

На правах рукописи

ЗАХАРОВА Наталья Александровна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКРИНИНГОВОЙ  
ПРОГРАММЫ**

14.01.12 - онкология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Уфа – 2012

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (ректор д.м.н. Ф.И. Петровский).

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Котляров Евгений Васильевич

Официальные оппоненты:

Старинский Валерий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, заместитель директора по науке.

Неродо Галина Андреевна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, главный научный сотрудник.

Возный Эдуард Кузьмич - доктор медицинских наук, профессор, Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделением химиотерапии.

Ведущая организация - Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук.

Защита состоится 30 мая 2012 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
д. м. н., профессор

**Рахматуллина И.Р.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения в большинстве стран мира, а также является основной причиной смерти женщин в возрасте старше 40 лет (В.И. Чиссов, В.В. Старинский и др., 2002 г.). В.В. Старинский, В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Берзин, отмечают, что диагностика рака молочной железы на ранних стадиях является основной целью скрининговых программ. Принципиально важно отметить, по мнению А.М. Сдвижкова, В.Ф. Семиглазова, данное заболевание, диагностированное и леченное на ранних стадиях, характеризуется хорошим прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости. Ранняя диагностика делает возможным проведение органосохраняющего лечения с полноценной медицинской и социальной реабилитацией больных злокачественным новообразованием молочной железы.

Под скринингом подразумевается обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания. Для большинства локализаций злокачественных новообразований существует строгая зависимость между стадией заболевания (определяемой размером первичной опухоли и распространенностью процесса) и продолжительностью жизни после выявления и лечения заболевания. Для таких опухолей возможность ранней диагностики может внести значительный вклад в снижение смертности от данного заболевания. Одним из основных показателей успеха скрининговых программ является доказанное снижение смертности от рака молочной железы на 25-30%, при условии постоянной реализации маммографического скрининга в течение 5-7 лет (S.W. Duffy, O. Agbaje, L. Tabar, 2005).

В России постоянно действующий массовый скрининг, в частности маммографический, среди женского населения на предмет выявления рака молочной железы в настоящее время не проводится. В странах Западной Европы, Северной Америки скрининговые программы успешно реализуются

уже не одно десятилетие. В нашей стране вместо скрининга, соответствующего международным стандартам, имеют место разовые акции в виде «дней открытых дверей» или выезды врачебных бригад для краткосрочного массового бесплатного обследования женского населения любого возраста (Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин, Н.В. Полунина, 2006). Постоянно действующая скрининговая программа была начата в Москве в 1998 году, а практическое ее осуществление началось с 2004 года после установки достаточного количества маммографов (А.М. Сдвижков, В.В. Евтягин, В.И. Борисов и др., 2006).

В целом, в нашей стране возможна последовательная и эффективная реализация скрининга, которая должна быть начата с разработки его этапов, определения общей стратегии (возраст целевого населения, интервал), а в последующем включить в себя оптимизацию сбора и формирование базы данных по внедренным мероприятиям для последующей оценки качества.

Таким образом, на территории России до настоящего времени отсутствовала постоянно действующая организационная система скрининговых мероприятий, направленная на раннюю диагностику рака молочной железы, а также включающая в себя усовершенствованный комплекс первичной профилактики данного заболевания.

**Цель исследования.** Улучшение ранней диагностики рака молочной железы путем разработки, внедрения и реализации постоянно действующей скрининговой программы.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ заболеваемости и смертности от рака молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (далее - ХМАО или Югра).
2. Определить стратегию скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы и этапы ее реализации.
3. Провести комплексную оценку критериев качества реализации маммографического скрининга.

4. Спрогнозировать изменение показателя смертности от рака молочной железы в результате реализации скрининговой программы.
5. Организовать массовое генетическое тестирование женщин в группе риска по раку молочной железы на предмет выявления мутации генов BRCA1 и BRCA2 методом молекулярной диагностики.
6. Оценить целесообразность использования ультразвукового метода исследования в скрининге очаговой доброкачественной патологии молочных желез и рака данной локализации среди женского населения в возрасте младше 40 лет. Определить место данного метода обследования в скрининге рака молочной железы для женщин в возрасте старше 40 лет.
7. Определить основные направления первичной профилактики рака молочной железы.

**Научная новизна работы.** Нами в сотрудничестве с Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London впервые разработана и внедрена постоянно действующая организационная система скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы.

Нами впервые предложена методика и согласно ей произведена комплексная оценка критериев качества скрининговой программы по ранней диагностике рака и предраковых заболеваний молочных желез.

Нами впервые спрогнозирована динамика снижения смертности от рака молочной железы в результате внедрения и реализации скрининга.

Впервые в рамках скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы проведено популяционное генетическое тестирование женщин на предмет выявления мутаций генов BRCA1 и BRCA2.

Впервые выполнен комплексный анализ медико-социальных факторов, влияющих на заболеваемость раком молочной железы и дисгормональными гиперплазиями молочных желез в условиях северного региона России.

**Практическая значимость.** Разработанная скрининговая программа по ранней диагностике патологических изменений молочных желез определила алгоритм обследования на всех этапах, позволила увеличить интенсивность использования диагностического оборудования.

Реализация маммографического скрининга позволила улучшить диагностику ранних стадий рака молочной железы, что дало возможность спрогнозировать к 2015 снижение смертности женщин от данной патологии на 15%.

Созданный алгоритм оценки качества реализации маммографического скрининга универсален и может быть рекомендован для использования в скрининговых программах, направленных на раннюю диагностику злокачественных новообразований других локализаций.

Применена современная методика проведения молекулярной диагностики наследственных форм рака молочной железы с использованием биологических чипов. Полученные результаты обосновывают возможность использования этого вида генетического анализа в группах женщин высокого риска по раку молочной железы в клинической практике с целью выявления мутаций BRCA1,2 и последующей индивидуализации наблюдения группы риска.

Выявлен комплекс факторов риска развития рака молочной железы, в соответствии с которым определены основные направления первичной профилактики указанной патологии для разных возрастных групп женского населения.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанная скрининговая программа по раннему выявлению рака и предраковых заболеваний молочных желез рекомендуется к внедрению в других регионах России.

Результаты исследования представлены и одобрены в Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom.

Реализация комплекса скрининговых мероприятий позволила спрогнозировать к 2015 году снижение смертности от рака молочной железы на 15%.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, а также в сертификационных циклах повышения квалификации в Ханты-Мансийской государственной медицинской академии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанная организационная система и реализованная скрининговая программа по раннему выявлению рака и предраковых заболеваний молочных желез способствует улучшению диагностики ранних стадий рака молочной железы.
2. Реализация скрининга рака молочной железы позволила спрогнозировать снижение смертности от данной патологии к 2015 году на 15%.
3. Комплексная оценка скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы, позволяет определить качество реализации мероприятий согласно международным стандартам.
4. Анализ результатов обследования женщин с отягощенной наследственностью с помощью биологических микрочипов подтверждает необходимость осуществления генетического скрининга по выявлению группы риска по развитию рака молочной железы с целью последующей индивидуализации скрининговых мероприятий.
5. Комплексный анализ медико-социальных факторов, влияющих на заболеваемость раком молочной железы и дисгормональными гиперплазиями молочных желез позволяет определить направления первичной профилактики указанной патологии для различных возрастных групп женского населения.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на ECLU-ESMO Conference (Лугано, Швейцария, 2007, 2008), Межрегиональной конференции по онкологии (Ханты-Мансийск, 2008), Cancer Prevention Conference (CAP-2008) (Сент-Галлен, Швейцария, 2009), IMPACT Breast Cancer Conference (Брюссель, Бельгия, 2009), ECCO-ESMO Congress (Берлин, Германия, 2009), 17 Всероссийском Съезде Онкологов (Москва, 2009), Семинарах в рамках Clinical Unit Visit (грант ESMO) в Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London (Лондон, Великобритания, 2009); Семинарах в рамках Translational Research (грант ESMO) в Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London (Лондон, Великобритания, 2009, 2010, 2011), Региональной конференции по онкологии (Ханты-Мансийск, 2010), 14 Российском Онкологическом Конгрессе (Москва, 2010), Научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи» (Москва, 2010), ECCO-ESMO Congress (Стокгольм, Швеция, 2011), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы в диагностике и лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи. Разработка и внедрение реконструктивно-пластических операций в онкомамологии» (Москва, 2011); расширенном заседании кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии; кафедры госпитальной хирургии, кафедры общей хирургии, кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБУ ВПО Ханты-Мансийской государственной медицинской академии; расширенном заседании кафедры онкологии и хирургии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации выпущена монография, опубликовано 27 научных работ, из них в рецензируемых журналах – 16.

**Личный вклад автора.** Представленное исследование полностью выполнено лично автором.

Для проведения исследования по генетическому тестированию женщин с отягощенным наследственным анамнезом по раку молочной железы в 2008 году группой в составе автора; к.м.н., руководителя межрайонного онкологического центра Округной клинической больницы А.В. Филимонова; врача–лаборанта биохимической лаборатории М.В. Донникова был получен Грант Ханты-Мансийского автономного округа – Югры для исследования «Молекулярное тестирование генов предрасположенности к раку молочной железы на биологических микрочипах».

В рамках исследования автором были получены персональные гранты от ESMO – European Society for Medical Oncology:

- 2009 – ESMO Fellowship - Clinical Unit Visit. – персональный грант (Wolfson Institute of Preventive Medicine. London), научный руководитель Duffy Stephen W (Стивен Даффи), Professor of Cancer Screening, Cancer Research UK, Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom;
- 2009-2010 – ESMO Fellowship - Translational Research for Eastern Europe funded Susan G. Komen for the Cure. – персональный грант (Wolfson Institute of Preventive Medicine. London), научный руководитель Duffy Stephen W (Стивен Даффи), Professor of Cancer Screening, Cancer Research UK, Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Научные положения диссертации соответствует формуле специальности 14.01.12 – «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования

соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 3 паспорта научной специальности.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, шести приложений и списка литературы из 298 наименований (74 отечественных и 224 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 50 таблицами и 65 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материалы и методы исследования.**

В конце 2006 года нами была разработана и предложена Департаменту здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа организационная система скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы. С учетом приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 марта 2006 г. № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы», и в соответствии с принятой Правительством Российской Федерации Программой «Онкология»; этапы внедрения и реализации скрининга патологии молочных желез в Югре были одобрены. 07.02.2007 г. Департаментом здравоохранения региона приказом №59 скрининговая программа была утверждена для обязательного внедрения во всех 22 муниципальных образованиях.

