

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОМАРОВА Л.Е., 2015

УДК 618.19-006.04-073.75

Комарова Л.Е.

МАММОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ (СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ)

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, г. Москва

В представленной статье обсуждаются вопросы эффективности маммографического скрининга в различных странах мира. Наряду с несомненными положительными результатами скрининга, такими как снижение смертности от рака молочной железы, обнаружение образований на ранних стадиях, дальнейшее менее агрессивное лечение, улучшенные косметические результаты, отмечаются неблагоприятные факторы. К ним относятся гипердиагностика, ложноположительные заключения, гиперлечение. Представлены различные мнения о непосредственном вкладе как маммографического скрининга, так и современных методов лечения на снижение смертности от рака молочной железы в результате скрининга.

Ключевые слова: маммографический скрининг; рак молочной железы; гипердиагностика; ложноположительные заключения.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (4): 9–15.

MAMMOGRAPHIC SCREENING (STATE OF THE ART AND PERSPECTIVES)

Komarova L.E.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

The paper discusses mammographic screening effectiveness in different countries. Large-scale epidemiological studies have demonstrated effectiveness of mammographic screening (early stage of diagnostic, less aggressive treatment, better cosmetic results), however benefits are still the subject to debate. The author presents different opinions concerning the real impact of screening and modern treatment methods in breast cancer mortality decrease as a result of screening.

Key words: mammography screening; breast cancer; effectiveness; decrease of breast cancer mortality.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (4): 9–15. (In Russ.)

Correspondence to: Lyudmila Komarova – Doctor of Biological Sciences, Prof.; e-mail: orgotdel@ronc.ru.

Received 10.04.15

Несмотря на рост заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире, в последние годы наметилась тенденция снижения смертности от рака, что является результатом совершенствования методов ранней диагностики и современных методов лечения. По информации Globocan 2008 [1], в мире выявлено примерно 12,7 млн злокачественных новообразований и около 7,8 млн больных скончались от рака. В 2012 г. число больных в мире уже составило 14,1 млн новых случаев, а 8,2 млн больных умерли от данного заболевания. Предположив, что темп роста заболеваемости раком не претерпит особых изменений в течение ближайших 20 лет, и с учетом старения населения планеты был сделан прогноз, что к 2030 г. число выявляемых новых случаев рака может достичь 21,4 млн, а смертность приблизится к цифре 13,2 млн больных в год. В Российской Федерации в 2013 г. выявлено 535 887 новых случаев злокачественных новообразований, что на 15% больше по сравнению с 2003 г. – 455 375 случаев.

Для корреспонденции: Комарова Людмила Егоровна – д-р биол. наук, проф., руководитель научно-организационного отдела; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: orgotdel@ronc.ru.

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований в 2013 г. составило 288 636 больных, а в 2003 г. – 288 106 больных. В России за последние 5 лет не отмечено статистически значимого изменения абсолютного числа умерших от злокачественных новообразований в мужской и женской популяциях [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), среди впервые выявленных новообразований рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию, составляя 10,9% от общего числа вновь выявленных больных раком [1]. В России ежегодно регистрируется более 50 тыс. новых случаев РМЖ. Так, в 2013 г. зарегистрировано 57 307 новых случаев РМЖ. В последние годы РМЖ активно выявляется у 17–40% женщин в зависимости от регионов страны. К сожалению, больные с III и IV стадией заболевания составляют более 30% [2].

Прошло несколько десятков лет с момента появления первых программ скрининга по РМЖ с применением маммографии (МГ). Эффективность использования МГ в качестве основного теста в скрининговых программах проверена во многих рандомизированных исследованиях, проведенных в разных странах мира. Наряду с несомненной пользой МГ, заключающейся в конечном итоге в сниже-

нии смертности от РМЖ, имеются и некоторые проблемы, такие как сверхдиагностика. В достижении конечной цели скрининга его промежуточная цель заключается в выявлении опухолей или их предшественников до клинического проявления, что повышает риск ложноположительной диагностики и избыточного лечения. До 1980-х годов, т.е. до широкого внедрения МГ-скрининга, наблюдался рост заболеваемости и смертности при РМЖ как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. При рассмотрении любой скрининговой программы серьезному вниманию и обсуждению подлежат три положения: снижение смертности в результате проводимых мероприятий, возможные неблагоприятные последствия и вопрос стоимости и эффективности. Регулярный МГ-скрининг не может предотвратить РМЖ, но он может, вероятно, снизить риск умереть от рака. Ключевым моментом скрининга является выявление заболевания на такой ранней стадии, что последующее лечение может изменить его прогноз и дальнейшее клиническое течение. Разработка модели скрининга РМЖ основывается на том, что значительная доля выявляемых опухолей – это инвазивный рак в ранней стадии [3].

