

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.П. Корженкова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

gkorzhenkova@mail.ru

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

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, диагностика.

SCREENING OF BREAST CANCER

G.P. Korzhenkova

Russian Academy of Medical Sciences

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Department of Radiodiagnostics

The clinical lecture performs the overview of the reported data on the screening of breast cancer. The positive and negative effects of the screening programs are discussed.

Key words: screening, breast cancer, diagnostics.

Эпидемиология

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенный вид злокачественных опухолей у женщин в развитых странах и второй по распространенности в большинстве развивающихся стран. Есть существенные различия в показателях возрастной заболеваемости раком молочной железы среди женщин в различных странах, от высоких показателей — 104,2 случая в год на 100 тысяч женского населения в некоторых районах США до низких — 3,4 на 100 тысяч в Гамбии. В целом в развивающихся странах показатель заболеваемости раком молочной железы невысок; например, в городах Индии ежегодно регистрируется от 18 до 25 случаев на 100 тысяч женского населения. Показатели заболеваемости в сельских районах Индии значительно ниже и в единственном районе, ведущем регистрацию, составляют 8,6 на 100 тысяч человек.

Ежегодно менее половины новых случаев заболевания РМЖ во всем мире приходится на развивающиеся страны. Однако несмотря на относительно низкую заболеваемость, почти 50% от общего числа смертей от РМЖ (308 тысяч случаев в мире) ежегодно приходится на эти районы. Заболеваемость РМЖ увеличивается на 2% в год во всех странах, и в 2010 году выявила 1 млн 250 тыс. больных. Повсеместное использование маммографии на Западе свидетельствует о том, что РМЖ достиг «эпидемических» пропорций. В США одна из восьми женщин относится к группе риска по этому заболеванию в возрасте до 75 лет. Однако несмотря на увеличение заболеваемости смертность от РМЖ, в зависимости от возраста, в США остается на постоянном уровне. Это свидетельствует о том, что либо новые терапевтические методы лечения стали более эффективными,

либо новые случаи заболевания не имеют летального биологического потенциала.

Первые признаки снижения летальности от РМЖ на 8–10% зафиксированы в Великобритании и США с конца 80-х годов. Географические расхождения в показателях заболеваемости РМЖ объясняются влиянием различных факторов риска, которым подвергаются заболевшие. К важным гормональным факторам риска относится начало менструаций в раннем возрасте, наступление менопаузы в преклонном возрасте, первая поздняя выношенная беременность, а также бесплодие или отсутствие беременности и лактации. Овариэктомия, выполненная до достижения 45 лет, снижает риск заболевания РМЖ. По-видимому, физическая активность снижает риск заболевания за счет установления ановуляторных менструальных циклов.

Многочисленные исследования, посвященные изучению роли контрацептивных препаратов, признаны неубедительными. В результате проведенного мета-анализа 51 исследования о влиянии гормонозаместительной терапии (ГЗТ), назначаемой женщинам в периоде менопаузы, на заболеваемость было установлено повышение относительного риска (1,35) среди лиц, получавших гормонозаместительную терапию (главным образом на основе эстрогена) в течение пяти и более лет, причем показатель относительного риска зависел от продолжительности приема препарата. Хотя увеличение массы тела и повышает риск заболеваемости, очевидной связи между повышенным потреблением жиров и заболеванием РМЖ не выявлено. Чрезмерное употребление алкоголя повышает риск возникновения РМЖ. Некоторые доброкачественные опухоли, особенно гиперплазия протоков с атипией, увеличивают риск

в 4–5 раз; случаи заболевания РМЖ среди родственников повышают риск в 2–3 раза; приблизительно 5–10% случаев заболеваний РМЖ наследственны — их доля обусловлена вертикальной трансмиссией генов BRCA1 и BRCA2, подвергшихся мутации. *Однако следует иметь в виду, что у 50% женщин, заболевших РМЖ, не выявлено факторов риска.*

Уровень выявления РМЖ при первом обследовании составлял 5–8 случаев на 1 тысячу обследованных женщин, а на последующих этапах скрининга — от двух до четырех случаев в зависимости от интервала времени между осмотрами. Уровень обнаружений при первом обследовании превысил число случаев в контрольной группе почти в два раза для более молодых женщин (моложе 50 лет) и почти в четыре раза — для более пожилого возраста. Относительно низкий уровень выявления у более молодых женщин связан с меньшей чувствительностью маммографии в этом возрасте, а также более быстрым уровнем роста. Количество случаев запущенного заболевания (вторая стадия и выше) было меньше у женщин, проходивших скрининг, — эффект, который обычно отмечался после примерно трех лет регулярного скрининга. Относительное снижение в большинстве испытаний составило около 20–30%. Число подтвержденных предсказаний о необходимости хирургической биопсии составило от 40 до 80%: считается, что при высоком качестве обследования эта цифра должна быть около 75%: это означает, что в трех из четырех случаев хирургической биопсии выявляется злокачественный рост. В большинстве исследований обычно применялась тонкоигольная аспирационная биопсия, что повысило число подтвержденных предсказаний о необходимости хирургической биопсии.

