

¹ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

² Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

³ Российский
университет
медицины

Скрининг рака молочной железы в первичном амбулаторном звене

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, М.Н. Иванова¹

Адрес для переписки: Мария Николаевна Иванова, ivamarynik@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Иванова М.Н. Скрининг рака молочной железы в первичном амбулаторном звене. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-52-58

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной патологией среди женского населения экономически развитых стран. К 2050 г. прогнозируют увеличение частоты новых случаев РМЖ и смертности на 38 и 68% соответственно. Исходя из этого, особое внимание следует уделять превентивным мерам, прежде всего раннему скринингу в первичном амбулаторном звене. Цель обзора – проанализировать эффективность современных методик, активно используемых в российских и зарубежных скрининговых программах, перспективность инновационных разработок в сфере первичной диагностики РМЖ, а также зависимость плотности молочной железы от тактики проведения скрининга.

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг рака молочной железы, маммография, маммографическая плотность, неинвазивная диагностика

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2022 г., самым распространенным онкологическим заболеванием в мире является рак легкого, за ним следует РМЖ – 2,3 млн, или 11,6% общего числа новых случаев. В России среди всех злокачественных новообразований у женщин РМЖ занимает первое место (22,1%). Далее следуют рак тела матки (8,1%), шейки матки (4,9%) и яичников (4,1%) [1, 2].

В медицине под скринингом понимают активное выявление лиц с какой-либо патологией или факторами риска ее развития путем массового обследования населения или отдельного контингента. Скрининг направлен на снижение смертности за счет раннего выявления и лечения бессимптомного рака. Задача скрининга – создание групп пациентов с максимальной вероятностью заболевания для отбора носителей патологии [3].

Скрининг подразделяют:

- на оппортунистический: проводится несистематизированно, спорадически среди тех, кто обратился за медицинской помощью по любым причинам;
- популяционный: выполняется среди групп населения, подверженных воздействию определенного фактора риска, и подразумевает программу с четко определенными критериями, протоколами,

непрерывным контролем качества исследований и хранением результатов в скрининговых регистрах. Концепцию массового скрининга, впервые предложенную в 1956 г., стали активно внедрять с началом исследования HIP (Health Insurance Plan of Greater New York Trial), которое проводилось в 1963–1979 гг. в Нью-Йорке. В итоге благодаря применению маммографии и CBE (Clinical Breast Examination) в качестве скрининговой программы смертность снизилась на 29,3%.

В России первые попытки провести скрининг РМЖ женщинам старше 35 лет были связаны с использованием флюорографии. Тем не менее из-за несоответствия характеристик излучения мягким тканям молочной железы метод не получил развития. Самая масштабная программа скрининга проводилась в Москве с 2004 г.: маммография в одной проекции рекомендовалась женщинам в возрасте 40–60 лет с двухлетним интервалом. Вопрос о целесообразности выполнения маммографии как составляющей скрининговой программы остается дискуссионным.

Традиционно факторы риска развития РМЖ подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые. Среди последних особое значение имеет возраст старше 40 лет. В этом возрастном периоде снижается популяция сахаролитических бактерий в пользу протеолитических, уменьшается иммуномодуляция, развивается хроническое воспаление, риск развития РМЖ повышается

в 7,5 раза [4, 5]. К факторам, повышающим вероятность возникновения РМЖ до 80%, относится, в частности, наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, TP53. Необходимо также обращать внимание на наличие в анамнезе пролиферативной формы мастопатии и атипичной гиперплазии молочной железы, опухолей яичников, поджелудочной железы, а также женской репродуктивной системы у пробандов 1–2-й линий [6].

Повышенная концентрация циркулирующих эстрогенов увеличивает риск развития РМЖ в постменопаузе. Важную роль в регуляции стероидных гормонов играет сульфатазная активность микробиоты [7]. Более позднее менархе (≥ 16 лет) связано со снижением риска развития РМЖ вследствие подавления пролиферации и клеточных стрессовых реакций. В более раннем возрасте наступления менархе (< 12 лет) усиливается адипогенез, повышаются уровни эстрогена и прогестерона, а также происходят молекулярные изменения (специфических сигнальных путей), способствующие развитию рака. Часть адипоцитов при канцерогенезе подвергается метаболическому перепрограммированию для поддержания опухолевых клеток за счет секреции воспалительных и ростовых факторов [8–11].

