

Г. П. Корженкова, Л. Н. Курдюкова, О. В. Иванкина

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В статье представлен обзор литературных данных по скринингу рака молочной железы. Обсуждаются положительные и отрицательные эффекты скрининговых программ.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, диагностика.

The paper reviews publications on breast cancer screening. Advantages and disadvantages of screening programs are discussed.

Key words: screening, breast cancer, diagnosis.

Среди разнообразной патологии молочной железы у женщин рак молочной железы (РМЖ) представляет важнейшую проблему из-за высокой заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн случаев рака молочной железы. Прогнозируется рост числа заболеваний к 2010 г. до 1,45 млн. Предполагают, что на протяжении жизни одна из 8 женщин в США заболеет РМЖ и одна из 30 заболевших РМЖ умрет. Вероятность заболеть РМЖ в России в предстоящей жизни для новорожденной девочки составляет 3,5%, а умереть от него — 1,8%. В 1999 г. число заболевших в России РМЖ составило 44,5 тыс. человек. За период с 1980 по 1999 г. заболеваемость в России увеличилась на 70% — с 22,6 до 38,3 на 100 тыс. женского населения. Максимальный показатель заболеваемости зарегистрирован в Санкт-Петербурге: 53,3 на 100 тыс. женского населения.

Вероятность заболеть РМЖ увеличивается с возрастом. Риск РМЖ в течение 10 лет составляет 1:72 для женщин 40–49 лет, 1:36 — для женщин 50–64 лет и 1:29 — для женщин старше 70 лет. РМЖ является наиболее частой причиной смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. В странах Западной Европы и Северной Америки он является главной причиной смерти женщин 35–54 лет (достигает 20%), а после 50 лет — второй причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. В России смертность от РМЖ примерно в 2 раза ниже заболеваемости, в то время как в большинстве стран ЕЭС и Северной Америки — в 3 раза.

К сожалению, реальных способов предотвратить возникновение РМЖ нет, потому что это мультифакториальное заболевание. Однако если РМЖ распознан в доклиническом периоде при размерах опухоли до 1 см³, когда вероятность метастазов мала, то можно вылечить большинство больных (хотя у 10–15% больных в этой стадии

в последующем будут выявлены метастазы). Поэтому следует ориентировать практических врачей на выявление опухолей размером 1 см³ и менее.

Теоретические предпосылки возможностей ранней диагностики

Согласно известной модели, период «естественной истории роста» РМЖ (Schwartz J., 1961) — это время от появления гипотетической первой раковой клетки до смерти больной. Опухоль достигает размеров 1 см³ через 30 удвоений, т. е. за период от 2 до 18 лет в зависимости от времени удвоения (ВУ) опухоли. Темпы роста и метастазирования опухоли определяют «естественную историю» заболевания.

РМЖ является гетерогенным заболеванием, что клинически выражается в высокоагрессивном или относительно доброкачественном течении болезни. Быстро и стремительно растущие раки с коротким ВУ, как правило, редко обнаруживаются на маммограммах, выполняемых при скрининге с интервалом 1–2 года, и их называют «интервальными». Эти опухоли в основном рано метастазируют. Такие формы РМЖ клинически бывают «ранними», а биологически — «поздними». Опухоли с большим ВУ, медленно растущие (высокодифференцированные, диплоидные), преимущественно выявляются при маммографическом скрининге. Наша задача — прервать «естественную историю» развития опухоли, и чем раньше, тем больше шансов на успех. Не создано метода, который обеспечил бы 100% правильную диагностику РМЖ, — здесь важна комбинация методов.

Массовые обследования населения с целью раннего выявления заболевания относятся к скрининговым исследованиям. Эффективность последних определяется снижением показателей смертности. В 1963–1994 гг. в разных странах проведено 8 рандомизированных исследований скрининга РМЖ. Результаты исследований раскрывают значение маммографии, клинического обследования (CBE — Clinical Breast Examination) и самообследования (BSE — Breast Self-

Examination) молочных желез на частоту смертности от РМЖ [3–11].

