

\*ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова  
Росмедтехнологий»;  
\*\* Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский университет  
им. акад. И.П.Павлова

## СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф.Семиглазов\*, В.В.Семиглазов\*\*

*...Международное  
агентство по  
изучению рака  
(МАИР, Лион) и отдел рака  
ВОЗ рекомендуют только  
один тест, доказанный  
в 7 проспективных  
исследованиях, –  
маммографию (плёночную  
или, лучше,  
цифровую)  
у всех (безотносительно  
групп риска) женщин,  
входящих в «таргетную»  
когорту 50-69 лет*

С точки зрения Международного агентства по изучению рака (МАИР, Лион) рак молочной железы (РМЖ) – «идеальная» опухоль для проведения популяционного скрининга. Это самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес рака молочной железы возрастает до 22%. В промышленно развитых странах удельный вес РМЖ еще выше – 27%. Но РМЖ также наиболее часто встречающаяся опухоль и в развивающихся странах. В 2000 г РМЖ выявлен у 471 тыс. женщин развивающихся стран, т.е. чаще рака шейки матки (379 тыс.), лидировавшего в предшествующие годы [1, 2].

Более половины случаев РМЖ (579 тыс.) ежегодно регистрируется в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни (до 75 лет). Такая же частота этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южнее Сахары), Юго-Восточной Азии и в Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть по сравнению с Западом (у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет). Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте РМЖ промежуточное положение. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [2, 3].

До 1990-х годов наблюдался рост заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Далее, по мере внедрения маммографического скрининга и улучшения прогноза выявленных случаев РМЖ в экономически развитых странах Запада, произошли значительные изменения этих показателей, с замедлением, а затем и снижением показателей смертности (IARC, 2006). В странах Восточной Европы и Латинской Америки, наоборот, продолжился рост заболеваемости и смертности [7].

В стратегии борьбы с РМЖ в настоящее время высока роль вторичной профилактики, т.е. превентивного выявления опухолей молочной железы в той стадии, когда они могут быть излечены существующими методами лечения. В практику здравоохранения развитых стран прочно вошло понятие «скрининг», под которым подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания, например РМЖ [17, 19, 22, 26].

Идеология скрининга базируется на том соображении, что рутинное клиническое обследование и самообследование обычно не обеспечивают выявление излечимых форм рака. Поэтому необходимо применение таких инструментально-диагностических средств, которые обнаруживали бы проявления значительно более ранних форм опухолей, излечимых существующими хирургическими, химиогормональными или лучевыми воздействиями. Наиболее приемлемой для этих целей оказалась рентгеномаммография.

Скрининг предусматривает применение методики выявления скрытой патологии у большой группы практически здоровых лиц и поэтому должен отвечать следующим требованиям:

- Высокая чувствительность применяемого метода или теста, благодаря чему обнаруживается большинство злокачественных опухолей в обследуемой группе при минимальном числе ложноотрицательных заключений.

- Высокая специфичность метода, позволяющего исключить большинство здоровых женщин, у которых нет рака молочной железы, и свести к минимуму число ложноположительных заключений.

- Приемлемая средняя стоимость одного выявленного случая рака.

- Минимальный вред для здоровья обследуемой.

- Простота эксплуатации и содержания оборудования.

Скрининг не следует смешивать с диагностикой. Маммография позволяет лишь обнаружить подозрительные на опухоль участки паренхимы железы, характер изменений которых нуждается в уточнении с помощью дополнительных диагностических методов (стереотаксис-биопсия с помощью комплекса Маммотом-Маммотест или направленной биопсии по УЗИ).

Широкое распространение маммографического скрининга в ряде стран изменило соотношение удаляемых доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы. В особенности драматически возросла частота неинвазивного РМЖ (карциномы *in situ*), что вызывает постоянные дебаты об оптимальном лечении таких «начальных» форм рака. В то время как конечная цель скрининга – сократить смертность от РМЖ, немедленная его цель заключается в обнаружении рака до клинического проявления. В то же время обнаружение рака (или его предшественников) до клинического проявления повышает риск ложно-положительной диагностики и избыточного лечения [31].

