

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ГРАНТА ПРЕЗИДЕНТА РФ ПО ПОДДЕРЖКЕ ВЕДУЩЕЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ: «РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В МОНИТОРИНГЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И РЕПРОДУКЦИИ»,
НШ-4511.2012.7.

Лесько К.А.¹, Матхев С.^{1,3}, Абдураимов А.Б.^{1,2}, Бойко Е.А.²

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения большинства стран мира. В данной работе дан обзор современных представлений о скрининге РМЖ и ведущих факторов риска развития этого заболевания.

Приведены результаты маммографического скрининга РМЖ, проведенного в 2001-2010 гг. в республике Индия, г. Кочи. В рамках скрининга РМЖ, в котором участвовало 26912 женщин, изучены факторы риска развития РМЖ, для оценки рентгенологической плотности тканей молочной железы использовали шкалу рентгенологической плотности BIRADS. Определена встречаемость BRCA1/2-ассоциированного РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, маммография, факторы риска, рентгенологическая плотность тканей молочной железы, мутации BRCA1/2.

CURRENT STATUS OF MAMMOGRAPHIC BREAST CANCER SCREENING

Lesko K.A.¹, Mathew S.^{1,3}, Abduraimov A.B.^{1,2}, Boiko E.A.²

Вreast cancer (BC) has a leading position among the malignancies of the female population in most countries of the world. This article provides a review of modern ideas about BC screening and the leading risk factors of this disease.

The results of BC mammography screening in 2001-2010 in Cochin, India presented. In 26912 women, involved in breast cancer mammography screening, BC risk factors were studied. BIRADS breast composition categories were used for mammographic breast density evaluation.

Keywords: breast cancer, mammography, screening, risk factors, mammographic density, BRCA1/2 mutations.

1 - ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета.

2 - ГБОУ ВПО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова.

Рентгенодиагностический кабинет маммографии УКБ №2.

г. Москва, Россия

3 - Медицинский центр Святого Иосифа.

г. Кочи, Индия

1 - I.M. Sechenov First Moscow State

Medical University.

Radiology department.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State.

Mammography office of University Clinic №2 of Clinical Centre

Moscow, Russia.

3 - Saint Joseph Medical Centre,

Cochin, India

Проблема РМЖ остро стоит в большинстве стран мира. Более половины случаев РМЖ ежегодно регистрируется в экономически развитых странах, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни [1, 2]. Однако в последние годы в ряде государств Северной Европы и Америки отмечается тенденция к снижению смертности от РМЖ. Это снижение происходит на фоне активного внедрения государственных программ маммографического скрининга РМЖ и изменения подходов к заместительной гормональной терапии, что важно для возрастной группы 50-

59 лет.

В России РМЖ занимает первое место по показателям заболеваемости (20,5%) и смертности (17,2%) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15-89 лет, являясь ведущей онкологической патологией у женщин, причем пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50-59 лет [3].

На экономически развивающиеся страны приходится около 45% ежегодного мирового прироста заболеваемости РМЖ и 55% случаев летального исхода [4]. Обращает на себя внимание пример республики Индия, которая по по-

казателям заболеваемости и смертности от РМЖ стремительно приближается к таким развитым странам, как Россия. При этом и Россия, и Индия отличаются от стран Северной Европы и США фактическим отсутствием государственных программ профилактики РМЖ. Например, в крупных городах Индии заболеваемость РМЖ максимальная, так в Мумбаи она составляет 27,5%. В 2006 г. РМЖ составил 30,1% из всей онкологической заболеваемости [5]. В течение последних 25 лет в Индии заболеваемость РМЖ среди женщин в возрасте 30-40 лет увеличилась с 7% до 16%. В этом возрасте чаще развиваются формы РМЖ, связанные с воздействием различных факторов риска и наличием генетических нарушений, в первую очередь мутаций генов BRCA [5, 6].

Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы, многочисленны и связаны с наличием факторов риска. Во многом эти причины объясняются значительными изменениями стиля жизни современных женщин, включая характер питания, наличие вредных привычек, генетических нарушений и сопутствующих заболеваний и т.д. [7].

Скрининг РМЖ.

В связи с вышесказанным важную роль играет профилактика РМЖ. Существует первичная, вторичная и третичная профилактика. Ввиду неполных представлений об этиологии рака первичная профилактика, понимаемая как система мер предупреждения возникновения и воздействия непосредственных этиологических факторов развития заболеваний, первичная профилактика представляет значительные сложности. Для профилактики онкологических заболеваний наиболее эффективна вторичная профилактика, выступающая как комплекс мероприятий, направленных на устранение или снижение влияния достоверных и потенциальных факторов риска, которые при определенных условиях увеличивают риск развития заболевания [8, 9].

Таким образом, краеугольным камнем в борьбе против РМЖ является его раннее выявление, которое позволяет улучшить результаты лечения и выживаемости с помощью методов вторичной профилактики – скрининга РМЖ [10, 11, 12].

Скрининг – это первый отборочный этап профилактического обследования практически здорового населения для выявления лиц, имеющих скрыто протекающее заболевание. То есть целевая популяция состоит преимущественно из людей, не страдающих изучаемым заболеванием. Поэтому в большинстве скрининговых программ распространенность больных составляет менее 1 % [8, 9, 13, 14]. Наши данные также подтверждают эту закономерность – РМЖ составил 0,4% от общего количества об-

следованных за 10 лет женщин.

Скрининг дает возможность раннего начала лечения до прогрессирования заболевания [8, 15]. Крупными многолетними исследованиями доказано, что проведение маммографического скрининга через несколько лет приводит к снижению смертности от РМЖ, однако истинное влияние скрининга на смертность от РМЖ, можно оценить только спустя десятилетия. В среднем, снижение смертности от РМЖ достигало 20% [16, 17, 18].

Первые скрининговые исследования РМЖ, выявившие эффективность такого подхода, начались в середине XX века в США [19]. Результаты нескольких крупных рандомизированных скрининговых программ обобщены в метаанализах и обзорах [16, 20].

Качество скрининговых программ по ранней диагностике РМЖ оценивается по ряду показателей. К ним относятся охват скринингом целевой группы населения, чувствительность и специфичность используемого метода диагностики, доля повторных вызовов для дополнительного обследования, выявляемость РМЖ при скрининге, выявляемость РМЖ на ранних стадиях при скрининге, а также частота интервального рака [21]. В ходе проведенного нами в г. Кочи маммографического скрининга РМЖ было выявлено 69 наблюдений РМЖ на стадии 0-IIb, что составило 64,5% от общего количества РМЖ – 107 наблюдений. Количество повторных вызовов для дополнительного обследования составило 47,8% (12878 пациенток) от общего количества обследованных пациенток (26912 пациенток).

Интервальным раком называют РМЖ, выявленный в промежутке между раундами скрининговой маммографии. В понятие интервального рака входят пропущенные при профилактических обследованиях новообразования и быстрорастущие, с коротким временем удвоения объема. За период проведения нами скрининга РМЖ в г. Кочи не было зафиксировано ни одного обращения с интервальным раком женщины, входившей в сформированную когорту. В свете того, что количество обнаруженных интервальных РМЖ, по данным разных авторов, сильно колеблется от 4,3 до 23,8 на 100 000 женщин, прошедших скрининг [22, 23, 24], отсутствие “интервального” рака в скрининговом исследовании, проведенном нами в г. Кочи и включившем 26912 женщин, обусловлено относительно невысоким количеством наблюдений по сравнению с крупными многоцентровыми исследованиями.

Одним из показаний к биопсии в рамках дообследования является выявление признаков протокового рака *in situ*, однако по данным скрининга, проведенного в Канаде, обнаружение и последующее лечение протокового рака *in*

situ не привело к сокращению частоты возникновения инвазивного РМЖ на протяжении 11 лет наблюдений [20, 25]. В ходе маммографического скрининга РМЖ в г. Кочи нами было обнаружено 4 случая протокового рака *in situ* (3,7% от общего количества выявленного РМЖ).