В течение последних нескольких лет продолжают дискуссии о реальной эффективности и успехах МГ-скрининга, о негативных сторонах и последствиях скрининга. Проблема гипердиагностики в результате МГ-скрининга является продолжением дискуссии о пользе и неблагоприятных сторонах популяционного скрининга. Понятие гипердиагностики определяется как выявление образований, которые не повлекут за собой развитие заболевания или проявление симптомов. По данным Скандинавского центра Кохрейна в Копенгагене, один случай рака из трех, выявленных при популяционном скрининге, можно рассматривать как гипердиагностику [4]. Вторая угроза для женщин – это лечение безобидных образований, которые без скрининга не были бы обнаружены. И третья угроза – это ложноположительная диагностика. Показатель ложноположительных заключений после 10 раундов скрининга составляет 50% в США и 20% в Норвегии, и нельзя не сказать о психологических последствиях ложного известия, которые достаточно серьезные [5]. За годы внедрения популяционного МГ-скрининга среди практически здорового населения методы и возможности лечения РМЖ претерпели существенные положительные изменения, и этот процесс продолжается. В начале этого столетия в ряде стран проведены исследования по оценке результатов МГ-скрининга и влияния скрининга на снижение показателей смертности от РМЖ. Ряд организаторов таких программ склонны считать, что скрининг влияет на снижение смертности в 46% случаев, а адъювантные методы лечения, такие как химиотерапия и применение тамоксифена, ответственны за снижение смертности в 54% случаев [6]. По данным Американского противоракового общества, снижение на 70% числа женщин, умерших от РМЖ, произошло благодаря раннему обнаружению опухоли с помощью МГ, а 30% за счет комбинации более совершенного лечения и обеспокоенности женщин проблемой РМЖ [7]. По высказыванию доктора D. Вегу и соавт. [8], снижение смертности от РМЖ зависит от сочетания скрининга и лечения: «Скрининг не был бы столь успешным, если бы за

ним не следовало лечение, включающее хирургию, и лечение будет более эффективным, если опухоль обнаруживается на ранних стадиях развития в результате скрининга». По мнению ряда специалистов, за последние 10–15 лет применение новых лекарственных препаратов и совершенствование комплексного лечения РМЖ МГ-скрининг рассматривается менее эффективным с позиций снижения риска умереть от РМЖ [9]. Соотношение успешных и негативных сторон скрининга является краеугольным камнем в обсуждении результатов любой программы скрининга, и оценка такого соотношения может быть очень сложной. Группа экспертов Кохрейна опубликовала результаты анализа всех рандомизированных исследований по вопросу снижения смертности при МГ-скрининге. В данном обзоре авторы отмечают, что показатель снижения смертности составил 15% [9]. Независимые эксперты при оценке результатов исследований, проводившихся в рамках программы US Preventive Task Force, представили данные о снижении смертности на 16% [10]. По данным австралийских программ, скорее всего, снижение смертности можно отнести на счет улучшенного лечения как гормонального, так и химиотерапевтического [9]. Анализ результатов одного из исследований в Швеции, начиная с 1993 г., показал, что скрининг привел к снижению смертности на 29% [11]. В другом шведском исследовании от 2002 г. снижение смертности составило 15% при использовании одного метода подсчета данных и на 20% при использовании другого метода [12]. К сожалению, при анализе двух шведских программ не были учтены недостатки [9].

Специалисты Европейской скрининговой рабочей группы опубликовали обзор по материалам 17 трендовых исследований в Европе. В 12 из 17 исследований оценивался вклад популяционного скрининга РМЖ на снижение смертности от этого заболевания. Снижение смертности колебалось от 1 до 9% в год в тех программах, в которых ежегодно изучали изменения данного показателя, и от 28 до 36% в тех исследованиях, где сравнивались периоды до скрининга и после его внедрения. Показатель снижения смертности составил 25% (RR 0,75; 95% CI : 0,56–0,69) среди приглашенных женщин на скрининг и 38% (RR 0,62; 95% CI : 0,56–0,69) у женщин, фактически участвующих в скрининге. По результатам этих программ наилучшей европейской оценкой показателя снижения смертности от РМЖ считается 25–31% для женщин, приглашенных на скрининг, и 38–48% для тех, кто фактически принимает участие в скрининге. По мнению авторов аналитического исследования, большинство современных дискуссий относительно значимости МГ-скрининга происходит по причине методологического несовершенства в оценке его истинного эффекта [13]. В результате популяционного скрининга, организованного Университетской клиникой Эразмуса в Нидерландах, на 50% был снижен риск умереть от РМЖ. Женщины, принимавшие участие в популяционном скрининге в течение трех раундов до момента установления диагноза, имели на 49% меньше риск умереть от данного заболевания. Для возрастных групп женщин 70–75 лет эффект скрининговых программ значительно больше, так как риск умереть уменьшается на 84%, а для участниц 50–69 лет снижение риска умереть составило 39%. Специалисты университета изучи-

ли имеющиеся сведения о 755 больных, умерших от РМЖ в период с 1995 по 2003 г. в западном регионе Голландии. Из 755 женщин, умерших от РМЖ, заболевание обнаружено в рамках скрининга у 29,8% женщин. Далеко зашедшие стадии РМЖ (IV стадия) выявлены у 29,5% женщин, не принимавших участие в скрининге, и у 5,3% женщин в группе скрининга [14].