РМЖ – гетерогенное заболевание, характеризующееся различной «естественной историей». Весьма распространенное мнение о том, что эпителиальная опухоль молочной железы неизбежно прогрессирует от атипичии к карциноме *in situ*, далее к инвазивному раку и последующему метастазированию, поддерживается далеко не всеми исследователями [6, 8]. Протоковая, и дольковая эпителиальная пролиферация, особенно с атипичией, несомненно, увеличивают риск РМЖ (ОР=2-4). Однако эти заболевания, скорее всего, определяют лишь часть спектра заболеваемости РМЖ. Возможно, что эта патология не является основным базисом для развития всех форм РМЖ. Поскольку скрининговая маммография в отличие от клинического метода (пальпации) позволяет рано выявить разнообразную патологию молочной железы, становится особенно важным знать больше о риске прогрессии различных видов и форм идентифицированной патологии. Понимание угрозы и частоты прогрессии этой патологии критически важно при проведении программы скрининга, включая и выбор адекватного лечения выявленного заболевания.

Молекулярно-генетические исследования DCIS (протоковой карциномы *in situ*) и атипичической протоковой гиперплазии методом «потери гетерозиготности» показали схожие генетические повреждения, свидетельствующие о клональном происхождении этих заболеваний [18]. Кроме того, было показано, что неинвазивные (*in situ*) и инвазивные структуры РМЖ имеют идентичные молекулярно-генетические изменения, т.е. являются

ступенями одного и того же патогенетического пути. Эти находки совпадают с наблюдениями о схожести морфологической характеристики *in situ* и инвазивного компонентов рака [3].

Данные Шведского проекта скрининга дали основания для альтернативной гипотезы. По мнению Tabar [28], опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли.

Протоковые раки, составляющие большинство опухолей молочной железы, характеризуются время-зависимыми прогностическими факторами (размер опухоли, статус лимфатических узлов), свидетельствующими о возможной эффективности скрининга (например при минимальном размере опухоли и отсутствии регионарных метастазов).

Инвазивный рак молочной железы представляет собой злокачественную опухоль, часть которой или вся прорастает базальную мембрану эпителиальной выстилки протока или дольки. Прогноз РМЖ зависит от двух групп параметров. Первые из них – упомянутые время-зависимые показатели, определяющие стадию рака: размер опухоли, наличие регионарных, или отдаленных, метастазов. Вторая группа определяет «внутренние» биологические особенности опухоли: гистологический тип, степень злокачественности, экспрессия рецепторов гормонов, факторов роста (HER2) и другие молекулярные характеристики опухоли. Из перечисленных признаков размер опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, инвазия сосудов, состояние регионарных лимфатических узлов имеют прямое отношение к исходу заболевания. И клиницисты и патоморфологи согласились с тем, что и для оценки скрининга, и для планирования лечения вначале следует ориентироваться на минимальный набор признаков, отраженных в системе TNM от 0 (*in situ*) до IV стадии.

Установление размера первичной опухоли особенно важно при проведении скрининга. Термин «минимальный» РМЖ первоначально был предложен для идентификации форм РМЖ, характеризующихся особенно благоприятным прогнозом. Gallagher [13] относил к «минимальным» РМЖ все формы рака *in situ* (протоковую и дольковую) и инвазивные раки не более 5 мм в диаметре. Впоследствии термин был пересмотрен с учетом задач маммографического скрининга, и, в частности, Американская коллегия хирургов, а затем и радиологи приняли размер в 10 мм и менее как стандарт, определяющий «минимальный» РМЖ. Размер опухоли – важный критерий оценки качества скрининга и определения возможностей рентгеномаммографии выявлять непальпируемые опухоли. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы патоморфологи измеряли диаметр опухоли как можно более точно. Чем меньше размер первичной опухоли, тем больше вероятность ошибки в определении ее размера [31].

