

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© В. Ф. Левшин, 1999

УДК: 618.19-006.6-07

В. Ф. Левшин

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ канцерогенеза

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования в области эпидемиологии и генеза рака молочной железы (РМЖ), этиология этого заболевания остается неясной. Поэтому возможности первичной профилактики этого заболевания пока весьма ограничены и наиболее реальным и многообещающим направлением борьбы с РМЖ является активное и раннее выявление этого заболевания, основанное на разработке и внедрении эффективных форм и методов массовых профилактических обследований населения. Одной из форм профилактических обследований являются целевые профилактические обследования с использованием конкретного диагностического метода или теста и направленные на раннее выявление конкретного заболевания. Такие обследования получили название скрининговых (просеивающих). Для скрининга на РМЖ предлагались и исследовались различные методы и тесты: эпидемиологические, клинические, биохимические, иммунологические, инструментальные. Эпидемиологические критерии и тесты для отбора женщин в группы повышенного риска основывались на учете в анамнезе факторов, повышающих риск развития РМЖ, к которым относят некоторые факторы репродуктивного и семейного анамнеза [1, 6, 7, 46]. Однако относительный риск развития или наличия РМЖ при этих факторах сравнительно невысокий, а сами факторы риска достаточно распространены в популяции, поэтому отобранные по ним группы риска получаются весьма многочисленными. С другой стороны, 25–30% больных РМЖ вообще не имеют никаких известных факторов риска в анамнезе. Специальные расчеты показывают, что для выделения группы риска численностью 10% от популяции и охватывающей до 90% случаев рака нужны факторы риска, увеличивающие риск заболевания в 100 раз, а известные факторы риска РМЖ увеличивают его максимум в 5 раз [48]. Таким образом, возможности оценок и индивидуального прогнозирования риска развития РМЖ на сегодня весьма ограничены и не могут быть использованы для задач скрининга.

Целый ряд биохимических, гормональных и иммунологических тестов не нашел практического применения для скрининговых обследований по причине недостаточной их чувствительности и специфичности, а также часто и по причине методической сложности, дороговизне и вследствие этого непригодности для массовых обследований.

Из клинических методов продолжает изучение эффективности при скрининге методики самообследования молочных желез (СОМЖ) и физического осмотра молочных желез подготовленным медицинским персоналом (ФОМЖ). Методика СОМЖ заключается в обучении и мотивации женщин на регулярные СОМЖ, своевременное обращение к врачу при выявлении у себя симптомов заболевания молочных желез. Эффективность программ с СОМЖ прежде всего зависит от качества выполнения методики самообследования женщинами. А последнее зависит от методов обучения и подготовки женщин, от их возраста, этнической принадлежности, образования, наличия родственников, перенесших РМЖ [36]. Регулярные ежемесячные СОМЖ проводят только 8%, а еще 36% — нерегулярно [87]. Выполнение СОМЖ существенно улучшается в контингентах, охваченных специальными программами обучения и мотивации в отношении СОМЖ. В таких контингентах выполнение методики достигает от 40 до 80% [8, 11, 14, 76]. По данным В. Ф. Семиглазова и соавт. (1992), на первом году обучения СОМЖ проводят 82% обученных женщин, а спустя 4 года уже только 56%. Анализ причин невыполнения СОМЖ на материале опроса 454 московских женщин, обученных, но не выполнявших СОМЖ, показал, что 7,5% боятся обследовать свои молочные железы из-за страха что-то обнаружить, 32% считают такие обследования бесполезными, 49,9% забывают или не находят времени для обследования [8]. Эффективность использования методики СОМЖ оценивается разными критериями. В частности, показано, что обученные женщины в 4,5 раза чаще обращаются к врачам в сравнении с необученными [10]. Большинство авторов отмечают в контин-

REVIEW

V.F.Levshin

BREAST CANCER SCREENING

Institute of Carcinogenesis

Breast cancer (BC) etiology remains unclear in spite of the vast many-year research in BC epidemiology and nature. BC primary prevention is therefore limited while the active and early detection based on effective mass prophylactic survey of normal population is the most promising approach. The purposeful survey involving a specific diagnostic method or test and aimed at early detection of a certain disease is one of the most common types of mass check-up examinations. These surveys are referred to as screenings. A variety of epidemiological, clinical, biochemical, immunological and instrumental methods and tests have been offered for BC screening. Epidemiological criteria and tests to detect women at high risk of the disease are based on analysis of risk factors in patients' histories including some reproductive and familial history characters [1, 6, 7, 46]. However, the relative risk of BC due to these factors is rather low and the selected groups are too big. On the other hand, 25–30% of BC patients have no risk factors at all. In order to select a group at high risk of BC covering 10% of population and 90% of cancer cases the risk factors should increase the risk of BC 100-fold while the currently used factors provide but a 5-fold increase [48]. Thus the potential for evaluation and individual prognosis of BC risk is rather low and the risk factors can hardly be used for the screening purposes.

There are a number of biochemical, hormonal and immunological tests that are not fit for the screening due to low sensitivity and specificity as well as to difficulty in application and high cost.

Breast self-examination (BSE) and physical examination by trained health care personnel (PBE) are common methods used to select the high risk categories. The BSE implies training and motivation of women to self-examine their breasts and to visit the doctor on detecting signs of breast lesions. The BSE effect depends upon the self-examination quality which in turn depends upon training, age, ethnic origin, education of the women as well as on their having relatives with BC [36]. As appears only 8% of women do regular and another 36% not regular self-examinations [87]. This rate is increasing to 40–80% in women taught by special training and motivation programs [8, 11, 14, 76]. According to V.F.Semiglazov et al. (1992) the share of women doing the BSE is 82% during the first year to fall to 56% at 4 years after the training. 454 women from Moscow who had been taught but failed to perform the BSE gave the following reasons for that: 7.5% feared to find something serious, 32% considered the BSE useless, 49.9% forgot or had no time to do the procedure [8]. There are several BSE effect evaluation criteria. The trained women visit the doctor 4.5-fold more frequently than those untrained [10]. Most authors note a greater percentage of early stage cancer [14, 52, 66] and a smaller average tumor size [1, 49] among BC patients regularly doing the BSE as compared to general BC population. Some authors report of a better survival of BC patients taught to do the BSE [27, 49]. In contrast other investigators find no difference in survival and death rates between BC patients with and without the BSE [13, 38, 45, 90]. The equivocal evaluation of BSE efficacy may be due to different quality of BSE training and performance, on the one hand, and to implicit limitations of the BSE as a screening test, on the other hand. Indeed, the method demonstrates a rather low specificity as based on detection palpatory breast changes by the patients themselves. The BSE-screening costs associated with false-positive cases and their anxiety may be rather high [60]. However, most authors agree that the BSE-screening may be useful in regions where mammography (MMG) or regular physical examinations are not available and where more than 90% of primary BC cases are detected by self examination.

Regular prophylactic PBE by trained medical workers is the principal routine screening method. According to Canadian investigators the PBE demonstrates a rather high specificity of 95–99% and a sensitivity of 47–80% depending upon examination technique and patients' age [25]. Analysis of a female population covered by PBE screening with all false-negative BC cases taken into account discovered the PBE sensitivity to vary with respect of disease advance and to reach 48% for in situ cancer, 70% for stage I, 90% for stage II, 89% for stage III, 93% for stage IV BC. The PBE sensitivity also depended upon the patients' age and was 77% in the

гентах, охваченных СОМЖ, увеличение доли лиц с ранними стадиями [14, 52, 66] и уменьшение среднего диаметра опухоли [17, 49] у всех выявленных больных РМЖ. Отдельные авторы отмечали также улучшение выживаемости больных РМЖ, выявленных в когортах женщин, обученных СОМЖ [27, 49]. В то же время другие авторы отмечают отсутствие существенных различий в выживаемости и смертности больных РМЖ, выявленных после СОМЖ или без него [13, 45, 90]. Имеющаяся определенная противоречивость в оценках эффективности СОМЖ обусловлена, с одной стороны, возможно, разным качеством обучения и соответственно выполнения методики СОМЖ в разных исследованиях и программах, с другой — определенными ограничениями СОМЖ как скринингового метода. В частности, следует учитывать относительно низкую специфичность этого метода, основанного на выявлении и оценке самой женщиной пальпаторных изменений в молочных железах. При этом затраты, связанные с ложноположительными результатами, беспокойством женщин, могут оказаться при СОМЖ-скрининге достаточно высокими [60]. В то же время большинство авторов считают, что СОМЖ может иметь значение в регионах, где отсутствуют возможности для маммографического ММГ-скрининга и регулярных физикальных осмотров и где более 90% первичных больных РМЖ обнаруживают у себя опухоли сами.