BSE несложно, быстро, недорого, привлекательно, что да-
ло повод считать его ведущей методикой скрининга. Однако,
несмотря на многочисленные публикации о значении само-
обследования молочных желез, точность его не известна.
Чувствительность методики – около 26%, что значительно
меньше по сравнению с клиническим осмотром и маммогра-
фией. Отмечено уменьшение чувствительности с 41% у жен-
щин в возрасте 35–39 лет до 21% среди больных в возрасте
60–74 лет. Обучение самообследованию увеличивает посе-
щаемость врача.

Были проанализированы результаты самообследования
в Санкт-Петербурге (1985 г.) 120 310 женщин в возрасте
40–64 лет [2]. Обучаемую группу составили 60 221, кон-
трольную группу – 60 098 женщин. Обучение BSE произво-
дили в маленьких группах по 5–20 женщин медсестры
и врачи. После 5 лет было диагностировано 493 случая
РМЖ в группе BSE и 446 – в контрольной группе, со 157
летальными исходами в группе BSE и 164 – в контрольной
группе. К настоящему времени ни одно исследование не
показало уменьшения смертности от РМЖ в группе само-
обследования.

Клиническое обследование молочных желез

По данным различных авторов, чувствительность клини-
ческого осмотра молочной железы составляет 40–69%, спе-
цифичность 88–95%. В двух наиболее корректных рандо-
мизированных канадских исследованиях в 1980–1988 гг.
клиническое обследование молочной железы сравнивали
с параллельно проводимой маммографией (табл. 1) [10; 11].
Исходя из вышеизложенного, сегодня ведущим методом
ранней диагностики РМЖ следует считать маммографию.
С введением маммографического скрининга значительно
увеличилось число выявленного внутрипротокового РМЖ
in situ (DCIS – ductal carcinoma in situ). При этой форме
РМЖ злокачественные эпителиальные клетки распростра-
няются в млечных протоках без прорастания базальной мем-
браны (инвазивного роста). В 1974 г. на 100 тыс. женщин
старше 50 лет было 8 случаев внутрипротокового рака in situ,
а в 1994 г. – уже 60. Возможно, столь значительное увеличе-
ние связано с морфологической гипердиагностикой, когда
атипичную внутрипротоковую гиперплазию диагностирова-
ли как рак in situ.

Каждая женщина в возрасте 40 лет и старше должна прой-
ти базисную маммографию, а в дальнейшем проходить пери-

Т а б л и ц а 1

**Выявление РМЖ при клиническом обследовании молоч-
ных желез и маммографии**

Иссле- дование	Возраст годы,	Число случаев выяв- ленного РМЖ	Метод обнаружения, %		
			маммо- графия	клиниче- ское обсле- дование	маммо- графия + клиниче- ское обсле- дование
CNBSS-1	40–49	255	40	24	36
CNBSS-2	50–59	325	53	12	35

одические проверочные маммографические обследования
в зависимости от возраста (табл. 2). Непальпируемый РМЖ
соответствует 25–30 циклам клеточного удвоения. При раз-
мерах 0,5–1,0 см опухоль очень трудно обнаружить клиниче-
ски. Между тем при выявлении РМЖ именно на этом этапе
прогноз наиболее благоприятен.

