

ЛЕКЦИИ

СКРИНИНГОВАЯ МАММОГРАФИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЗА И ПРОТИВ?

Л.Е. КОМАРОВА

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Рак молочной железы (РМЖ) составляет 10 % мировой онкологической заболеваемости, и нет такой популяции, в которой бы риск развития РМЖ был действительно минимальный. По данным М. Miller (2000), доля пожилых и преклонного возраста людей составляла приблизительно 14 % в мировом сообществе, а к 2050 г. это число может составить 25 % и более. В развитых странах 46 % случаев рака регистрируется в возрастной группе людей старше 64 лет, а в 2050 г. – ожидается до 71 %. Согласно прогнозам ВОЗ, увеличение народонаселения и старение человеческой популяции могут стать причиной роста онкологических заболеваний к 2020 г. у 15 млн человек и привести примерно к 10 млн смертельных исходов.

В 2006 г. в России заболели раком молочной железы 50292 женщины, а 22409 женщин умерли от данной формы рака. Тенденции, определяющие показатели заболеваемости и смертности при раке молочной железы, являются отражением многих составляющих, включая и скрининговые программы, которые были внедрены в некоторых европейских странах в конце 80-х годов XX века. В основном показатели смертности в течение столетия во многих странах мира упорно продолжали расти, и только в последнее десятилетие обозначилась серьезная тенденция снижения смертности в ряде западноевропейских стран. В частности:

- рост показателей выживаемости, рост заболеваемости и снижение или стабилизация смертности наблюдаются в Швеции, Финляндии;

- незначительный рост выживаемости, отмечаемый рост заболеваемости и незначительное снижение смертности – в Дании, Голландии, Франции;

- увеличение сроков выживаемости, заметное снижение смертности и наметившаяся тенденция к стабилизации заболеваемости – в Великобритании;

- заметный рост показателей выживаемости, стабилизация или снижение смертности и умеренный рост заболеваемости – в Испании, Италии;

- стабильные показатели выживаемости, рост заболеваемости и смертности – в Эстонии.

Увеличение сроков выживаемости при раке молочной железы, наблюдаемое в большинстве западных стран, можно объяснить более совершенными методами лечения, мероприятиями по ранней диагностике или за счет времени опережения. Активная ранняя диагностика (скрининг) оказывает воздействие как на заболеваемость, так и на выживаемость (Int. J. Cancer. 2006. Vol. 119, № 10. P. 2417–2422).

В США рост заболеваемости РМЖ в период 1990–1998 гг. составил 1,7 % в год. В период 1998–2003 гг. произошло снижение заболеваемости на 1 % в год, в 2003 г. отмечено существенное снижение заболеваемости – на 7 %. Кроме того, в этот период снижение заболеваемости отмечено как для рака *in situ* (5,5 %), так и для инвазивных форм рака (7,3 %). Причем снижение заболеваемости было более очевидным у женщин старше 50 лет. Снижение заболеваемости эстроген-рецептор-положительными опухолями составило 8 %, а эстроген-рецептор-отрицательными – 4 %. В возрастной группе женщин 50–69 лет снижение заболеваемости с учетом фактора эстроген-рецепторов составило 12 % (Ravdin P.M. et al., 2004).

Неудачу в предотвращении роста заболеваемости можно объяснить отсутствием успеха в понимании точных механизмов канцерогенеза в

молочной железе и роли факторов, определяющих риск. В настоящее время можно говорить, что удалось достичь определенного успеха в снижении смертности от РМЖ, но для состояния полной удовлетворенности еще далеко, так как необходимо проведение исследований, способных положительно повлиять на снижение заболеваемости (Boyle P., 2005).

Риск развития РМЖ у женщин нарастает с возрастом. Около 77 % случаев РМЖ у женщин выявляется после 50 лет. У женщин моложе 30 лет данная форма рака встречается в 0,3 % случаев. Изучение вопроса своевременной диагностики злокачественных новообразований показало необходимость разработки программ скрининга, задачей которых является выявление заболевания до появления симптомов или признаков, по поводу которых больные впоследствии обратились бы за медицинской помощью.