Самым давним, рутинным и сохраняющим свою практическую ценность как скринингового метода является метод периодических профилактических ФОМЖ медицинским персоналом. По данным канадских исследователей, при достаточной подготовленности медицинского персонала метод ФОМЖ может иметь достаточно высокую специфичность (95—99%) и чувствительность в пределах 47—80% в зависимости от того, как и в каких возрастных группах осуществляется метод [25]. При учете и анализе всех ложноположительных случаев РМЖ, установленных при прослеживании когорты женщин, охваченной ФОМЖ-скринингом, было определено, что чувствительность ФОМЖ варьировала в зависимости от стадии заболевания, составив 48% в отношении рака *in situ*, 70% — I стадии, 90% — II стадии, 89% — III стадии, 93% — IV стадии РМЖ. Чувствительность ФОМЖ менялась также в зависимости от возраста обследуемых, составив 77% в возрастной группе 20—29 лет, 58% — 30—39 лет, 75% — 40—49 лет, 84% — 50—59 лет, 90% — 60—69 лет и 94% — старше 69 лет [29]. В другой работе при сравнении ФОМЖ и ММГ было показано, что чувствительность ММГ, составлявшая более 90% в возрастной группе старше 50 лет, снижалась до 40% в возрастной группе моложе 40 лет, а чувствительность ФОМЖ с 90% в возрасте старше 50 лет — только до 80% в возрасте моложе 40 лет [24]. Таким образом, при ранних стадиях и в более молодом возрасте чувствительность ФОМЖ заметно снижается, однако в молодых возрастных группах она заметно выше, чем при ММГ. При оценке эффективности метода ФОМЖ при скрининге все авторы отмечают увеличение доли стадий I—II среди всех выявленных при ФОМЖ-скрининге случаев РМЖ [2, 8, 61]. По нашим данным, доля стадий I—II среди больных РМЖ, выявленных при ФОМЖ, составила 65% против 36% среди всех случаев РМЖ, выявленных в соответствующей популяции [8]. Данные американского демонстрационного проекта по сочетанному применению для скрининга ФОМЖ и ММГ показали, что 79% случаев РМЖ, выявленных только при ММГ, были без поражения регионарных лимфоузлов, а среди случаев РМЖ, выявленных только при ФОМЖ, таких локальных стадий было 75%, то есть разница незначительна [80]. В венгерском исследовании отмечено даже снижение смертности от РМЖ на 20% в когорте женщин старше 50 лет, охваченных ФОМЖ-скринингом [56]. По данным канадских исследователей, эффективность скрининга с одним ФОМЖ или в сочетании с ММГ в группе женщин 50—59 лет существенно не различалась [26]. В то же время другим авторам не удалось получить данные, подтверждающие заметное улучшение выживаемости или снижение смертности в результате применения ФОМЖ-метода при скрининге [61, 67].

Для скрининга на РМЖ исследовались и применялись следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование (сонография), термография, флюоромаммография, ксеромаммография и ММГ. Термография получила распространение в 70-х годах в разных странах, но впоследствии этот метод был исключен из программ скрининга вследствие его относительно низкой чувствительности и информативности в отношении ранних и доклинических стадий РМЖ. При электромаммографии или ксерорадиографии изображение молочной железы получают на бумаге. Метод не получил широкого распространения в связи с тем, что лучевая нагрузка при нем в 2—4 раза выше, чем при ММГ, а разрешающая способность получаемого изображения ниже. Тем не менее в одной из работ было показано, что применением при скрининге на РМЖ у женщин 60—64 лет сочетания ФОМЖ и ксеромаммографии можно достичь существенного снижения риска смерти от РМЖ [71]. По тем же причинам (относительно большая лучевая нагрузка и низкая разрешающая способность) перестала использоваться флюоромаммография, имевшая в свое время широкое применение в России как метод I этапа скрининга и отбора женщин для маммографического исследования [15, 16].

age group 20 to 29 years, 58% for 30-39 years, 75% for 40-49 years, 84% for 50-59 years, 90% for 60-69 years and 94% for 69 years and older categories [29]. Another study compared PBE and MMG to discover the MMG sensitivity to fall from 90% in women above 50 to 40% in patients under 40 years of age, while the PBE sensitivity demonstrated a small reduction from 90% in women above 50 to 80% in those under 40 [24]. Thus, the PBE sensitivity was decreased in early cancer stage and in younger women though still being higher in the young as compared to MMG. Evaluation of PBE efficacy demonstrated increase in the share of stage I-II cancer among all cancers discovered by PBE [2,8,61]. By our findings the portion of stage I-IIa BC detected by PBE was 65% versus 36% among all BC cases detected in the respective general population [8]. An American demonstration project involving BC screening by PBE in combination with MMG showed that 79% of BC cases detected only by MMG presented with no regional lymph node involvement, the respective proportion for PBE was 75%, i.e. practically the same [80]. A Hungarian study demonstrated a 20% decrease in BC mortality in a population of women above 50 years undergoing PBE screening [56]. According to Canadian authors BC screening by PBE plus MMG in a group of patients aged 50-59 years demonstrated a similar sensitivity as compared to PBE alone [26]. In contrast other authors failed to find evidence in favor of any considerable increase in survival or decrease in death rate as a result of PBE screening [61,67].

Instrumental methods applied for BC screening include ultrasonography, thermography, fluoromammography, xeromammography and MMG. Thermography was widely applied in many countries in the seventies but proved inefficient and low informative as to early preclinical BC. Electromammography or xeromammography produce a breast image in paper. This method was not widely used since it gave a radiation dose 2 to 4 times higher and a poorer resolution as compared to MMG. However, a considerable decrease in the risk of death from BC was reported in women aged 60-69 years undergoing screening by both PBE and xeromammography [71]. Fluoromammography was widely used in Russia as the first lap of screening to be rejected later for the same reasons (rather high radiation dose and low resolution) [15,16].

Sonography is mainly a supplementary investigation to differentiate breast lesions. It is preferable in young women with developed glandular component of the breast which renders MMG less efficient. Besides, owing to the absence of radiation exposure the method has advantage over MMG in patients having to undergo frequent examinations. However, analysis of efficacy of sonography screening in 21,417 women 50-59 years of age discovered certain limitations as to early detection of BC. The method fails to detect microcalcifications and lesions less than 1 cm in diameter. In particular, sonography failed to find 38% of all BC undetectable by palpation. The authors come to the conclusion that sonography is helpful in differential diagnosis of breast lesions in young women with dense breast parenchyma [72]. Although it can hardly be used in mass screening as gives a large percentage of false-positive results and false-negative tests in tumors located in fat tissue [9].

X-ray breast examination (MMG) is the most efficient and therefore more common BC screening technique. The MMG is mainly performed in two (mediolateral and cranio-caudal) views, though some programs use only oblique projection to reduce the screening cost. However, the one-view MMG is inferior to the two-view technique in diagnostic efficacy and sensitivity [86]. MMG may be performed at different intervals. One of the schedules includes the first examination at the age of 35-40 years to be repeated at a 5-year interval in women without a history of risk factors and demonstrating no changes by MMG and annually in women aged 50 to 70 years [77]. The American Cancer Society recommends to perform the first MMG at 35-39 years and to repeat the examination at a 1-2-year interval at the age of 40-49 years and annually from the age of 50 years onwards. In some regions women undergo the MMG every three years [37,58]. The screening with a 2-year interval demonstrates the best cost-efficiency ratio. It is considered more efficient to perform the screening once in 2 years with a double coverage than annual screenings with a half coverage [30].