Необходимо обращать внимание на пищевые привычки пациенток: красное мясо, большое количество углеводов, насыщенных жиров в рационе повышают уровень циркулирующего эстрогена и инсулиноподобного фактора роста, что может спровоцировать развитие РМЖ [12].

Ранние роды (до 25 лет) и высокий паритет снижают риск развития РМЖ на 11%, поздние (после 35 лет) – увеличивают на 27% [8, 9].

Онкологическая настороженность важна при доминировании фиброзно-железистого компонента, обуславливающего высокую плотность молочной железы и ассоциированного с увеличением риска развития РМЖ в 4–6 раз [8, 13]. При ожирении резко повышается уровень лептина, главным источником которого служит жировая ткань. На фоне повышенного содержания лептина возрастает уровень эстрогена за счет увеличения активности ароматазы. В постменопаузе отмечаются процессы ароматизации андростендиона и образования эстрогенов в жировой ткани, вследствие чего риск развития РМЖ возрастает на 30% [8, 14].

При регулярном употреблении алкоголя в организме поддерживается постоянная высокая концентрация эстрогенов, происходит метаболизм этанола до канцерогенного ацетальдегида в цитозоле и микросомах эпителии молочной железы [8].

Отдельно стоит отметить носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) как фактор риска развития РМЖ. В исследовании отмечались снижение уровня p53 и увеличение уровня BCL2 (признак незаторможенных клеточных контрольных точек), повышенная экспрессия провоспалительного цитокина – интерлейкина 6 у пациенток с РМЖ и ВПЧ [15].

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в Российской государственной библиотеке и базах данных ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar, CyberLeninka, PubMed

по ключевым словам: скрининг рака молочной железы, рак молочной железы, факторы риска рака молочной железы. Для анализа и обобщения информации о скрининге РМЖ выполнен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций за период 2020–2025 гг.

Результаты и обсуждение

Скрининг позволяет выявить рак, обычно не сопровождающийся поражением лимфатических узлов и меньший по размеру, чем клинически проявляющиеся опухоли. Это существенно влияет на прогноз: если для локализованного заболевания пятилетняя выживаемость составляет 99%, то для отдаленного метастатического – 27–30%. На более поздней стадии требуются более агрессивное хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Женщины в возрасте 40–49 лет, не прошедшие скрининг, в 3,4 раза чаще подвергаются мастэктомии и в 2,5 раза чаще проходят химиотерапию по сравнению с теми, кто скрининг прошел. Одной из основных проблем в выборе тактики при первичной диагностике рака является повышенная маммографическая плотность (МП) молочной железы. МП подразделяется на четыре группы в зависимости от соотношения фиброзно-железистого и жирового компонентов:

- 1) нерезко выраженная – МП $< 25\%$;
- 2) средней степени – МП $< 50\%$;
- 3) выраженная – МП $< 75\%$;
- 4) резко выраженная – МП $> 75\text{–}100\%$.

Как правило, преобладание фиброзно-железистого компонента наблюдается у женщин молодого возраста. Они требуют особой тактики скринингового обследования с подробной оценкой характеристик каждого метода, поскольку степень МП напрямую коррелирует с риском развития РМЖ [16].

В национальном руководстве «Маммология» предусмотрены три группы риска:

- 1) здоровые лица без факторов риска и изменений в молочной железе. Рекомендован маммографический скрининг не реже одного раза в два года (начиная с 40 лет);
- 2) лица с факторами риска, но без изменений в молочной железе (группа повышенного риска). Рекомендовано раннее начало скрининговых программ с интервалом один год, а в межскрининговом периоде – ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы;
- 3) лица с изменениями в молочной железе. Предусмотрено дополнительное обследование вне скрининговой программы [17].

Английские авторы, ссылаясь на Национальную общую онкологическую сеть США, рекомендуют женщинам в возрасте до 25 лет с мутациями в генах BRCA проводить самообследование молочных желез, с 25 до 29 лет – магнитно-резонансную томографию (МРТ), а с 30 до 75 лет – ежегодную маммографию или МРТ. При наличии в анамнезе рака контралатеральной молочной железы независимо от возраста рекомендуется ежегодно выполнять маммографию или МРТ [9].