Скрининг – это первый отборочный этап профилактического обследования практически здорового населения для выявления лиц, имеющих скрыто протекающие заболевания. Популяция, на которую направлена скрининговая процедура, состоит в основном из людей, не страдающих изучаемым заболеванием. В большинстве скрининговых программ пропорция (или распространенность) больных менее 1 %. В скрининге труднее определить пропорцию заболевших, пропущенных тестом (ложно-отрицательные заключения), так как в противоположность клинической практике используется только один или два теста и отрицательный результат теста не проверяется последующими тестами.

Критерием качества и эффективности популяционного скрининга является уровень достоверности. Уровень достоверности скрининга может быть выражен показателями чувствительности, специфичности, предсказуемым значением положительного и отрицательного тестов и показателем частоты выявления заболевания. Чувствительность теста – возможность идентифицировать лиц, имеющих заболевание, по поводу которого предпринимается скрининг. Специфичность – способность теста идентифицировать лиц, не страдающих заболеванием. При скрининге высокая специфичность (по возможности достигающая 100 %) считается более важной, чем чувствительность, так как имеет отношение к большинству лиц, то есть к здоровым

людям, а чувствительность, наоборот, касается меньшинства. Тест скрининга считается идеальным, когда показатели чувствительности и специфичности достигают 100 %, то есть нет ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов теста.

Ценность раннего выявления заболевания заключается в том, что становится возможным обнаружить рак на стадии, когда он носит локальный характер и может быть излечен. Кроме этого, скрининг снимает психологическую нагрузку с женщин, убеждая их в том, что у них нет заболевания. В скрининге серьезно внимание и обсуждению подлежат три положения: снижение смертности в результате проводимых мероприятий, возможные неблагоприятные последствия и вопросы стоимости и эффективности. В настоящее время золотым стандартом при проведении программ скрининга по раку молочной железы остается маммография. Метод может обнаруживать опухоли раньше, чем иные диагностические технологии. Размеры выявленных образований в среднем составляют 9–12 мм в диаметре. Рекомендуются 2 проекционная маммография каждой железы. Имеются недостатки: разрешающая контрастная способность не совсем идеальная; пленка с годами теряет качественное изображение; требуются помещения для хранения маммограмм; постоянное финансирование для приобретения пленки. Преимущества цифровой маммографии:

- метод обеспечивает лучшее контрастное разрешение;
- изображение может быть спроецировано на экране компьютера и направлено для интерпретации или консультации в другие учреждения (телерадиология);
- степень обнаружения рака молочной железы совпадает с таковой при пленочной маммографии;
- применение цифровой маммографии позволяет значительно снизить количество повторных вызовов из числа прошедших обследование;
- однако стоимость цифровой маммографии выше по сравнению с пленочной.

Скрининг имеет возрастную специфичность. Для женщин 40–49 лет чувствительность одного маммографического метода, а также в сочетании с пальпацией молочных желез в основном на 10–15 % ниже по сравнению

нию с возрастной группой женщин 50 лет и старше. Специфичность пальпаторного метода также ниже у молодых женщин. Чувствительность маммографии у женщин находится в прямой зависимости от плотности молочных желез, при повышенной плотности желез чувствительность скрининговой маммографии понижается с 98 % до 55 %. Часто задают вопросы относительно роли сонографического метода при скрининге РМЖ. Ультразвуковое исследование молочных желез применяется в следующих случаях (Utrashall Med. 1982. Vol. 3, № 3. P. 137–139):

- пременоструальный синдром;
- исследование кист и часто повторяющийся осмотр женщин из групп высокого риска.