Most MMG-based screening programs also include PBE since the combination increases considerably the screening diagnostic efficacy as compared to MMG alone. Each of these methods has its own limitations. MMG and careful PBE demonstrate similar sensitivity as concerns tumors more than 1 cm in diameter. However, MMG has higher sensitivity for tumors less than 1 cm and non-invasive cancer [85]. At the same time, MMG is less efficient in small breasts, in peripheral tumor location and in breasts with homogenous density. According to different publications MMG misses 10 to 20% of x-ray-negative BC which are detected by PBE only [25,32,39,57]. The American Demonstration Project of BC screening by MMG and PBE once a year demonstrated that 1/3 of all BC cases were detected by MMG alone, 2/5 by PBE alone and 1/5 by their combination [80].

There are several criteria to evaluate BC screening efficacy. Screening diagnostic efficacy is evaluated by sensitivity and specificity which characteri-

Сонография достаточно широко используется прежде всего как вспомогательный метод дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы. Этот метод диагностики предпочтителен у более молодых женщин, у которых развитый железистый компонент молочных желез снижает диагностическую эффективность маммографии. Кроме того, отсутствие лучевых нагрузок при сонографии дает безусловное преимущество перед маммографией при динамическом контроле пациентов с необходимостью частых повторных исследований. В то же время на опыте скрининговых обследований 21 417 женщин в возрасте 50—59 лет с применением сонографии было установлено, что возможности метода в ранней диагностике РМЖ ограничены. Метод не выявляет микрокальцинаты и плохо выявляет образования менее 1 см в диаметре. В частности, при сонографии не было распознано 38% из всех непальпируемых РМЖ. Авторы исследования заключают, что метод сонографии полезен для дифференциальной диагностики заболеваний молочных желез и при обследовании молодых женщин с плотной паренхимой молочных желез [72]. Но для скрининга на РМЖ возможности метода ограничены из-за большого процента ложноположительных заключений и ложноотрицательных при опухолевых образованиях, расположенных в жировой ткани [9].

Из всех методов и тестов, предлагавшихся и испытывавшихся для скрининга на РМЖ, наиболее убедительное подтверждение его эффективности и соответственно наиболее широкое внедрение в практику скрининговых обследований получил метод рентгеновского исследования молочных желез — ММГ. При ММГ-скрининге чаще производят рентгеновские снимки молочных желез в 2 проекциях — медиолатеральной и краниокаудальной, но в ряде программ делаются снимки только в одной косой проекции, что позволяет снизить расходы на скрининговые обследования. Однако ММГ в одной проекции уступает двухпроекционной в диагностической эффективности и чувствительности [86]. Предлагаются и используются также различные интервалы для регулярных ММГ-обследований при скрининге. Один из авторов предлагает следующий режим ММГ-скрининга: первая ММГ в 35—40 лет, далее при отсутствии факторов риска в анамнезе и изменений на снимках повторные ММГ раз в 5 лет, а с 50 до 70 лет — ежегодно [77]. Американское онкологическое общество рекомендует выполнять первую ММГ в 35—39 лет, далее в возрасте 40—49 лет с интервалом 1—2 года, а после 50 лет ежегодно. В некоторых регионах ММГ-скрининг проводят с интервалом 3 года [37, 58]. С учетом эффективности и стоимости более приемлемым является двухлетний интервал скрининговых ММГ-обследований. Считается, что эффективнее и выгоднее обследовать в 2 раза больше женщин с частотой раз в 2 года, чем ежегодно в 2 раза меньшее число лиц [30].

В большинстве скрининговых программ ММГ дополняется ФОМЖ, поскольку сочетание этих двух методов существенно увеличивает диагностическую эффективность скрининга в сравнении с использованием только ММГ. У каждого из этих методов есть свои ограничения. При опухолях более 1 см диагностическая чувствительность ММГ и тщательного ФОМЖ приблизительно одинакова. Но при опухолях менее 1 см и непальпируемых формах чувствительность ММГ существенно выше [85]. В то же время возможности ММГ ограничены при выявлении опухолей в молочных железах малых размеров, при периферической локализации опухоли и при гомогенной плотной структуре молочных желез. По данным разных авторов, ММГ пропускает 10—20% случаев РМЖ, которые являются рентгенологически негативными и выявляются только при ФОМЖ [25, 32, 39, 57]. По данным американского демонстрационного проекта скрининга РМЖ с сочетанным применением ММГ и ФОМЖ раз в год, 1/3 всех случаев РМЖ была впервые выявлена только при ММГ, 2/5 — только при ФОМЖ и 1/5 — одновременно двумя методами [80].

Эффективность различных методов и программ скрининга оценивается целым рядом критериев. Так, диагностическая эффективность скринингового метода оценивается прежде всего показателями чувствительности и специфичности метода, определяющими возможности метода разделять больных и здоровых. Важными показателями являются также процент женщин, которые по результатам скринингового метода выделяются для дальнейшего обследования, и процент женщин с подтвержденным диагнозом РМЖ. Так, по данным различных ММГ-скрининговых программ, представленных в табл. 1 и 2, доля женщин, которым, по данным ММГ, требовалось дальнейшее обследование, составляла от 1,6 до 5,0% [8, 53, 70]. Доля лиц с подтвержденным диагнозом РМЖ составляет, по разным программам, от 0,2 до 0,8%, то есть 2—8 случаев РМЖ на 1000 обследованных женщин. Эти данные могут меняться в зависимости от возрастного состава обследуемых, а также очередности скрининговых обследований.

Главная цель и смысл профилактических обследований — активное и раннее выявление рака. Поэтому эффективность таких обследований оценивается прежде всего по тому, какова доля больных с ранними доклиническими стадиями РМЖ среди выявленных при скрининге. Как видно из табл. 1, доля больных со стадиями 0—I РМЖ среди всех выявленных при ММГ-

зес the capacity to distinguish normal and sick individuals. Other important characteristics are percentages of cases screened for further examination and of confirmed BC cases. In a variety of MMG screening programs presented in tables 1,2 the proportion of women requiring further examination varied from 1.6% to 5.0% [8,53,70]. The diagnosis of BC was confirmed in 0.2% to 0.8% cases, i.e. there were 2 to 8 BC per 1000 women examined. These proportions vary with respect to patients' age and sequence of screening investigations.

The purpose of the prophylactic screenings is active and early detection of cancer. Therefore the principal characteristic of the screenings is percentage of detected cases with preclinical BC. As demonstrated in table 1 percentage of stage 0-I cancer as detected by MMG is 50-80%, i.e. 2-3-fold as high as among all patients with primary BC diagnosed without screenings. In Turku (Finland) percentage of stage I BC detected by MMG among women aged 40-74 years was 67% versus 34% for no-screening ($p<0.0001$) [50]. In Malmö (Sweden) percentage of breast tumors less than 1 cm in diameter was 60% of all tumors detected by MMG against 27% in the no-screening control [19]. Of note that implementation of MMG screening programs changes the primary BC staging pattern in the population. For instance, a program of wide MMG screening in North Carolina (USA) resulted in a decrease in BC with regional lymph node involvement from 29% to 13% while proportion of stage 0-I BC increased from 31% to 52% [91]. In Chicago during 1980-1983 local BC cases were 31% of all primary BC in black patients, with only 2% of them undergoing MMG. Later the MMG coverage increased to 41% which led to an increase in the local disease to 61% [21]. MMG has advantage over other screening methods as to detection of preclinical palpable BC. The proportion of such cases among all MMG-detected BC reaches 50% [5,59].