Рентгенологическая картина клинически неопределяе-
мого РМЖ имеет особенности, обусловленные малыми
размерами опухоли, отсутствует грубая тягистость по
краям узла, структура окружающих тканей не перестрое-
на, гиперваскуляризация отсутствует. Наиболее важными
признаками доклинической формы РМЖ являются лучи-
стость контуров и наличие микрокальцинатов. В ряде слу-
чаев на рентгенограммах непальпируемый рак имеет вид
участка локализованной перестройки структуры молоч-
ной железы. Этот вариант наиболее сложен для диффе-
ренциальной диагностики, и рак нередко распознают
лишь при динамическом наблюдении или при опера-
ции с предоперационной внутритканевой маркировкой
непальпируемого образования. Нередко единственным
рентгенологическим признаком, позволяющим заподоз-
рить РМЖ, являются микрокальцинаты. По мнению
большинства исследователей, микрообызвествления осо-
бенно часто встречаются при злокачественных опухолях.
Морфологическим субстратом микрокальцинатов счита-
ется отложение извести в некротических участках опу-
холи. Форма, размер, количество и характер распределения
микрокальцинатов отличаются разнообразием. Особенно
большое значение имеет выявление микрокальцинатов
при развитии рака на фоне мастопатии, когда опухолевый
узел маскируется обширными участками железисто-фи-
брозной гиперплазии и кистами. Обнаружение микро-
кальцинатов даже при отсутствии опухолевого узла весьма
подозрительно на РМЖ. Однако обызвествления встреча-
ются и при доброкачественных процессах – склерозиру-
ющем аденозе, плазмоцитарном мастите, фиброаденоме.
Характер обызвествлений при последних процессах иной.
При фиброаденоме, например, кальцинаты немногочис-
ленны, более крупные, бесформенные, глыбчатые, рас-
положены по периферии опухоли. Микрокальцинаты
в молочной железе следует считать признаком, подозри-
тельным на рак, но не патогномичным для него. Поле-
зен двойной просмотр маммограмм.

S. A. Mulligan и соавт. (1996) показали, что чувствитель-
ность маммографической диагностики рака при двойном

Т а б л и ц а 2

**Сравнительная методика маммографического
скрининга**

Возраст, годы	Рекомендации	Преимущества
40–49	Маммография каждые 2 года с клиническим осмотром молочной железы или без него	Может снизить риск смерти от РМЖ на 17%
50–74	Маммография каждые 1–2 года с клиническим осмотром молочной железы или без него	Может снизить риск смерти от РМЖ на 30%

чении увеличивается с 87,3 до 92,7% [8]. Лечение больных РМЖ III стадии обходится в 15–30 раз дороже, чем его лечение при I стадии. В то же время на диагностику тратится только 5% средств, а 95% — на лечение. Ранняя диагностика РМЖ позволяет снизить затраты на лечение больных за счет следующих факторов:

- уменьшение объема операции от мастэктомии до секторальной резекции сокращает сроки госпитализации;
- при органосохраняющем лечении не происходит инвалидизации больных, сокращается время нетрудоспособности;
- нет необходимости в реконструктивных операциях, протезировании;
- при отсутствии поражения лимфоузлов лечение может быть радикальным без применения дорогостоящих химиотерапевтических препаратов (при размере опухоли диаметром до 1 см — T1a–1bN0M0).

Чувствительность маммографии составляет 77–95%, специфичность — 94–97%. Эти показатели снижаются при обследовании женщин с более плотными молочными железами (в молодом возрасте, при гормонозаместительной терапии), при низком качестве маммографии и при недостаточной квалификации рентгенолога. Положительная прогностическая ценность скрининговых маммографий, требующих дальнейшего обследования (диагностическая маммография, УЗИ), составляет от 2 до 22%; а диагностических маммографий, требующих биопсии, — от 12 до 78%.

Раннее обнаружение РМЖ маммографией с клиническим обследованием или без него уменьшает смертность у женщин 50–69 лет до одной трети (30%) [9]. Однако картина остается неясной для женщин 40–49 лет. Во всем мире эксперты продолжают исследовать роль маммографии в этой возрастной группе [6; 7; 8]. При этом не выявлено никакого различия в показателях смертности от РМЖ в течение 7-летнего наблюдения за женщинами скрининговой и контрольной групп. Более длительные сроки наблюдения выявили снижение смертности в группе 40–49 лет, что, возможно, связано с удвоением вероятности заболевания РМЖ у женщин в этом возрасте.

Некоторые исследователи использовали интервал скрининга в 2 года, который был слишком длительным, чтобы обнаружить быстрорастущий РМЖ. Это сказалось на снижении смертности. Использованы математические модели с целью выявить число женщин, которые могли бы продлить себе жизнь, начиная обследоваться с 40 лет. Эти модели предполагают, что маммография уменьшает смертность на 30%, что соответствует продлению жизни 2 женщинам из 1000. Потенциальные выгоды от маммографии для женщин 40–49 лет включают более раннюю диагностику и органосохраняющее лечение.