T.B. Bevers и соавт. советуют женщинам с семейным анамнезом РМЖ начинать ежегодное обследование с помощью маммографии или МРТ за десять лет до возраста постановки диагноза самому младшему больному родственнику, но не ранее 30 лет. Особое внимание следует уделять

когорте лиц с лучевой терапией в анамнезе. Для них предусмотрено начало регулярного скрининга через 8–10 лет после проведения лечения онкологического заболевания. Методами выбора являются МРТ (не ранее 25 лет) и цифровая маммография (не ранее 30 лет) [18].

Согласно приказу Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», а также клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, маммографию обеих молочных желез в двух проекциях рекомендуется проводить женщинам целевой группы – в возрасте 40–75 лет один раз в два года. По данным ВОЗ, рекомендуемый возраст обследуемых – 40–69 лет [3, 17]. Эффективность популяционного скрининга предполагает:

- достижение минимально требуемого охвата – 75% целевой группы только здоровых женщин, не предъявляющих жалоб;
- организацию скрининга на основе специальной базы данных;
- применение только современных цифровых маммографических систем;
- обеспечение при необходимости быстрой маршрутизации пациенток на дообследование и лечение [4].

В отсутствие жалоб, факторов риска и при нерезко выраженной или средней МП скрининговый интервал составляет два года, а при выраженной и резко выраженной МП – один год с применением нескольких методов визуализации [16]. Цифровая маммография (методика рентгенологического исследования молочной железы) позволяет своевременно распознать патологические изменения. Метод простой и безопасный для обследуемых: у женщин в возрасте 40–49 лет, которые ежегодно проходят скрининговую маммографию, только раз в 76 000–97 000 лет развивается радиационно-индуцированный РМЖ.

В ряде стран существенным недостатком маммографии считают гипердиагностику (выявление при скрининге новообразования, которое, имея все признаки злокачественной опухоли, не прогрессирует и не приводит к смерти либо прогрессирует настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение жизни) [19].

Основными преимуществами маммографии как метода скрининга являются высокая разрешающая способность, информативность и четкость изображения, возможность компьютерной обработки снимка, низкая лучевая нагрузка, использование широкого спектра неинвазивных и инвазивных методик. Между тем показатель эффективности при диагностике очагов менее 1 см значительно снижается [9]. Чувствительность маммографии при исследовании молочной железы повышенной плотности может снижаться до 48%, что существенно осложняет скрининг молодых женщин. Чтобы не пропустить рак при выраженной и резко выраженной дисплазии, Российское общество акушеров-гинекологов рекомендует сочетать маммографию с УЗИ, МРТ с контрастированием или томосинтезом [16].

K. Coffey и M.S. Jochelson исследовали метод контрастной спектральной маммографии, основанной на выявлении

очагов гиперваскуляризации. После внутривенного введения контрастного вещества проводится исследование молочных желез в прямой и косой проекциях с выполнением низко- и высокоэнергетических снимков. На субтракционном снимке, полученном путем вычитания одного снимка из другого, можно видеть только участки накопления контрастного вещества. Данный метод эффективен, специфичен и экономически доступен в отличие от МРТ. В ретроспективном исследовании с участием 611 пациенток контрастная спектральная маммография продемонстрировала высокую чувствительность по сравнению со стандартной маммографией при обследовании женщин с плотной молочной железой: 90,5 против 52,4%. В связи с высоким уровнем ионизирующего излучения рекомендовано проявлять настороженность при скрининге пациенток группы высокого риска с мутациями в генах BRCA. Анализируя недостатки метода, авторы обратили внимание на проблему аллергических реакций, возникающих в ответ на введение низкоосмолярного йодсодержащего контрастного вещества: с 2014 по 2021 г. из 2419 больных только у 23 была зарегистрирована нежелательная реакция, причем все случаи оказались легкими. Это позволяет сделать вывод о безопасности и доступности контрастной спектральной маммографии как метода скрининга [20].

В США активно распространена модификация маммографии с использованием томосинтеза. Это метод трехмерной визуализации с выполнением снимков под разными углами и возможностью дальнейшей реконструкции слоев изображения. Так исключается суперпозиция окружающих тканей, являющаяся недостатком многих методов скрининга.

