвазивными до того, как появляются микрокальцинаты. Это предположение основывается на относительно больших размерах выявляемых внутрипротоковых опухолей без признаков кальцификации. Данные факты уменьшают значимость МГ у такой группы пациенток [104].

В исследовании С. Riedl и соавт. [80] было диагностировано большое количество изменений, классифицированных как атипичная протоковая гиперплазия (АПГ).

Эти изменения составили 35% всех доброкачественных образований, и большая часть из них была выявлена на МРТ. Последние исследования показали, что АПГ — генетически обусловленное предраковое заболевание. АПГ, подобно DCIS, не обязательно является непосредственным предшественником инвазивного протокового рака. Поведение АПГ не предопределено. Это подчеркивает необходимость раннего выявления предопухолевых образований, особенно в этой популяции пациентов.

Таким образом МРТ МЖ улучшает выявление не только инвазивных злокачественных образований, но также и преинвазивных (DCIS) и предраковых образований (АПГ) у женщин группы высокого риска развития РМЖ, что отвечает цели скрининговой программы диагностировать образования на стадии, позволяющей проводить эффективную терапию [80].

Основываясь на данных этих исследований, Society of Breast Imaging and American College of Radiology (ACR и SBI) (2010), а также American Cancer Society (ACS) (2007) были разработаны рекомендации обследования для женщин высокого риска, согласно которым для скрининга РМЖ необходимы ежегодная МГ и МРТ с 30-летнего возраста (не ранее 25 лет).

Многие радиологи и онкологи не торопятся заменить МГ на МРТ. Во многих исследованиях комбинация МРТ и МГ диагностически превосходила каждый из этих методов, выполненных отдельно. Большинство авторов полагают, что МГ добавляет точности к МРТ, особенно при DCIS [89]. Таким образом, сегодня существует необходимость использования комплексного подхода в исследовании женщин — носительниц герминальных мутаций с обязательным включением в диагностический алгоритм МРТ с контрастированием МЖ. Разные физические основы МГ и МРТ обеспечивают их дополнительное использование для обнаружения и диагностики РМЖ. При неоднозначных морфологической картине и кинетических параметрах контрастирования МРТ часто необходим ретроспективный анализ МГ и УЗИ, т.е. комплексный анализ обследования для уточнения характера выявленного образования и/или выбора метода, с помощью которого будет проведена гистологическая верификация (биопсия).

Остаются нерешенными ряд проблем. Во-первых, высокая частота интервальных случаев рака у женщин высокого риска поставила вопрос об уменьшении межскринингового интервала. Проведение МГ, УЗИ и МРТ может быть "конкурентным", либо данные методы могут чередоваться каждые 6 мес. Преимуществом поочередного исследования является то, что пациенты находятся под наблюдением каждые полгода. Одно-временный скрининг позволяет проводить корреляция между исследованиями, особенно если обнаруживаются патологические изменения одним из методов.

Во-вторых, МРТ характеризуется низкой специфичностью по сравнению с МГ, более высоким уровнем ложноположительных результатов, требующих в дальнейшем МРТ-контроля и/или биопсии. В исследовании 1909 женщин в Нидерландах специфичность клинического исследования, МГ и МРТ составили 98,1, 95,0 и 89,8% соответственно. МРТ приводит к двойной необходимости в дополнительных исследованиях, в 3 раза чаще необходимы проведения биопсий [26]. Следует отметить, тем не менее, что специфичность МРТ значительно повышается с каждым последующим раундом скрининга до 95% [80].

В-третьих, несмотря на высокую чувствительность, МРТ является дорогостоящим методом и требует обязательного контрастирования, длительного времени для исследования и имеет ряд противопоказаний [105].

В 2003 г. Американским колледжем радиологии (American College of Radiology — ACR) была разработана система описания и обработки данных исследования МЖ, дающая возможность систематизировать и стандартизировать терминологию, применяемую при МГ, УЗ- и МРТ-исследованиях и определять дальнейшую тактику ведения пациента. Также существуют общепринятые стандарты выполнения МГ и УЗИ, но нет стандартов для МРТ МЖ. Поэтому сегодня необходимо решение таких проблем, как отсутствие стандартизации в технике выполнения МРТ МЖ, разработки алгоритма обследования молодых женщин, оценки влияния дополнительного метода на повышение выживаемости женщин с высоким риском развития РМЖ. До сих пор не изучен эффект влияния МРТ на смертность, течение лечения, интервальных случаев рака среди женщин высокого риска [91, 26, 106, 107].