Диагностика кист спасает больного от «слепой» пункции, так как в этом случае УЗИ является более совершенным диагностическим методом по сравнению с маммографическим. Для ранней диагностики рака молочной железы УЗИ является только дополнительным методом, а его диагностическая ценность нарастает по мере прогрессирования заболевания. В программах массового скринингового обследования УЗИ молочной железы не обладают такой высокой степенью точности, как скрининговая маммография, но позволяют выявлять микрокальцификаты, которые являются самым ранним признаком внутрипротокового рака *in situ* (DCIS). Таким образом (Давыдов М.И., Летягин В.П., 2006):

- УЗИ рекомендуется использовать только как диагностический метод, но не как средство массового скринингового обследования,

- интерпретация маммографических снимков женщин моложе 30 лет затруднена по причине большого количества рентгенологически плотной ткани в молочной железе

- УЗИ молочной железы у молодых женщин желательнее проводить без предварительной маммографии;

- у женщин старше 30 лет УЗИ должно проводиться в качестве дополнения к маммографии для более полной оценки специфических клинических изменений.

Маммографический скрининг позволяет снизить показатели смертности от РМЖ в 46 % случаев, а адьювантные методы терапии, такие как химиотерапия и применение тамоксифена,

– в 54 % случаев. Полученные результаты по семи исследованиям, охватившим более 500000 женщин, говорят о снижении смертности от РМЖ в пределах 25 % в группе приглашенных на скрининг. При более углубленном анализе группой экспертов было сделано заключение, что у женщин в возрасте 50–69 лет благодаря маммографическому скринингу произошло снижение смертности на 35 %. Для женщин 40–49 лет очевидные доказательства снижения смертности весьма ограничены, и, скорее всего, это происходит только через 10–12 лет после начала скрининговой программы, т.е. по достижении обследованными женщинами возраста 50 лет.

Темп роста опухолевой массы отличается у женщин разных возрастных групп. Tabar et al. обнаружили, что продолжительность преклинической фазы опухоли составила 1,25 года для женщин 40–49 лет и 3 года для женщин 50–59 лет. Точный возраст, при котором следует прекратить выполнение скрининговой маммографии, не определен. Только в двух рандомизированных контролируемых исследованиях были включены женщины старше 69 лет. Исследования, в которые были бы включены женщины старше 74 лет, не проводились. В Норвегии скрининг рака молочной железы был начат только в 1995–1996 гг., но уже как национальная программа в возрастной группе женщин 50–69 лет. Целью данной программы организаторы ставили снижение смертности на 30 %. Приглашения для повторного осмотра в первых раундах скрининга составили 5,4 %, а в последующем – 4,2 %. Надо отметить, что показатель дополнительных приглашений для уточнения результатов скрининга является серьезным и значимым критерием скрининговой программы, и в данной программе он был достаточно высок. По данным коллег из Голландии, на каждый 1 % роста показателя повторных вызовов, но не выше 5 %, степень обнаружения рака возрастает на 0,03 на 1000 осмотренных. Желательно порог повторных вызовов сохранять на уровне 1–4 %. Дальнейший рост данного показателя приводит к росту ложно-положительных ответов. В Великобритании показатель повторных приглашений в связи с ложно-положительным заключением при первом раунде скрининга женщин в возрасте 50–52 года составил 7,6 %, в США – 12,5–14,6 %. На данный показатель влияют число спе-

циалистов, читающих маммограммы, их опыт, количество проекций снимков и т. д.

Скрининговая маммография в диагностике рака *in situ*. Выявляемость DCIS до и после начала скрининга РМЖ в США (Ernst V.L. et al., 1996):

- в начале 80-х годов отмечен значительный рост заболеваемости DCIS. В среднем ежегодный рост показателей DCIS при сравнении интервалов времени с 1973 по 1983 г. и с 1983 по 1992 г. изменился с 0,3 до 12 % в возрастной группе 30–39 лет, с 0,4 до 17 % – для женщин 40–49 лет и с 5,2 до 18 % – для женщин 50 лет и старше;

- число случаев DCIS, выявленных в США в 1992 г., составило 23368, что на 200 % выше по сравнению с 1983 г.;

- в интервале между 1983 и 1992 гг. отмечено существенное снижение доли случаев DCIS, при которых выполнялась мастэктомия, – с 71 до 43,8 %, и увеличение операций в объеме лампэктомии – с 25,6 до 53,3 %;

- рост показателей DCIS ассоциируется с широким внедрением маммографического скрининга.