T. Lehtimäki и соавт. [15] изучили долговременный прогноз выживаемости больных РМЖ, выявленных в результате скрининга и вне рамок скрининга. В основной анализ результатов исследования вошли 1884 больных. Из них у 408 (22%) больных РМЖ выявлен при скрининге и у 71 476 (78%) больных РМЖ обнаружен другими методами вне рамок скрининга. Медиана размера опухоли в группе скрининга составила 13 мм, в группе без скрининга – 20 мм. Вовлечение лимфатических узлов также чаще отмечалось в группе женщин вне скрининговой программы по сравнению с участницами программы скрининга (37% против 21%). Большинство выявленных в результате скрининга образований представляли собой протоковые карциномы (70%). Количество дольковых карцином (16%) было равнозначным в обеих группах женщин. Степень злокачественности выявленных образований распределялась следующим образом: в группе скрининга 129 (32%) больных-G1 и G1 у 241 (16%) больной без участия в скрининге ($p < 0,001$). Таким образом, в возрастной группе женщин 50–69 лет в выявленных в результате скрининга случаях рака опухоли статистически достоверно были меньших размеров, реже отмечались метастазы в лимфатические узлы, более низкая степень дифференцировки и положительный гормональный статус (ER и PR) в сравнении с группой женщин, не принимавших участия в скрининге. Дольковую карциному в отдельных случаях труднее обнаружить маммографически в связи с особенностями визуализации [16,17]. Дольковую карциному также трудно выявить клинически, так как не всегда образуется пальпируемая масса [18], тем самым частично можно объяснить равную долю дольковых карцином в обеих изучаемых группах. Специфическая 15-летняя выживаемость при РМЖ составила 86% для больных, принимавших участие в скрининге, и 66% для больных из группы без скрининга ($p < 0,0001$; HR=2,91). Аналогичные отличия по результатам выживаемости отмечены у женщин – участниц скрининга в клинической подгруппе с размерами образований, не превышающими 1 см в диаметре, и без вовлечения лимфатических узлов. Женщины с диагностированным РМЖ на основе МГ-скрининга имели более благоприятный прогноз в сравнении с группой без участия в скрининге с учетом коррекции по возрасту, размеру опухоли, статусу подмышечных лимфатических узлов, степени злокачественности и рецепторному статусу [15,19]. Различия в вероятности возникновения контралатерального РМЖ статистически незначимы в зависимости от участия в скрининге или нет (95% CI: 55–0,27 и OR=1,18). Доктор Н. Horn и соавт. [20] изучили проблему риска возникновения контралатерального рака и связь таких случаев с гистологическими, клиническими и иными факторами. После анализа выживаемости с помощью модели Кокса риск развития контралатерального РМЖ был незначительно повышен у

больных в группе без скрининга. Период прослеженности больных составил 15 лет. Риск развития контралатерального РМЖ среди выживших больных РМЖ в 2 – 6 раз выше по сравнению с общей популяцией [21]. Доля рака *in situ* у женщин скрининговой группы больше по сравнению с популяцией женщин, не принимающих участия в скрининге, и риск возникновения контралатерального РМЖ существенно выше у женщин с первичным раком *in situ*. По мнению авторов статьи [22], в соответствии с полученными результатами необходимо проследить больных для обнаружения контралатерального рака как с выявленными образованиями в результате скрининга, так и без скрининга. Метод обнаружения рака является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость больных РМЖ, на принятие решения о выборе лечения, что позволяет избежать избыточное лечение больных РМЖ, выявленных в результате скрининга [23].

A. Garcia Fernandez и соавт. [24] провели исследование по сравнению клинических результатов в двух группах больных: прошедших скрининг и не участвующих в скрининге. Возраст больных и период прослеженности был идентичен по группам. Изучались основные характеристики, такие как эпидемиологические, иммунологические, региональные рецидивы, отдаленные метастазы, безрецидивный интервал, общая и специфическая смертность. В группу скрининга вошло 49 874 женщины, выполнялась двухпроекционная МГ и проводилось двойное прочтение маммограмм, интервал между раундами скрининга составил 2 года. Общее участие в пяти раундах составило 75,2%, охват населения равнялся 86,5%, численность охваченного скринингом населения – 123 445 женщин. В группу без скрининга вошло 40 794 женщины. Показатель обнаружения рака в скрининговой группе 3,8 на 1000 (475/123 445), а в группе без скрининга 9,4 на 1000 (382/40 797). Заболеваемость люминальным А-подтипом была на 15% выше в группе скрининга по сравнению с группой больных вне скрининга (95% CI: 2–10). Доля консервативного лечения молочной железы и биопсий сторожевого узла была значительно выше в группе скрининга. Общая смертность в 2,6 раза выше в группе без скрининга по сравнению с группой скрининга (95% CI: 1,2–5,6). После десятилетнего опыта проведения программы скрининга авторы исследования полагают, что пациенты из группы скрининга получили лучший шанс на дальнейшую жизнь в противоположность больным РМЖ, не участвующим в скрининге [24].