REFERENCES (ЛИТЕРАТУРА)

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Incidence of malignant new growths of the population of Russia and CIS countries in 2008. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2011; 22[3 (85)]:54—95 (in Russian). Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011; 22 [3 (85), прил. 1]:54—95.
2. Hajlenko V.A. Breast cancer diagnostics. М.: ООО "МИА", 2005; 240 (in Russian). Хайленко В.А. Диагностика рака молочной железы. М.: ООО "МИА"; 2005.
3. Komarova L.E. Mammographic screening and its role in reducing breast cancer mortality. J. Mammology. 2006; 3: 5-10 (in Russian). Комарова Л.Е. Маммографический скрининг и его роль в снижении смертности от рака молочной железы. Маммология. 2006; 3: 5—10.
4. Costanza S.S., Evans W.P., Foster R.S., Hendrick E., Eyre H.J., Smith R.A. et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. CA. Cancer J. Clin. 2003; 53 (3): 141—69.
5. Joensuu H., Lehtimäki T., Holli K., Elomaa L., Turpeenniemi-Hujanen T., Kataja V.A. et al. Risk of distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. J. A. M. A. 2004; 292 (9): 1064—73.
6. Armstrong K., Eisen A., Weber B. Assessing the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 564—71.
7. Korzhenkova G.P., Luk'janchenko A.B., Zernov D.I. Capacities of magnetic resonance imaging in the algorithm of examination of patients with breast diseases. J. Mammology. 2006; 1: 39—45 (in Russian). Корженкова Г.П., Лукьянченко А.Б., Зернов Д.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы. Маммология. 2006; 1: 39—45.
8. Dubsy P.C., Gnant M.F., Taucher S., Roka S., Kandioler D., Pichler-Gebhard B. et al. Clin. Breast Cancer. 2002; 3 (1): 65—72.
9. Anders C.K., Johnson R., Litton J., Phillips M., Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. Semin. Oncol. 2009. 36: 237—49.
10. Nixon A.J., Neuberger D., Hayes D.F., Gelman R., Connolly J.L., Schnitt S. et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumour and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J. Clin. Oncol. 1994; 12 (5): 888—94.
11. Barber M.D., Jack W., Dixon J.M. Diagnostic delay in breast cancer. Br. J. Surg. 2004; 91 (1): 49—53.
12. Lyubchenko L.N. Hereditary breast and/or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention: Author's abstract ... М. D. М.; 2009 (in Russian). Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
13. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Familial Cancer. 2003; 2 (3—4): 18—32.
14. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72 (5): 1117—30.
15. Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. Nature Med. 2001; 7 (5): 552—6.
16. Lyubchenko L.N., Gar'kavceva R.F. DNA diagnostics and genetic counseling in breast cancer. In: Kushlinskiy N.E., Portnoy S.M., Loktionov K.P., ed. Breast cancer. М.: Russian Academy Of Medical Sciences, 2005: 198—209 (in Russian). Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы. В кн.: "Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинский, С.М. Портной, К.П. Локтионов. М.: РАМН; 2005: 198—209.
17. Seynaeve C., Verhoog L.C., van de Bosch L.M., van Geel A.N., Menke-Pluymers M., Meijers-Heijboer E.J. et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. Eur. J. Cancer. 2004; 40 (8): 1150—8.
18. Metcalfe K., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N., Olivetto L., Warner E. et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J. Clin. Oncol. 2004; 22 (12): 2328—35.
19. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J., Pathare P., Smith T.E., Turner B.C. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet. 2002; 359 (9316): 1471—7.
20. Pierce L.J., Levin A.M., Rebbeck T.R., Ben-David M.A., Friedman E., Solin L.J. et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24 (16): 2437—43.
21. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O., Begin L.R., Goffin J.R., Wong N., Trudel M., Akslen L.A. Germline BRCA1 mutations and basal epithelial phenotype in breast cancer. J. Natl Cancer Inst. 2003; 95 (19): 1482—5.
22. Eerola H., Heikkilä P., Tamminen A., Aittomäki K., Blomqvist C., Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation negative breast cancer families. Breast Cancer Res. 2005; 7: 93—100.
23. Tilanus-Linthorst M.M., Obdeijn I.M., Hop W.C., Causer P.A., Leach M.O., Warner E. et al. A BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, UK, and Canadian MRI screening trials. Clin Cancer Res. 2007; 13 (24): 7357—62.
24. Tilanus-Linthorst M.M., Kriege M., Boetes C., Hop W.C.J., Obdeijn I.M., Oosterwijk J.C. et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. Eur. J. of Cancer. 2005; 41 (11): 1610—17.
25. Tilanus-Linthorst M.M., Obdeijn I.-M., Bartels K.C.M. MARIBS study. Lancet. 2005; 366 (9482): 291, 1434.
26. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C., Bernard P.E., Zonderland H.M., Obdeijn I.M. et al. Efficacy of breast cancer screening with MRI and mammography in women with a familial or genetic predisposition. N. Engl. J. Med. 2004; 351 (5): 427—37.
27. Robson M.E., Offit K. Breast MRI for women with hereditary cancer risk. J. A. M. A. 2004; 292 (11): 1368—70.
28. Foxcroft L.M., Evans E.B., Porter A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. Breast. 2004; 13 (4): 297—306.
29. Kaas R., Verhoef S., Wesseling J., Rookus M.A., Oldenburg H.S., Peeters M.J., Rutgers E.J. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Very low risk for subsequent breast cancer. Ann. Surg. 2010. 251 (3): 488—92.
30. Hoogerbrugge N., Bult P., Widt-Levert L.M., Beex L.V., Kienemeny L.A., Ligtenberg M.J.L. et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. J. Clin. Oncol. 2003; 21 (1): 41—5.
31. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T., Neuhausen S.L., van't Veer L., Garber J.E. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J. Clin. Oncol. - 2004; 22 (6). 1055—62.
32. Stefanek M., Hartmann L., Nelson W. Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. J. Natl Cancer Inst. 2002; 94 (4). 307—8.
33. Metcalfe K.A., Birenbaum-Carmeli D., Lubinski J., Gronwald J., Lynch H., Moller P. et al. International variation in rates of uptake