Early diagnosis results in a better survival of BC cases detected by screening. According to the American National Program the 5- and 8-year survivals of patients with BC detected by screening were 94% and 90% in stage I, 89% and 80% in stage II [23]. However, the better rates of early diagnosis and survival among the BC cases discovered by screening are not a strong enough evidence of screening efficiency because the better survival may be due to a higher proportion of non-progressive breast tumors with a more benign biology. Besides, the better survival may result from 'lead-time', i.e. BC cases are detected by screening at 2-3 years before they would be diagnosed if the patients themselves sought doctor's advice. Therefore the survival time increases due to a longer time to clinical disease rather than to a greater treatment efficacy. By this reason, decrease in the death rate of patients undergoing the screening is a more reliable and definite evaluation parameter. However, this evaluation requires many-year follow-up to compare death rates in the test (screening) and control (no screening) populations. As seen in table 2 several MMG-screening programs led to a decrease in the death rates. General analysis of 13 MMG-screening programs showed that the screening reduced the risk of death from BC in women aged 50 to 74 years after 7-9 years of follow-up [51]. MMG-screening efficacy depends to a great degree upon patients' age. The question of age lower limit for eligible women arises most interest and dispute. A majority of MMG-screening programs demonstrated no or significantly decreased efficacy in women under 50 versus above 50 years of age. The main reason is the MMG poorer diagnostic clearance in younger women with a better developed glandular component of the breast. Besides, BC incidence in populations under 50 years of age is much lower than in older age groups. Several controlled studies involving MMG-screening showed some decrease in death rates in women above 50 irrespective of screening design (one- or two-view MMG, 1 to 3-year intervals, MMG alone or in combination with PBE). As concerns the age group of 40-49 years only annual two-view MMG in combination with BSE or PBE provided a decrease in BC death rate. Any slackening of the design rendered the screening non-effective in this age category [91]. The American Cancer Society and the US National Cancer Institute recommend that annual MMG screenings should be performed from the age of 40 years onwards [95]. However, there are suggestions to limit the MMG screening in younger age groups only to patients at high risk of BC, in particular, those with familial history of BC [22]. L.D.Lindenbratten et al. [9] recommend to perform the first MMG at 40 years to be repeated in cases free from breast pathology at the age of 45 years and every 2 years onwards.

There is also dispute about the upper age limit for eligible categories. For instance, it is doubted that regular MMG is reasonable in women above 65 years and that the screening improves quality of life and increases life-time of the patients due to earlier diagnosis of BC [78]. A special study of screening effect in women above 65 with respect to concurrent disease showed the method to save lives in all age groups though the efficacy was falling in advanced age categories [92]. It is also suggested that screening up to 85 years of age is reasonable only in populations with high life expectancy [35]. The Clinical Committee of the American Geriatric Society suggests that the screening should cover women aged 65 to 85 years because other death causes prevail in older populations.

Table 1

Таблица 1

Показатели ряда программ скрининга РМЖ
Characteristics of some BC screening programs

Регион, источник литературы	Метод скрининга	Число обследованных	Возраст, годы	Число участвующих, %	Число больных РМЖ, %	Доля больных РМЖ с ранними стадиями
Финляндия [68] Finland [68]	ММГ 1 раз в 2 года MMG once in 2 years	1 108 921	Старше 50 Above 50	89	0,34	0—1 68,2%
Италия [70] Italy [70]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	5 732	50—69	32	0,6	1 65%
США [31] USA [31]	ММГ 1 раз в год MMG once a year	44 301	40—49 50—64		0,3 0,55	0—1 80%
Япония [67] Japan [67]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	12 515	Старше 50 Above 50		0,28	0 25,7%
Голландия [53] Netherlands [53]	ММГ MMG	550 000	50—69	75	0,68	0—1 38%
Швеция [42] Sweden [42]	ММГ 1 раз в 2—3 года MMG once in 2 or 3 years	93 000	Старше 40 Above 40	79	0,8	0 51%
Италия [40] Italy [40]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	34 322	50—64	62	0,59	1 77,6%
Италия [59] Italy [59]	ММГ 1 раз в 2,5 года MMG once in 2.5 years	47 000			1 p. — 0,78 2 p. — 0,36	0—1 71%
Россия [12] Russia [12]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	5 000	Старше 35 Above 35		1 p. — 0,45 5 p. — 0,1	0—1 74,5%
Россия [3] Russia [3]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	11 500	Старше 35 Above 35		0,21	1—II 95%
Москва [15] Moscow [15]	Флюоро-ММГ Fluoro-MMG	403 000	Старше 35 Above 35		0,16	1 35%
Москва [8] Moscow [8]	КОМЖ / ФОМЖ BSE / PBE	2 025 / 3886	40—69		0,3 / 0,4	I—IIa 55% / I—IIa 65%
Region, reference	Method	No. of eligible patients	Years of age	% of coverage	% of BC cases	Proportion of early BC cases

скрининге составляет обычно 50—80%, что в 2—3 раза больше, чем доля этих стадий среди всех первичных больных РМЖ, выявляемых в популяции без скрининга. Так, в г. Турку (Финляндия) из числа случаев РМЖ, выявленных при ММГ-скрининге женщин 40—74 лет, доля стадии I составила 67%, а в популяции вне скрининга — 34% ($p < 0,0001$) [50]. В г. Мальмё (Швеция) доля опухолей молочной железы диаметром 1 см среди всех выявленных при ММГ-скрининге составила 60% против 27% в контроле [19]. Показательно, что во многих регионах с внедрением ММГ-скрининга в практику здравоохранения заметно меняется стадийность первичных РМЖ, выявляемых в популяции. Так, в Северной Каролине (США) после широкого внедрения ММГ-скрининга доля первичных РМЖ с наличием регионарных метастазов снизилась с 29 до 13%, а доля РМЖ стадий 0—I увеличилась с 31 до 52% [91]. В 1980—1983 гг. в Чикаго среди черного населения доля локализованных стадий РМЖ среди всех первично выявленных случаев составила 31%, при этом только 2% женщин в те годы проходили ММГ. В последующие годы доля женщин, проходивших ММГ-обследования, возросла до 41% и доля локализованных стадий увеличилась до 61% [21]. Характерно, что при ММГ-скрининге в сравнении с другими методами прежде всего увеличивается доля доклинических, непальпируемых случаев РМЖ. Доля таких видов рака составляет около 50% среди всех выявляемых при ММГ [5, 59].

Ранняя диагностика соответственно увеличивает выживаемость больных РМЖ, выявленных при скрининге. По данным Американской национальной программы, 5- и 8-летняя выживаемость больных РМЖ, выявленных при скрининге, составила при I стадии 94 и 90%, при II стадии — 89 и 80% [23]. Однако улучшение показателей ранней диагностики и выживаемости больных РМЖ, выявленных при скрининге, не является достаточно убедительным и окончательным доказательством эффективности скрининговых обследований, поскольку улучшение показателей выживаемости может быть обусловлено увеличением диагностики и учета при скрининге более доброкачественных по своей биологии опухолей, не приводящих к смертельному исходу. Кроме того, улучшение выживаемости больных может происходить за счет «времени опережения диагноза», то есть активно выявляемые при скрининговых обследованиях случаи РМЖ диагностируются на 2—3 года раньше, чем если бы они в последующем были выявлены уже в связи с обращаемостью. Поэтому удлинение сроков выживаемости происходит не за счет повышения эффективности лечения при ранних стадиях, а за счет удлинения периода клинического выявления заболевания. Отсюда наиболее достоверным и окончательным доказательством эффективности скрининга в плане вторичной профилактики принято считать снижение смертности от данного заболевания в охваченном скрининговыми обследованиями контингенте. Получение такого доказательства требует достаточно длительного, многолетнего проследования и контроля контингента, охваченного скринингом, показатели смертности в котором сравниваются с таковыми в популяции или в контрольных контингентах без скрининга. Как видно из табл. 2, в целом ряде скрининговых программ были получены данные о большем или меньшем снижении смертности от РМЖ в когортах, охваченных ММГ-скринингом. Обобщенный анализ 13 исследований ММГ-скрининга показал, что такой скрининг достоверно снижает риск смерти от РМЖ у 50—74-летних после 7—9 лет проследования. Достоверного снижения смертности у женщин 40—49 лет не отмечалось [51]. Эффективность ММГ-скрининга существенно зависит от возраста обследуемых женщин. Наиболее актуален и спорен вопрос о нижней границе возраста женщин, подлежащих ММГ-скринингу. Большинство скрининговых исследований и программ показали отсутствие или заметное снижение эффективности ММГ-скрининга в возрастной группе моложе 50 лет в сравнении с группой старше 50 лет. Главная причина в худшей разрезающей способности ММГ у молодых женщин с более развитым железистым компонентом в структуре молочных желез. Поэтому диагностическая

Active mass screening is labor-consuming and costly. In the UK the cost of BC screening is 3 to 5 thousand pounds per case and the cost of annual screening of 12,000 women reaches 30 million pounds [41]. It is therefore reasonable to carry out cost-effect analysis before making definitive decision about the screening. It should be noted that individual authors give different estimates of the cost-benefit ratio for MMG screening. In one of the studies the cost per case of MMG screening providing a 10-year survival with all direct and indirect costs included reached US\$ 576,000 which in the authors' opinion exceeded the benefit considerably [43]. However, the authors of [63] believe that the cost of screening providing even a modest decrease in BC mortality is several times lower as compared to examination and treatment of patients with clinical and advanced BC. Note also that the patients detected by the screening demonstrate a better quality of life and a lower mortality [94]. The cost-benefit analysis of treatment of 1,617 patients with early BC discovered that the screening provided a 95% saving of costs due to patients' disability. The benefit reaches US\$ 3,000 per early BC case as detected by screening [79].

