

ГЛАВА I

Эпидемиология и скрининг рака молочной железы

Несмотря на постоянный рост заболеваемости населения России и Санкт-Петербурга РМЖ, ее стандартизованный показатель находится на достаточно низком уровне. Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости женщин РМЖ отмечен в Бельгии – $110,8^{0/0000}$, Италии – $102,1^{0/0000}$ и во Франции – $100,2^{0/0000}$, минимальный – на Кубе – $32,4^{0/0000}$, в Турции – $36,0^{0/0000}$ и на Украине – $39,9^{0/0000}$ [18, 19].

Более половины случаев РМЖ 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 выявления этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южнее Сахары), Юго-Восточной Азии и Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть по сравнению с Западом (возникает у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет). Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте заболеваемости РМЖ промежуточное положение [1, 12, 13]. В Российской Федерации ежегодно выявляется более 65 тыс. новых случаев (в 2015 г. – 66 221) РМЖ [8].

До 2000 г. 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 Запады, произошли значительные изменения этих показателей – с замедлением, а затем и снижением показателей смертности [20]. В странах Восточной Европы и Латинской Америки, наоборот, продолжился рост заболеваемости и смертности.

Заболеваемость и смертность

В 2015 г. в России учтено 568 мужчин с диагнозом РМЖ ($0,84^{0/0000}$ – «грубый», $0,6^{0/0000}$ – стандартизованный показатель).

В целом по России в 2015 г. учтены 66 621 случай РМЖ среди женского населения и 4 568 случаев среди мужского. С 2000 по 2015 г. прирост абсолютных чисел новых случаев РМЖ среди женщин составил 48,6%, «грубый» показатель заболеваемости возрос на 46,0%, стандартизованный (мировой стандарт), устраняющий различие возрастного состава сравниваемых групп населения, – на 30,4% (табл. 1).

Динамика повозрастных показателей заболеваемости РМЖ женщин в России свидетельствует о том, что наибольший прирост заболеваемости пришелся на возрастную группу 65–79 лет (60–80%), наименьший – на возрастную группу 45–54 года (табл. 2).

Ежегодно от РМЖ в России умирает более 23 000 (23 052 – 2015 г.) женщин. «Грубый» показатель на 100 000 женщин составил $29,3^{0/0000}$,

Таблица 1. Динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости женщин в России раком молочной железы [2–6]

	2000	2005	2010	2014	2015	% прироста
Абс. числа	44 840	49 548	57 241	65 088	66 621	+48,6
На 100 тыс. женского населения «грубый» показатель	58,1	65,1	75,1	83,0	84,8	+46,0
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	38,2	40,9	45,6	48,9	49,8	+30,4

Таблица 2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости женщин в России раком молочной железы [2–6]

	0–14	15–	20–	25–	30–	35–	40–	45–	50–	55–	60–	65–	70–	75–	80–	85+	Всего
2000	0,1	0,2	0,7	4,4	14,3	31,2	64,8	100,8	121,1	125,2	134,6	126,4	128,3	137,7	110,9	80,4	58,1
2010	0,1	0,1	0,8	4,9	14,6	32,9	64,6	98,4	125,7	158,1	210,4	166,5	184,3	154,4	140,8	137,9	75,1
2015	0,0	0,2	0,9	6,1	18,2	40,5	73,7	109,3	127,5	157,2	194,6	226,7	207,2	195,1	146,6	117,1	84,8
% прироста	-	0,0	28,5	38,6	27,2	29,8	13,7	8,4	5,2	25,5	44,5	79,3	61,5	41,6	32,2	45,6	45,9

Таблица 3. Динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей смертности женского населения России от рака молочной железы [2–6]

	2000	2005	2010	2014	2015	% прироста
Абс. числа	21 707	22 461	23 282	22 445	23 052	6,2
На 100 тыс. женского населения «грубый» показатель	28,1	29,5	30,52	29,1	29,3	4,3
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	17,2	17,3	16,9	15,3	15,2	-11,6

стандартизованный – $15,2^0/_{0000}$. Всего в России в 2015 г. от РМЖ погибло 170 мужчин ($0,26^0/_{0000}$ – «грубый» показатель, $0,17^0/_{0000}$ – стандартизованный показатель).

Динамика показателей смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы свидетельствует о том, что, несмотря на рост абсолютных чисел первичных случаев РМЖ и «грубых» показателей, смертность населения от этой причины в стандартизованных показателях снижается, особенно резко – после 2005 г. (табл. 3).

Анализ динамики заболеваемости РМЖ женщин в Санкт-Петербурге показал, что основной прирост показателей пришелся на период с 2014 по 2015 г. (-11,8%) при среднегодовом приросте 2,3%, что противоречит элементарной логике (табл. 4).