- of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int. J. Cancer*. 2008; 122 (9): 2017—22.
34. *Daly M.B., Axilbund J.E., Buys S., Crawford B., Friedman S., Garber J.E.* et al. Genetic/familial highrisk assessment clinical practice guidelines in oncology. The NCCN. 2002; version 1. <http://www.nccn.org>
 35. *Friedenberg R.M.* The 21st century: the age of screening. *Radiology*. 2002; 223: 1.
 36. *Duijm L.E.M., Groenewoud J.H., Hendriks J.H.C.L., de Koning H.J.* Independent Double Reading of Screening Mammograms in the Netherlands: Effect of Arbitration Following Reader Disagreements. *Radiology*. 2004; 231 (2): 564.
 37. *Gabe R., Duffy S.W.* Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*. 2005; 16: 153—62.
 38. *Roder D., Houssami N., Farshid G., Gill G., Luke C., Downey P.* et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 108 (3): 409—16.
 39. *Moss S.M., Cuckle H., Evans A., Johns L., Waller M., Bobrow L.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368 (9552): 2053—60.
 40. *Scheuer L., Kauff N., Robson M., Kelly B., Barakat R., Satogopan J.* et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (5): 1260—68.
 41. *Komenaka I.K., Ditkoff B.A., Joseph K.A., Russo D., Gorroochurn P., Ward M.* The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer*. 2004; 100 (10): 2079—83.
 42. *Houssami N., Cuzick J., Dixon J.M.* The prevention, detection, and management of breast cancer. *Med. J. Aust.* 2006; 84 (5): 230—4.
 43. *Vasen H.F., Tesfay E., Boonstra H., Mourits M.J., Rutgers E., Verheyen R.* Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur. J. Cancer*. 2005. 41 (4): 549—54.
 44. *Lehman C.D., White E., Peacock S., Drucker M.J., Urban N.* Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (6): 1651—5.
 45. *Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H.* Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998; 207 (1): 191—9.
 46. *Hamilton L.J., Evans A.J., Wilson A.R., Scott N., Cornford E.J., Pinder S.E.* et al. Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma. *Clin Radiol.* 2004; 59 (10): 895—902.
 47. *Kaas R., Kroger R., Hendriks J.H., Besnard A.P., Koops W., Pameijer F.A.* et al. The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers. *Eur. Radiol.* 2004; 14: 1647—53.
 48. *Veltman J., Mann R., Kok T., Obdeijn I.M., Hoogerbrugge N., Blickman J.G., Boetes C.* Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI. *Eur Radiol.* 2008; 18 (5): 931—8.
 49. *Wakeford R.* The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene*. 2004; 23 (38): 6404—28.
 50. *Jansen-van der Weide M.C., Marcel J.W., Greuter L., Jansen L., Oosterwijk C., Pijnappel R.M., Bock G. H.* Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2010; 20: 2547—56.
 51. *Broeks A., Braaf L.M., Huseinovic A., Nooijen A., Urbanus J., Hogervorst F.B.* Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (2): 106—114.
 52. *Zubarev A.V., Gazhonova V.E., Hohlova E.A., Panfilova E.A., Churkina S.O., Luk'yanova E.S.* Elastography is a new method for various cancer localizations diagnose. *J. Radiology-Practice*. 2008; 6: 6—8 (in Russian). *Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Хохлова Е.А., Панфилова Е.А., Чуркина С.О., Лукьянова Е.С.* Эластография — новый метод поиска рака различных локализаций. *Радиология-практика*. 2008; 6: 6—18.