В ходе скрининга также может быть выявлена доброкачественная патология молочной железы, также требующая лечения. Так при скрининге РМЖ, в исследованной популяции женщин г. Кочи, нами было выявлено 2130 (7,9%) случаев фиброаденом и 48 (0,2%) случаев внутрипротоковых папиллом.

Скрининговые исследования проводятся также и в других развивающихся странах, в том числе в Индонезии и странах Африки, но они чаще основаны только на клиническом обследовании молочных желез [26, 27, 28, 29]. Клинический осмотр, как единственный диагностический метод, применяют в странах с низким уровнем экономического развития и низким достатком населения [26, 28, 29]. В связи с тем, что чувствительность метода составляет 51,7%, а специфичность – 94,3%, возрастает уровень ложноотрицательных результатов, но в отсутствии других методов клиническое обследование может снизить смертность при поздних формах РМЖ [28].

Наиболее эффективным скрининговым методом является рентгеновская маммография в двух проекциях, причем чувствительность маммографии может достигать 93,8%, а специфичность – 98,8% [17, 20, 30, 31, 32, 33]. Проведенный нами в г. Кочи на базе медицинского центра Святого Иосифа маммографический скрининг является первой масштабной программой скрининга РМЖ в Индии с использованием маммографии.

Во избежание, как чрезмерного ограничения обследуемой группы, так и создания неоправданно крупных обследуемых контингентов крайне важно правильное формирование исследуемой группы населения и адекватное установление периодичности обследования [8, 10, 11, 34]. Активно обсуждается вопрос оптимального возраста для начала маммографического скрининга РМЖ. Ряд авторов считает целесообразным начинать маммографический скрининг с 40 лет, ввиду возможности выявления опухолей на более ранних стадиях развития, когда прогноз при своевременном лечении благоприятный [17, 35, 36]. По данным Kasahara [37], именно в возрастной группе 40-49 лет уровень ложно-положительных результатов был наиболее высоким, за счет высокого уровня сопутствующей диффузной мастопатии – 42,8% от общей численности данной возрастной группы. Имеется и обратный эффект, так, по данным этого же автора, именно в возрастной группе 40-49 лет уровень ложно-

положительных результатов был наиболее высоким, составляя 9,6%, при встречаемости РМЖ 0,28% [37]. В связи с этим уровень инвазивных вмешательств также был максимальным в данной группе женщин, составляя 1,6 % тонкоигольных аспирационных биопсий и 0,7% трепанобиопсий от числа исследованных. Последние оказывают не только крайне неблагоприятный психоэмоциональный эффект и могут повлечь за собой целый ряд осложнений, но и оказывают отрицательное влияние на риск развития еще не выявленной опухоли [38]. Кроме того, излишние вмешательства имеют серьезное экономическое значение. Снижая значимость маммографического скрининга именно в результате большого количества ложно-положительных результатов и последующих финансово затратных мероприятий [33].

Ряд авторов указывает на важность проведения скрининга РМЖ в возрастной группе 35-39 лет, особенно в популяции женщин, подверженных воздействию факторов риска развития РМЖ, поскольку именно в этой группе возможно развитие наиболее злокачественных и опасных форм РМЖ [39, 40].

Некоторые авторы напротив не рекомендуют проводить скрининг РМЖ у женщин младше 40 лет, за исключением случаев с доказанным семейным анамнезом РМЖ [41]. В связи с этим во многих исследованиях скрининг РМЖ начинался с 50 лет, то есть начало участия связано со вступлением в возраст наибольшего риска развития РМЖ [25, 42, 43]. В программе проведенного нами в г. Кочи скрининга были приняты максимально широкие возрастные рамки для маммографического скрининга – с 35 лет. Однако женщин без факторов риска развития РМЖ приглашали на маммографический скрининг один раз в два года. В возрастную группу 35-39 лет включено 2369 (8,8%) человек, в возрастную группу 40-49 лет – 7384 (27,4%) человек.