В качестве стандартного первого этапа, предпринимаемого для принятия решения о внедрении скрининговой программы, а также для отслеживания влияния скрининга на заболеваемость раком молочной железы и смертность от данной патологии, нами проведено исследование изменений указанных показателей на территории Югры в течение периода с 2002 по 2010 год включительно.

Для оценки динамики показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры использованы данные канцер-регистра Учреждения ХМАО Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска.

Были оценены показатели заболеваемости раком молочной железы и смертности от данной патологии в целом в округе для следующих возрастных групп женского населения: 40-49 лет, старше 50 лет и суммарно по этим группам. Учтены все женщины с впервые выявленным раком

молочной железы, а также все умершие больные от злокачественного новообразования данной локализации в период с 2002 по 2010 год.

Заболеваемость на 100000 женского населения для каждой возрастной категории определялась по следующей формуле:

$$\text{Заболеваемость раком молочной железы в возрастной группе 40+} = \frac{\text{Количество женщин в возрасте 40+ с впервые выявленным раком молочной железы} \times 100000}{\text{Численность женского населения в возрасте 40+}}$$

По аналогичной формуле произведены расчеты для возрастных групп 40-49 лет и 50 лет и старше.

Смертность от рака молочной железы среди женского населения оценена с использованием следующей формулы:

$$\text{Смертность от рака молочной железы в возрастной группе 40+} = \frac{\text{Количество женщин в возрасте 40+ умерших от рака молочной железы} \times 100000}{\text{Численность женского населения в возрасте 40+}}$$

Для других возрастных групп использовалась аналогичная формула. Статистическая достоверность изменений показателей смертности и заболеваемости за исследуемый период оценена с помощью регрессии Пуассона (Poisson regression). В качестве программного обеспечения использован статистический пакет STATA 10 MP.

Помимо анализа окружных показателей проведено изучение таковых в каждом из 22 муниципальных образований региона. В качестве периода наблюдения взяты последние 6 лет.

В рамках исследования оценены патоморфологические характеристики злокачественных опухолей молочной железы, выявленных у женщин Югры в

возрасте старше 40 лет в период с 2002 по 2010 год (на момент установления диагноза):

- размеры опухоли (более 2 см и менее 2 см),
- наличие или отсутствие вовлечения в заболевание регионарных лимфатических узлов,
- стадия заболевания (1,2,3,4).

В целом, разработанная и внедренная нами скрининговая программа включает в себя три последовательных этапа. Особенностью первого этапа является то, что основная роль, как первичного звена, в организационной структуре принадлежит акушеркам женских смотровых кабинетов (в том числе в фельдшерско-акушерских пунктах) и гинекологам женских консультаций. К данной категории медицинских работников на прием достаточно регулярно обращается наибольший поток женщин, поэтому именно они привлечены к первичному осмотру и обязательному направлению на инструментальное скрининговое обследование женского населения округа. Фельдшерско-акушерские пункты присутствуют во всех населенных пунктах Югры. Поэтому все женщины, подлежащие скрининговому инструментальному обследованию молочных желез, имеют возможность получить как информацию о проводимом в Югре скрининге, так и собственно направление на инструментальное обследование, и далее самостоятельно планировать его сроки.

Данные анкетирования в 2007-2008 году показали, что у 41,8% женщин дольше одного года не проводился медицинский осмотр молочных желез (в возрастной группе старше 56 лет – у 45,5%). Указанные обстоятельства подтвердили актуальность утвержденных приказом №59 по реализации скрининговой программы образовательных курсов по клинической диагностике заболеваний молочных желез для профильных специалистов, особенно первичного звена здравоохранения.

На рис. 1 представлена организационная система, определяющая тактику по отношению к обследуемым в рамках скрининга женщинам, разработанная и внедренная в 2007 году в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

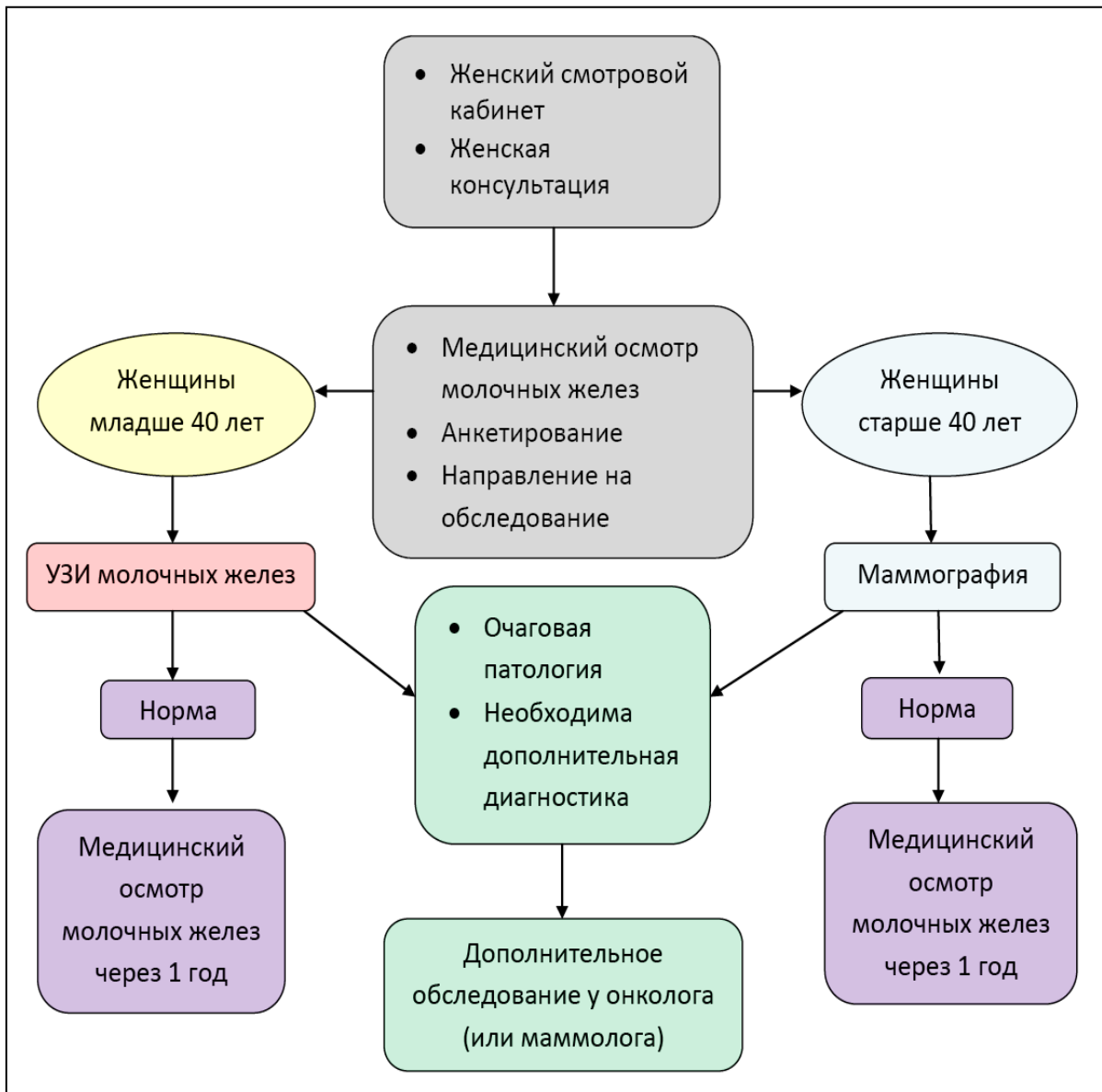


Рисунок 1. Алгоритм тактики по отношению к женщинам для смотровых кабинетов и женских консультаций

Основной акцент в нашей программе сделан на женщинах в возрасте старше 40 лет и маммографическому скринингу. Нами предложена следующая стратегия для скрининговой программы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре:

- **Целевое население – женщины в возрасте 40 лет и старше.**
- **Межскрининговый интервал – 2 года.**
- **Метод обследования – маммография, по 2 проекции каждой молочной железы.**
- **Заключение по маммограммам дается одним врачом-рентгенологом.**

Разработанный и внедренный в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре алгоритм проведения маммографического скрининга представлен на рисунке 2.