В 2023 г. рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) претерпели изменения. Они затронули алгоритм скрининга. Кроме того, рекомендовано все ежегодные скрининговые маммографии проводить с томосинтезом независимо от категории риска. При совместном использовании указанных методов удваивается радиационное воздействие, но снижает на 30% частоту повторных исследований [9, 17, 18].

Ученые разных стран оценивают эффективность внедрения двойного чтения скрининговых маммограмм с использованием искусственного интеллекта (ИИ). ИИ обнаруживает до 40% случаев интервального рака, признаки которого были заметны, но пропущены рентгенологами вследствие потери бдительности в процессе рутинного чтения снимков в ходе предыдущих скрининговых маммографий. Такие программы позволяют снизить рабочую нагрузку и ускорить время интерпретации снимков рентгенологами.

В немецком исследовании участвовали 461 818 женщин в возрасте 50–69 лет, из них 260 739 составляли исследуемую группу (двойное чтение проводилось с помощью программы ИИ Vara MG), 201 079 – контрольную. На первом этапе ИИ сортировал и удалял из исследуемого перечня снимков неподозрительные результаты маммографии. Далее программа составляла выборку подозрительных снимков: их предлагалось прочесть рентгенологам без помощи ИИ. В случае отнесения снимка к категории «без патологии» активировалась система

безопасности с предупреждением и предлагаемой локализацией очага на снимке. Затем рентгенологом предлагалось либо принять, либо отклонить предложение ИИ. Всего система безопасности запустилась 3959 раз. В 6,2 из 1000 случаев был диагностирован РМЖ. В большинстве (79,4%) случаев имел место инвазивный РМЖ, в 18,9% – протоковая карцинома *in situ* (DCIS). Частота выявления РМЖ в исследуемой группе на 17,6% превысила таковую в контрольной группе [21].

УЗИ как скрининговый метод исследования имеет ряд преимуществ: он безопасен, позволяет проводить динамическое исследование, обследовать беременных и кормящих женщин, лишен возрастных ограничений. Его чувствительность при ранней диагностике рака сравнима с чувствительностью цифровой маммографии. Однако имеются и недостатки, исключающие целесообразность его использования в качестве основного (единственного) метода при выполнении скрининга. Речь идет о невозможности обнаружения кальцинатов и полного отображения молочной железы, снижении диагностической эффективности при диагностике очагов менее 1 см: УЗИ не выявляет до 30–40% вариантов непальпируемого рака [4, 13, 22]. При использовании данного метода в качестве дополнительного можно обнаружить скрытый рак, пропущенный при маммографии, особенно при высокой плотности молочной железы.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы, у женщин младше 40 лет с преобладанием фиброзно-железистого компонента УЗИ применяется как основной или дополнительный метод скрининга [16].

В одноцентровом проспективном рандомизированном клиническом исследовании участвовали 2078 пациенток в возрасте 40–72 лет. Женщины были рандомизированы на две группы. Пациенткам первой группы выполняли только стандартное УЗИ молочных желез (группа УЗИ), пациенткам второй – УЗИ с прицельным анализом зон, предварительно промаркированных системой компьютерного анализа маммограмм (группа CAD + УЗИ). В группе УЗИ обнаружено 16 случаев РМЖ, в группе CAD + УЗИ – 22 случая. Особенно значимым результатом стало то, что в группе CAD + УЗИ у 11 (50%) из 22 пациенток размер опухоли достигал 1 см, тогда как в группе только УЗИ опухоль такого размера зафиксирована лишь в 3 (18,75%) случаях из 16. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$). При трехлетнем наблюдении в группе УЗИ дополнительно выявлено девять случаев РМЖ, в группе CAD + УЗИ – только два. Это указывает на то, что комбинированный подход позволяет улучшить выявляемость рака на ранних стадиях и снизить частоту интервального рака [23].

Результаты исследования Е.А. Бусько и соавт. подтверждают пользу автономного и ручного УЗИ при повышенной плотности молочной железы. После выполнения маммографии РМЖ был обнаружен у 42 из 192 пациенток, а при автономном и ручном УЗИ было выявлено еще девять случаев, пропущенных при рентгеновском скрининговом исследовании [24].