The screening fails to detect all BC cases. Some portion of the cases are discovered during intervals between the examinations. These cases are referred to as 'interval cancer'. Proportion of such interval cancers may vary with respect to screening design and patients' age. According to American authors [43,81] the interval cancers were 15-30% of all BC cases detected. Interestingly that in Japan with a rather low BC incidence the portion of interval cancer in a screening program using PBE once every 2 years was 17.6% only [61]. In a Finnish MMG-screening program covering the 40-49-year age group the portion of interval cancer was 27% in a design with annual MMG and 39% with MMG once every 3 years versus 18% in women above 50 undergoing MMG once every 2 years [50]. A Dutch MMG screening program in age groups under 50, 50-69 and above 70 ye-

чувствительность ММГ в этом возрасте заметно снижается. Кроме того, абсолютная заболеваемость РМЖ в возрасте до 50 лет существенно ниже, чем после 50 лет. Обобщенный анализ нескольких контролируемых исследований по скринингу РМЖ показал, что у женщин старше 50 лет снижение смертности от РМЖ в той или иной степени отмечается при разных вариантах скринингового метода: 1- и 2-проекционной ММГ, с интервалом от 1 до 3 лет, при применении только ММГ или в сочетании с ФОМЖ. А в возрасте 40—49 лет смертность от РМЖ может снизить только скрининг с ежегодными обследованиями, включающими 2-проекционную ММГ вместе с ФОМЖ и СОМЖ. Разные ослабления режима и качества скрининга в этой возрастной группе делают его неэффективным [91]. Американское раковое общество и Национальный раковый институт США рекомендуют начинать ежегодные ММГ-скрининговые обследования с 40 лет [95]. Наряду с этим есть предложения ограничивать ММГ-скрининг в более молодых возрастных группах только для лиц с повышенным риском РМЖ, в частности при наличии наследственной предрасположенности [22]. Л. Д. Линденратен и соавт. [9] рекомендуют первую ММГ проводить в 40 лет, при отсутствии патологии повторные ММГ в 45 лет и далее с интервалом 2 года.

Обсуждается также целесообразная верхняя возрастная граница для женщин, подлежащих скрининговым обследованиям. В частности, высказывается сомнение в целесообразности регулярных ММГ-обследований у пожилых женщин старше 65 лет и в том, что эти обследования улучшат качество и продолжительность жизни больных вследствие более ранней диагностики [78]. Специальное исследование эффекта скрининга у женщин в возрасте старше 65 лет с учетом наличия сопутствующей патологии показало, что скрининг спасает жизни во всех группах, но в более старших возрастных группах эффективность его снижается [92]. Предполагается также, что проведение скрининговых обследований до 85 лет целесообразно только в группах населения с высокой продолжительностью жизни [35]. Клинический комитет американского гериатрического общества предлагает скрининговыми обследованиями женщин 65—85 лет, считая, что после 85 лет причиной смерти онкологических больных будут другие болезни.

Активные массовые профилактические обследования населения путем скрининга, как правило, достаточно трудоемкие и дорогостоящие. Стоимость выявления одного случая РМЖ при массовом скрининге в Англии, например, оценивается в 3—5 тыс. фунтов стерлингов, а вся программа на скрининговые обследования 12 000 женщин в год обходится в 30 млн фунтов [41]. Поэтому целесообразна оценка эффективности программ в сопоставлении с их стоимостью, чтобы оценить, насколько оправданы значительные расходы на скрининговые программы. Следует отметить, что разные авторы по-разному оценивают соотношение пользы и стоимости в отношении ММГ-скрининга. Так, в одной из работ было подсчитано, что с учетом всех прямых и не прямых затрат на осуществление ММГ-скрининга расходы на достижение 10-летней выживаемости 1 больной РМЖ, выявленной при скрининге, составят 576 тыс. долларов. По заключению ряда авторов [43], стоимость ММГ-скрининга заметно превышает эффект (пользу) от него. В то же время имеются данные [63] о том, что даже при относительно небольшом уменьшении смертности от РМЖ в результате осуществления скрининговых обследований стоимость последних в несколько раз меньше общих затрат на обследование и лечение больных РМЖ с клиническими и поздними стадиями заболевания [63]. Кроме того, следует учитывать, улучшение качества жизни и уменьшение смертности больных, выявленных при скрининге [94]. При подсчете экономической выгоды лечения больных РМЖ в ранних стадиях на примере 1617 пациентов было установлено, что 95% экономии обусловлено снижением не прямых расходов при потере трудоспособности. Экономическая выгода здесь превышает 3000 долларов в расчете на 1 больную РМЖ, выявленную в ранней стадии [79].

Скрининговые обследования выявляют не все случаи РМЖ. Определенная доля РМЖ выявляется независимо от этих обследований в интервалах между ними. Эти случаи заболевания принято называть «интервальным» раком. Доля случаев «интервального» рака по отношению к общему числу больных РМЖ может в определенной степени варьировать, что зависит от методики, режима скрининга и возраста обследуемых. По данным американских исследований и программ скрининга, доля «интервального» РМЖ в них составляла 15—30% [44, 81]. Интересно, что в Японии при относительно низком уровне заболеваемости РМЖ в одной из скрининговых программ с применением ФОМЖ 1 раз в 2 года доля «интервального» РМЖ составила всего 17,6% [61]. По данным финской программы ММГ-скрининга,

Таблица 2

Показатели ряда программ скрининга РМЖ
Characteristics of some BC screening programs

Регион, источник литературы	Метод скрининга	Число обследованных	Возраст, годы	Число участвующих, %	Снижение смертности от РМЖ после скрининга, %
Нью-Йорк [83] New-York [83]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	31 000	40—64	67	23
Эдинбург [74] Edinburg [74]	ММГ и ФОМЖ MMG and PBE	45 130	45—64	61	17
Швеция [54] Sweden [54]	ММГ 1 раз в 2 года MMG once in 2 years	156 911	40—49 50—59 60—69		6 28 34
США [75] USA [75]	ММГ / ФОМЖ MMG / PBE	283 222	40—49 / 50—74	53	11 / 25
Утрехт [28] Utrecht [28]	ММГ 1 раз в год MMG once a year	14 697	50—64	72	33
Швеция [20] Sweden [26]	ММГ 1 раз в 2 года MMG once in 2 years	21 088	Старше 45 Above 45		20 (только у лиц старше 55 лет)
Венгрия [56] Hungary [56]	ФОМЖ 1 раз в год PBE once a year	70 000	Старше 50 Above 50		20
Швеция [84] Sweden [84]	ММГ 1 раз в 2 года MMG once in 2 years	133 065	40—49 50—74		13 14
Region, reference	Method	No. of eligible patients	Years of age	% of coverage	Fall in BC mortality after screening

ars resulted in BC detection rates of 1.9, 3.6 and 8.1 per 1,000 patients, the respective rates for interval cancer being 2.2, 2.1 and 3.3 per 1,000 [68]. Thus, the share of interval cancer is decreasing considerably as patients' age increases. As known, the tumor growth in individual cases may be rapid or slow. It would be reasonable to suppose therefore that the interval cancer is biologically more active and grows more rapidly. A greater number of S-phase cells in interval cancers was reported in [50]. Patients with interval BC also have a poorer survival [93].