Для планирования скрининговых программ необходимо учитывать следующие критерии его целесообразности. Планируемая для скрининга форма рака должна быть важной проблемой здравоохранения для страны или региона, в которой проводится скрининг, т.е. заболеваемость и смертность от нее должны быть высокими. Скрининг редких опухолей проводить не рекомендуется: например, для России по этому критерию целесообразно проводить скрининг рака легкого, рака молочной железы, рака шейки матки. В то же время целесообразность скрининга рака простаты в нашей стране сомнительна, так как заболеваемость и смертность от рака этого органа относительно низки.

Скрининг должен выявлять образования, которые при отсутствии скрининга прогрессируют и дают метастазы и, соответственно, могут привести к смерти. В то же время нецелесообразно проводить скрининг тех форм рака, которые, несмотря на активное выявление на предклинических стадиях и соответствующее лечение, прогрессируют, метастазируют и приводят к смерти больного. В то же время скрининг, направленный на выявление образований, которые при отсутствии скрининга никак себя не проявляют и, соответственно, не могут быть причиной заболе-

вания и смерти, становится лишней тратой времени и средств, и, что самое главное, это часто наносит вред здоровью человека.

Скрининговый тест должен быть высокочувствительным и специфичным, его эффективность также зависит от того, насколько правильно используемый тест прогнозирует наличие или отсутствие искомого рака, что принято называть предсказывающей способностью теста (ПСТ). Чувствительность теста — это вероятность того, что у больного искомой формой рака применяемый для скрининга тест будет положительным. Специфичность определяет вероятность того, что у лиц, не имеющих рака, скрининговый тест будет отрицательным. Предсказывающая способность теста указывает на вероятность того, что у человека с положительным тестом есть искомый рак.

Чувствительность теста определяется процентом позитивных результатов среди всех случаев рака с подтвержденным диагнозом. Специфичность теста — это число (процент) отрицательных тестов от количества случаев, при которых диагноз рака не был подтвержден. Предсказывающая способность теста рассчитывается как процент рака среди всех тест-положительных людей. При приемлемых показателях чувствительности и специфичности ПСТ выше для тех форм рака, у которых заболеваемость и смертность в популяции высоки. Чем ниже заболеваемость и смертность, тем ниже предсказывающая способность теста, а значит, и эффективность скрининга, которая определяется снижением показателей смертности.

С 1963 по 1994 гг. проведено восемь рандомизированных исследований скрининга РМЖ. Результаты этих исследований дают информацию о влиянии маммографии, клинического обследования (CBE — Clinical Breast Examination) и самообследования (BSE — Breast Self-Examination) молочных желез на смертность от РМЖ (табл. 1).

Самообследование молочных желез (BSE)

BSE легок, быстр, недорог, привлекателен, много лет его считали ведущей методикой скрининга. Несмотря на многочисленные публикации о значении самообследования молочных желез, точность BSE неизвестна. Чувствительность самообследования молочных желез составляет только 26%, что значительно меньше по сравнению с клиническим осмотром и маммографией. Отмечено уменьшение чувствительности с возрастом с 41% у женщин в возрасте 35–39 лет до 21% среди женщин в возрасте 60–74 лет. Пациентки, которые учатся самообследованию, чаще бывают у врача.

Были проанализированы данные по самообследованию в С.-Петербурге (1985 г.) 120 310 женщин в возрасте 40–64 лет [2]. Обучающую группу составили 60 221, а контрольную группу — 60 098 женщин. Обучали BSE в маленьких группах по 5–20 женщин врачи и медсестры.