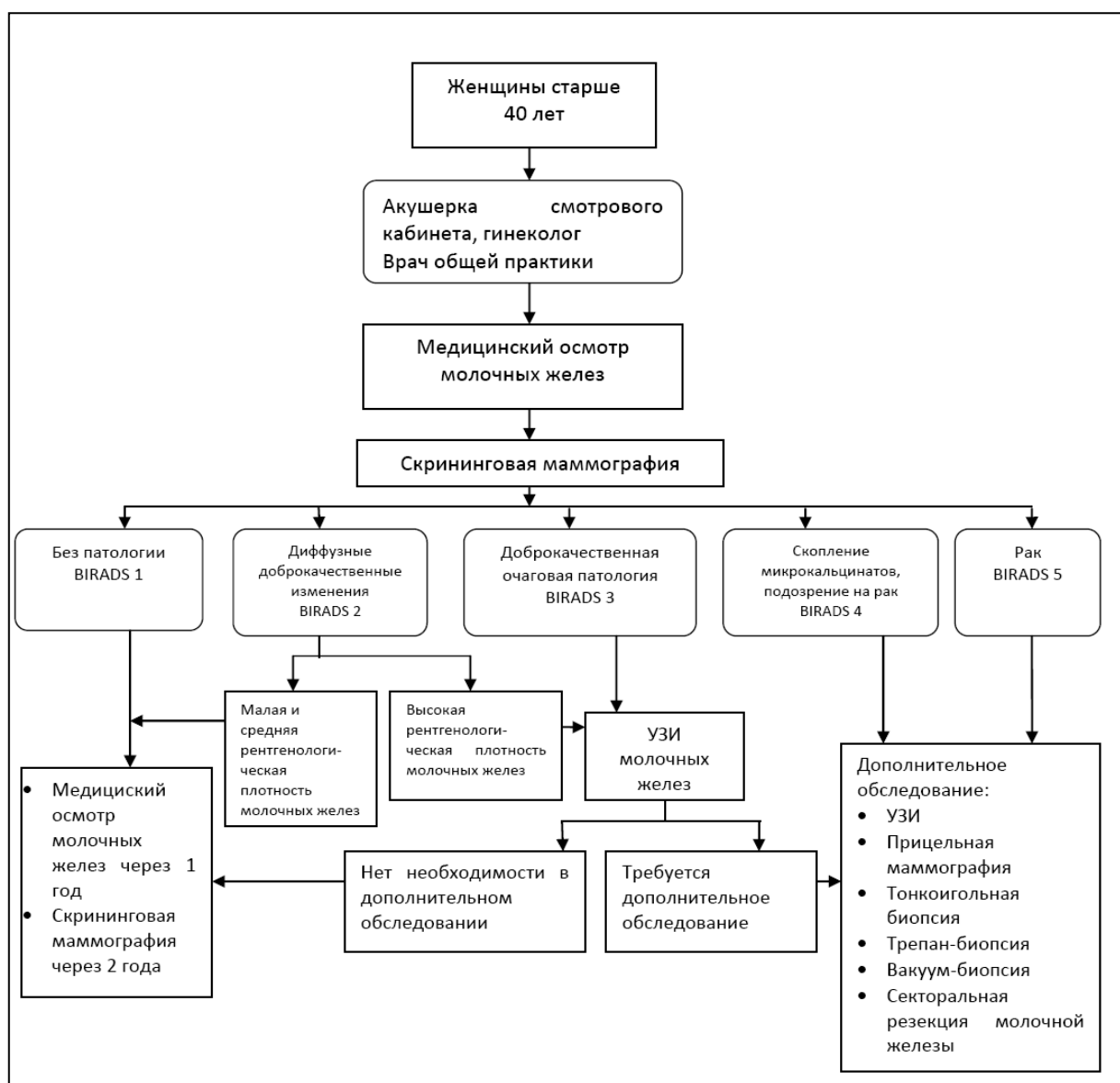


Рисунок 2. Алгоритм маммографического скрининга

Одной из особенностей разработанной и реализуемой скрининговой программы в Югре является то, что диагностические мероприятия также охватывают женское население в возрасте от 20 до 39 лет (Рис. 3). Основная цель данных мероприятий – диагностика очаговой доброкачественной патологии молочных желез, так как рак молочной железы в этой возрастной категории не так распространен, как в возрасте старше 40 лет.

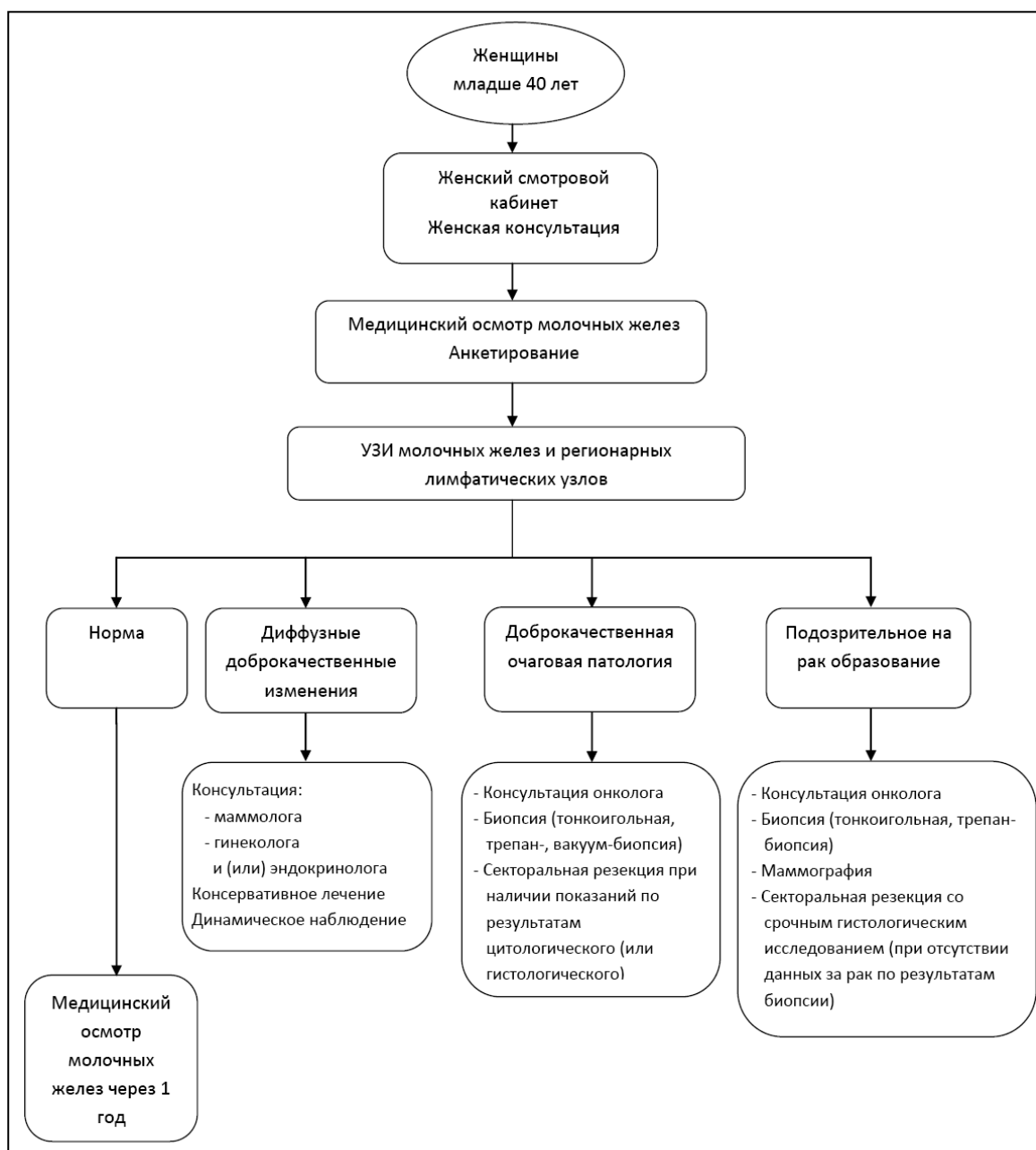


Рисунок 3. Схема скрининговых мероприятий по ранней диагностике заболеваний молочных желез для женщин в возрасте младше 40 лет

Выявление и лечение доброкачественной локальной патологии является превентивной мерой в плане развития злокачественных процессов в измененных участках ткани молочной железы. Помимо этого, регулярное ультразвуковое обследование молочных желез формирует у женщины правило систематического наблюдения за состоянием своего здоровья. При переходе 40-летнего возрастного рубежа такие женщины будут самостоятельно контролировать собственный календарь профилактических обследований и соблюдать интервал для визитов к специалистам.

Для оценки качества реализуемых на территории Югры скрининговых мероприятий нами предложены и оценены по годам отдельно и в целом за период 2007-2010 гг. следующие показатели:

- охват скринингом целевой группы населения;
- выявляемость рака молочной железы при скрининге:
  - в целом,
  - на ранних стадиях;
- чувствительность используемого теста (маммографии);
- доля повторных вызовов для дополнительного обследования.

**Охват скринингом** целевой группы населения. Расчет произведен по указанной ниже формуле:

$$\text{ОХВАТ СКРИНИНГОМ (\%)} = \frac{\text{Количество женщин в возрасте 40 лет и старше, прошедших скрининговую маммографию}}{\text{Численность женского населения в возрасте 40 лет и старше}} \times 100$$

**Выявляемость рака молочной железы при скрининге.** Стандартный показатель определяется на 1000 обследованных женщин в рамках скрининга. Использована следующая формула:

$$\text{ПОКАЗАТЕЛЬ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРИ СКРИНИНГЕ} = \frac{\text{Количество случаев рака молочной железы, выявленного при скрининговой маммографии}}{\text{Количество женщин в возрасте 40 лет и старше, прошедших скрининговую маммографию}} \times 1000$$

**Чувствительность используемого теста** (маммографии). Обычно используется формула, подразумевающая соотношение количества случаев заболевания, выявленного при скрининге, к количеству заболеваний выявленных всего. Знаменатель подразумевает суммарное количество как скрининговых раков, так и пропущенных и проявившихся позже за скрининговый интервал (ложноотрицательный результат маммографии). В данном случае ложноотрицательные результаты проявляются в виде интервальных раков. Причем, если быть корректными, согласно исследованиям необходимо учитывать только ранние интервальные раки (выявляются в первый год после скрининга). Злокачественные новообразования, выявляемые в более поздние сроки (2-3 год), как правило, являются быстрорастущими и более злокачественными, действительно возникшими уже после скрининга.

В данной ситуации, со скрининговой программой в Ханты-Мансийском автономном округе, вышеописанная формула не приемлема, поскольку корректное количество интервальных раков не известно. Подавляющее большинство обследованных в округе прошли обследование впервые, причем для женщин, обследованных в 2009-2010 годах, скрининговый интервал не закончился. Поэтому, оценивая чувствительность скрининговой маммографии для первого раунда, мы не можем использовать стандартную известную формулу. В нашем исследовании мы воспользовались другой формулой, для нее, возможно, рассчитать ожидаемое количество злокачественных новообразований, которое возможно будет выявить при скрининговом обследовании.

При расчетах были приняты во внимание MST (mean sojourn time – продолжительность доклинического бессимптомного течения заболевания, в течение которого его уже возможно выявить при скрининговом обследовании) и заболеваемость раком молочной железы в городе в 2006 г (предшествующему официальному введению скрининга).

- S – sensitivity
- P (prevalence) – заболеваемость среди женщин, прошедших скрининг (на 1000)
- I (incidence)– подлежащая заболеваемость на 1000 (за год до скрининга) – среди женщин, не подвергнутых скринингу
- MST
- $P = MST \times I \times S \longrightarrow S = P / I \times MST$

Произведение подлежащей заболеваемости и MST дало нам ожидаемое количество злокачественных новообразований, которое возможно выявить при скрининге, в том числе и на доклиническом периоде. Таким образом, формула позволила оценить чувствительность скринингового теста без информации о количестве пропущенных при скрининге женщин со злокачественным новообразованием молочной железы.

**Оценка показателя по повторным вызовам женщин после скрининга** была проведена как для маммографического, так и для ультразвукового скрининга.

**Выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях при скрининге.** Определено процентное распределение по стадиям женщин с выявленным при скрининге раком молочной железы и проведено сравнение с аналогичным для женщин, у которых злокачественная опухоль была диагностирована вне скрининга. В дальнейшем отслежены изменения указанного распределения при каждом последующем раунде скрининга. Данный критерий оценен для периода с 2002 по 2010 год. Аналогичным

образом проанализированы патоморфологические характеристики злокачественных новообразований молочной железы.