Exposure to radiation is the principal negative effect of MMG as radiation is found related to the risk of BC. This risk is radiation dose-dependent. Mean radiation dose received by a patient during an MMG session reduced from 7.7 to 0.1 rad over the last two or three decades owing to improvement in the MMG equipment. As calculated a 1 rad radiation during MMG increases the natural BC risk by 1%. For instance, if the natural risk in a population is 7%, MMG at a dose 1 rad increases this risk to 7.07%. Thus, 14 annual investigations increase the theoretical risk of BC by 1% (from 7% to 8%) only [64]. A follow-up of 16,000 women who 20 years ago underwent MMG at doses 20-fold as great as the dosage applied to-day failed to find any considerable increase in BC incidence in the study population [81]. Thus, there is no relationship between breast exposure to radiation during MMG, BC induction and any significant increase in BC incidence as a result of MMG screening.

Arbitrary increase in BC incidence in populations undergoing MMG-screening is another negative effect. In the USA there was a 27% rise in BC incidence during 1974-1987 and a 6% fall in BC mortality in white women during 1989-1993. Analysis with respect to age, proportion of early and late BC stages was performed to demonstrate that the rise in the age group 45-64 years could be due to MMG which was widely applied during the mentioned period. However, the slight fall in the mortality could be explained by other reasons [55,88]. All investigators report of a considerably higher BC incidence in populations undergoing MMG screening as compared to control [18,47,59,71]. Numerous surgical biopsies after MMG screening discover benign neoplasms and are not necessary. In the USA 8 or 9 of 10 breast biopsies indicated by MMG findings are BC negative [4,89]. In particular, 85% of microcalcifications which are a principal MMG sign to suspect BC are in fact benign lesions. Of interest are findings of further investigation and follow-up of 88 women with breast lesions discovered by MMG only. Biopsy was performed in 44 of them to discover cancer in 8 cases. The other 44 women we-

в возрастной группе 40–49 лет доля «интервального» РМЖ при ежегодной ММГ составила 27%, а при ММГ раз в 3 года — 39%, в возрастной группе старше 50 лет при ММГ раз в 2 года — 18% [50]. В голландской программе ММГ-скрининга в возрастных группах моложе 50, 50–69 и старше 70 лет выявляемость РМЖ на 1000 человек составила при скрининговых обследованиях 1,9, 3,6 и 8,1, а «интервального» РМЖ в этих же группах — соответственно 2,2, 2,1 и 3,3 [69]. Таким образом, доля «интервального» РМЖ заметно уменьшается с увеличением возраста обследуемых. Известно, что скорость роста опухолей у отдельных пациентов может существенно отличаться. Логично предположить, что «интервальный» рак является биологически более активным (с более быстрым ростом). Так, в одной из работ было показано, что в случаях «интервального» РМЖ опухоли содержат больше клеток в S-фазе [50]. Отмечается также худшая выживаемость больных с «интервальным» РМЖ [93].

Из возможных негативных последствий ММГ-скрининга прежде всего оценивались последствия лучевых нагрузок вследствие ММГ-обследований, поскольку известна связь риска развития РМЖ с облучением. Риск индуцированного облучением РМЖ зависит от дозы облучения. При этом средняя доза, получаемая пациентом при ММГ-исследовании, в результате совершенствования оборудования и техники обследования за последние 20–30 лет уменьшилась с 7,7 до 0,1 рад. Рассчитано, что облучение при ММГ в дозе 1 рад дает увеличение естественного риска РМЖ на 1%. Если, к примеру, естественный риск РМЖ в популяции составляет 7%, то ММГ в дозе 1 рад увеличит его до 7,07%. Таким образом, даже 14 ежегодных ММГ-обследований увеличат теоретический риск развития РМЖ только на 1% (с 7 до 8%) [64]. Специальное проследование 16 000 женщин, получавших ММГ-обследование 20 лет назад при дозах, в 20 раз превышающих современные, не выявило статистически значимого роста частоты РМЖ в этой когорте [81]. Таким образом, накопленные факты и данные не подтверждают наличие взаимосвязи лучевой экспозиции молочных желез при ММГ с индуцией РМЖ и каким-либо значимым увеличением риска РМЖ вследствие ММГ-скрининга.

Существенным отрицательным последствием ММГ-скрининга является произвольное увеличение заболеваемости РМЖ в контингентах, охваченных соответствующими обследованиями. В США в период 1974–1987 гг. заболеваемость РМЖ выросла на 27%, а смертность от РМЖ у белых женщин в период 1989–1993 гг. снизилась на 6%. Специальный анализ с учетом возрастных групп, долей ранних и поздних стадий РМЖ показал, что, в частности, в возрастной группе 45–64-летних рост заболеваемости можно объяснить широким внедрением ММГ, пришедшим на эти годы. В то же время незначительное снижение смертности могло быть вызвано и другими причинами [55, 88]. Все исследователи отмечают заметно большие показатели заболеваемости РМЖ в когортах, охваченных ММГ-скринингом, в сравнении с таковыми в сопоставимых контрольных когортах [18, 47, 59, 71]. Многочисленные хирургические биопсии, обусловленные ММГ-скринингом, выявляют доброкачественные изменения и не являются необходимыми. Подсчитано, что 8–9 из 10 биопсий молочных желез, осуществляемых в США на основании данных ММГ, оказываются отрицательными в отношении РМЖ [4, 89]. В частности, около 85% микрокальцинатов, являющихся одним из основных признаков РМЖ, выявляются у женщин с доброкачественными изменениями в молочных железах. Интересные данные получены при дообследовании и проследивании 88 пациенток, у которых первоначально патологические изменения в молочных железах были отмечены только при ММГ. У 44 из них была проведена биопсия и только в 8 случаях был выявлен рак. Другие 44 женщины наблюдались без биопсии и при последующей контрольной ММГ у 10 патологические изменения на маммограммах исчезли [62].

Таким образом, среди всех женщин, которые на основании скрининговых обследований отбираются с подозрением на РМЖ для хирургических биопсий, доля лиц с ложноположительной оценкой скрининговых обследований достаточно большая, что приводит к значительному числу ненужных биопсий, сопровождающихся ложной тревогой и разной степени психологическими осложнениями для пациенток. Показательны в этом отношении данные специального обследования 752 женщин, прошедших скрининг РМЖ. Все они были разделены на следующие 4 группы: лица с ложноположительными результатами скринингового обследования, больные с доброкачественной патологией молочных желез, больные с впервые выявленным РМЖ, больные с ранее леченным РМЖ. Доля лиц с наличием психических нарушений составила в этих группах соответственно 25, 30, 35, 34%, а при повторном опросе через 3 мес — 19, 19, 31 и 46% [38]. В то же время в другом исследовании не было выявлено существенной разницы в частоте психических нарушений и в уровне тревожности у женщин, прошедших скрининговые обследования, и из контрольной группы [33]. Еще в одном исследовании возникновение тревожности отмечено у 61% женщин с ложноположительными ММГ, но спустя 8–10 нед после скринингового обследования отрицательные психологические последствия проходили [82].

re followed-up without biopsy and 10 of them presented with no breast lesions by second check MMG [63].

Thus, MMG screening results in a considerable number of false-positive cases who have to undergo unneeded biopsy with all accompanying anxiety and psychological traumas. A group of 752 women undergoing BC screening were stratified into 4 categories: patients with false-positive screening results, patients with benign breast lesions, patients with first discovered BC, patients previously treated for BC. Proportions of cases with psychic disorders in these groups were 25%, 30%, 35% and 34%, respectively; 3 months later the respective figures were 19%, 19%, 31% and 46% [38]. While in another study there were no significant differences in incidence of psychic disorders and anxiety between women with and without BC screening [33]. Anxiety was detected in 61% of false-positive cases but disappeared at 8 to 10 weeks following the screening [82].