 53. *Thomas A., Fischer T., Frey H., Ohlringer R., Grunwald S., Blohmer J.* Real-time elastography — an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* 2006; 28 (3): 335—40.
 54. *Zhi H., Ou B., Luo B., Feng X., Wen Y., Yang H.* Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J. Ultrasound. Med.* 2007; 26: 807—15.
 55. *Hill K., Bjember Dzh., ter Haar G.* Physical Principles of Medical Ultrasonics. M.: Fizmatlit, 2008 (in Russian). (Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. 2-е изд. М.: Физматлит; 2008.)
 56. *Tardivon A., Houry C. E., Thibault F., Wylar A.* Elastography of the breast: Prospective study of 122 lesions. *Radiology*. 2007; 88: 657—62.
 57. *Kuhl C.K., Schradling S., Leutner C.C., Morakkabati-Spitz N., Wardelmann E., Fimmers R.* Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (33): 8469—76.
 58. *Warner E., Plewes D.B., Hill K.A., Causer P.A., Zubovits J.T., Jong R.A., Cutrara M. R.* Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *J. A. M. A.* 2004; 292 (11): 1317—25.
 59. *Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H.* Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast ultrasound and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225 (1): 165—75.
 60. *Crystal P., Strano S.D., Shcharynski S., Koretz M.J.* Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (1): 177—82.
 61. *Sim L.S., Hendriks J.H., Fook-Chong S.M.* Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33(23): 600—6.
 62. *Hofman M.B.* MRI principles in MR mammography. In: Erasmus course on magnetic resonance imaging. MR of the breast. VU medisch centrum, 2004: 4—8.
 63. *Berg W.A., Gutierrez L., Ness-Aiver M.S., Carter W.B., Bhargavan M., Lewis R.S., Ioffe O.B.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004; 233 (3): 830—49.
 64. *Bedrosian I., Mick R., Orel S.G., Schnall M., Reynolds C., Spitz F.R.* et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003; 98 (3): 468—73.
 65. *Lieberman L., Morris E.A., Dershaw D.D., Abramson A.F., Tan L.K.* MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 901—10.
 66. *Schelfhout K., Van Goethem M., Kersschot E., Colpaert C., Schelfhout A.M., Leyman P.* et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30 (5): 501—7.
 67. *Lehman C.D., Blume J.D., Thickman D., Bluemke D.A., Pisano E., Kuhl C.* et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *J. Surg. Oncol.* 2005; 92 (1): 9—15.
 68. *Lee S.G., Orel S.G., Woo I.J., Cruz-Jove E., Putt M.E., Solin L.J.* et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology*. 2003. 226 (3): 773—8.
 69. *Pediconi F., Venditti F., Padula S., Roselli A., Moriconi E., Giacomelli L.* et al. CE-magnetic resonance mammography for the evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed breast cancer. *Radiol. Med.* 2005; 110 (1—2): 61—8.
 70. *Lehman C.D., Blume J.D., Weatherall P., Thickman D., Hylton N., Warner E.* et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. et al. *Cancer*. 2005; 103 (9): 1898—905.