Возраст окончания скрининга также активно обсуждается в научной литературе. Во многих работах и рекомендациях скрининг РМЖ заканчивается в возрасте 70-74 лет [14, 25, 30, 36, 42]. Другие авторы рекомендуют проводить скрининг до 84 лет и старше [32, 44].

На территории России наиболее обширная скрининговая программа по ранней диагностике РМЖ в настоящее время проводится в Москве. Работа по данному направлению в столице была начата в 1998 г., однако полномасштабный скрининг реализуется с 2004 г. В комплекс мер входит обязательная маммография в возрастной группе 40-60 лет 1 раз в 2 года. В период с 2004 по 2007 г. маммографический скрининг проведен у 1 328 570 женщин. У 3311 (0,2% всех обследованных) выявлено злокачественное новообразование молочной

железы. Больные в возрасте 40-60 лет составляют 43,2% всех больных с данной патологией, а в возрасте 60-69 лет – 24,6%. Поэтому планируется расширение границ скрининга до 69 лет [35].

В принятой нами программе скринингового исследования, проведенного в г. Кочи, РМЖ не было зафиксировано конечного возраста исследования. Все женщины старше 70 лет включались в единую возрастную группу, составившую 2798 (10,4%) человек. В возрастные группы, наиболее часто включаемые в маммографический скрининг РМЖ – 50-59 и 60-69 лет вошло 8764 (32,6%) и 5597 (20,8%) человек, соответственно. В возрастной группе 50-59 лет РМЖ встречался в 26,2%. Однако немалое количество наблюдений РМЖ было выявлено в возрастных группах 60-69 лет – 21,5% и старше 70 лет – 19,6%, что говорит о необходимости проведения пожизненного скрининга РМЖ.

Вторым важнейшим аспектом, определяющим ход скрининга РМЖ, является периодичность проведения скрининговых исследований. По данному вопросу единое мнение также не сформировано. Согласно мнению USPSTF (United States Preventive Services Task Force) и ряда авторов предлагается проводить скрининг РМЖ один раз в 2 года [18, 35, 41, 42, 44]. Причем, по мнению Wai E.S. [45] отсроченный уровень выживаемости существенно не отличается в группах женщин, участвовавших в ежегодном и двухгодичном скрининге.

Согласно другой точке зрения, маммографический скрининг РМЖ должен проводиться ежегодно, особенно у женщин с факторами риска и имеющимися патологическими изменениями молочной железы, а также для всех женщин в возрасте 50-75 лет [8, 25, 32, 46].

Смешанный подход представлен в крупной работе Oberaigner с соавторами [36], в которой ежегодный маммографический скрининг проводился в возрастной группе 40-59 лет, а в возрастной группе 60-69 лет – каждые два года. В проведенном нами маммографическом скрининге в г. Кочи был избран смешанный подход к данному вопросу – в основу программы скрининга была заложена ежегодная маммография, но женщины в возрастной группе 35-39 лет без факторов риска развития РМЖ и без признаков патологии молочной железы приглашались каждые два года.

Факторы риска развития РМЖ.

Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы, многочисленны и связаны с наличием факторов риска. Во многом они объясняются значительными изменениями стиля жизни современных женщин, включая характер питания, наличие вредных привычек и сопутствующих заболеваний и т.д.

[4, 12]. В течение длительного времени изучается вопрос наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, ведется активное изучение генетических механизмов наследования предрасположенности к РМЖ и роль этих механизмов в прогнозе заболевания [6, 47].

Факторы риска разделяют на две большие группы: достоверные факторы и потенциальные повышающие риск развития РМЖ [7]. К достоверным факторам риска относятся пол, возраст, менструальный статус, гормональные факторы, семейный и собственный онкологический анамнез, ионизирующая радиация, алкоголь, генетические факторы, к потенциальным факторам риска РМЖ относятся избыточная масса тела и ожирение, гипотиреоз, гепатопатии, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, медицинские аборты, инсоляция во время активной физической деятельности. Роль многих из них активно обсуждается в научной литературе [6, 48, 49, 50, 51].