Besides, the screening discovers BC which would never develop into clinical disease and cause death. Percentage of the cases with benign course among all BC cases detected by BC screening may be calculated basing on the difference in BC incidence in populations with and without the screening. These calculations showed that 20 to 40% of BC cases discovered and operated on as a result of the screening would have never developed into clinical disease and required no treatment. Some investigators believe that the notion of cancer as a disease requiring treatment as soon as possible leads to unneeded biopsies and surgery [65]. There is doubt about the screening effect on BC mortality. According to the Nebraska (USA) cancer register the proportion of women above 50 undergoing prophylactic MMG increased during 1985–1994 from 24% to 48%. However, the BC mortality in this state during the mentioned period did not change [73]. British epidemiologists analyzed the Edinburgh BC screening program to find no evidence in favor of BC mortality reduction as a result of the screening while there was an artificial increase in the incidence due to false-positive results and detection of clinically benign neoplastic lesions [34].

Conclusion. Since primary prophylactics of advanced BC is limited, secondary prevention measures such as screening of healthy population is the most promising and realistic approach. There was much improvement in the BC screening as to methods, objective evaluation of results and population coverage over the last three decades. In some developed countries of Europe, the USA and Canada the BC screening is a routine component of national health service. There is evidence in favor of decrease in BC mortality as a result of MMG screening in certain age categories. However, there are several aspects to be elucidated yet. First of all, the potential of cheap and easy screening methods such as BSE and PBE is not studied well enough. There are but few studies of BSE and PBE efficacy in contrast to a big number of reliable (controlled and randomized) studies of MMG effects. However, large-scale implementation of MMG screening programs is hardly possible in most countries including Russia. It seems reasonable therefore to study efficacy of and to implement much cheaper methods with the potential far from reaching its limits. In particular, a well-arranged PBE is close by efficacy to MMG. Optimal design and selection of eligible age categories remain disputable matters as concerns all screening types. To-day this problem should be solved individually with respect to regional age-specific BC incidence, screening techniques, organizational and material capacity.

Кроме ложноположительных случаев, скрининг приводит к выявлению и лечению больных, у которых опухолевый очаг никогда бы не развился в клиническую стадию и которые никогда бы не умерли от РМЖ. Доля таких больных с доброкачественным течением опухолевого процесса среди всех больных РМЖ, выявляемых при скрининге, можно рассчитать на основании разницы в показателях заболеваемости РМЖ в контингентах, охваченных скринингом, и контрольных группах, в которых РМЖ выявляется по самообследованию. В соответствии с такими расчетами 20–40% выявляемых и оперируемых в результате скрининговых обследований РМЖ никогда бы не развились в клинические стадии заболевания и лечение их можно признать излишним. По-видимому, слишком категоричное мнение о том, что патологии, обозначаемую как рак, нужно лечить как можно раньше, ведет к излишнему количеству биопсий и операций [65]. Высказываются сомнения и в возможности влияния скрининга на смертность от РМЖ. Так, по данным регистра штата Небраска (США), с 1988 по 1994 г. доля женщин старше 50 лет, проходивших в последний год профилактическую ММГ, увеличилась с 24 до 48%. Однако смертность от РМЖ в этом штате за период 1985–1994 гг. не изменилась [73]. Группа английских эпидемиологов на основании анализа Эдинбургской программы скрининга на РМЖ приходит к выводу: нет оснований считать, будто скрининг снижает смертность от РМЖ, но очевидно, что при этом искусственно увеличивается заболеваемость за счет ложноположительных и клинически доброкачественных случаев опухолевых изменений [34].

Заключение. При ограниченных возможностях первичной профилактики и лечения развитых стадий РМЖ наиболее перспективным и реальным направлением борьбы с этим заболеванием является вторичная профилактика по методологии скрининговых обследований клинически здорового населения. За последние 30 лет скрининг РМЖ получил значительное развитие в плане совершенствования методов, объективной оценки их эффективности и масштабов внедрения. В ряде развитых стран Европы, в США и Канаде скрининг РМЖ стал органической частью систем здравоохранения в национальном масштабе. Доказана возможность существенного снижения смертности от РМЖ в результате ММГ-скрининга в определенных возрастных контингентах женщин. В то же время в проблеме скрининга РМЖ остается ряд нерешенных и спорных вопросов. Прежде всего недостаточно изучены возможности более дешевых и доступных методов скрининга, в частности СОМЖ и ФОМЖ. При многочисленности качественных (контролируемых и рандомизированных) исследований по оценке эффективности ММГ-скрининга соответствующие исследования в отношении СОМЖ и ФОМЖ единичны. В то же время для большинства стран, включая Россию, масштабное внедрение ММГ-скрининга сегодня представляется малореальным. Поэтому перспективно изучение и внедрение существенно более дешевых методов скрининга, возможности которых далеко не исчерпаны. В частности, при правильной организации эффективность ФОМЖ-скрининга может приближаться к таковой при ММГ-скрининге. В отношении всех видов скрининга РМЖ остается дискуссионным вопрос об оптимальных режимах скрининговых обследований и возрастных группах, подлежащих этим обследованиям. На сегодня этот вопрос должен решаться для каждого региона дифференцированно с учетом показателей по возрастной заболеваемости РМЖ, метода скрининга, организационных и материальных возможностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян А. Т., Удут В. В., Смольянинов Е. С. // Лаб. дело. — 1989. — № 3. — С. 66—69.
2. Демидов В. П., Варшавский Ю. В., Франк Г. А. и др. // Вопр. онкол. — 1983. — № 11. — С. 38—41.
3. Денисов Л. Е. // Клин. мед. — 1987. — Т. 63, № 7. — С. 16—118.
4. Кемени М., Дранов П. Рак молочной железы. — М., 1995. — С. 103.
5. Коптяева И. В. Доклинический рак молочной железы: Канд. дис. — М., 1995.
6. Куницына Т. А., Михин В. В. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1988. — № 1. — С. 11—13.
7. Левшин В. Ф. // Вопр. онкол. — 1985. — Т. 31, № 2. — С. 30—35.
8. Левшин В. Ф., Федичкина Т. П., Дрожжачих В. Г. и др. // Маммология. — 1997. — № 4. — С. 25—31.
9. Линденбратен Л. Д., Бурдина Л. М., Пинхосевич Е. Г. Маммография. — 1997. — С. 123.
10. Михайлов Э. А., Сагайдак В. Н., Голубева Е. А. и др. // Вопр. онкол. — 1990. — № 9. — С. 1095—1099.
11. Михайлов Э. А. Проведение программы РФ/ВОЗ по обучению женщин самообследованию молочных желез в Москве. Акт. пробл. проф. неинфек. заболеваний. — М., 1995. — С. 107.
12. Семиглазов В. Ф. и др. // Вопр. онкол. — 1984. — № 10. — С. 60—64.
13. Семиглазов В. Ф. и др. Самообследование в раннем выявлении рака молочной железы. Акт. проблемы проф. и леч. рака молочной железы. — Спб., 1993. — С. 105.
14. Теккел М. Ю., Колле Х. А. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 206—209.
15. Пинхосевич Е. Г., Линденбратен Л. Д. // Маммология. — 1992. — № 1. — С. 4—9.
16. Шамирзаев И. Х. и др. Флюоромаммография и маммография в выявлении и своевременной диагностике рака молочной железы. Злокач. новообраз., вопр. этиопатогенеза, диагност. и лечения. — Ташкент, 1986. — С. 49—54.
17. Alexanian A. et al. // *Epidemiol. e prev.* — 1990. — Vol. 12, N 44. — P. 57—63.
18. Aron J., Prorok F. // *Int. J. Epidemiol.* — 1986. — Vol. 15, N 1. — P. 36—43.
19. Andersson I. *Early Detect. Breast Cancer.* — Berline, 1984. — P. 114—116.
20. Andersson I. et al. // *Brit. med. J.* — 1988. — Vol. 297 (6654). — P. 943—948.
21. Ansell David et al. // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62, N 2. — P. 425—428.
22. Burke W. et al. // *J.A.V.F.* — 1997. — Vol. 277, N 12. — P. 997—1003.
23. Byrd B., Hartmann W. // *Semin. Surg. Oncol.* — 1988. — Vol. 4, N 4. — P. 221—225.
24. Bender H. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1988. — Vol. 31, N 1. — P. 166—172.
25. Baines C. et al. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63, N 9. — P. 1816—1822.
26. Baines C. // *Ann. Int. Med.* — 1994. — Vol. 120, N 4. — P. 303—308.
27. Costanza M., Foster R. // *Cancer Detect. Prev.* — 1984. — Vol. 7, N 2. — P. 103—108.
28. Collette H. et al. // *J. Epidemiol. Community Hlth.* — 1992. — Vol. 46. — P. 382—386.
29. Ciatto S. et al. // *Neoplasma.* — 1991. — Vol. 38, N 5. — P. 523—531.
30. Ciatto S. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 71, 2. — P. 337—339.
31. Curpen B. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 1995. — Vol. 164, N 5. — P. 1104—1106.
32. Coveney E. et al. // *Clin. Radiol.* — 1994. — Vol. 49, N 2. — P. 123—125.
33. Doan Christline et al. // *J. Epidemiol. Community Hlth.* — 1986. — Vol. 40, N 11. — P. 71—75.
34. Donovan Denise et al. // *Lancet.* — 1990. — N 8695. — P. 968.
35. Van Dijk J., Broeders M., Verbeek A. // *Drugs Aging.* — 1997. — Vol. 10, N 2. — P. 69—79.
36. Epstein S. et al. // *Psychosomatics.* — 1997. — Vol. 38. — P. 253—261.
37. Elston C. W. // *Med. Lab. Sci.* — 1989. — Vol. 46, N 3. — P. 223—229.
38. Ellman R. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 60, N 5. — P. 781—784.
39. Edeiken S. // *Cancer.* — 1988. — Vol. 61. — P. 263—265.
40. Filippini L. et al. // *Tumori.* — 1996. — Vol. 82, N 5. — P. 430—436.
41. Fitzgerald M. // *Phys. Bull.* — 1988. — Vol. 39, N 5. — P. 192—194.
42. Fagerberg G. *Early Detect. Breast Cancer.* Berlin. — 1989. — P. 117.
43. Forsyth R. // *Med. Hypotheses.* — 1988. — Vol. 26, N 1. — P. 21—24.
44. Gibbs N. // *Pract. Modalities Efficient Screen. Breast Cancer Eur. Community: Proc. Int. Symp.* — Amsterdam, 1989. — P. 71—77.
45. Le Geyte M. et al. — *Brit. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 66. — P. 917—918.
46. Hint E., Tekkel M., Purde M. // *Noukog. Eesti Tevishold.* — 1985. — N 4. — P. 250—252; 314; 318.