По данным A. Crispo [25], выявленные в результате скрининга случаи РМЖ обладают более благоприятными клинико-патологическими характеристиками и выживаемостью в сравнении с симптоматическими опухолями молочной железы. Подтип люминального А РМЖ наблюдался более часто у женщин с маммографически выявленными образованиями в сравнении с симптомными больными (68,5% против 59,0%, $p = 0,04$). Анализ данных в зависимости от молекулярных подтипов показал значительно более продолжительный период безрецидивной и общей выживаемости для больных группы скрининга с люминальным А-подтипом ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). Для женщин с люминальным А-подтипом рака независимая прогностическая

значимость способа обнаружения в возникновении рецидива заболевания была определена на модели Кокса с учетом пропорциональных рисков ($p = 0,03$). Принимая во внимание, что по молекулярным подтипам рака реально нельзя объяснить полученные различия по выживаемости между группами скрининга и симптомными больными, но можно предположить, что молекулярные профили могут иметь значение при интерпретации различий по крайней мере частично. Может быть в дальнейших исследованиях эффективность МГ-скрининговых исследований можно будет оценивать на основе знаний о биологии опухолевого роста [25]. К сожалению, такие виды опухолей, как муцинозный рак, дольковый рак и быстрорастущие опухоли, могут быть пропущены при МГ-исследовании, так как их изображение на пленке является схожим с нормальной тканью молочной железы [19]. Определенный интерес представляют отдельные виды опухолей и особенно ассоциированные с вирусом BRCA $\frac{1}{2}$ мутациями, которые при МГ-скрининге можно принять за доброкачественные образования [26].

Как дополнительная негативная сторона скрининга обсуждается вопрос о роли ионизирующего облучения, связанного с возможным риском индуцированного рака у здоровых женщин. В Норвегии проведение исследования по оценке новых случаев РМЖ, ассоциированных с лучевой нагрузкой в результате проведения МГ-скрининга. Оценка риска подсчитывалась в группе 100 тыс. женщин в возрасте 50–69 лет, интервал между раундами скрининга составил 2 года, прослеженность всех участниц достигала возраста 85 или 100 лет. Дозы облучения составили 0,7; 2,5 и 5,7 мГр на скрининговое обследование. Общий на протяжении жизни риск индуцированного РМЖ под воздействием МГ на 100 тыс. женщин равен 10 (95% CI: 4–25) при условии прослеженности женщин с 50 до 85 лет при дозе 2,5 мГр, латентный период составил 10 лет. При этих параметрах число индуцированных случаев смерти от РМЖ равно 1 (95% CI: 0–2). Число спасенных жизней приблизительно 350. И как заключение – риск развития радиационно-индуцированного РМЖ и случаев смерти от РМЖ благодаря МГ-скринингу минимальный [27].

Однако ряд специалистов в настоящее время придерживаются иного мнения относительно значимости и роли МГ-скрининга в достижении конечной цели популяционного скрининга – снижения смертности от РМЖ. Наиболее критическую позицию занимают эксперты Скандинавской группы Кохрейна. Группа специалистов провела анализ и оценку полученных результатов скрининговой программы по РМЖ в Великобритании (NHS BSP). Относительно снижения смертности исчерпывающий системный анализ не подтвердил данных о том, что регулярный МГ-скрининг женщин 50–69 лет приводит к снижению смертности на 35%. Мнение экспертной группы не совпадает с выводами авторов исследования. По оценке экспертов снижение смертности составило 15–16%, что эквивалентно сохранению жизни одной из 2000 женщин – участниц скрининга на протяжении 10 лет. Это в 6 раз меньше в сравнении с результатами в программе английских исследователей. Что касается обсуждения вопросов о тенденциях показателей смертности, то явление снижения смертности отмечалось и до начала скрининговой программы,

и наиболее существенным было в группе молодых женщин, не принимавших участия в скрининге. Снижение смертности от РМЖ в результате скрининга происходит в основном благодаря совершенствованию лечения [28]. Авторы критического обзора полагают, что в отчете NHS BSP содержится недостаточно информации относительно негативных сторон скрининга [28].