В результате изучения факторов риска у женщин, участвовавших в проведенном нами маммографическом скрининге РМЖ в г. Кочи, выявлено, что 73% женщин имели факторы риска развития РМЖ, а 27% были без факторов риска. Наибольшее абсолютное число женщин, подверженных действию факторов риска развития РМЖ, выявлено в возрастной группе 50-59 лет – 6443 (73,5%). Однако внутригрупповое соотношение оказалось максимальным в возрастных группах 60-69 лет (22,8% без факторов риска против 77,2% пациенток с факторами риска) и 35-39 лет (24,4% без факторов риска против 75,6% пациенток с факторами риска).

Таким образом, регулярная оценка факторов риска развития РМЖ не теряет актуальности, что видно из неуклонного повышения внутригруппового соотношения во всех возрастных группах.

Рентгенологическая плотность ткани молочной железы является важным фактором риска развития РМЖ. Выявлено увеличение риска интервального РМЖ у женщин с молочными железами высокой плотности [24, 50, 52]. В ходе проведенного нами маммографического скрининга РМЖ в медицинском центре Святого Иосифа г. Кочи у всех женщин определяли рентгенологическую плотность тканей молочной железы, согласно классификации по системе описания и обработки данных исследования молочной железы BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System): BIRADS-1 – менее 25% ткани молочной железы составляет паренхима (n=6154 наблюдений, 23%); BIRADS-2 – паренхима составляет 25-50% ткани молочной железы (n=6948 наблюдений, 25,8%); BIRADS-3 – 50-75% ткани молочной железы составляет паренхима (n=7901 наблюдений, 29,3%); BIRADS-4 – более 75% ткани молочной железы

составляет паренхима (n=5909 наблюдений, 21,9%). Характерно, что с ростом плотности увеличивалось количество дополнительных вызовов – все пациентки из группы BIRADS-4 (5909 наблюдений, 45,9%), при этом в группе BIRADS-1 оно было минимальным (789 наблюдений, 6,1%). Соответственно менялась диагностическая эффективность скринингового метода. Чувствительность и специфичность скрининговой маммографии были максимальные у пациенток с категориями рентгенологической плотности тканей молочной железы BIRADS-1 – 97,1% и 97,2% соответственно и BIRADS-2 – 93,1% и 96,5% соответственно. У пациенток с категориями рентгенологической плотности тканей молочной железы BIRADS-3 чувствительность и специфичность составили 69,6% и 84,6%, соответственно; BIRADS-4 – 47,6% и 61,8% соответственно.

Мутации, ведущие к генетической нестабильности опухолевых клеток, являются ключевым этапом онкогенеза, обеспечивающим неуклонную прогрессию опухолей [53]. Наследственная форма РМЖ, связанная с носительством мутации в генах BRCA1/2, составляет около 20-30% [54]. Вопрос о точной распространенности мутаций различных генов из семейства BRCA среди пациенток с РМЖ остается открытым.

В Индии чаще всего фиксировались мутации BRCA1. Мутации BRCA2, ассоциированные с РМЖ, представлены мутацией BRCA2 6079delAGTT [9, 55]. Причем особенно часто выявлялась мутация BRCA1 185delAG. Интересно, что высокая встречаемость BRCA1 185delAG обнаруживается у евреев Ашкенази. При этом в Израиле наиболее частыми BRCA-мутациями были BRCA1 185delAG, 5382insC и BRCA2 6174delT [56]. Кроме того, BRCA1 185delAG часто обнаруживается среди белого населения США, Испании, Польши, Ирана и Пакистана [57]. Среди славян разных этнических групп, а также в Германии отмечается ведущая роль мутаций BRCA1 185delAG, 4153delA, 5382 insC, CHEK2 IVS2+1G>A. В России отмечается преобладание мутаций BRCA1 5382insC и CHEK2 1100delC [58].