Маммография остается основной составляющей скрининга. Рентгеномаммография как скрининговый тест

была всесторонне изучена и оценена в рандомизированных испытаниях, в которых женщины с ранее диагностированным РМЖ были исключены из числа участников. Почти во всех испытаниях (в семи из восьми) было показано, что эффект раннего обнаружения инвазивного рака проявляется через 5-7 лет от начала скрининга. Иными словами, снижение смертности от РМЖ происходит отсрочено даже при хорошо организованном и качественно проведенном скрининге. Позитивный эффект может проявиться и значительно позже, если женщины, участвующие в скрининге, моложе 50 лет [6, 22, 28], как это наблюдалось в Шведском скрининге. По мере внедрения популяционных программ скрининга (в масштабах страны или региона) методики, разработанные в рандомизированных испытаниях, должны быть адаптированы к более сложной ситуации практического здравоохранения. В противоположность рандомизированным испытаниям в популяционных программах скрининга потребуется значительно более длительный интервал (более 7 лет) для демонстрации снижения смертности от РМЖ. В отличие от женщин-добровольцев в экспериментальных исследованиях скрининга общая женская популяция часто колеблется, участвовать ли в предлагаемой программе, а женщин с уже выявленным и леченым ранее РМЖ нелегко исключить при расчетах показателей общей смертности.

Установление точных показателей смертности возможно при наличии канцер-регистра и хорошо отработанной связи с базой данных программы скрининга. Поэтому предсказывающие оценки скрининга, основанные на краткосрочных критериях, являются полезными для определения будущего ожидаемого снижения смертности от РМЖ. К краткосрочным критериям относятся такие параметры, как «чувствительность», «специфичность», распределение по стадиям РМЖ, частота «интервальных» межскрининговых РМЖ. Такой прием установления пользы скрининга может быть полезным лишь в начальных ступенях программ скрининга, но не может подменить последующий анализ общей выживаемости больных РМЖ и установление наблюдаемой (фактической) смертности.

Практически все непальпируемые формы РМЖ ранее (в доскрининговый период) выявлялись случайно при маммографии или ультрасонографии. Всегда возникает вопрос, касающийся выбора эффективного алгоритма диагностических мероприятий при обнаружении на маммограммах очаговых образований или кальцинатов неясного генеза. До недавнего времени было два пути решения этого вопроса: первый – выполнение эксцизионной биопсии, т.е. секторальной резекции со срочным морфологическим исследованием; второй – динамическое наблюдение. Первый путь не всегда оказывался оптимальным, так как при срочном исследовании не всегда возможно поставить точный диагноз, что в конечном итоге может привести к неадекватному объему оперативного вмешательства (как к сверхэкономной, так и сверхрадикальной операции). Кроме того, более чем в

50% случаев эксцизионная биопсия выполняется по поводу доброкачественного процесса и не всегда опухолевого. Второй путь может закончиться запоздалым выявлением злокачественной опухоли.

Для того чтобы избежать этих ошибок, в последнее время пытаются установить точный диагноз уже на дооперационном (амбулаторном) этапе, для чего все чаще применяют биопсию под контролем ультразвука или рентгенографии молочной железы – так называемую стереотаксическую биопсию. При этом выбор вида биопсии зависит от метода, при котором лучше визуализируется опухоль и имеется удобный для проведения процедуры доступ, что зависит от размера молочной железы, соотношения жирового и железистого компонентов, локализации, размера и характера патологического очага. Все эти параметры должны быть тщательно оценены перед проведением прицельной биопсии.

**Пункция под контролем УЗИ.** Используя ультразвук можно выполнять как тонкоигольную аспирационную биопсию, так и трепан-биопсию. Процедура производится в следующих ситуациях: при узловых образованиях (реже при микрокальцинатах), в случае расположения опухоли в тех участках молочной железы, которые не нашли отражения на маммограммах (субмаммарная, подключичная и подмышечная области). Под контролем УЗИ наиболее удобно выполнять биопсию при относительно крупных узловых непальпируемых образованиях, которые лучше фиксируются при проведении процедуры, чем мелкие (менее 0,5 см). Несмотря на то, что некоторые из этих образований хорошо видны при маммографии, предпочтение может отдаваться биопсии под контролем УЗИ как наиболее простому в таких случаях методу. Однако в тех ситуациях, когда при биопсии под контролем УЗИ невозможно получить достаточного для верификации количества материала, больным необходимо выполнять стереотаксическую биопсию.

**Стереотаксическая биопсия.** Показаниями для трепан-биопсии молочной железы под рентгеновским контролем являются рентгенологические признаки, требующие верификации: наличие образования с признаками злокачественности, например очаги повышенной плотности, сгруппированные или диффузные микрокальцинаты, локальная деформация структуры молочной железы и пр.