С целью изучения преимущества проведения скрининга в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, нами оценены значения основных критериев качества программы и сопоставлены с окружными. В качестве примера выбрана Окружная клиническая больница г. Ханты-Мансийска.

В рамках скрининга в Окружной клинической больнице на этапе дополнительной диагностики нами использован метод вакуумной аспирационной биопсии молочной железы под рентгенологическим контролем. Данное исследование было выполнено 39 женщинам, которые были направлены на указанную процедуру по результатам прохождения маммографического скрининга ввиду обнаруженного скопления микрокальцинатов (4 и более микрокальцината в очаге).

Для индивидуализации скрининга для женщин из группы высокого риска по раку молочной железы в 2009 году в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска, при финансовой поддержке Грантом правительства Югры, реализуемые скрининговые мероприятия были дополнены массовым тестированием 110 женщин с отягощенным наследственным анамнезом на предмет выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Внедрена и использована методика с использованием технологии биологических микрочипов (аллель-специфичная гибридизация).

При приведении анализа тотальная геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови с использованием наборов PureLink Genomic DNA Mini Kit (“Invitrogen”). Генотипирование образцов ДНК на наличие мутаций проводили с использованием набора Биочип (РМЖ) («Биочип-ИМБ», Москва). Полиморфные участки генов BRCA1, BRCA2, CHEK2 амплифицированы с помощью «гнездовой» мультиплексной ПЦР в два этапа. На первом этапе получали двухцепочечный ПЦР - продукт для каждого из выбранных фрагментов исследуемых генов. На втором этапе (асимметричная

ПЦР) в продукт вводили флуоресцентный краситель. Таким образом, синтезировались одноцепочечные флуоресцентно меченые фрагменты. Далее осуществлялась гибридизация флуоресцентно меченых ПЦР-продуктов на биочипе. Регистрация изображения проведена на портативном видеоанализаторе биочипов. Обсчет флуоресцентных изображений выполнен с помощью программного обеспечения ImaGeWare («Биочип-ИМБ»).

Статистический анализ данных, построение графических изображений, полученных при обработке анкет обследованных и при молекулярно-генетическом скрининге, были произведены с использованием пакетов Microsoft Excel и STATA 10 MP.

С целью определения преобладающих на данной территории факторов риска по развитию предопухолевых и злокачественных новообразований молочной железы для повышения эффективности первичной профилактики указанной патологии в рамках скрининговой программы проведено массовое анкетирование женщин Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Сбор анкетных данных был выполнен в период 2007-2008 гг. Разработанная нами анкета включила в себя 29 вопросов по известным факторам риска. Для внесения информации с бумажного носителя была создана электронная база на основе программного пакета Microsoft Access.

В результате проведенного анкетирования была собрана база данных по 14071 женщине. Для статистического анализа указанной информации нами использован программный пакет STATA 10 MP. С целью определения достоверности различий в процентных соотношениях по разным факторам риска развития рака молочной железы в группах интереса применен метод cross-tabulation и Pearson chi<sup>2</sup> test (был разработан Пирсоном в 1900 году), со значением, определенным  $p < 0,05$ .

Для исследования представил интерес анализ распределения факторов риска развития рака молочной железы по следующим подгруппам опрошенного женского населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры:

- возрастные подгруппы,
- сельские и городские жительниц,
- местные жительницы и мигранты в первом поколении.

**Результаты исследования.** Анализ первичной онкологической заболеваемости населения округа показал, что в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями стабильно преобладает рак молочной железы (461 случай или 10,4% от всех впервые выявленных опухолей в 2010 году).

Данные свидетельствуют о том, что в период с 2002 по 2010 год наблюдается рост «грубого показателя» заболеваемости раком молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре и России. В связи с основной темой исследования, связанной с разработкой, реализацией и оценкой качества скрининга рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, представило интерес более подробное изучение основных показателей по раку молочной железы для возрастной группы женщин 40 лет и старше.

Полученные результаты позволили отметить значительный рост заболеваемости раком молочной железы в Югре за период 2002-2010 гг. (Рис.4) в возрастной группе женщин старше 50 лет и в целом старше 40 лет ( $p < 0,05$ ).

Анализ смертности женского населения Югры от рака молочной железы в изучаемых возрастных группах (Рис.5) продемонстрировал стабильное снижение показателя в период с 2002 по 2010 год ( $p < 0,05$ ).

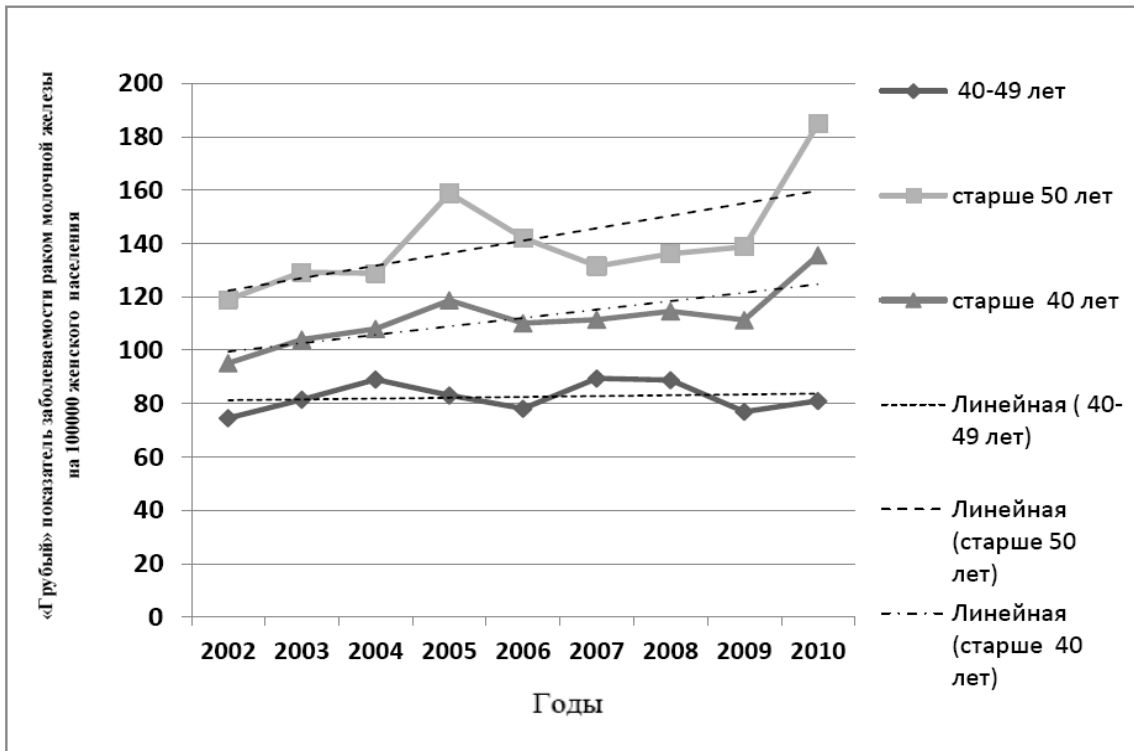


Рисунок 4. Изменения показателя заболеваемости раком молочной железы (на 100000 женского населения) в Югре. 2002-2010 гг.

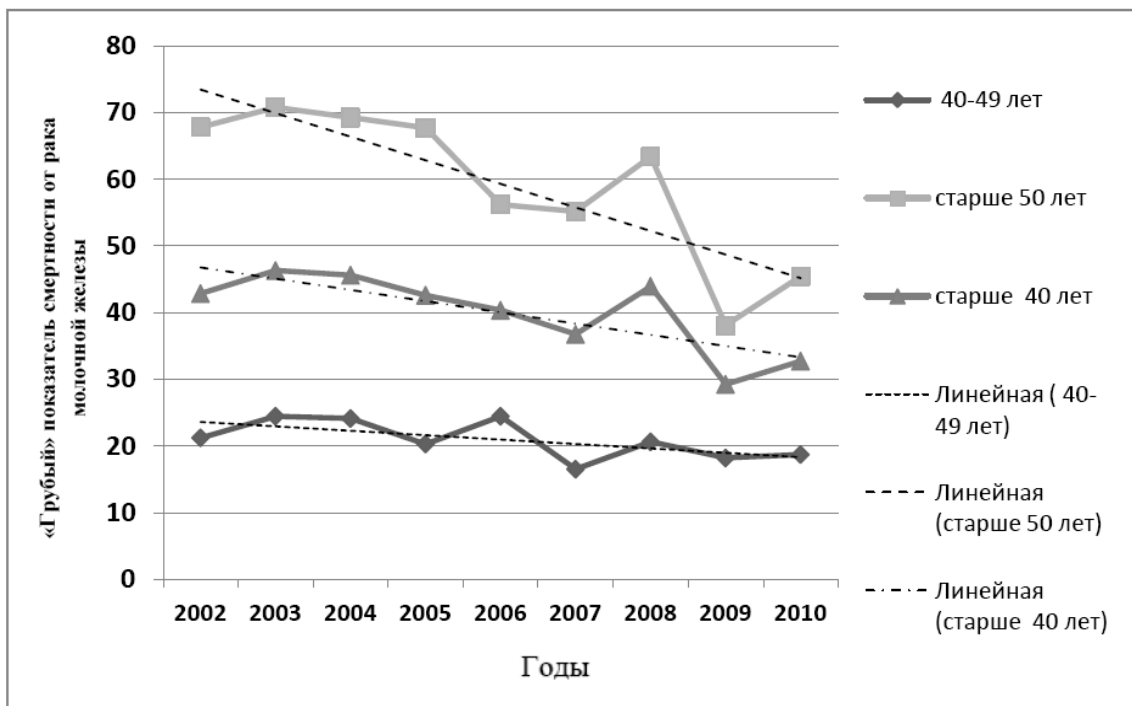


Рисунок 5. Динамика смертности от рака молочной железы (на 100000 женского населения) в Югре в период 2002-2010 гг.

С целью оценки влияния скрининга на заболеваемость раком молочной железы и смертность от данной патологии в перспективе изучены показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы в отдельных муниципальных образованиях Югры. Оценка показателей была произведена для возрастной группы женского населения округа, являющейся целевой для реализуемого в регионе маммографического скрининга – 40 лет и старше. Исследование показало достаточно неоднородную картину по заболеваемости и смертности от рака молочной железы в разных муниципальных образованиях.