После пяти лет наблюдения в BSE-группе было выявлено 493 (157 (31,85%) из них со смертельным

Исследования скрининга РМЖ

Название исследования и методика скрининга	Страна	Годы	Возраст	Количество	
				Скрининг	Контроль
HIP Маммография + CBE	США	1963–1979	40–64	30239	30256
CNBSS-1 Маммография + CBE + BSE	Канада	1980–1993	40–49	25214	25216
CNBSS-2 Маммография + CBE + BSE	Канада	1980–1993	50–59	19711	19694
Edinburgh Маммография + CBE	Великобритания	1978–1992	45–64	28628	26015
Gothenburg Маммография	Швеция	1982–1994	39–59	20724	28809
Stockholm Маммография	Швеция	1981–1992	40–64	40318	19943
Malmo Маммография	Швеция	1976–1991	45–70	21088	21195
Swedish Two County Маммография	Швеция	1977–1977	40–74	77080	55985

исходом) случаев РМЖ, в контрольной группе — 446 (164 (36,77%) из них со смертельным исходом) случаев.

К настоящему времени ни одно исследование не показало уменьшения смертности от РМЖ в группе самообследования.

Клинический осмотр молочных желез (СВЕ)

По данным различных авторов, чувствительность клинического осмотра молочной железы составляет 40–69% и специфичность — 88–95%. В двух наиболее корректных рандомизированных Канадских исследованиях 1980–1988 гг. клиническое обследование молочных желез сравнивалось с параллельной маммографией (табл. 2).

Исходя из вышеизложенного, считаем, что на сегодняшний день ведущим методом скрининга РМЖ является маммография. Каждая женщина в возрасте 40 лет и старше должна подвергнуться базисной маммографии, а в дальнейшем проходить периодические проверочные маммографические обследования в соответствии с возрастом (табл. 3).

Главная задача маммографического скрининга — выявить РМЖ, особенно непальпируемые опухоли и, прежде всего, внутритротоковый рак in situ (DCIS — ductal carcinoma in situ).

Непальпируемый РМЖ выявляется лишь при рентгенологическом исследовании, этот рак соответствует 25–30 циклам клеточного удвоения. При размерах 0,5–1,0 см его очень трудно обнаружить клинически. Выявить доклинические формы РМЖ особенно важно, поскольку в этих случаях прогноз наиболее благоприятен. Полезен двойной просмотр маммограмм. S.A. Mulligan и соавт.

(1996) показали, что чувствительность маммографической диагностики рака при двойном чтении увеличивается с 87,3 до 92,7% [8].

С экономической точки зрения терапия больных ранним РМЖ значительно более выгодна: лечение больных РМЖ III стадии обходится в 15–30 раз дороже, чем при I стадии, при этом 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;
- отсутствует надобность в реконструктивных операциях, протезировании;
- при отсутствии поражения лимфатических узлов лечение может быть радикальным без дорогостоящего и длительного лечения химиотерапевтическими препаратами (при размере опухоли до 1 см в диаметре [T1a — T1b, N0, M0]).

Чувствительность маммографии составляет 77–95% и специфичность 94–97%. Чувствительность маммографии и специфичность снижаются:

- при обследовании женщин с более плотными молочными железами (в молодом возрасте, при гормонозаместительной терапии);
- при низком качестве маммографии;
- при недостаточной квалификации рентгенолога.

Положительная прогнозирующая ценность скрининговых маммографий, требующих дальнейшего обследования

Таблица 2

Результаты канадских исследований

Исследования возраст женщин	Число выявленных РМЖ	Метод обнаружения в процентах (%)		
		Маммография + СВЕ	Маммография	СВЕ
CNBSS-1 40–49 лет	255	36%	40%	24%
CNBSS-2 50–59 лет	325	35%	53%	12%

Таблица 3

Методика маммографического скрининга

Возраст	Рекомендации	Преимущества
40–49 лет	Маммография каждые два года, с клиническим осмотром молочной железы или без него	Может уменьшить риск смерти от рака молочных желез на 17%
50–74 лет	Маммография каждые один-два года, с клиническим осмотром молочной железы или без него	Может уменьшить риск смерти от рака молочных желез на 30%

(диагностическая маммография, УЗИ), — от 2% до 22%; а диагностических маммографий, требующих биопсии, — от 12% до 78%.

На сегодняшний день известно, что раннее обнаружение рака молочной железы путем маммографии с клиническим обследованием или без него уменьшает смертность от РМЖ у женщин 50–69 лет примерно до одной трети (30%) [9]. Однако картина остается неясной для женщин 40–49 лет, и эксперты всего мира продолжают исследовать результативность маммографии в этой возрастной группе [6].

В различных странах данные рандомизированных исследований женщин 40–49 лет использовались, чтобы оценить влияние маммографического скрининга на смертность от РМЖ. Нет никакого различия в показателях смертности от рака молочной железы в течение семилетнего наблюдения за женщинами скрининговой и контрольной групп. Более длительные сроки наблюдения выявили снижение смертности в этой возрастной группе: возможно, это связано с удвоением вероятности заболеть РМЖ у женщин от 40 к 49 годам.