47. Holmberg L. et al. // *Lancet*. — 1986. — N 8497. — P. 27—30.
48. Hakama M., Pukkala E., Saastamoinen P. // *J. Epidem. Commun. Hlth.* — 1979. — Vol. 33. — P. 257—261.
49. O'Higgins N. // *Brit. J. Hosp. Med.* — 1986. — Vol. 35, N 6. — P. 404—408.
50. Klemi P. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 75, N 5. — P. 762—766.
51. Kerlikowske K. et al. // *J.A.M.A.* — 1995. — Vol. 273, N 2. — P. 149—154.
52. Kloskowski S., Ebeling K. // *Arch. Geschuvu Isftorsch.* — 1990. — Vol. 60, N 5. — P. 373—378.
53. De-Koning H. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 60, N 6. — P. 777—780.
54. Larsson L. et al. // *J. Med. Screen.* — 1996. — Vol. 3, N 3. — P. 129—132.
55. Laszlo J. // *UICC NEWS.* — 1996. — N 7. — P. 2.
56. Lenoyel L. et al. // *Orvoskepzes.* — 1987. — Vol. 62, N 5. — P. 405—411.
57. Lopez M., Blackwell C. // *Surgery.* — 1989. — Vol. 106. — P. 590—595.
58. Lundgren B. // *Early Detect. Breast Cancer.* — Berlin, 1984. — P. 101—104.
59. Lundstrom B., Fagerberg G. // *Acta chir. scand.* — 1984. — Vol. 150, Suppl. N 519. — P. 61—63.
60. Mant D. et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1987. — Vol. 55, N 2. — P. 207—211.
61. Morimoto T., Komaki K., Monden Y. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 1988. — Vol. 15, N 4. — Pt 2-1. — P. 944—951.
62. Muskett Alam, McGreevy J. // *Amer. J. Surg.* — 1987. — Vol. 154, N 6. — P. 589—591.
63. Van der Maas P. et al. *The Cost and Effects of Mass Screening for Breast Cancer.* — Rotterdam, 1988.
64. Moskowitz Myron // *Amer. J. Roentgenol.* — 1984. — Vol. 143, N 3. — P. 457—459.
65. Miller A. B. // *Вопр. онкол.* — 1988. — Т. 34. — С. 2.
66. Nishiki M., Ezaki H. // *Hiroshimo J. med. Sci.* — 1984. — Vol. 33, N 4. — P. 703—707.
67. Ohuchi N. et al. // *Jap. J. Cancer Res.* — 1995. — Vol. 85, N 5. — P. 501—506.
68. Osmo R. // *Маммографический скрининг рака молочной железы в Финляндии: Межд. маммологический симпозиум.* — М., 1997.
69. Otten H. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1944. — Vol. 130a, Suppl. 2. — P. S55.
70. de Placido S. et al. // *Tumori.* — 1995. — Vol. 81, N 1. — P. 7—12.
71. Peeters P. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 43. — P. 226—230.
72. Pamilo M. et al. // *Маммология.* — 1993. — № 4. — С. 14—20.
73. Rettig B., Horton M. // *Nebr. Med. J.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 63—69.
74. Roberts M. et al. // *Lancet.* — 1990. N 8684. — P. 241—246.
75. Smart C. R. et al. // *CA-Cancer J. Clin.* — 1997. — Vol. 147, N 3. — P. 134—149.
76. Stevens V. M., Hatcher J., Bruce B. // *J. Behav. Med.* — 1994. — Vol. 17, N 5. — P. 523—534.
77. Seffert P., Bremond A. // *Sem. Hop. Paris.* — 1982. — Vol. 58, N 21. — P. 1313—1319.
78. Sicklert Scott J. // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 1990. — Vol. 38, N 7. — P. 831.
79. Swint J. et al. // *Cancer Detect. Prev.* — 1980. — Vol. 2, N 3. — P. 411—418.
80. Strax Ph. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53, N 3. — Suppl. — P. 665—670.
81. Strax Ph. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 60, N 7. — Suppl. — P. 1675—1677.
82. Scaf-Klomp W. et al. // *J. Epid. Community Hlth.* — 1997. — Vol. 51. — P. 705—710.
83. Shapiro S. // *NIH Consensus Development Conference.* — 1996. — P. 41—48.
84. Tabar L. et al. // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75, N 10. — P. 2507—2517.
85. Thomas B. // *Proc. Int. Sump. Assoc. Against Cancer.* — Amsterdam, 1989. — P. 11—24.
86. Thurffell E. // *Acta Radiol. Suppl.* — 1995. — Vol. 395. — P. 1—22.
87. Wardie J. et al. // *Eur. J. Cancer Prev.* — 1995. — Vol. 4, N 1. — P. 61—68.
88. White E., Lee Ch., Krestal A. // *J. nat. Cancer Inst.* — 1990. — Vol. 82, N 19. — P. 1546—1552.
89. Wright C., Mueller C. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346, N 8966. — P. 29—32.
90. UK trail of early detection of breast cancer. // *Ibid.* — 1988. — N 8608. — P. 411—416.
91. A succesful breast cancer screening program. // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69, Suppl. 7. — P. 1938—1941.
92. Breast cancer screening for elderly women. // *Ann. int. Ned.* — 1992. — Vol. 116, N 9. — P. 722—730.
93. A comparative analysis of interval breast cancer. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 93, N 4. — P. 413—418.
94. Advanced breast cancer. // *Brit. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 65, N 6. — P. 950—955.
95. New Recomendations for Mammography Screenind in the USA. *UICC NEWS.* — 1997. — Vol. 8, N 2. — P. 2.

Поступила 22.09.98 / Submitted 22.09.98