МРТ – эффективный метод скрининга, позволяющий активно выявлять различные новообразования, в том числе непальпируемые. Тем не менее внедрение ускоренной

МРТ в программу скрининга затруднено из-за низкой доступности, ограничений метода (клаустрофобия, металлургические объекты в организме), отложения гадолиния в тканях и высокой себестоимости.

Не следует забывать о влиянии гормонального фона на чувствительность МРТ. Данный фактор минимизируется на 7–10-й день менструального цикла. Несмотря на высокую чувствительность метода, одновременно происходит снижение специфичности и увеличение частоты получения ложноположительных результатов [17, 25].

А.В. Султанбаев и соавт. отмечают преимущества МРТ перед основными скрининговыми методами при обследовании носителей герминогенных мутаций. Поскольку таким пациентам рекомендован усиленный скрининг в молодом возрасте из соображений распространенности более агрессивных видов РМЖ, возникает необходимость в оценке чувствительности различных методов при обследовании ткани повышенной МП [26].

По данным Российского общества акушеров-гинекологов, МРТ можно включать в скрининговую программу для молодых женщин с высокой МП, так как данный метод улучшает точность исследования в сложных клинико-диагностических ситуациях. Для разработки единого диагностического алгоритма и улучшения маршрутизации применяют систему BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [16]. Метод самообследования молочных желез привлекает своей доступностью. Регулярное обследование уменьшает смертность на 18,8%, снижает частоту запущенных форм. Эффективность методики напрямую зависит от качества ее выполнения. Согласно национальному руководству, исследование целесообразно проводить каждый месяц на пятый-шестой день менструального цикла, не пренебрегать дополнительным осмотром белья на предмет незначительных выделений, оценивать общий вид молочной железы, пальпировать от ключицы до нижнего края ребер и от грудины до подмышечной линии в положении стоя и лежа, обследовать сосок. Однако современные исследования указывают на вред от самообследования – увеличение количества более инвазивных диагностических процедур, эмоциональный дистресс при возникновении подозрения на новообразование [17, 27]. S.M. Albeshan и соавт. со ссылкой на международные организации, в том числе US Preventive Services Task Force, не рекомендуют включать метод самообследования в скрининговые программы [28].

Я.И. Кочеткова и О.П. Крашенков, проанализировав крупные отечественные и зарубежные исследования, пришли к выводу, что разница в выявлении опухоли на ранней стадии в основной и контрольной группах незначительна. Авторы считают, что самообследование полезно для женщин из групп высокого риска, однако надо принимать во внимание негативные аспекты: у части пациенток процедура вызывает беспокойство [29].

Клиническое обследование молочных желез выполняется врачом и включает в себя сбор анамнеза, оценку факторов риска, осмотр и пальпацию молочных желез и зон лимфооттока. Чувствительность клинического обследования как инструмента скрининга варьируется в пределах 40–69%, и оно может рассматриваться как альтернативный вариант скрининга в странах с низким уровнем дохода [17, 28].

T.B. Bevers и соавт. советуют женщинам в возрасте 25–40 лет проходить клиническое обследование один раз в 1–3 года, а с 40 лет – каждый год [18]. Среди недостатков клинического обследования выделяют болезненность в ходе обследования, получение ложноположительных результатов.

В настоящее время в мире ведется научный поиск альтернативных методов скрининга, более совершенных и наименее инвазивных. Одними из новейших методов диагностики в России считаются метод молекулярной визуализации молочных желез и маммосцинтиграфия (МСГ/МВ). Они выполняются с туморотропным препаратом T99mTc-технетрилом, который отражает митохондриальную активность опухолевых клеток.

Н.С. Попова и соавт. изучили возможности данных методов в визуализации различных подтипов РМЖ. Были проанализированы 2154 сцинтиграммы 1080 женщин с подозрением на рак. Согласно результатам исследования, чувствительность, специфичность и точность в диагностике РМЖ составили 90, 98 и 95% соответственно, чувствительность в диагностике минимальных форм РМЖ – 83%. Одним из весомых преимуществ является эффективность МСГ/МВ в обнаружении очагов до 1 см у женщин с повышенной МП [30].