S. Duffy и соавт. [29] в результате проведения трех популяционных исследований в Швеции сравнили показатели смертности от РМЖ в зависимости от проведения МГ-скрининговой программы и отсутствия такой программы. В одном из исследований оценивались данные скрининга по 7 из 25 округов Швеции. Авторами исследования было сделано заключение о статистически значимом снижении смертности в пределах от 18 до 32%. Полученные результаты объясняются тем, что начало скрининга в этих округах пришлось на период произошедших изменений, связанных с использованием адъювантного лечения РМЖ. Такие изменения не были упомянуты авторами исследования. Во втором исследовании рассматривались результаты 11-летнего периода, в котором сравнивались данные по семи округам, где проводились скрининговые программы, с пятью округами без проведения скрининга [30]. Отмечался тренд в пользу скрининга, но и в этом исследовании авторы не обсуждали значимость адъювантной терапии или имеющих различий в зависимости от места проживания участниц программы (городское или сельское население), что могло повлиять на эффект лечения. Третье исследование касалось детального анализа по округам с учетом полученного эффекта от лечения выявленных больных. В качестве заключения подчеркнуто, что эффект проведения скрининговой программы был небольшой [30].

В других опубликованных работах о результатах МГ-скрининга по-разному оцениваются успехи и негативные стороны скрининга РМЖ. P. Gotzsche и K. Jorgensen [31] проанализировали результаты восьми рандомизированных скрининговых программ по РМЖ с использованием МГ. Была поставлена задача – оценить вклад МГ-скрининга относительно снижения заболеваемости и смертности от РМЖ. В исследование вошло 600 000 женщин в возрасте от 39 до 74 лет. В трех исследованиях с адекватно проведенной рандомизацией статистически значимого снижения относительного риска умереть от РМЖ за 13 лет прослеженности участниц программы не продемонстрировано (RR 0,90; 95% CI: 0,79–1,02). В четырех программах с более или менее оптимальной рандомизацией было показано значительное снижение относительного риска умереть от РМЖ ($RR=0,75$; 95% CI: 0,67 – 0,83). Таким образом, для всех семи исследований относительный риск снижения смертности составил 0,81 (95% CI: 0,74–0,87). По окончании исследования авторы пришли к заключению, что показатель снижения смертности не всегда приходится рассматривать в качестве надежного результата в скрининге главным образом из-за различий в неправильном заключении причины смерти. В исследованиях с хорошо организованной рандомизацией также не было показано эффективности скрининга относительно влияния на общий показатель смертности, включая смертность от РМЖ, за 10 лет прослеженности (RR 1,02; 95% CI: 0,95–1,10) или на

все причины смертности после 13 лет наблюдений (RR 0,99; 95% CI: 0,95–1,03) [31]. Общее количество лампэктомий и мастэктомий значительно больше в скрининговых группах: RR 1,31; 95% CI: 1,22–1,42 и RR 1,20; 95% CI: 1,08–1,32 соответственно. В качестве заключения авторы сделали вывод, что если роль скрининга в снижении смертности от РМЖ составляет 15%, а проблемы гипердиагностики и гиперлечения 30%, то тогда на каждые 2000 женщин, приглашаемых на скрининг в течение 10 лет, только 1 женщина избежит смерти от РМЖ. 10 здоровых женщин, если бы они не приняли участие в скрининге, получают ненужное лечение. Благодаря современным успехам в лечении РМЖ, более развитому чувству осторожности и осведомленности о проблеме РМЖ в сравнении с периодом до развития программ скрининга надо признать, что абсолютный эффект скрининга в настоящее время менее значительный [31, 32]. По данным К. Jorgensen и соавт. [33], скрининг в Дании проводился в двух регионах и охватил 1/5 населения с ежегодным снижением смертности в группе скрининга на 1% в возрастных группах, подлежащих скринингу. В районах, где не был организован скрининг, снижение смертности отмечалось на 2%. У более молодых женщин снижение смертности было значительно больше и составило 5 и 6% в зависимости от регионов. В другом более позднем эпидемиологическом исследовании в Дании показана эффективность МГ-скрининговой программы, однако полученный успех остается предметом обсуждений. В группе приглашенных на скрининг женщин 50–75 лет снижение смертности от РМЖ составило 58% по сравнению с группой женщин, не участвующих в скрининге ($OR=0,42$; 95% CI 0,33–0,53). По мнению авторов программы, скрининг или раннее обнаружение, а также дальнейшее лечение привели к существенному снижению смертности при РМЖ, что свидетельствует об эффективности РМЖ-скрининга [34]. По данным S. Mook и соавт. [35], в Дании РМЖ, выявленный в результате скрининга, ассоциируется с лучшей специфической и общей выживаемостью. Медиана прослеженности в этом исследовании составила 11 лет. По данным R. Bell [36], большинство сообщений о снижении специфической смертности при РМЖ объясняется применением адъювантной терапии, а не скрининговой МГ. Вклад МГ в тех странах, где РМЖ выявляется на ранних стадиях и имеются возможности проведения адъювантного лечения, крайне скромны. Положительные и нежелательные стороны МГ-скрининга определенным образом взаимосвязаны. Вклад МГ-скрининга в лучшем случае промежуточный, но он может привести и к нежелательным последствиям. В связи с этим женщины должны быть проинформированы относительно такой проблемы, как гипердиагностика. Сейчас возникла необходимость пересмотреть отношение к организованному скринингу с позиций продуктивности подобного рода программ в будущем.