В целом, анализ заболеваемости по раку молочной железы на территории ХМАО показал, что округ относится к регионам так называемого «среднего риска», то есть показатели ниже, чем в Западной Европе и США, но выше, чем в Юго-Восточной Азии.

Приказ №59 Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа «О совершенствовании ранней диагностики заболеваний молочной железы» был утвержден 07.02.2007 года и далее распространен по всем 22 муниципальным образованиям Югры. В каждом медицинском учреждении округа, участвующем в скрининге, были определены сотрудники, ответственные за исполнение приказа и предоставление требуемой отчетной информации. Оценены изменения скрининговой активности в целом по округу за период с 2007 по 2010 год. Отмечен рост доли скрининговой маммографии на 18,7% к 2010 году (70,9% от общего количества маммографических исследований).

Всего в рамках маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре было обследовано **145547** женщин (первый и повторный раунд). **Охват скрининговым обследованием** целевого для программы женского населения составил **44,3%**. В дополнение к этому определен диагностический охват (диагностической маммографией) и суммарный охват (скрининг + диагностика).

В целом по Югре диагностический охват составил 26,1%, суммарный – 70,4%. Расчет показателей также произведен для каждого муниципального образования округа для отслеживания качества реализации скрининговой программы. Также показатель охвата скрининговой маммографией сопоставлен с «грубым» показателем заболеваемости раком молочной железы среди женщин старше 40 лет. Расчеты выявили проблемные территории с заболеваемостью, близкой по значению к среднему по округу, и относительно малым охватом целевого населения профилактическим обследованием.

Рак молочной железы в результате скрининга был выявлен у 356 женщин. В 2010 из 129 женщин со злокачественной опухолью молочной железы, выявленной при профилактическом обследовании, 8 диагностированы при повторном скрининге, остальные – при первичном раунде. **Выявляемость рака молочной железы при первичном скрининге составила 2,5 на 1000 обследованных женщин, при повторном скрининге – 1,3 на 1000 женщин, прошедших повторный раунд маммографии.**

Оценена **чувствительность скрининговой маммографии**. Показатель выявляемости рака молочной железы при первом раунде скрининга за период 2007-2010 гг. составил 2,5 на 1000 обследованных женщин. Заболеваемость раком молочной железы в 2006 году среди женщин старше 40 лет составила 123 случая на 100000 женского населения в данной возрастной группе. MST для женщин в возрасте 40-49 лет составляет 1,5 года, для возрастной группы старше 50 лет – 4 года. Мы взяли средний MST для женщин в возрасте от 40 лет и старше - 2,75. Это дало следующее значение чувствительности скрининговой маммографии (S):

- P (prevalence) – 2,5
- I (incidence)– 1,23
- MST - 2,75

$$S = \frac{2,5}{1,23 \times 2,75} = 0,739$$

Таким образом, мы оценили **чувствительность** маммографии как **74%**.

Определен критерий качества реализации программы – **доля повторных вызовов женщин после скрининга** для проведения дополнительных диагностических мероприятий с целью уточнения природы выявленной очаговой патологии. В целом за исследуемый период реализации скрининга по результатам проведенного обследования 88,2% женщинам дополнительное обследование не понадобилось, у 10,7% женщин была выявлена очаговая патология, потребовавшая дополнительных диагностических мероприятий с целью уточнения природы локальных изменений (Рис. 6).

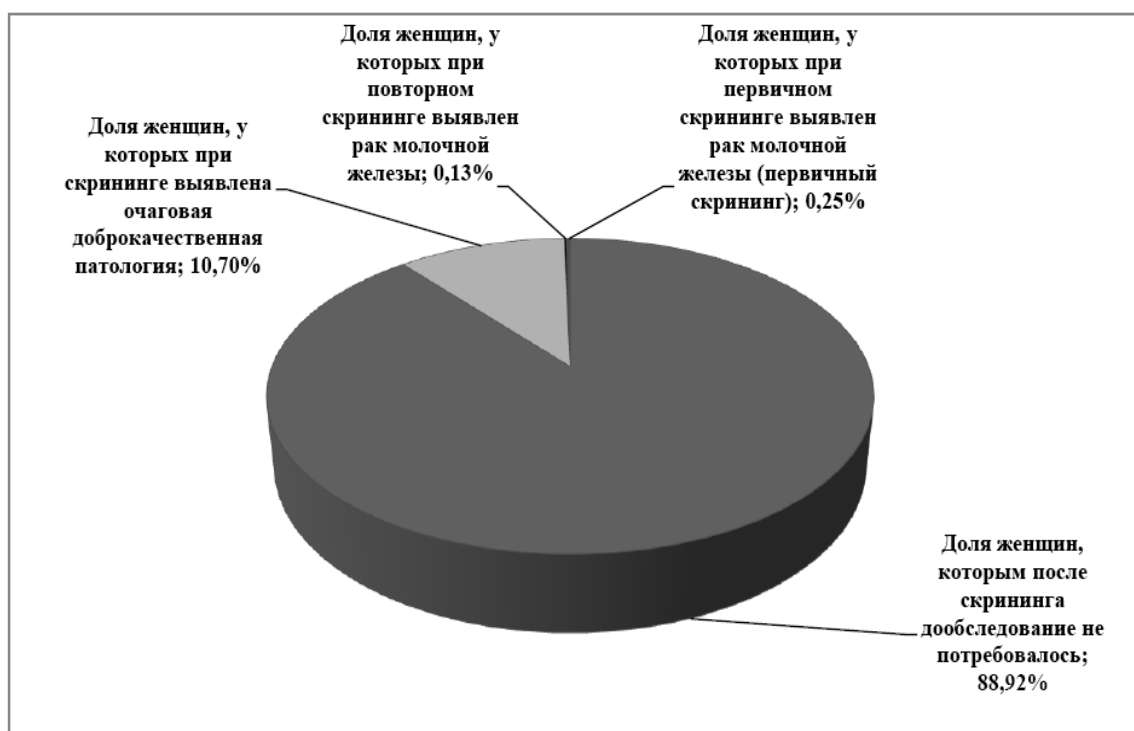


Рисунок 6. Результаты скрининговой маммографии в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре в 2007-2010 гг.

Для оценки **показателя выявляемости ранних стадий рака молочной железы при скрининге** проанализирована динамика по стадиям рака молочной железы, выявленного при скрининге (2007-2010 гг.), по самообращению и суммарно в период 2002-2010 гг. для пациенток 40 лет и старше.

В целом, анализ данных показал увеличение количества больных с диагностированной I стадией заболевания. При этом наиболее значимое увеличение доли женщин с выявленной I стадией (Рис.7) отмечено в возрастной группе 50 лет и старше ( $p < 0,05$ ).

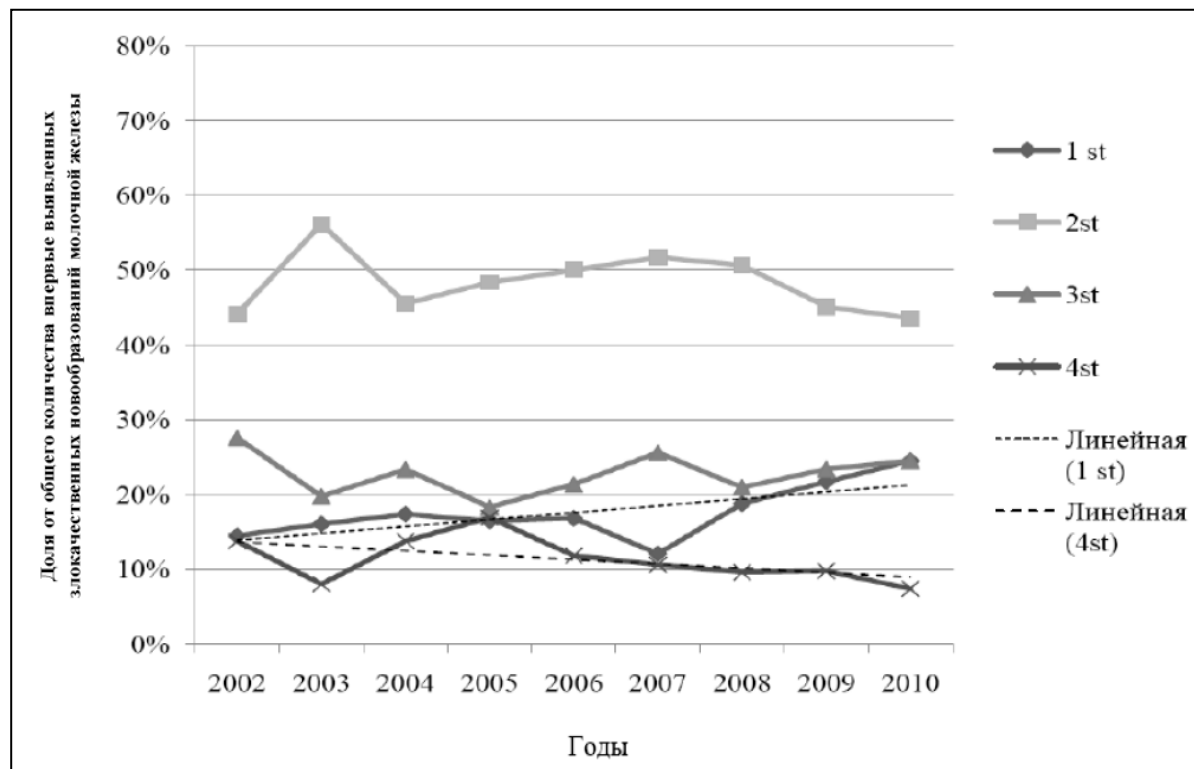


Рисунок 7. Распределение больных со злокачественным новообразованием молочной железы в возрасте старше 50 лет по стадиям, выявленных в ХМАО в период 2002-2010 гг.

При оценке суммарных данных по всем пациенткам со злокачественным новообразованием молочной железы отмечено снижение ( $p < 0,05$ ) количества диагностированных опухолей размерами более 2 см (Рис 8).

Это расценено нами как один из положительных эффектов маммографического скрининга, поскольку при учете только опухолей молочной железы, выявленных вне скрининга, указанная тенденция отсутствовала.