Некоторые исследования использовали интервал скрининга в два года, который был слишком длительным, чтобы обнаружить быстрорастущий РМЖ, что сказалось на более низких показателях снижения смертности. Современная маммографическая технология значительно улучшилась по сравнению с исследованиями 1963–1982 гг. Использовались математические модели, чтобы показать, сколько женщин могли бы продлить

себе жизнь, если бы они начали обследоваться в 40 лет. Эти модели предполагают, что маммография уменьшает смертность на 30%, что соответствует продлению жизни двум женщинам из тысячи. Маммография для женщин 40–49 лет позволяет более раннюю диагностику и органосохранное лечение.

Неблагоприятные эффекты скрининга РМЖ

Наиболее часто обсуждаемые неблагоприятные эффекты маммографии — беспокойство, дискомфорт, дополнительные диагностические процедуры, наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Главная проблема — это ложноположительные результаты скрининга, которые требуют дополнительных затрат. Приблизительно 10% всех маммограмм при скрининге читаются как «патологические» и требуют дополнительных диагностических исследований (диагностическая маммография, УЗИ, различные виды биопсий). В возрастной группе женщин 40–49 лет в 15% наблюдений выполняются биопсии, и при этом у них выявляется как минимум один инвазивный и один неинвазивный РМЖ (табл. 4).

Elmore JG, Barton MB (1998г.) выявили, что на каждые 100 у.е., потраченных на скрининг, 33 у.е. дополнительно тратятся на оценку ложноположительного результата.

С введением маммографического скрининга значительно увеличилась доля выявления внутрипротокового РМЖ in situ (DCIS), когда злокачественные эпителиальные клетки возникают и распространяются в млечных

Таблица 4

Дополнительные диагностические процедуры

Возраст	Число женщин	Количество маммографий (снимков)	Количество биопсий	Количество выявленных РМЖ
40–49 лет	640	1280	150	30
50–59 лет	680	1360	188	60

протоках без прорастания базальной мембраны (инвазивного роста). В 1974 году на 100 тысяч женщин старше 50 лет было обнаружено восемь случаев внутрипротокового рака *in situ*, а в 1994 году — уже 60 случаев DCIS. Возможно, что столь значительное увеличение связано с введением скрининга, а также с морфологической гипердиагностикой, когда атипичная внутрипротоковая гиперплазия диагностировалась как неинвазивный РМЖ.

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, получают *ложноотрицательные* ответы, что приводит к поздней диагностике и, соответственно, отодвигает начало лечения на отдаленные сроки. Часть женщин, первоначально получивших ложноотрицательный результат, к сожалению, в дальнейшем отказывается от участия в скрининге и обращается за помощью уже при клинически выявляемой опухоли. До 25% всех инвазивных РМЖ не выявляются маммографией в 40–49 лет, по сравнению с 10% — в 50–59 лет. В этой возрастной группе необходимо подключать дополнительные методы, возможно самообследование и УЗИ.

Не менее важной проблемой маммографического скрининга остается лучевое воздействие при маммографии и возможность появления индуцированного РМЖ.

Что касается лучевых нагрузок, то современная техника обеспечивает снижение поглощенной дозы при одной маммографии за счет применения тубусов-компрессоров, использования высокоэффективных усиливающих экранов и высокочувствительной радиографической пленки. Все соображения об отношении «польза/риск», с одной стороны базируются на признании гипотетической возможности развития РМЖ под действием излучения, а с другой стороны — на экспериментальных моделях канцерогенеза. У жительниц Японии в возрасте 30 лет и более, облученных в дозе ниже 99 рад при военном использовании атомной энергии, повышения частоты РМЖ не отмечено. Среди 16 тысяч женщин, подвергнутых маммографическим обследованиям по проекту HIP (при дозах в 40 раз больше, чем при современной маммографии), в течение более 20 лет не увеличилась частота возникновения РМЖ [1].

В 1997 г. S.A. Fieg и R.E. Hendrick подсчитали, что ежегодная маммография 100 тысяч сорокалетних женщин в течение 10 лет может вызвать не более восьми смертных случаев от гипотетического радиогенного рака [5]: это незначительно по сравнению с эффективностью скрининга.