Негативной стороной скрининга являются ложноположительные заключения, отличающиеся от гипердиагностики тем, что первоначально женщине сообщают, что по результатам МГ-скрининга у нее имеется РМЖ, а в дальнейшем после дополнительных обследований этот диагноз не подтверждается. В Канадской программе в результате МГ-скрининга отмечено 7–10% ложноположительных заключений

у женщин 40–49 лет и 4,5–8% в группе женщин 50–59 лет [37]. При изучении различий в оценке кумулятивного риска ложноположительных результатов скрининга в различных центрах Норвегии показано, что этот показатель варьирует от 10,7% (95% CI: 9,4–12,0%) до 41,5% (95% CI: 34,1–48,9%). Отношение наиболее высокого показателя к более низкому значению составило 3,9 (95% CI: 3,7–4,0) [38]. По данным проводимых программ скрининга в Швеции, повторные вызовы для уточняющих диагностических обследований у молодых женщин составили от 4 до 6%, и от 0,2 до 0,9% из них были направлены на биопсию [39]. По результатам анализа одна из пяти женщин, приглашенных на скрининг, получает ложноположительное заключение, участвуя в скрининге свыше 20 лет, и более 28 тыс. женщин ежегодно испытывают такое вмешательство как ненужные биопсии. Еще одна серьезная проблема скрининга связана с тем, что 29% женщин с выявленным раком *in situ* (т.е. без распространения за пределы млечных протоков в другие части железы) подвергаются мастэктомии и при этом менее половины этих случаев будет прогрессировать в инвазивный рак [40]. Результатом ложноположительных находок является биопсия доброкачественных образований, что оценивается как неблагоприятный фактор МГ-скрининга РМЖ. Хотя дополнительное обследование женщин после аномальных находок во время МГ-скрининга приводит к сокращению числа ненужных биопсий, но, вероятнее всего, это увеличивает общие затраты на проведение скрининговых программ и на систему здравоохранения в целом.

Независимая группа экспертов Великобритании в 2012 г., суммировав имеющиеся данные о роли и значимости МГ-скрининга, сделала заключение, что скрининг приносит больше вреда, чем пользы и эта проблема очень остро обсуждается. Основными вопросами, нуждающимися в ответе, остаются такие, как реальный успех скрининга в снижении смертности от РМЖ, негативная сторона, связанная с гиперчувствительностью. Независимая группа экспертов была приглашена с целью рассмотреть имеющиеся результаты по МГ-скринингу и достичь согласия по вопросам успеха и негативных сторон программ скрининга на выявление РМЖ. Обсуждение основывалось на материалах обзора опубликованных работ, устных и письменных доказательствах, представленных экспертами по данному вопросу. Сделанное экспертами заключение свидетельствует о том, что скрининг снижает смертность от РМЖ, но проблема гипердиагностики существует. На каждые 10 тыс. женщин Соединенного Королевства в возрасте 50 лет, приглашаемых на скрининг в течение последующих 20 лет, 43 случая смерти от РМЖ будут предотвращены и 129 случаев РМЖ инвазивных и неинвазивных будут гипердиагностированы. Таким образом, 1 случай смерти от РМЖ будет предотвращен на каждые 3 случая гипердиагностики и последующего лечения женщин, принимающих приглашение для участия в скрининге. Необходимо рекомендовать более обстоятельно информировать всех женщин при получении приглашения на скрининг о возможных неблагоприятных сторонах скрининга. Хорошо организованный скрининг идентифицирует приблизительно в 10% случаях наличие рака из когорты «нормальных» женщин [41].

В дальнейшем большинство из выявленных образований, вероятнее всего, не будут диагностированы как злокачественные опухоли, и лечение таких случаев будет оценено как избыточное. Существует и другое мнение, что проблема гипердиагностики как результат МГ-скрининга остается дискуссионной темой и его оценка составляет от 0 до 54% [42]. По данным Т. Mukhtar [43], в Англии тенденции снижения смертности при РМЖ отмечались и до внедрения скрининга (1982–1989). Наиболее убедительное снижение смертности было замечено у женщин моложе 40 лет: 2% в год (от -2,8 до -1,2%) в период 1988–2001 гг. и 5% в год (от -6,7 до -3,3%) в 2001–2009 г. Не получено доказательств, что снижение смертности было более ощутимым среди женщин возрастных групп и когорт, участвующих в скрининге на постоянной основе или принимающих участие в скрининге периодически в сравнении с группой женщин, не участвующих в скрининге, за тот же период времени. Таким образом, данные по статистике смертности не убедили организаторов программы в эффективности скрининга на популяционном уровне.