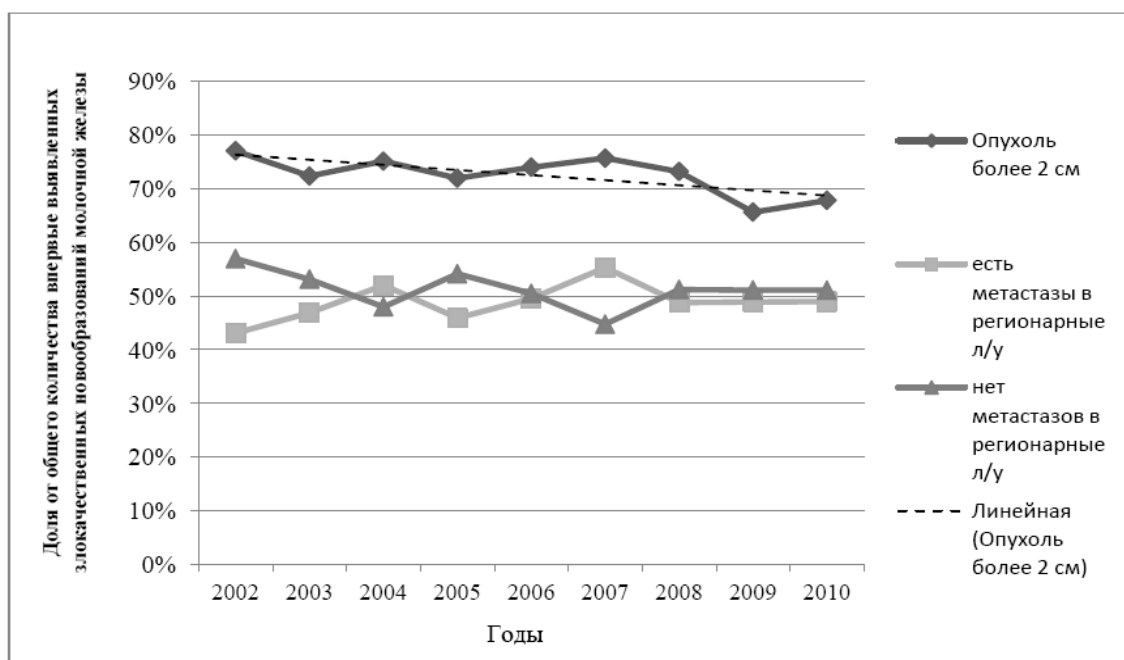


Рисунок 8. Анализ патоморфологических характеристик рака молочной железы, диагностированного в ХМАО в период 2002-2010 гг у женщин в возрасте 40 лет и старше.

Прогнозирование смертности от рака молочной железы в связи с внедрением скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в ХМАО-Югре является важным разделом проведенного исследования. С этой целью в рамках Translational Research (ESMO Fellowship for Translational Research for Eastern Europe funded Susan G Komen for the cure) в Wolfson Institute of Preventive Medicine (Queen Mary University, London, UK) под руководством профессора Стивена Даффи (Stephen W Duffy) проведен анализ данных по смертности от рака молочной железы и патоморфологических характеристик злокачественных опухолей, выявленных за период с 2002 по 2010 год.

Анализ патоморфологических характеристик выявленных злокачественных опухолей молочной железы позволяет нам увидеть положительный эффект на выявление больных на стадии заболевания без вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов. Используя Poisson regression, мы определили динамику изменений показателя заболеваемости раком молочной железы с наличием метастазов в регионарных

лимфатических узлах на момент выявления заболевания с 2002 по 2007 год (в связи с тем, что в 2007 году скринингом было охвачено лишь 7% женщин). Далее мы спрогнозировали результаты регрессии, что дало нам ожидаемые показатели на 2008-2010 годы (Рис. 9).

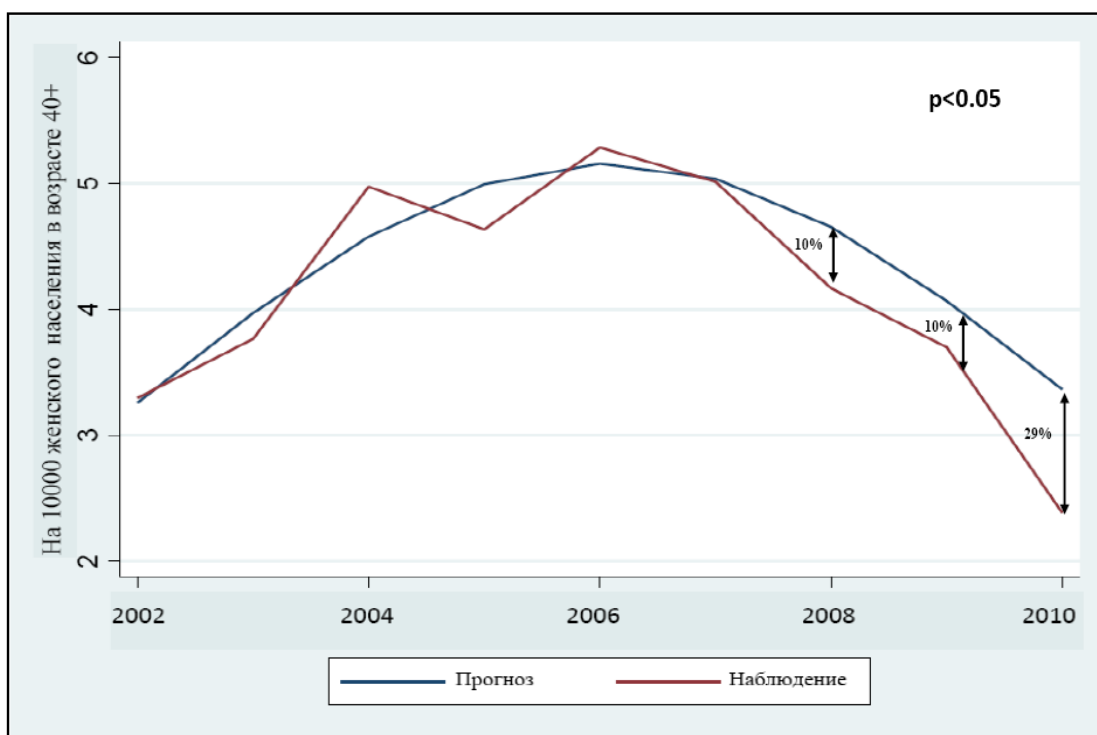


Рисунок 9. Наблюдаемые и ожидаемые показатели заболеваемости раком молочной железы с вовлеченными регионарными лимфатическим узлами в период 2002-2010 гг.

При сравнении с реально полученными данными мы получили статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия показателей, что отражено на диаграмме. Так для 2008 и 2009 годов было выявлено на 10% меньше случаев рака молочной железы с метастазами в регионарных лимфатических узлах (охват скринингом 18% и 29% соответственно) и на 29% меньше в 2010 году (44,3% охват скринингом). В целом было отмечено снижение количества пациенток с выявленным заболеванием в стадии N+ на 15%.

Базируясь на результатах классических рандомизированных исследований, мы прогнозируем аналогичное **снижение на 15% смертности от рака молочной железы к 2015 году**. Если же показатель охвата

профилактической маммографией в регионе будет расти, скрининговая программа будет планомерно реализовываться, мы можем ожидать более значительного снижения смертности от рака молочной железы.

Результаты оценки качества скрининга рака молочной железы в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения показали значительные преимущества такой возможности проведения скрининговой программы. Также, отсутствие необходимости выезда в другие населенные пункты для дополнительного обследования значительно удобнее как для курирующего рентгенолога и онколога, так и для пациентки.

В результате, в рамках скрининга в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска было охвачено скрининговой маммографией 55,6% целевого населения за 2007- 2010 гг. (обследовано 6980 женщин). 8,4% жительниц города старше 40 лет прошли повторный раунд скрининга. Дополнительное обследование было рекомендовано 8,3% впервые обследованным женщинам. Для повторного раунда скрининга, аналогичный показатель составил 5,7%.

Показатель выявления рака молочной железы при скрининге в Ханты-Мансийске превысил окружной в два раза и составил 5 случаев на 1000 обследованных (в 2007-2010 гг. по округу - 2,5 на 1000). В 2010 произведен расчет указанного показателя первого и повторного скрининга – 6,9 и 3,3 соответственно. Чувствительность скринингового теста (маммографии) составила 98,2% (74% - по Югре в целом) что подтверждает высокое качество работы врачей-рентгенологов и онкологов Окружной клинической больницы.

39 женщинам после скрининговой маммографии в качестве метода дополнительной диагностики была выполнена вакуум-ассистированная биопсия молочной железы под рентгенологическим контролем (ВАБ). Выявлено 5 больных со злокачественным новообразованием молочной железы (13%). Распределение по стадиям: 1 – DCIS, 1 – T2N0M0, 3 – T1N0M0. Все опухоли были непальпируемыми при медицинском осмотре

молочных желез. Также по результатам обследования было выявлено 10 случаев пролиферативной мастопатии, 5 фиброаденом молочной железы, 14 случаев непролиферативной мастопатии и 5 пациенток с локальным фиброзом на фоне жировой инволюции. В 2 (5%) случаях была выявлена гематома в молочной железе как осложнение после ВАБ, не потребовавшая хирургического вмешательства. Симптомы купированы в результате проведения консервативного лечения.

Таким образом, с помощью указанной методики в Ханты-Мансийске было диагностировано около 40% злокачественных новообразований от общего числа выявленных при скрининге больных раком молочной железы за исследуемый период. У 34 женщин локальная патология была верифицирована гистологически как доброкачественные изменения, что позволило пациенткам избежать оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции молочной железы. Следовательно, использование метода ВАБ для уточняющего обследования улучшает качество реализации скрининговых мероприятий, позволяя как диагностировать ранние стадии рака молочной железы, так и снизить количество секторальных резекций данного органа при наличии минимальных очаговых изменений, требующих гистологического исследования.

В целом, полученный на базе Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска «замкнутый» полный диагностический цикл, включающий в себя самые современные методики, эффективно работает по аналогии с Скрининговыми Центрами (Breast Cancer Screening Service), существующими в Великобритании и работающими в рамках государственной скрининговой программы.

Стандартная скрининговая программа на базе Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска была дополнена для женщин с отягощенным наследственным анамнезом по раку молочной железы обследованием на предмет выявления мутации генов BRCA1 и BRCA2. Выявлено 0,7% случаев мутации BRCA1 (1 положительный тест среди 110 женщин). Низкий

процент, возможно, объясняется социально-демографическими особенностями, присущими северным регионам России – высоким уровнем миграции населения, и, как следствие, наличие незначительной доли жителей округа, стабильно проживающей из поколения в поколение на данной территории. Всего, по данным статистических опросов, в целом в округе 80% населения являются мигрантами в 1-4 поколениях (20% - мигранты в 1 поколении) и всего 20% оседлого местного населения. Именно этот фактор может оказывать положительное влияние на генетический фон жителей региона.