Внедрение маммографического скрининга способствовало значительному росту выявления рака молочной железы *in situ* (CIS), составляя, по одним данным, 15–25 % клинических случаев, по другим данным, 20–30 % случаев. В Австралии в результате маммографического скрининга заболеваемость образованиями *in situ* увеличилась приблизительно в 7 раз за последние 20 лет, в то время как число инвазивных форм рака выросло на 40 %. Рост показателей заболеваемости *in situ* идет за счет протоковых карцином с незначительными изменениями в росте показателей дольковых образований. Прирост инвазивных форм рака в основном происходил за счет дольковых раков *in situ*. Рост образований *in situ* полностью отражает доминирующую роль маммографии в обнаружении протоковой неинвазивной карциномы. Отсутствие такого же роста показателей в случае дольковой карциномы можно объяснить более слабыми возможностями их радиологической визуализации.

Лечение DCIS методом консервативной хирургии ассоциируется с существенным увеличением риска развития инвазивного рака в той же молочной железе. Например, в США у 8 % женщин с DCIS, прошедших лечение толь-

ко с помощью лампэктомии, инвазивный рак развился в той же железе в течение 5 лет, а по данным европейских клинических протоколов, – в течение 4 лет. Результаты других клинических протоколов свидетельствуют о том, что применение дополнительной лучевой терапии и/или тамоксифена способствует снижению последующих случаев рецидивирующих DCIS или инвазивного рака.

В Великобритании 69 % DCIS, выявленных в результате скрининга, обладают злокачественностью высокой степени. Предсказать характер поведения DCIS в настоящее время можно, опираясь на сведения о степени ее злокачественности. По данным В.В. Семиглазова, пальпируемые DCIS прогрессируют в инвазивный рак в 65 % случаев, а вот как часто непальпируемые, выявляемые маммографически DCIS трансформируются в инвазивный рак, пока не ясно, и эта проблема изучается. В 54 % случаев (53/98) выявленные в результате скрининга DCIS и 62 % DCIS (34/52), выявленные вне программы скрининга, были высокой степени злокачественности (Kassar P., Perry N., 2002). Гистологическая градация DCIS может быть использована в качестве прогностического фактора, так как экспрессия эстрогенрецепторов в случае DCIS высокой степени злокачественности ниже по сравнению с DCIS средней и низкой степени злокачественности. В разных возрастных группах данное заболевание встречается с неодинаковой частотой. В возрастной группе женщин до 40 лет внутрипротоковый рак диагностировался в 5 % случаев, от 40 до 49 лет эта патология встречалась в 25 %, у женщин 50–59 лет – в 43 % случаев.

Продолжает быть предметом пристального изучения проблема риска возникновения контралатерального рака молочной железы в связи с установленным диагнозом рака *in situ*. Улучшение результатов выживаемости при лечении данной формы рака увеличивает вероятность развития контралатеральных опухолей. При анализе базы данных в Швеции обнаружено, что риск контралатерального рака молочной железы колебался в пределах 1,85 и 3,79, а в случае установленного рака *in situ* в возрасте до 45 лет риск развития контралатерального долькового рака составил 32,20. Карциномы *in situ*, как и инвазивные случаи рака молочной железы, имеют приблизительно одинаковый риск развития контралатерального рака.

Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального рака у женщин с первоначально установленным диагнозом карциномы *in situ* составила 4,3 % (95 % ДИ: 3,6–5,0 %) и 6,8 % (95 % ДИ: 5,5–8,2 %) соответственно. Величина данного риска в 3,5 раза больше в сравнении с группой женщин, не имеющих в анамнезе РМЖ, но имеет сходство с группой женщин, у которых был поставлен диагноз неметастатической инвазивной протоковой карциномы. Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального рака молочной железы у женщин с первоначальным диагнозом дольковой карциномы *in situ* (LCIS) составила 11,9 % (95% ДИ: 9,5–14,3 %) и 13,9 % (95 % ДИ: 11,0–16,8 %) соответственно. У женщин с диагнозом LCIS в 2,6 раза больше вероятность развития контралатерального рака молочной железы в течение 6 мес с момента установления диагноза первичной опухоли в молочной железе по сравнению с группой женщин, у которых был диагноз DCIS. Таким образом, маммографический скрининг способствовал развитию исследований по изучению природы происхождения и диагностике данного вида образования.

При проведении популяционного скрининга не всегда случаи РМЖ выявляются при первом раунде скрининга. Некоторые опухоли обнаруживают в постскрининговом периоде или в промежутках между раундами скрининга. Это так называемые интервальные или межскрининговые раки молочной железы. Обычно доля интервальных раков варьирует от 15 до 25 %, и чем больше пропущенных случаев РМЖ, тем меньше оснований надеяться на снижение смертности в результате проведения скрининга в данной популяции. Интервальные раки значительно отличаются от опухолей, выявленных в первом раунде скрининга, и имеют больше сходства с опухолями молочной железы, выявленными клинически.

R.P. Groenendijk (2003) при сравнительном изучении индекса митотической активности интервальных раков показал, что медиана митотического индекса данных опухолей более высокая (17–18) по сравнению с опухолями, выявленными в результате скрининга (7–8). Практически не отмечено разницы с группой клинически выявленных опухолей молочной железы (индекс был равен 15). Проведенное

исследование по оценке интервальных раков в результате популяционного скрининга в 4 странах (Португалия, Ирландия, Швеция, Италия) показало, что количество обнаруженных интервальных раков сильно варьировало, начиная от 4,3 до 23,8 на 100000 женщин, прошедших скрининг (Tomnberg S., 2005). Для сравнения, в Норвегии частота инвазивных интервальных раков составила 18,2 (15,9–20,7) на 10000 женщин-участниц скрининга. Средний размер опухоли в случае интервальных раков был 19,5 мм, и у 44 % больных были поражены подмышечные лимфоузлы. Для интервальных раков более характерна доля молочных желез высокой плотности и наличие в анамнезе применения гормонозаместительной терапии. По данным финской программы скрининга (Paajanen, 2006), показатель общей смертности при интервальных раках составил 27 %, в то время как при выявленных в результате скрининга, – 6 %.

Таким образом, в настоящее время организованные программы скрининга проводятся в 19 странах, хотя параллельно существует и оппортунистический скрининг. Семь программ развиваются на национальном уровне, девять на региональном уровне и три программы как пилотные. Основная цель всех программ – приглашение на скрининг женщин в возрасте от 50 до 69 лет, хотя иногда приглашаются женщины до 74 лет и моложе 50 лет.

Снижение смертности при РМЖ теоретически оценивается как вполне возможный результат программы скрининга, благодаря раннему выявлению, адъювантной терапии, а также химиогормонотерапии как местнораспространенных, так и метастатических форм рака. Надо заметить, что полученные результаты скрининга отличаются от ожидаемых или прогнозируемых. Причина этого явления кроется в неоднородности РМЖ как нозологической формы рака, для которой характерны определенные различия клинического течения от агрессивного состояния до доброкачественного и способность к раннему метастазированию. При оценке полученных данных в результате проведения значительного числа скрининговых программ не возникает сомнений в эффективности маммографического скрининга с точки зрения снижения смертности от РМЖ в изучаемой популяции.