Наиболее часто обсуждаемые неблагоприятные эффекты маммографии — беспокойство, дискомфорт, дополнительные диагностические процедуры, наличие ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Последние требуют дополнительных затрат — маммографических снимков или УЗИ, различные виды биопсий.

J. G. Elmore, M. B. Barton (1998) выявили, что на каждые 100 долларов США, потраченных на скрининг, 33 дол-

лара дополнительно тратятся на оценку ложноположительного результата [3]. После каждой из 8 биопсий, выполненных у женщин 40–49 лет, диагностируют 1 инвазивный РМЖ и 1 рак in situ (табл. 3). Следующий неблагоприятный эффект связан с ложноотрицательным результатом. Чувствительность маммографии составляет 73–95% и зависит от возраста женщины, плотности молочной железы, качества маммологического исследования и его интерпретации. Чувствительность клинического осмотра еще ниже. Таким образом, значительное число женщин как при маммографии, так и при клиническом обследовании получает ложноотрицательные ответы, что приводит к задержке диагностики и в результате — более позднему началу лечения. Некоторые из женщин отказываются от дальнейших обследований и наблюдения. До 25% случаев инвазивного РМЖ не выявляют маммографией в 40–49 лет по сравнению с 10% в 50–59 лет, поэтому у женщин 40–49 лет необходимо использовать дополнительные методы, возможно, самообследование и УЗИ.

Не менее важной проблемой маммографического скрининга остается лучевое воздействие при проведении маммографии и возможность появления индуцированного РМЖ. Что касается лучевых нагрузок, то современная техника обеспечивает защиту женщины при съемке с применением тубусов-компрессоров, эффективно усиливающих экраны, и высокочувствительной радиографической пленки. В результате средняя поглощенная доза при одной маммографии снижается. Все соображения об отношении «польза — риск» базируются, с одной стороны, на признании гипотетической возможности развития РМЖ под действием излучения, а с другой — на экспериментальных моделях канцерогенеза.

У жительниц Японии в возрасте 30 лет и старше, облученных в результате бомбардировки в дозе ниже 99 рад, повышения частоты РМЖ не установлено. Среди 16 тыс. женщин, подвергнутых маммографическим обследованиям по проекту HIP (при дозах в 40 раз больше, чем при современной маммографии), в течение более 20 лет не наблюдалось увеличения частоты возникновения рака этого органа [1].

В 1997 г. S. A. Fieg и R. E. Hendrick оценили, что ежегодная маммография 100 тыс. 40-летних женщин в течение 10 лет может вызвать не более 8 смертных случаев от гипотетического радиогенного рака, что весьма незначительно по сравнению с эффективностью скрининга. Существует мнение, что в субпопуляции женщин с наследственной восприимчивостью к лучевому воздействию возможен более высокий риск радиогенного рака, но доказательных исследований этого нет.

Т а б л и ц а 3

Дополнительные диагностические процедуры

Возраст, годы	Число женщин	Число маммограмм	Количество биопсий	Число случаев выявленного РМЖ
40–49	640	1280	150	30
50–59	680	1360	188	60

На сегодняшний день остаются дискуссионными следующие вопросы:

1. Каков оптимальный интервал при скрининге для женщин различных возрастов?
2. Зависит ли сокращение смертности от возраста, с которого начинается маммографический скрининг?
3. Есть ли различие в результатах скрининга в зависимости от расовой и этнической принадлежности?
4. Есть ли зависимость между известными факторами риска РМЖ и эффективностью маммографии?
5. Влияет ли гормонозаместительная терапия на чувствительность маммографии?
6. Влияет ли маммографический скрининг на увеличение риска РМЖ у женщин с повышенной восприимчивостью к радиации?
7. Как снизить частоту ложноположительных результатов исследования и уменьшить число дополнительных диагностических процедур?

До настоящего времени в России отсутствует стройная система профилактического обследования женщин с целью раннего выявления РМЖ и его адекватного лечения. Без современной аппаратуры невозможно осуществление ранней диагностики РМЖ. В настоящее время в 80% случаев РМЖ выявляется больной самостоятельно, в 10% — при врачебном осмотре и только в 10% — при маммографии.