Вопросы распространения мутаций

BRCA среди женщин, страдающих РМЖ, практически не рассматриваются в доступной научной литературе из Индии. В ходе маммографического скрининга в г. Кочи все случаи мутаций были выявлены у пациенток с РМЖ в возрастных группах 35-39 лет (4 наблюдения, 14,3%) и 40-49 лет (11 наблюдений, 31,4%). Наиболее часто выявлялась BRCA1 185delAG – 6 (17,1%) наблюдений, а самой редкой – BRCA2 6079delAGTT – 2 (6%) наблюдения. В связи с этим целесообразно проводить исследование мутаций генов BRCA 1 и 2 у молодых женщин, страдающих РМЖ, особенно в возрастной группе 35-39 лет.

Выводы.

Актуальность многолетнего скрининга РМЖ с определением и обоснованием оптимальных возрастных рамок и периодичности скрининга, учитывая наличие у женщины факторов риска развития РМЖ, а также установление частоты встречаемости мутаций семейства генов BRCA среди пациенток с РМЖ, выявленным при маммографическом скрининге, не вызывает сомнений и имеет важное медицинское и социальное значение. Проведение его позволяет разработать алгоритмы маммографического скрининга РМЖ в зависимости от наличия факторов риска и возраста женщины.

В результате проведенного нами в республике Индия маммографического скрининга РМЖ, был сделан вывод, что при наличии факторов риска развития РМЖ целесообразно выполнять ежегодную “скрининговую” маммографию у женщин с 35 лет. При отсутствии факторов риска необходимо проводить “скрининговую” маммографию раз в два года, начиная с 35 лет.

Всем женщинам старше 40 лет, вне зависимости от наличия факторов риска развития РМЖ рекомендуется, ежегодная “скрининговая” маммография, что соответствует данным некоторых авторов [17, 35, 36].

Влияние “рентгенологической плотности” на выявляемость РМЖ, стадию заболевания и эффективность “скрининговой” маммографии говорит о важности оценки данного фактора в ходе скрининга РМЖ.

Список литературы.

1. Hofvind S., Sakshaug S., Ursin G., Graff-Iversen S. Breast cancer incidence trends in Norway – explained by hormone therapy or mammographic screening? // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 130. № 12. P. 2930-2938.
2. Kadiyala S., Strumpf E. C. Are United States and Canadian cancer screening rates consistent with guideline information regarding the age of screening initiation? // *Int. J. Qual. Health Care*. 2011. Vol. 23. № 6. P. 611-620.
3. Злокачественные заболевания в России в 2010 году (забо-

леваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». [Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М. 2012. 260 с.

4. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 3. P. 213-216.
5. Shah S., Gala F., Bhatnagar N. Breast cancer in India. *Cancer Patient Aid Association*. 2011. [Электронный ресурс. URL: <http://www.breastcancerindia.net/bc/statistics/trends.htm>

(дата обращения 17.09.2011 г.)).