71. Lehman C.D., Isaacs C., Schnall M.D. Cancer yield of mammography, MRI, and ultrasound in high risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*. 2007; 244: 381—8.
72. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K., Easton D.F., Eeles R.A., Evans D.G. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005; 365: 1769—78.
73. Sardanelli F., Podo F., D'Agnolo G., Verdecchia A., Santaquilani M., Musumeci R. et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*. 2007; 242 (3): 698—715.
74. Trufanov G.E., Serebrjakova S.V., Juhnno E.A. Breast MRI. St. Petersburg: JeLBI-SPb, 2009 (in Russian). Труфанов Г.Е., Серебрякова С.В., Юхно Е.А. МРТ в маммологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
75. Fisher U., Baum F., Ljufner-Nagel' S. Direct Diagnosis in Radiology: Breast Imaging. M.: MEDpress-inform, 2009 (in Russian). Фишер У., Баум Ф., Люфнер-Нагель С. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
76. Davis P.L., McCarty K.S. Jr. Sensitivity of enhanced MRI for detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur. Radiol*. 1997; 7: 289—98.
77. Orel S.G., Schnall M.D. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001; 220: 13—30.
78. Heywang-Kobrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur. J. Radiol*. 1997; 24: 94—108.
79. Hagen A.I., Kvistad K.A., Maehle L., Holmen M.M., Aase H., Styr B. et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast*. 2007; 16 (4): 367—74.
80. Riedl C.C., Pohnhold L., Flöry D., Weber M., Kroiss R., Wagner T. et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin. Cancer. Res*. 2007; 15 (13): 6144—52.
81. Samphao S., Wheeler A.J., Rafferty E., Michaelson J.S., Specht M.C., Gadd M.A. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am. J. Surg*. 2009; 198 (4): 538—43.
82. Sardanelli F., Podo F. Breast imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur. Radiol*. 2007; 17: 873—87.
83. Warner E., Messersmith H., Causer P., Eisen A., Shumak R., Plewes D. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann. Intern. Med*. 2008; 148 (9): 671—9.
84. Morrow M. The certainties and the uncertainties of ductal carcinoma in situ. *J. Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 424—5.
85. Baxter N.N., Virnig B.A., Durham S.B., Tuttle T.M. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 443—8.
86. Ernster V.L., Ballard-Barbash R., Barlow W.E., Zheng Y., Weaver D.L., Cutter G. et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (20): 1546—54.
87. Jansen S.A., Paunesku T., Fan X., Woloschak G.E., Vogt S., Conzen S.D. et al. Ductal carcinoma in situ: x-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast MR-imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology*. 2009; 253 (2): 399—406.
88. Morakkabati-Spitz N., Leutner C., Schild H., Traeber F., Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur. Radiol*. 2005; 15: 2010—17.
89. Teifke A., Hlawatsch A., Beier T., Werner Vomweg T., Schadmand S., Schmidt M. et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology*. 2002; 224 (3): 881—8.
90. Morris E.A., Liberman L., Ballon D.J., Robson M., Abramson A.F., Heerdt A., Dershaw D.D. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am. J. Roentgenol*. 2003; 181 (3): 619—26.
91. Kuhl C.K., Schrading S., Bieling H.B., Wardelmann E., Leutner C.C., Koenig R. et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: A prospective observational study. *Lancet*. 2007; 370 (9586): 485—92.
92. Menell J.H., Morris E.A., Dershaw D.D., Abramson A.F., Brogi E., Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J*. 2005; 11 (6): 382—90.
93. Warner E., Hill K., Causer P., Plewes D., Jong R., Yaffe M. et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29 (13): 1664—9.
94. Lagios M.D., Margolin F.R., Westdahl P.R., Rose M.R. et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer (Philad.)*. 1989; 63 (4): 618—24.
95. Silverstein M.J., Poller D.N., Waisman J.R., Colburn W.J., Barth A., Gierson E.D. et al. Prognostic classification of breast duct carcinoma in situ. *Lancet*. 1995; 345: 1154—7.
96. Schrading S., Kuhl C.K. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008; 246 (1): 58—70.
97. Brown L.F., Guidi A.J., Schnitt S.J., Van De Water L., Iruela-Arispe M.L., Yeo T.K. et al. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast. *Clin. Cancer Res*. 1999; 5 (5): 1041—56.
98. Cao Y., Paner G.P., Kahn L.B., Rajan P.B. Noninvasive carcinoma of the breast: angiogenesis and cell proliferation. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2004; 128 (8): 893—6.
99. Dershaw D.D., Abramson A., Kinne D.W. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989; 170 (2): 411-5.
100. Menell J.H., Morris E.A., Dershaw D.D., Abramson A.F., Brogi E., Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J*. 2005; 11 (6): 382—90.
101. Tilanus-Linthorst M., Verhoog L., Obdeijn I.M., Bartels K., Menke-Phuyers M., Eggermont A. et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int. J. Cancer*. 2002; 102 (1): 91—5.
102. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases / No authors listed. *Lancet*. 1997; 349 (9064): 1505—10.
103. Hwang E.S., McLennan J.L., Moore D.H., Crawford B.B., Esserman L.J., Ziegler J.L. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25 (6): 642—7.
104. Warner E., Causer P.A., Wong J.W., Wright F.C., Jong R.A., Hill K.A. et al. Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *Breast J*. 2011; 17 (1): 9—17.
105. Lin S.P., Brown J.J. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007; 25 (5): 884—9.
106. Griebisch I., Brown J., Boggis C., Dixon A., Dixon M., Easton D. et al. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br. J. Cance*. 2006; 95 (7): 801—10.
107. Schmutzler R.K., Rhiem K., Breuer P., Wardelmann E., Lehnert M., Coburger S., Wappenschmidt B. Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition of breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev*. 2006; 15 (6): 483—9.