Использование методики аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе показало важное преимущество – возможность определять несколько мутаций в одном образце, что снижает трудоемкость и позволяет автоматизировать анализ. Метод достаточно прост и хорошо воспроизводим, экономически более приемлем в сравнении с другими методиками, что позволило применить его в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении. Разработанные методические рекомендации по специальному порядку профилактических обследований для женщин с мутацией генов BRCA1 и BRCA2 используются в настоящее время в клинической практике.

Важной особенностью реализуемой скрининговой программы явилось массовое ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез у женского населения ХМАО – Югры в возрасте младше. В период с 2007 по 2010 год в ХМАО - Югре Охват скрининговым УЗИ молочных желез для женского населения региона в возрастной группе младше 40 лет составил около 20%. (66482 женщин в возрасте до 40 лет). В целом за исследуемый период 2007-2010 гг. 89,2% обследованным женщинам дополнительные диагностические мероприятия не потребовались, 10,8% участниц скрининга были рекомендованы к дообследованию, рак молочной железы выявлен у 0,05%. Показатель выявляемости рака молочной железы с использованием УЗИ молочных желез составил 0,5 на 1000 обследованных. Указанный показатель

в 5 раз ниже, чем при маммографическом скрининге, что связано, в первую очередь, с меньшим уровнем заболеваемости указанной патологией среди женского населения до 40 лет.

Определено место УЗИ молочных желез в рамках маммографического скрининга рака молочной железы. После проведения скрининговой маммографии в среднем по Югре для 11% женщин ультразвуковое исследование молочных желез явилось методом выбора в качестве первого способа в плане дополнительного обследования.

На рисунке 10 представлена организационная система по применению УЗИ при реализации скрининговых мероприятий по ранней диагностике заболеваний молочных желез.

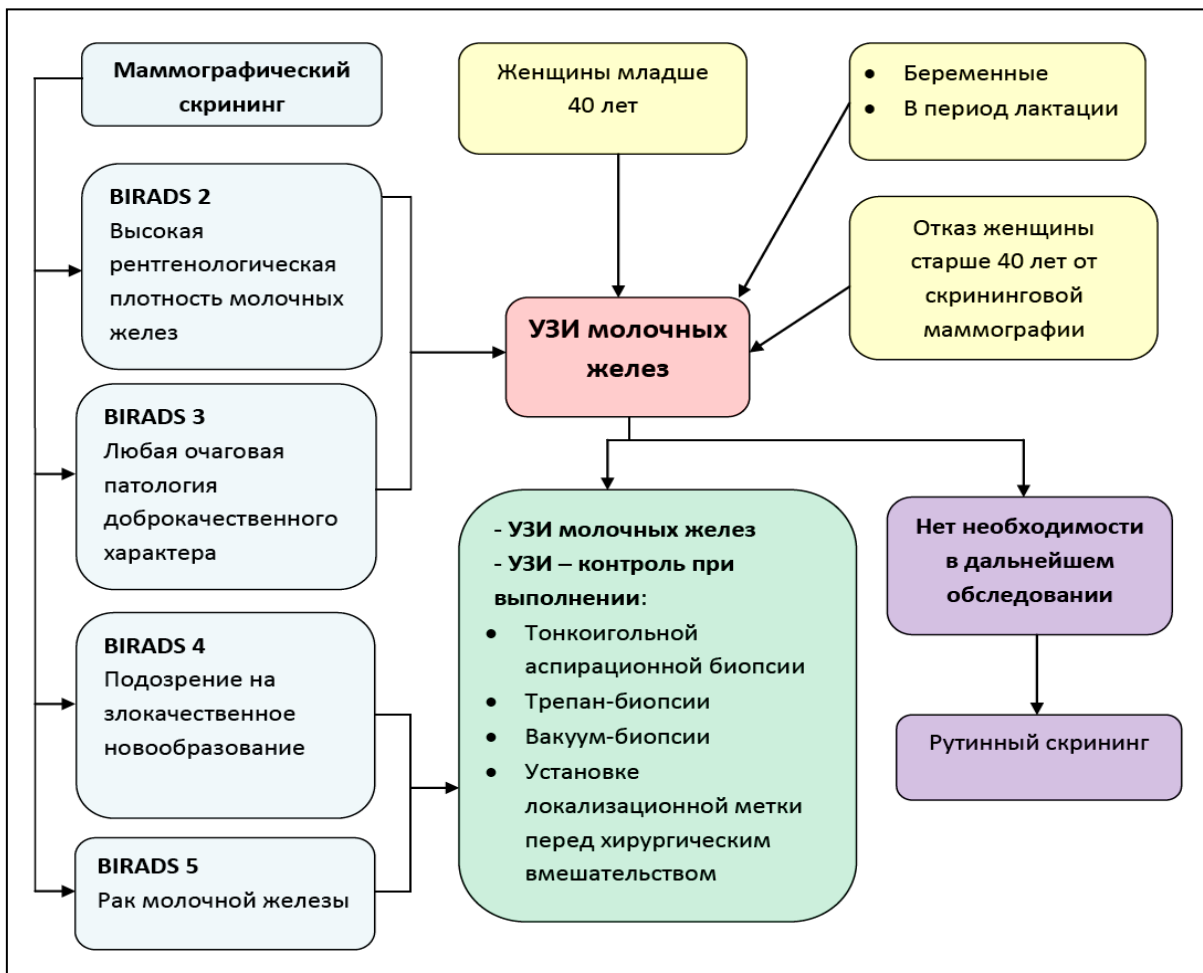


Рисунок 10. Использование УЗИ молочных желез в рамках скрининга заболеваний молочных желез.

С целью определения наиболее распространенных факторов риска развития рака молочной железы для женщин, проживающих в субарктических условиях Ханты-Мансийского автономного округа, в рамках реализации скрининговой программы, было проведено массовое анкетирование 14071 женщины. Результаты анализа информации в анкетах определили основные направления для мероприятий по первичной профилактике указанной патологии в округе.

Проведенное исследование показало, что для женщин в возрасте до 35 лет основные меры профилактики развития заболеваний молочных желез должны быть направлены на пропаганду увеличения продолжительности грудного вскармливания. Согласно анкетированию, в каждой последующей возрастной группе наблюдается снижение доли женщин с такой продолжительностью естественного вскармливания, а отказавшихся от грудного вскармливания было отмечено в возрастной группе до 35 лет в 3,5 раза больше, чем среди старшего поколения ( $p < 0,05$ ).

Важными аспектами просветительной работы является донесение информации до женщин о защитной роли первых родов в возрасте до 30 лет, а также своевременные диагностические мероприятия и лечение заболеваний, передающихся половым путем. Результаты анализа по данному фактору риска показали, что каждая десятая женщина в возрасте до 36 лет имеет в анамнезе указанные заболевания. Исследование показало, что у опрошенных с наличием в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем, хронические воспалительные заболевания придатков отмечены достоверно в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

Приоритетным направлением работы профильных специалистов определен комплекс медико-социальных мероприятий предупреждения абортов, особенно у нерожавших и в возрастной группе 36-45 лет. Почти половина женщин в возрасте до 35 лет включительно отметила один-два эпизода прерывания беременности. Среди женщин старше 56 лет три и более аборта подтвердили уже 45% опрошенных. При этом установлено, что

количество женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки отмечено у женщин, имеющих в анамнезе 3 и более аборта ( $p < 0,05$ ).

Для женщин от 36 лет и старше эффективные методы лечения и реабилитации гинекологических воспалительных заболеваний являются важным звеном профилактики развития патологии молочных желёз.

Также проведенное исследование показало, что проблема избыточного веса у женского населения Ханты-Мансийского автономного округа, особенно в возрасте после 46 лет, присутствует так же, как и на территории России и других стран. Среди вероятных причин могут быть, в первую очередь, суровые климатические условия и гиподинамия. Традиционный северный характер питания подразумевает значительное употребление высококалорийной пищи, мяса с целью предупреждения переохлаждения в зимний период времени. Отсутствие возможности вести достаточно подвижный образ жизни также чаще всего обусловлено низкой температурой воздуха большую часть календарного года, коротким световым промежутком в зимнее время.

В целом, индекс массы тела (ИМТ), превышающий  $25 \text{ кг/м}^2$  выявлен у 54,8% женщин округа. В соответствии с литературными данными избыточную массу тела ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ ) в индустриально развитых странах, кроме Японии и Китая, также имеют около половины населения.

ИМТ, соответствующий той или иной степени ожирения был выявлен в ходе анкетирования у 21% опрошенных женщин. Это соответствует средним показателям в странах Западной Европы (20-25%) и несколько ниже, чем в США (25%). Расчеты также показали, что местное население имеет более высокие показатели ИМТ в сравнении с приезжими женщинами ( $p < 0,05$ ).

Наиболее неблагоприятная обстановка была выявлена среди женщин возрасте старше 46 лет. Избыточная масса тела в данной группе была установлена в 76,6%, в том числе 37% с ожирением (1-3 степени). С учетом того, что вероятность развития рака молочной железы статистически достоверно повышается при ИМТ свыше  $30 \text{ кг/м}^2$ , то практически треть

женщин указанной возрастной категории находится на данный момент в группе риска.

Ретроспективные исследования показали, что снижение массы тела до и после менопаузы статистически достоверно снижает риск развития заболевания в постменопаузальный период. Таким образом, контролирование массы тела, одновременно являющееся превентивной мерой не только для сердечно - сосудистой патологии, но и злокачественных новообразований молочной железы, стало важным моментом профилактических мероприятий в Югре.

## **ВЫВОДЫ**

1. Разработка, внедрение и реализация постоянно действующей скрининговой программы привели к улучшению ранней диагностики рака молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа - доля впервые выявленных больных со злокачественным новообразованием молочной железы на стадии заболевания без метастазов в регионарные лимфатические узлы увеличилась на 15%.
2. Предложенный алгоритм проведения скрининговой программы с обязательным участием на первом этапе акушерок смотровых кабинетов и гинекологов женских консультаций явился первым опытом при долгосрочной реализации подобных проектов и позволил охватить маммографическим скринингом 44,3% женского населения ХМАО - Югры в возрасте старше 40 лет (139436 женщин обследовано в первом раунде).
3. Улучшение ранней диагностики рака молочной железы, как результат реализации маммографического скрининга по предложенной нами стратегии (маммография в косой и прямой проекции, один раз в два года, для женщин в возрасте старше 40 лет), позволило спрогнозировать

снижение смертности от рака молочной железы среди женщин в возрасте старше 40 лет к 2015 году на 15%.