Биопсия производится с помощью стереотаксического биопсийного блока. Процедура выполняется под местной анестезией с использованием игл для трепан-биопсии калибром 11G или 14G. В ходе каждой биопсии производится забор от 6 до 20 образцов (в среднем 10). Количество образцов зависит от характера получаемой ткани. В случае преобладания жировой ткани (особенно при диффузной микрокальцификации) приходится увеличивать количество образцов для того, чтобы вероятность получения опухолевой ткани оставалась высокой. Для подтверждения точности биопсии после завершения каждой процедуры всегда выполняется контрольная маммография, а при наличии скопления микрокальцинатов

производится рентгенологическое исследование полученных образцов. Последние отправляются в цитологическую и патоморфологическую лабораторию для верификации диагноза, а в некоторых случаях – для определения рецепторов эстрогенов и прогестерона и экспрессии HER-2/neu. Длительность процедуры варьирует от 30 до 60 минут (в среднем 40 минут) [3].

Таким образом, биопсия с использованием лучевых методов диагностики (при соблюдении всех требований к проведению процедуры) обладает следующими преимуществами:

- менее инвазивная процедура по сравнению с эксцизионной биопсией;
- не требует общей анестезии и госпитализации;
- минимальная частота осложнений;
- отсутствие косметического дефекта;
- как правило, нет остаточных изменений в ткани молочной железы, затрудняющих интерпретацию последующих маммограмм;
- позволяет избежать частых маммографических исследований.

Как уже упоминалось, задачей скрининга рака молочной железы является обнаружение опухоли на как можно более ранних стадиях, чтобы способствовать эффективному лечению и, таким образом, снижению смертности от этого заболевания. Непрерывная оценка программы необходима для обеспечения ее эффективности. Трудности в определении влияния популяционного скрининга на выявление рака молочной железы сопряжены с использованием дизайна наблюдательных исследований, отсутствием готовых доступных контрольных групп или контрольных территорий и недостатком индивидуальных данных.

В последние десятилетия заболеваемость раком молочной железы стойко увеличилась во многих странах, в то время как показатели смертности нарастали. Однако недавно показатели смертности в некоторых странах стабилизировались или снизились, особенно там, где популяционные скрининговые программы рака молочной железы были внедрены в конце 1980-х и в начале 1990-х годов [7].

Важным вопросом теперь является относительный вклад самого скрининга в зарегистрированное уменьшение смертности. Установление связи со скринингом не является простым, так как в некоторых странах с программами скрининга снижение смертности началось до внедрения скрининга и это уменьшение имело место также в нескринированных возрастных группах и в странах, где национальные программы скрининга отсутствуют вовсе. Это наблюдение поднимает вопросы о потенциальном вкладе других факторов, влияющих на смертность от рака молочной железы, особенно усовершенствования лечения. Таким образом, проблемой для исследователей в этом аспекте является вычленение относительных вкладов скрининговых и нескрининговых факторов в регистрируемое снижение смертности [30].

Рентгеномаммография как метод получения изображения опухоли ориентирована на ее минимальный раз-

мер или минимальные (доклинические) проявления (микрокальцинаты, нарушение архитектоники протоков и т.д.), но не на ее биологические особенности. Обычно считается, что чем меньше размер выявленной опухоли, тем лучше прогноз заболевания и выше эффективность скрининга. Однако сейчас уже становится ясным, что далеко не все минимальные (менее 1 см) опухоли, выявленные благодаря скринингу, характеризуются хорошим прогнозом.

Последние открытия молекулярной генетики подтвердили биологический полиморфизм и гетерогенность рака молочной железы, указывая на существование различных подтипов заболевания, отличающихся по прогнозу и ответу на лечение [4, 11, 17, 23-25, 27, 29]. Мультигенный анализ и идентификация «молекулярных сигнатур» позволили выделить ряд определенных подтипов РМЖ: люминальный А и В с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов, HER2- высокоэкспрессирующий, базально-подобный (часто трижды негативный – т.е. с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2) [25, 27, 29].