Очевидно, что канцерогенный эффект ионизирующего излучения связан с возрастом. При эпидемиологичес-

ком обследовании женщин, подвергшимся высоким дозам ионизирующего излучения, наибольшее число случаев РМЖ выявлено у женщин до 35 лет. Средняя поглощенная доза на одну маммографическую пленку составляет приблизительно 0,1 рад. Сравнивая эту величину с фоновой радиацией, получается, что действительная доза, получаемая при маммографическом обследовании, составляет около 30% фоновой радиации. При назначении маммографического обследования необходимо учитывать возраст пациентки: в возрастной группе от 25 до 35 лет маммография выполняется только при клиническом подозрении на наличие злокачественной опухоли; в возрасте до 25 лет проводится только в порядке исключения. В целом потенциальный риск при маммографии перекрывается потенциальными преимуществами, однако важно оптимизировать маммографическую систему визуализации, следить за процессом съемки с помощью программ контроля качества, чтобы поддерживать дозу облучения на возможно более низком уровне.

Существует мнение, что в субпопуляции женщин с наследственной восприимчивостью к лучевому воздействию возможен более высокий риск радиогенного рака (но доказательных исследований не проводилось).

До настоящего времени в России отсутствует стройная система профилактического обследования женщин для раннего выявления РМЖ и его адекватного лечения. Без современной аппаратуры невозможна ранняя диагностика РМЖ: сегодня в 80% наблюдений РМЖ выявляется больной самостоятельно, в 10% — при врачебном осмотре и только в 10% — при маммографии.

Начиная с 1990 года в России показатели качества онкологической помощи больным РМЖ, в том числе доля выявления ранних стадий, практически не менялись. Выявляемость заболевания в целом по стране остается низкой, не превышая 18%, а показатель запущенности (больные III и IV стадией), который является ведущим критерием качества диагностики, напротив — высоким (около 40%). Отсюда высокие показатели смертности от РМЖ (летальность на первом году с момента установления диагноза составляет почти 13%).

Проведенный анализ технической оснащенности регионов РФ показал, что необходимо переоснащать парк маммографов в стране. В России есть 1294 маммографа (3,7 на 1 млн населения), из них 741 подлежит замене. Необходимы 12 маммографов на 1 млн населения, т.е. еще 1175 аппаратов. Около 70% регионов имеют слабую оснащенность, а такие регионы, как Камчатка, Чукотка, Курган, Белгород и другие 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.

Выездные комплексные маммологические группы — одна из форм ранней диагностики РМЖ: специализированная онкомаммологическая помощь женскому населению «приходит» в районы, удаленные от профильных медицинских учреждений.

Для эффективной ранней диагностики РМЖ необходим новый подход к подготовке кадров, способных овладеть диагностической техникой и грамотно организовать обследование женского населения.

В стране неудовлетворительно поставлена санитарно-просветительская работа: большинство женщин с проблемами молочной железы не знают, куда идти, к кому обращаться, боятся онкологических учреждений, калечащих операций. Одной из важнейших функций маммологических и онкологических учреждений должна стать санитарно-просветительская работа среди населения и медицинской общественности, разъяснительная политика относительно целесообразности регулярного обследования молочных желез. Немаловажная задача медицины — дискредитировать в глазах общественности агрессивных малограмотных

«народных целителей». Эффективная пропаганда медицинских знаний должна стать одной из организационных форм ранней диагностики для снижения смертности от РМЖ.

Ключевым моментом в работе по программам ранней диагностики РМЖ становится адекватное финансирование. Программы ранней диагностики РМЖ должны реализоваться за счет:

- регионального и федерального бюджетов;
- территориального и федерального фондов ОМС;
- средств добровольного медицинского страхования;
- совместных протоколов скрининга международных медицинских ассоциаций;
- средств отечественных и зарубежных инвесторов;
- благотворительных фондов;
- средств юридических и частных лиц и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография: Учебный атлас. М., 1998.
2. Семглазов В.Ф., Моисеенко В.М. и др. Программа. Россия (СПб.) / ВОЗ по оценке эффективности самообследования молочной железы: Материалы I съезда онкологов СНГ, 1996. Ч. 2. С. 41.
3. Elmore J.G., Barton M.B., Moceris V.M., Polk S., Arena P.J., Fletcher S.W. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med.* 1998; 338(16):1089–1096.
4. Fieg S.A., et al, Hypothetical breast cancer risk from mammography. *Recent Results Cancer Res.* 1984; 90:1–10.
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; 22:49–51.
6. 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; 164 (4):469–476.
7. Rajkumar S.V., Hartmann L.C. Screening mammography in women aged 40–49 years. *Medicine.* 1999; 78(6):410–416.
8. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997; 22:27–30.
9. Tabar L., Chen H.H., Fagerberg G, Duffy SW, Smith TC. 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; 22:43–47.
10. 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.* 2000; 92(18):1490–1499.
11. Miller A.B., To T., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997; 22:37–41.