4. Разработанные и внедренные нами методологические подходы определения критериев качества скрининга: охват скрининговым обследованием (44,3%), чувствительность маммографии (74%), выявляемость рака молочной железы при скрининге (2,5 на 1000 обследованных) и доля женщин, вызванных для повторного обследования после скрининга (10,8%), - позволили регулярно оценивать скрининговую программу и корректировать ее этапы для повышения эффективности.
5. Проведенное исследование установило, что внедрение и реализация скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре обоснованно, так как в течение последних 10 лет среди женского населения региона в возрастной группе старше 40 лет наблюдается стабильный рост показателя заболеваемости данной патологией.
6. Проведенное исследование доказало целесообразность ультразвукового метода исследования в скрининге очаговой доброкачественной патологии молочных желез заболеваний молочных желез среди женского населения в возрасте младше 40 лет. Определена роль ультразвукового исследования в скрининге для женщин в возрасте старше 40 лет с целью выявления рака молочной железы как основного способа дополнительной диагностики, потребовавшегося каждой десятой обследованной в рамках маммографического скрининга.
7. Проведенное популяционное обследование женщин с отягощенной наследственностью по раку молочной железы на предмет выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 с помощью технологии биологических микрочипов (аллель-специфичная гибридизация) позволило индивидуализировать скрининговую программу для женщин группы высокого риска развития рака молочной железы.

8. Установленные по результатам массового анкетирования женского населения факторы риска развития злокачественной опухоли молочной железы позволили определить основные направления по первичной профилактике указанной патологии: пропаганда грудного вскармливания; лечение хронических воспалительных заболеваний придатков матки; планирование беременности с целью снижения количества абортов; профилактика гипотиреоза; меры по контролю массы тела, особенно в период постменопаузы.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Разработанный нами комплекс организационных мероприятий по активному выявлению рака и предраковых заболеваний молочных желез рекомендуется к внедрению в других регионах России.
2. Для успешного внедрения скрининга среди женского населения для раннего выявления рака молочной железы нами рекомендуется обязательное утверждение основных положений предлагаемой к реализации скрининговой программы в виде приказа на государственном уровне в Департаменте здравоохранения (городском, окружном, областном – в зависимости от планируемого масштаба реализации скрининга).
3. Разработанные нами методологические подходы для оценки качества скрининговой программы рекомендуются к использованию при реализации скрининга.
4. Предлагаемые нами материалы по содержанию разных видов информационной литературы, основной целью которых является увеличение охвата обследованием целевого населения, рекомендуются к массовому тиражу при реализации скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы.
5. Разработанная нами методика анкетирования для комплексной оценки факторов риска развития рака молочной железы может быть

- использована для любого региона России с целью определения приоритетных направлений первичной профилактики данной патологии.
6. Разработанные нами этапы реализации скрининга, методы оценки критериев качества реализации программы (основные показатели) рекомендованы как базовые при внедрении скрининговых мероприятий по ранней диагностики злокачественных новообразований других локализаций (например, колоректального рака).
  7. Результаты исследования рекомендуются к использованию в образовательном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Н.А. Захарова, В.Ф. Семиглазов, С.В. Даффи. Скрининг рака молочной железы: Проблемы и решения. Москва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 176 С.
2. N Kozlova (Zakharova), Y Kotlyarov. Breast Cancer Screening in Khanty-Mansiysk State Region with Northern region's epidemiological particularities. Annals of Oncology 2007. Vol. 18 (Supplement Abstract book for ECLU ESMO Conference, 2007), С. 191.
3. N Kozlova (Zakharova), N Yaskov. Psychosomatic factors – the role in breast cancer initiation. Annals of Oncology 2007. Vol. 18 (Supplement Abstract book for ECLU-ESMO Conference, 2007), С. 193
4. N.Kozlova (Zakharova), N.Oleynik, Y.Kotlyarov, A.Popov, A.Belyavsky, I.Gromut, T.Fomina, N.Klimova. First results of Breast Cancer Screening Program in Khanty-Mansiysk State Region – Ugra. - European Journal of Cancer Vol.6, №3 (Supplements, Conference Cancer Prevention, 2008), С. 45-46.
5. N.Kozlova (Zakharova), N.Oleynik, Y.Kotlyarov, A.Popov, A.Belyavsky, I.Gromut. Achievement of Breast Cancer Screening in Ugra. Annals of Oncology 2008 .Vol. 19 (Supplement 5 Abstract Book of the ECLU ESMO Conference, 2008). С. 168.

6. N.Zakharova, Y. Kotlyarov, A. Belyavsky, I. Gromut, A. Filimonov, S. Kolesnikov. Characteristics of the organization and results of Breast Cancer Screening Program in North Region in Russia. *Annals of Oncology* 2009. Vol. 20 (Supplement 2, for IMPAKT Breast Cancer Conference, 2009), С. 25.
7. N Zakharova, J Mackay, S Duffy, A Belyavsky, A Filimonov, Y Kotlyarov. Breast Cancer Screening Program in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. *European Journal of Cancer* 2009. Vol.7 №2, (Supplement for ECCO 15-34<sup>th</sup> ESMO Congress, 2009), С. 314.
8. Н.А. Захарова, Е.В. Котляров, А.Р. Белявский, А.В. Филимонов, М.В. Донников. Проблемы реализации скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Югре. Сборник тезисов, VII Всероссийский съезд онкологов. 2009. (Москва, РФ).
9. NA. Zakharova, SW. Duffy, J Mackay, EV Kotlyarov. The evaluation of the Breast Cancer Screening Programme in the Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug - Ugra, *Annals of Oncology* 2010, Vol 21. (Supplement 8, Abstract Book of the 35<sup>th</sup> ESMO Congress, 2010), С. 349.
10. G Lip, N Zakharova, SW Duffy, MGC Gillan, FJ Gilbert. Breast density as a predictor of breast cancer risk. *Breast Cancer Research* 2010, 12 (Suppl 3): P1doi:10.1186/bcr2654
11. N Zakharova, J Mackay, S Duffy, V Belousov, A Filimonov, Y Kotlyarov. Current result of the Breast Cancer screening Programme after four years of implementation in Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Ugra. *European Journal of Cancer* 2011, (Supplements ECCO -36<sup>th</sup> ESMO Congress, 2011.), С. 257.
12. Н.А. Захарова, Е.В. Котляров. Опыт организации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. **Российский онкологический журнал**. 2010. №3, С. 31-32.

- 13.Н.А. Захарова. Рак молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Российский онкологический журнал**. 2011. №1, С. 37-38.
- 14.Н.А. Захарова, S.W. Duffy, J. Mackay, E.B. Котляров. Оценка качества скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском Автономном Округе - Югре. 2010 – **Вопросы онкологии** 2010. №5, С. 609-612.
- 15.N Zakharova, SW Duffy, J Mackay, E Kotlyarov. The Introduction of a Breast Cancer Screening Programme in a Region of Medium-Risk for breast cancer: in Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Ugra (Russian Federation).– **Ecancermedicalscience** - Volume: 5 Article Number: 195 DOI: 10.3332/ecancer.2011.195 Received: 24/10/2010 13:48:50 Published: 14/02/2011
- 16.Н.А. Захарова, Е.В. Котляров, И.П. Громут, А.В. Филимонов. Оценка качества маммографического скрининга и исследование факторов риска по раку молочной железы на базе Окружной клинической больницы г. Ханты-Мангсийска. - **Уральский медицинский журнал** №5 (12) 2010. С. 55-59.
- 17.Н.А. Захарова, А.Д. Попов, Е.В. Котляров. Факторы риска возникновения доброкачественных заболеваний и рака молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Пермский медицинский журнал** 2010. №6, С. 91-98.
- 18.Н.А. Захарова, SW Duffy. Избыточная масса тела как фактор риска развития рака молочной железы у женщин на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Российский онкологический журнал** - 2011.№5, С. 41-43.
- 19.SW Duffy, Н.А. Захарова, И.П. Громут. Методические аспекты реализации и оценки качества скрининговых программ по ранней диагностике рака молочной железы на территории Российской

- Федерации. **Вестник Тюменского государственного университета** 2011, №3, С. 171-175.
- 20.Н.А. Захарова, Е.В. Котляров, J.Маскау. Роль ультразвукового метода исследования молочных желез при реализации скрининга рака молочной железы. **Вестник Тюменского государственного университета**, 2011 №3, С. 134-139.
- 21.Н.А. Захарова, А.В. Филимонов, М.В. Донников. Анализ мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 на биологических микрочипах в рамках скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском Автономном округе – Югре. **Вестник новых медицинских технологий**, №3, 2011. С. 67-69.
- 22.Н.А. Захарова, П.А. Григорьев, И.П. Громут, Л.Ф. Григорьева, А.В. Филимонов. Опыт применения вакуумной аспирационной биопсии под рентгенологическим контролем в рамках маммографического скрининга на базе Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. **Маммология. Опухоли женской репродуктивной системы**. 2012. №1.
- 23.Н.А. Захарова, SW Duffy, J Mascau, Е.В. Котляров. Анализ эпидемиологии рака молочной железы на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в период 2002-2010 гг. **Медицинская наука и образование Урала**, 2011 №3 С. 173-175.
- 24.Н.А. Захарова. Особенности реализации маммографического скрининга в условиях отдаленных сельских территорий Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Пермский медицинский журнал** - 2011. №5.
- 25.Н.А. Захарова, SW Duffy, Е.В. Котляров, И.П. Громут, А.В. Филимонов. Итоги реализации маммографического скрининга в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска. **Маммология. Опухоли женской репродуктивной системы**. 2011. №3, С. 6-8.
- 26.SW Duffy, Н.А. Захарова. Скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железе в Ханты-Мансийском автономном

округе - Югре. **Медицинская наука и образование Урала**, 2011 №3 С. 223-225.

27.Н.А. Захарова, SW Duffy, J Maskey, И.П. Громут, Е.В. Котляров. Методы повышения качества скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. **Вестник уральской медицинской академической науки**. 2011. №3. С. 4-6.

28.Н.А. Захарова. Прогнозирование снижения смертности от рака молочной железы в результате реализации маммографического скрининга. **Креативная онкология и хирургия**, 2012 №1 - <http://eoncosurg.com/?p=1289>.