6. Vaidyanathan K., Lakhota S., Ravishankar H.M., et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation // *J. Biosci.* Vol. 34. №3. 2009. p. 415–422.
7. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М.: АББ-пресс. 2010. с. 54-56.
8. Семизлазов В.Ф., Семизлазов В.В. Скрининг рака молочной железы // *Практическая онкология.* 2010. Т. 11. №2. с. 60-65.
9. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебное пособие. [Под редакцией В. С. Лучкевича и И. В. Полякова]. СПб. 2005. 184 с.
10. Harford J.B. Breast-cancer early detection in low-income and middle-income countries: do what you can versus one size fits all // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 306-312.
11. Abahssain H., Lalya I., M'Rabet F.eZ., Ismaili N. et al. Breast cancer in Moroccan young women: a retrospective study // *BMC Research Notes.* 2010. Vol. 3. p. 286.
12. Anderson W.F., Katki H.A., Rosenberg P.S. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. № 18. P. 1397-1402.
13. Green B.B., Taplin S.H. Breast Cancer Screening Controversies // *J. Am. Board Fam. Pract.* 2003. Vol. 16. P. 233–241.
14. Комарова Л.Е. Роль и место скрининговой маммографии в диагностике рака *in situ* // *Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология / онкогинекология.* 2008. № 3. С. 20-23.
15. Michaelson J.S., Satija S., Kopans D., et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate // *Cancer.* 2003. №10. P. 2114-2124.
16. Fletcher S.W. Breast cancer screening: a 35-year perspective // *Epidemiol Rev.* 2011. Vol. 33. № 1. P. 165-175.
17. Tabar L., Vitak B., Chen T. H.-H., Yen A. M.-F., et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades // *Acta. Radiol.* 2011. № 52. P. 1061-1063.
18. Zackrisson S., Andersson I., Janzon L. et al. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow up study // *BMJ.* 2006. Vol. 332. P. 689-692.
19. Clark R.L., Copeland M.M., Egan R.L. et al. Reproducibility of the technique of mammography (Egan) for cancer of the breast // *Am. J. Surg.* 1965. №109. P. 127-133.
20. Smith R.A., Duffy S.W., Gabe R. et al. The randomised trials of breast cancer screening what have we learned // *Radiol. Clin. N. Am.* 2004. №42. P.793-806.
21. Duffy S.W. Some current issues in breast cancer screening // *J. Med. Screen.* 2005. №12. P. 128-133.
22. Esserman L., Shieh Y., Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer // *JAMA.* 2009. Vol. 302. № 15. P. 1685-1692.
23. Paajanen H. Increasing use of mammography improves the outcome of breast cancer in Finland // *Breast J.* 2006. Vol. 12. № 1. P. 88-90.
24. Törnberg S., Codd M., Rodrigues V, Segnan N., Ponti A. Ascertainment and evaluation of interval cancers in population-based mammography screening programmes: a collaborative study in four European centers // *J. Med. Screen.* 2005. Vol. 12. № 1. P. 43-49.
25. Заридзе Д. Г. Скрининг злокачественных опухолей с использованием методов лучевой диагностики // *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН.* 2004. №1-2. С. 49-52.
26. Formenti S.C., Arslan A.A., Love S.M. Global Breast Cancer: The Lessons to Bring Home // *International Journal of Breast Cancer.* 2012. Vol. 2012. Article ID 249501. 7 p.
27. Kumar Y., Mishra G., Gupta S., Shastri S. Cancer screening for women living in urban slums – acceptance and satisfaction // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011. Vol. 12. № 7. P. 1681-1685.
28. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thara S., Muwonge R., et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. № 19. P. 1476-1480.
29. Okonkwo Q.L., Draisma G., Der Kinderen A., Brown M. L., De Koning H. J. Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India // *Journal of the National Cancer Institute.* 2008. Vol. 100. № 18. P. 1290-1300.
30. Корженкова Г.П., Курдюкова Л.Н., Иванкина О.В. Скрининг рака молочной железы // *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН.* 2004. № 1-2. С. 53-56.
31. Sinclair N., Littenberg B., Geller B, Muss H. Accuracy of screening mammography in older women. // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011. Vol. 197. № 5. P. 1268-1273.
32. Hendrick R.E. *Breast MRI Fundamentals and Technical Aspects.* N.Y.: Springer. 2008. 251 p.
33. Schousboe J.T., Kerlikowske K., Loh A., Cummings S.R. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 155. № 1. P. 10-20.
34. Galukande M., Kiguli-Malwadde E. Rethinking breast cancer screening strategies in resource-limited settings // *African Health Sciences.* 2010. Vol. 10. №1. P. 89-92.
35. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. Скрининг рака молочной железы. Материалы ежегодной научно-практической конференции «Белые Ночи». СПб. 2008. С. 70-72.
36. Oberaigner W., Buchberger W., Frede T., Daniaux M., et al. Introduction of organized mammography screening in Tyrol: results of a one-year pilot phase // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. № 673. [Электронный ресурс. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182932/?tool=pubmed>].
37. Kasahara Y., Kawai M., Tsuji I, Tohno E., Yokoe T., et al. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. // *Breast Cancer.* 2012. [Электронный ресурс. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282164>]
38. Эбицкая М.А. Влияние биопсий на течение рака молочной железы. // *Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук.* Уфа. 2007. 22 с.
39. Yankaskas B.C., May R.C., Matuszewski J., Bowling J.M., Jarman M.P., Schroeder B.F. Effect of observing change from comparison mammograms on performance of screening mammography in a large community-based population. // *Radiology.* 2011. Vol. 261. № 3. P. 762-770.
40. Зикирхаджаев А.Д. Рак молочной железы у женщин молодого возраста // *Автореферат дис. ... доктора меди-*