Таблица 4. Динамика заболеваемости раком молочной железы женщин в Санкт-Петербурге [7–10]

	Абс. числа	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
1990	1760	64,2	41,9
1995	2115	80,6	48,4
2000	2130	83,5	47,5
2005	2191	86,5	49,6
2010	2300	90,7	49,6
2014	2736	97,0	51,7
2015	3059	107,3	58,6
% прироста	+73,8	+67,1	+39,9

Учитывая, что за последний год число новых случаев ЗНО по всем локализациям возросло более чем на 20% (более чем на 6000), а по некоторым локализациям – еще больше (кожа, кроме меланомы +40%, меланома кожи у мужчин +32%, тело матки +25,4%), можно предположить, что новое руководство «Популяционный раковый регистр» (ПРР) нарушило систему сбора данных (включение в базу данных всех пролеченных в городе, резко возросшее число дублей после ее формирования с электронных носителей или улучшение контроля баз данных районного звена). Вместе с тем существующая версия руководства Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга заключается в том, что прирост заболеваемости произошел за счет усиления профилактических обследований населения.

Динамика повозрастных показателей заболеваемости РМЖ женщин в Санкт-Петербурге представлена в таблице 5.

Аналитические показатели

Важнейшим фактором правильного планирования противораковых мероприятий является получение объективных данных о состоянии онкологической службы. Для этого существует ряд критериев, и в первую очередь уровень морфологической верификации. В 2015 г. его величина для РМЖ составила в среднем по России 97,5%, в Северо-Западном федеральном округе – 96,5%, в Москве – 95,4%, в

Таблица 5. Динамика повозрастных показателей заболеваемости РМЖ женщин в Санкт-Петербурге [7–10]

	0–19	20–	25–	30–	35–	40–	45–	50–	55–	60–	65–	70–	75–	80–	85+
2000	0	0	3,1	17,9	28,9	77,1	107,3	148,1	159,5	170,5	170,2	187,1	207,9	204,6	167,2
2010	0	2,2	4,9	15,1	37,3	68,7	117,2	129,3	164,3	215,9	180,7	206,7	175,2	191,3	163,4
2015	0	0	6,0	20,2	36,7	84,6	127,1	171,0	179,5	232,1	264,8	228,6	254,4	186,1	188,6
% прироста/ убыли	-	-	93,5	12,8	26,9	9,7	18,4	15,4	12,5	36,1	55,5	22,1	22,3	-9,0	12,8

Санкт-Петербурге – 95,4% [14, 15]. Надо иметь в виду, что реальная величина этого показателя несколько выше, т. к. часть документов из патологоанатомических лабораторий в раковые регистры не попадает. Что касается распределения больных по стадиям заболеваний, то в большинстве административных территорий она завышена в связи с существующим административным давлением на территориальных руководителей онкологической службы. Ранее это можно было проверить только на материалах базы данных ракового регистра Санкт-Петербурга. Теперь такая возможность имеется на многих административных территориях. Что касается РМЖ, то, по официальным данным, практически 70% случаев выявляется в I и II стадии заболевания. Расчет этого показателя по базе данных ПРР Санкт-Петербурга и ряда других административных территорий свидетельствует, что его величина не превышает 40%. Вместе с тем важно отметить, что практически все случаи РМЖ, отнесенные к I стадии заболевания, имеют 5-летнюю выживаемость более 90%, а ко II стадии – более 80%, тогда как по многим другим локализациям (особенно с высоким уровнем летальности больных с I и II стадией) почти все погибают в первый год наблюдения. Удельный вес больных, учтенных с IV стадией заболевания, составляет от 8 до 10% [14–15].

При расчете показателя выживаемости больных РМЖ по разным популяционным раковым регистрам СЗФО и другим, работающим на компьютерных программах, разработанных сотрудниками лаборатории онкологической статистики НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и ООО «Новел», установлено, что показатель одногодичной летальности больных РМЖ 6,6% занижен на 40–50%, его реальная величина, как правило, больше 10–12%, т. е. близка к величине удельного веса больных, выявленных в IV стадии заболевания.

Скрининг

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.

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 [1].

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 РМЖ, и свести к минимуму число ложноположительных заключений;
- приемлемая средняя стоимость одного выявленного случая РМЖ;

- 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 (стереотаксисбиопсия 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 ложноположительной диагностики и избыточного лечения [16].

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 отсроченно даже при хорошо организованном и качественно проведенном скрининге. Позитивный эффект может проявиться и значительно позже, если женщины, участвующие в скрининге, моложе 50 лет, как это наблюдалось в Шведском скрининге [24]. 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 [6]. 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 леченным ранее РМЖ нелегко исключить при расчетах показателей общей смертности [23]. 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 на начальных ступенях программ скрининга, но не может подменить последующий анализ общей выживаемости больных РМЖ и установление наблюдаемой (фактической) смертности [22].