С 1990 г. в России показатели качества онкологической помощи больным РМЖ, включая выявление ранних стадий, практически не менялись. Выявляемость заболевания в целом по стране остается низкой (18%), а показатель запущенности (III и IV стадии болезни), который является ведущим критерием качества диагностики, напротив, высоким — около 40%. Отсюда высокие показатели смертности от РМЖ: летальность на первом году с момента установления диагноза равна почти 13%.

Проведенный анализ технической оснащенности регионов России показал, что необходимо переоснащать парк маммографов в стране. В России имеется 1294 маммографа (3,7 на 1 млн населения), из них 741 подлежит замене. Необходимо 12 маммографов на 1 млн населения, т. е. еще 1175 аппаратов. Слабую оснащенность имеют 70% регионов, а такие регионы, как Камчатка, Чукотка, Курган, Белгород и др., вообще не имеют современных маммографов. О каком вообще маммографическом скрининге может идти речь в масштабах страны? Можно только сегментировать страну на регионы и там проводить скрининг.

Создание выездных комплексных маммологических групп является одной из форм реализации ранней диагностики РМЖ в условиях России путем приближения специализированной онкомаммологической помощи женскому населению районов, удаленных от профильных медицинских учреждений. Для эффективного решения проблемы ранней диагностики РМЖ необходим новый подход к подготовке кадров, способных овладеть сложнейшей диагностической техникой. В России плохо поставлена санитарно-просветительская работа. Большинство женщин с патологией молочной железы просто не знают, куда идти, к кому обращаться, да и к тому же боятся онкологических

учреждений, калечащих операций. Одной из важнейших функций маммологических и онкологических учреждений должно стать усиление санитарно-просветительской работы среди населения и медицинской общественности, убеждающей в целесообразности регулярного обследования молочных желез.

Немаловажная задача медицины — дискредитировать в глазах общественности агрессивных малограмотных народных целителей. Эффективную пропаганду медицинских знаний нужно считать одной из организационных форм ранней диагностики для снижения смертности от РМЖ. Естественно, ключевым моментом в реализации программы ранней диагностики РМЖ является адекватное финансирование, которое должно реализовываться за счет:

- регионального и федерального бюджетов;
- территориального и федерального фондов обязательного медицинского страхования;
- средств добровольного медицинского страхования;
- совместных протоколов скрининга международных медицинских ассоциаций;
- средств отечественных и зарубежных инвесторов;
- благотворительных фондов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линденбратен Л. Д., Бурдина Л. М., Пинхосевич Е. Г. Маммография. — М.: Видар, 1998.
2. Семиглазов В. Ф., Моисеенко В. М. Программа «Россия» (Санкт-Петербург) ВОЗ по оценке эффективности самообследования молочной железы // Матер. I съезда онкологов СНГ, г. Москва, 1996. — Ч. 2. — С. 41.
3. Elmore J. G., Barton M. B., Moceri V. M. et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 16. — P. 1089–1096.
4. Fieg S. A. et al. Hypothetical breast cancer risk from mammography. Recent Results // Cancer Res. — 1984. — Vol. 90. — P. 1–10.
5. Frisell J., Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40–49 years // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1997. — Vol. 22. — P. 49–51.
6. Miller A. B., To T., Baines C. J., Wall C. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 2000. — Vol. 92, N 18. — P. 1490–1499.
7. Miller A. B., To T., Baines C. J. et al. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1997. — Vol. 22. — P. 37.
8. Ringash J. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40–49 years at average risk of breast cancer // Can. Med. Assoc. J. — 2001. — Vol. 164, N 4. — P. 469–476.
9. Rajkumar S. V., Hartmann L. C. Screening mammography in women aged 40–49 years // Medicine. — 1999. — Vol. 78, N 6. — P. 410–416.
10. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1997. — Vol. 22. — P. 27–30.
11. Tabar L., Chen H. H., Fagerberg G. et al. Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1997. — Vol. 22. — P. 43–47.

Поступила 27.05.03