В ряде крупных исследований в последние 1,5 года представлены отдаленные результаты лечения больных РМЖ с опухолями размером менее 1 см (T1a-bN0M0), т.е. опухолей, на выявление которых в идеале направлен скрининг. Оказалось, что при наличии экспрессии HER2 пятилетняя безрецидивная выживаемость равнялась лишь 77% против 94% (в группе больных с HER2-негативными опухолями). Больные РМЖ pT1abN0M0 с HER2-позитивностью имели в 7,8 раза более высокий риск отдаленного метастазирования в сравнении с больными с ER+/HER2-негативным заболеванием [14].

Больные с трижды негативным РМЖ (ER-, PR-, HER2-) pT1abN0M0 характеризуются высоким риском рецидива заболевания уже в первые 5 лет после «радикального» хирургического лечения [10].

Практически ни в одном из проведенных международных клинических испытаний эффективности трастузумаба + химиотерапия в адьювантном лечении операбельных форм РМЖ не включались больные с минимальными опухолями pT1abN0M0. Но по аналогии с более крупными опухолями (1 см и более) можно было бы ожидать значительно более высокую выживаемость этих больных при проведении анти-HER2 «таргетной» терапии вместе с адьювантной химиотерапией [9, 17, 23].

Таким образом, оба направления – высококачественный скрининг и раннее адекватное местное и системное лечение – обязательные условия для снижения смертности от рака молочной железы [11, 24].

Существуют различные предложения об организации и методологии скрининга, кажущиеся на первый взгляд привлекательными, научно обоснованными и экономически выгодными. В Российской Федерации уже в течение многих лет повторяются предложения формирования групп риска (на основании учета известных факторов риска) для многократного сужения круга лиц, нуждающихся в дорогостоящем маммографическом обследовании.

Проверка такого так называемого селективного скрининга в Сотрудничающем центре ВОЗ в Ленинграде-Санкт-Петербурге (1985-2005 гг.) [1-2], в Финском национальном скрининге (15), в Шведском популяционном скрининге [22, 28], в Голландском скрининге [16], полностью опровергла этот «рентабельный» метод популяционного скрининга, так как у 60% больных раком молочной железы, выявляемых в скрининге, нет ни одного из упоминающихся факторов риска. Таким образом, если бы маммографический скрининг с целью его удешевления стоимости был бы ориентирован на обследование только групп высокого риска, было бы пропущено 60% случаев рака молочной железы ранних стадий.

Известно, что в некоторых семьях среди молодых женщин (обычно моложе 45 лет) и у носителей гена BRCA1 и BRCA2 значительно возрастает риск рака молочной железы и рака яичников. Однако распространенность носителей этих мутантных генов в популяции менее 5%, а стоимость теста достигает 45 тыс. рублей. Для этой группы женщин должна быть отдельная (специальная) программа вне популяционного маммографического скрининга, так как и обычная («пленочная») и цифровая (цифровая) маммография недостаточно чувствительны и небезопасны для постоянного многолетнего скрининга. Другие методы (магнитно-резонансная томография - МРТ и др.) и другие подходы (профилактическая подкожная мастэктомия, овариэктомия) пока находятся в стадии разработки и проспективных клинических исследований [5, 20].

Единственным «естественным» фактором риска, многократно увеличивающим заболеваемость раком молоч-

ной железы, является возраст, особенно начиная с 50 лет. Именно поэтому в 20 из 22 стран, в которых проводится общенациональный (популяционный) маммографический скрининг, нижний возрастной пик определен в 50 лет, а верхний в 69 лет. Нет достоверных, признаваемых онкологическим отделом ВОЗ и МАИР, доказательств положительного влияния скрининга у женщин моложе 50 лет и старше 70 лет.