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, т. к. 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.

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.

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 относительно 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.), в Финском национальном скрининге, в Шведском популяционном скрининге, в Голландском скрининге полностью опровергла этот «рентабельный» метод популяционного скрининга, т. к. у 60%

больных РМЖ, выявляемых в скрининге, нет ни одного из упоминающихся факторов риска. Таким образом, если бы маммографический скрининг с целью удешевления его стоимости был ориентирован на обследование только групп высокого риска, было бы пропущено 60% случаев РМЖ ранних стадий [13, 21].

Известно, что в некоторых семьях среди молодых женщин (обычно моложе 45 лет) и у носителей генов BRCA1 и BRCA2 значительно возрастает риск РМЖ и рака яичников. Однако распространенность носителей этих мутантных генов в популяции менее 5%, а стоимость теста достигает 45 тыс. руб. Для этой группы женщин должна быть отдельная (специальная) программа вне популяционного маммографического скрининга, т. к. 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 подножная мастэктомия, овариэктомия) пока находятся в стадии разработки и проспективных клинических исследований [16].

При подготовке плана проведения скрининга необходимо опираться на реальные величины аналитических показателей. В 2015 г. Минздрав России возложил на НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проведение исследования по государственному заданию на 2015–2017 гг. «Разработка программы скрининга рака с использованием современных диагностических методик». Выполняется большой комплекс работ по различным локализациям ЗНО. Относительно РМЖ работа запланирована на базе онкологического диспансера Московского района Санкт-Петербурга. 7 декабря 2015 г. подписан протокол о намерениях между Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга и Центром торговли Финпро при генеральном консульстве Финляндии в Санкт-Петербурге. 17 декабря 2015 г. сформирована рабочая группа по пилотному проекту внедрения финской модели скрининга РМЖ в Санкт-Петербурге, в которую входили: Комитет по здравоохранению, финская компания COMMIT OY, СПбГУЗ «Городская поликлиника №51», СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», СПбГУЗ «Медицинский

информационно-аналитический центр». Скринингу подлежат женщины, зарегистрированные по месту прикрепления к ГБУЗ «Городская поликлиника №51» в возрасте от 50 до 69 лет включительно, имеющие страховой полис обязательного медицинского страхования. 5 июля 2016 г. подписан договор о временном использовании программного продукта COMMIT; SCREENING и о взаимодействии сторон в рамках пилотного проекта по внедрению и изучению эффективности использования финской модели скрининга РМЖ в Санкт-Петербурге. 25 февраля 2016 г. утвержден план-график работы по внедрению пилотного проекта.

Заключение

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, ультрасонография и т. д.) не приводят к снижению смертности от РМЖ; 5) в странах, в которых не практикуется общенациональный маммографический скрининг и стандартное лечение, не отмечено снижения смертности от РМЖ.

Литература

1. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 176 с.

2. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2002. 264 с.

3. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Росздрова, 2007. 252 с.

4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с.

5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.

6. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.

7. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Второй выпуск. Под ред. А.М. Беляева, Г.М. Манихаса, В.М. Мерабишвили. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016. 208 с.

8. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011-2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR №221), том 18. Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2013. 364 с.

9. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск первый. СПб. Ладога, 2014. 138 с.

10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы

данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Ладога, 2015. 296 с.

11. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость мужчин – больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 2016, 62(2): 245-252.

12. Семиглазов В.Ф. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. Медицинский альманах, 2008, 4: 63-65.

13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология, 2010, 11(2): 60-65.

14. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 235 с.

15. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с.

16. Amin A, Sbriver C, Henry L et al. Breast cancer screening compliance among young women in a free access healthcare system. J.Surg. Oncol., 2008, 97: 24.

17. Black W. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design consideration for imaging tests. J. Clin. Oncol., 2006, 24: 3252-3260.

18. Cancer incidence in five continents. Vol. I-IX (URL:<http://www.ci5.iarc.fr/C151-IX/C15i-ix.htm> 14.12.2016).

19. Cancer incidence in Five Continents Vol. X. Ed. D. Forman. F. Btay, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan and J. Ferlay. IARC Scientific Publication №164. Lyon, 2014. 1365 p.

20. 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, 2006.

21. Hakama M. Implementation of screening as a public health policy. J. Med. Screen., 2005, 13: 216.

22. National comprehensive cancer network: guidelines for treatment of cancer by site. Jenkintown, PA, NCCN. 2008.

23. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N et al. Long-term effect of mammography screening; updated overview of the Swedish randomized trials. Lancet, 2002, 359: 909-919.

24. Tabar L, Vitak B, Chen HH et al. The Swedish two-country trial twenty long-term follow up. Radiol. Clin. North. Am., 2000, 38: 625-631.