цинских наук. Москва. 2007. 38 с.

- 41.** Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history // *The British Journal of radiology*. 1997. №70. P. 62-69.
- 42.** U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. №. 151. P. 716-726.
- 43.** Kalager M., Zelen M., Langmark F., Adami H.-O. Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway // *N. Engl. J. Med.* 2010. № 363. P. 1203-1210.
- 44.** Lim S.M., Lee H.-Y., Choi K.S., Jun J.K., et al. Trends of Mammography Use in a National Breast Cancer Screening Program, 2004-2008 // *Cancer Res.Treat.* 2010. Vol. 42. № 4. P. 199-202.
- 45.** Wai E.S., D'yachkova Y., Olivotto I.A., Tyldesley S., et al. Comparison of 1- and 2-year screening intervals for women undergoing screening mammography // *British Journal of Cancer*. 2005. № 92. P. 961-966.
- 46.** Shen N., Hammonds L.S., Madsen D., Dale P. Mammography in 40-Year-Old Women: What Difference Does It Make? The Potential Impact of the U.S. Preventative Services Task Force (USPSTF) Mammography Guidelines // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 11. P. 3066-3071.
- 47.** Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. p. 2339-2347
- 48.** Park S.K., Kim Y., Kang D., Jung E.-J., Yoo K.-Y. Risk Factors and Control Strategies for the Rapidly Rising Rate of Breast Cancer in Korea // *J. Breast Cancer.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 79-87.
- 49.** Kulie T., Slattengren A., Redmer J., Counts H., Eglash A., Schrager S. Obesity and women's health: an evidence-based review // *J. Am. Board Fam. Med.* 2011. №. 24. P. 75-85.
- 50.** Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. №87. P. 670-675.
- 51.** Козан И.Ю., Тарасова М.А., Мясникова М.О. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л». 2008. 52 с.
- 52.** Assi V., Warwick J., Cuzick J., Duffy S.W. Clinical and epidemiological issues in mammographic density // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 33-40.
- 53.** Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез // *Мол. Мед.* 2007. Т. 41. №2. С. 369-380.
- 54.** Синкина Т.В., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф. Современные представления о факторах риска рака молочной железы // *Российский биотерапевтический журнал*. 2009. Т. 8. №1. С. 87-93.
- 55.** Saxena S., Chakraborty A., Kaushal M., Kotwal S., Bhatnager D., Mohil R.S., Chintamani C., Aggarwal A.K., et al. Contribution of germline BRCA1 and BRCA2 sequence alterations to breast cancer in Northern India // *BMC Med. Genet.* 2006. №. 7. P. 75.
- 56.** Phelan C.M., Kwan E., Jack E., et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum. Mutat.* 2002. №20. P. 352-357.
- 57.** Mehdipour P., Hosseini-Asl S., Savabi-E A., et al. Low frequency of 185delAG founder mutation of BRCA1 gene in Iranian breast cancer patients // *J. Cancer Molecules.* 2006. № 2. P. 123-127.
- 58.** Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В. и др. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. Т. 3. № 27. С. 43-49.