Постоянно и тщательно анализируя различные методы и предложения по массовому профилактическому обследованию женщин, Международное агентство по изучению рака (МАИР, Лион) и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один тест, доказанный в 7 проспективных исследованиях, – маммографию (пленочную или, лучше, цифровую) у всех (безотносительно групп риска) женщин, входящих в «таргетную» когорту 50-69 лет. Указания МАИР, основанные на 25-летнем опыте скрининга в Европе и Северной Америке, являются простыми и ясными: 1) применяется один тест скрининга – маммография; 2) обследование женщин повторяется каждые 2 года и на протяжении многих лет; 3) обследуются и приглашаются на обследование все женщины 50-69 лет (безотносительно принадлежности к группам риска); 4) все приглашаемые к участию в скрининге женщины должны быть информированы о том, что никакие другие скрининговые тесты кроме маммографии (самообследование, физикальное обследование, ультразвукография и т.д.) не приводят к снижению смертности от рака молочной железы; 5) в странах, в которых не практикуется общенациональный маммографический скрининг и стандартное лечение, не отмечено снижения смертности от рака молочной железы [12].

## Литература

1. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В.Ф. – М.: Медпресс-информ. 2009. – 172 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. – М.: Медицинское информационное агенство, 2008. – 287 с.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. – СПб, 2006. – 349 с.
4. Albain U., Paik S., Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive early breast cancer using multigene assays. // *The Breast*. – 2009. – Vol. 18. – P. 141-145.
5. Amin A., Shriver C., Henry L. et al. Breast cancer screening compliance among young women in a free access healthcare system // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 20-24.
6. Black W. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design consideration for imaging tests // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P. 3252-3260.
7. Boyle P. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required // *The Breast*. - 2005. –Vol. 17 – P. 429-438.
8. Buerger H. Ductal invasive G2 and G3 carcinomas of the breast are the end stages of at least two different lines of genetic evolution // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 194. – P. 165-170.
9. Burstein H., Winer E. Refining therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: T stands for trastuzumab, tumor size, and treatment strategy // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 – P. 5671-5679.
10. Cleator S., Heller W., Coombes R.C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 235-244.
11. Curigliano G., Viale G., Bagnardi V. et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5693-5699.
12. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Editors: Perry N., Broeders M., de Wolf C., Holland R., Von Karsa L. // International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France, 2006.

13. *Gallagher HS, Martin JE.* An orientation to the concept of minimal breast cancer // *Cancer.* – 1971. – Vol. 28. – P. 1170-1178.
14. *Gonzalez-Angulo A, Litton J, Broglio K. et al.* High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.27. – P. 5700-5706.
15. *Hakama M.* Implementation of screening as a public health policy // *J. Med. Screen.* – 2005. – Vol. 13. – P. 209-216.
16. *Holland R, Hendricks J, Verbeck A, et al.* New aspects and pitfalls in the diagnosis of breast cancer // *Thesis Nijmegen.* – 1998. – P. 79-109.
17. *Hudis CA.* Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. // *N. Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 39-51.
18. *Lakhany S.* Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of the heterozygosity of chromosomes 16q and 17p // *J. Clin. Pathol.* – 1995. – Vol. 48. – P. 611-615.
19. *Miller AB, To T, Baines CJ. et al.* The Canadian National Breast Screening Study 1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137 – P. E305-315.
20. *Moss SM, Cuckle H, Evans A. et al.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years 'follow up: a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 2053-2060.
21. National comprehensive cancer network: guidelines for treatment of cancer by site // *Jenkintown, PA, NCCN.* – 2008.
22. *Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N. et al.* Long-term effect of mammography screening; updated overview of the Swedish randomized trials // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 909-919.
23. *Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. // *N. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 353 – P. 1659-1672.
24. *Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges Sauwin L. et al.* Treatment of node-negative infra-centimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AER10/REMAGUS study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – 10 S. (abstr 517).
25. *Rouzier R, Peron C, Symmans WF. et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin. Cancer. Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 5678-5685.
26. *Shapiro S, Venet W, Strax P. et al.* Periodic screening for breast cancer // *Baltimor: Johns Hopkins University Press.* – 1988.
27. *Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 10869-108874.
28. *Tabar L, Vitak B, Chen HH. et al.* The Swedish two-country trial twenty long-term follow up // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 38. – P. 625-631.
29. *Van't Veer LS, Dai H, van de Vijver MS.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer // *Nature.* – 2002. – Vol. 415. – P. 530-536.
30. *Yasunaga H, Ide H, Imamura T. et al.* Women's anxieties caused by false positives in mammography screening: a contingent valuation survey // *Breast Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 8. – P. 235-244.
31. *Zackrisson S, Andersson I, Janzon L. et al.* Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow up study // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 689-692.