Проведенный в Великобритании анализ результатов 11 рандомизированных скрининговых программ показал, что проблему гипердиагностики достоверно оценить не представляется возможным. Грубые подсчеты дают такие показатели: при участии в ежегодном скрининге женщин 50–52 лет по прогнозу можно ожидать 1% гипердиагностики РМЖ в последующие 20 лет [41]. При более тщательной оценке независимой Британской комиссии около 20% случаев РМЖ, обнаруженных в результате скрининга, можно рассматривать как гипердиагностику. В связи с необходимостью сократить число случаев гипердиагностики рекомендовано проводить скрининг один раз в три года. В заключительном обзоре данная комиссия представила мнение различных специалистов о порядке организации скрининговых программ. Для того чтобы предотвратить смерть одной женщины от РМЖ, необходимо пригласить на скрининг, по мнению Центра Кохрейна, 2000 женщин. По заключению Британской комиссии для женщин в возрасте 55–79 лет рекомендуется пригласить 235 женщин, а, по мнению Canadian Task Force, для женщин 55–69 лет – 720 женщин [41]. По мнению К. Jorgensen и соавт. [44], авторы научных статей, посвященных МГ-скринингу, имеют тенденцию придавать особое значение позитивным сторонам скрининга и зачастую не говорят о негативных сторонах таких программ. Такое неравенство в освещении полученных результатов можно объяснить тем, что авторами публикаций являются непосредственные организаторы проведения скрининговых программ. Р. Autier и соавт. [45] полагают, что совершенствование методов лечения РМЖ и/или организация системы здравоохранения повлияли на снижение смертности от РМЖ, а не скрининговые программы. В то же время результатами ряда исследований показано, что метод обнаружения рака с хорошим прогностическим потенциалом является важным этапом в дальнейшей судьбе больного [23].

Потенциальный успех и неблагоприятные стороны скрининга рекомендуется обсуждать с каждой женщиной перед принятием решения об участии в

скрининге. По мнению специалистов группы Кохрейна, абсолютный успех скрининга может увеличиваться по мере нарастания периода прослеженности участников популяционных программ. Надо отметить, что скрининг дает возможность хирургам оперировать более ранние стадии РМЖ в сравнении с клинически выявленными образованиями. Анализ опубликованных работ за прошедшие годы показал, что с определенной долей уверенности можно говорить о снижении смертности в той или иной степени от РМЖ в результате МГ-скрининга в странах, где, начиная с конца 1980-х годов, такие программы проводятся. Вопрос о непосредственном вкладе как МГ-скрининга, так и современных методов лечения на снижение смертности от данной формы рака еще требует глубокого осмысления с использованием более совершенных аналитических подходов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Globocan 2008 <http://globocan/iarc.fr>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. М.; 2014.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *The State of Cancer Care to the Population of Russia in 2013. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 g.]*. Moscow; 2014. (in Russian)
3. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. В кн.: *Материалы VIII Российского онкологического конгресса*. http://www.Rosoncweb.ru/library/congress/ru/08_131
Semiglazov V.F. Screening for breast cancer. In: *Materials of the VIII Russian oncological Congress. [Materialy VIII Rossiyskogo onkologicheskogo kongressa]*. http://www.Rosoncweb.ru/library/congress/ru/08_131 (in Russian)
4. Jorgensen K.J., Gotzche P.C. Overdiagnosis is publicly organized mammography screening: systemic review of incidence trends. *Br. Med. J.* 2009; 339: b2587
5. Holving S., Thoresen S., Fretli S. The cumulative risk of false-positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer*. 2004; 101: 1501–7.
6. Gordon S. Screening, therapies behind drop in the Breast cancer death rates. *N. Engl. J. Med.* 2005; www.breast-cancer-research.com.
7. Larry Axmaker. *Breast cancer Death Rates. Decline Slowly but Steadily*. http://www.cancer.org/docroot/nws/content/January_2005.
8. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K., Fryback D.G., Clarke L., Zelen M. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 1784–92.
9. Gotzsch P.C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD00 1877.
10. Humphrey L.L., Helfand M., Chan B.K., Woolf S.H. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Int. Med.* 2002; 137(5, Pt 1): 347–60.
11. Nyström L., Rutqvist L.E., Wall S. et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet*. 1993; 341: 973–8.
12. Nyström L., Andersson I., Bjurstam N. et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*. 2002; 359: 909–19.
13. Broeders M., Moss S., Nyström L. et al. Euroscreen Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies. *J. Med. Screen.* 2012; 19 (Suppl. 1): 14–25.
14. Erasmus M.C. Press Release 50 percent fewer deaths as result of population screening for breast cancer <http://erasmus.nl/perskamer/archief/201113514487>
15. Lehtimäki T., Lundin M. Long term prognosis of breast cancer

- detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: R 134.
16. Li C.I., Anderson B.O., Moe R.E. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal carcinoma. *J. A. M. A.* 2003; 289 (11): 1421–4.
 17. Ma L., Fishell E. Case-Control study of factors associated with future to detect breast cancer by mammography. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 781–5.
 18. Lopez J.K., Bassetti L.W. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US and MR imaging findings. *Radiographics.* 2009, 29: 165–76.
 19. Porter P.L., El-Baslawissi A.Y. et al. Breast tumor characteristics as predictors mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91(23): 2020–8.
 20. Horn P.L., Thomson W.D. Risk of contralateral breast cancer: association with histologic clinical and therapeutic factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8: 855–61.
 21. Burrell H.C., Sibbering D.M., Wilson H.R. et al. Screening interval breast cancer mammographic features and prognosis factors. *Radiology.* 1996; 199: 811–7.
 22. Habel L.A., Moe R.E., Daling J.R. et al. Risk of contralateral breast cancer in women with carcinoma in Situ of the breast. *Ann. Surg.* 1997; 225: 69–75.
 23. Sickles E.A. Findings of mammographic screening on only one standard projection outcomes analysis. *Radiology.* 1998; 208(2): 471–5.
 24. Garcia Fernandez A., Chabrera C., Garcia Font M. et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol.* 2014; 35(2): 1945–53.
 25. Crispo A., Barba M., D'Aintog G. et al. Molecular profiles of screen detected vs symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. *BMC Cancer.* 2013 Jan10; 13:15 doi: 10.1186/1471-2407-13-15
 26. Tilanus-Linthorst M., Verhoog L., Obdeijn I.M. et al. A BRCA1/2 mutations, high breast density and prominent publishing margins of a tumour independently contribute to a frequent false – negative mammography. *Int. J. Cancer.* 2002; 102 (1): 91–5.
 27. Hauge I.H., Pederson K., Olerud H.M. et al. The risk of radiation – induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. *Acta Radiol.* 2014; 55(10): 1174–9.
 28. Lee C.I., Bensink M.E., Berry K. et al. Performance goals for an adjunct diagnostic test to reduce unnecessary biopsies after screening mammography: analysis of costs, benefits and consequences. *J. Am. Coll. Radiol.* 2013Dec; 10(12): 924–30.
 29. Duffy S.W., Tabar L., Chen H.H. et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer.* 2002; 95 (3): 458–69.
 30. Jonsson H., Nyström L., Tomberg S. et al. Service screening with mammography of women aged 50–69 years in Sweden: effect on mortality from breast cancer. *J. Med. Screen.* 2001; 8 (3): 152–60.
 31. Gotzsche P.C., Jorgensen K.J. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD 001877
 32. Jorgensen K.J., Koen J.D., Gotzsche P.C. Is mammographic screening justifiable considering, its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality. *Radiology.* 2011; 260: 621–6.
 33. Jorgensen K.J., Zahl P.H., Gotzsche P.C. Breast cancer mortality in organized mammography screening in Denmark. *Br. Med. J.* 2010; 340: c1241.
 34. Paap E., Verbeek A.L., Botterweek A.A. et al. Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: a case-referent study. *Breast.* 2014; 23(4): 439–44.
 35. Mook S., Van Veer L.J., Rutgers E.J. et al. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 585–97.
 36. Bell R.J. Screening mammography-early detection or overdiagnosis? Contribution from Australian data. *Climacteric.* 2014; 17 (Suppl. 2): 66–72.
 37. Miller A.B., Baines C.J., Tot A. et al. Canadian National Breast Screening Study2. Breast cancer detection and death rates among women 50 to 59 years. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 147: 1477–88.
 38. Roman M., Skaane P., Hofvind S. The cumulative risk of false-positive screening results across screening centres in the Norwegian Breast Cancer Screening Programme. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83(9): 1639–44.
 39. Rutovist L.E. Summary of the characteristics of the Swedish trials. In: *Proceedings of the Falun Conference.* 1996.
 40. Maximimo Redondo, Rafael Funez et al. Detection method predicts differences in biology and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2012, 12: 604.
 41. Independent UK Panel on Breast cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012; 380(9855): 1778–86.
 42. Duffy S.W., Lynge E., Jonsson H. et al. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br. J. Cancer.* 2008; 99(7): 1176–8.
 43. Mukhtar T.K., Yeates D.R., Goldacre M.J. Breast cancer mortality trends in England and assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J. Roy. Soc. Med.* 2013; 106(6): 234–42.
 44. Jorgensen K.J., Klahn A., Gotzsche P.C. et al. Are benefits and harms in mammography screening given equal attention in scientific articles? A cross – sectional study. *BMC Med.* 2007; 5:12.
 45. Autier P., Boniol M., Gavin A. et al. Breast cancer mortality in neighboring European countries with difficult levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *Br. Med. J.* 343: d4411, 2011.

Поступила 10.04.15