Таким образом, молекулярная визуализация, позволяющая улучшить выявляемость опухолей, может быть использована на этапах скрининга женщин групп высокого риска.

Еще одним инновационным методом скрининга является анализ биологических жидкостей организма. J. Li и соавт. проанализировали перспективы активного внедрения различных биомаркеров в раннюю диагностику. Анализ на мутации в циркулирующей в крови опухолевой ДНК с применением 10-капельной цифровой полимеразной цепной реакции может быть использован для скрининга (чувствительность метода – 93,3%, специфичность – 100%). Дифференциально экспрессируемые циркулирующие микроРНК являются потенциальными диагностическими биомаркерами для выявления РМЖ, в том числе трижды негативного. Однако пока не существует панелей для диагностики РМЖ в клинических условиях. Плазменные метаболиты могут быть полезны в качестве скрининговых биомаркеров: в одном из исследований L-октаноилкарнитин показал 100%-ную положительную прогностическую ценность. Анализ биомаркеров мочи (белки, метаболиты, микроРНК) неинвазивен и удобен для пациента. Известно, что специфичность панелей микроРНК достигает 100%. В общей сложности у больных раком может обнаруживаться 109 различных летучих органических соединений. Пять из них (3-метилгексан, децен, кариофиллен, нафталин и трихлорэтилен) используются при скрининге в сочетании со стандартизированными процедурами. По мнению ученых, дыхательный тест превосходит маммографию по показателю отрицательной прогностической ценности.

NAF – естественный секрет, вырабатываемый в молочной железе клетками ее эпителиальных протоков. Антиген Томсена – Фриденрайха (TF) и его биосинтетический предшественник (Tn), содержащиеся в аспирате, можно использовать в качестве биомаркеров обнаружения РМЖ:

их концентрации, определяемые методом прямого иммуноферментного анализа, позволяют отличить раковую опухоль от доброкачественного образования. NAF также является источником большого разнообразия микроРНК. Еще один естественный секрет, актуальный для использования в качестве скрининга, – слезы, содержащие протеомные профили. Маммаглобин В (SCGB2A1, или лакриглобин) сверхэкспрессируется при РМЖ и служит биомаркером микрометастазов в подмышечных лимфатических узлах у пациенток с РМЖ. В больших количествах он обнаруживается в слезах 88% больных. В настоящее время ведутся разработки тестов на основе слезного белка: точность метода достигает 90%. По сравнению с кровью слезы (как источник биомаркеров) имеют явные преимущества: меньшая инвазивность, легкость получения, отсутствие необходимости предварительной фильтрации белков перед анализом, поскольку слезы содержат мало твердых белков [31].

С.M.S. Herzog и соавт. проанализировали профили метилирования 1100 образцов крови, буккального эпителия и эпителия шейки матки. Показано, что анализ метилирования ДНК в легкодоступных неинвазивных образцах, особенно буккального эпителия, представляет перспективный подход к раннему выявлению РМЖ. Буккальные образцы оказались наиболее информативными для диагностики, обеспечивая AUC = 0,75 в валидационной выборке. Системный характер обнаруженных эпигенетических изменений подтверждает гипотезу о том, что РМЖ сопровождается общими нарушениями эпигенетического программирования, которые проявляются не только в опухолевой ткани, но и в отдаленных тканях организма. Развитие этой технологии может привести к созданию новых неинвазивных диагностических тестов, которые дополняют существующие методы скрининга и будут способствовать более ранней диагностике заболевания. Кроме того, обнаруженные эпигенетические изменения могут послужить основой для персонализированных подходов к профилактике РМЖ [32].

В работе А.С. Шатохиной и соавт., посвященной анализу перспектив генетического исследования слюны для скрининга женщин в группе высокого риска, показано, что данная биологическая жидкость служит источником достаточного количества геномной ДНК для определения мутаций: точность генотипирования ДНК, выделенной из слюны, сравнима с точностью генотипирования ДНК, выделенной из крови. У 100% из 30 обследованных отмечалось наличие мутаций и в образцах крови, и в образцах слюны [33].

Особую настороженность необходимо проявлять в отношении послеродового РМЖ (ПРМЖ), который ассоциируется с худшим прогнозом и показателями выживаемости, а также с двукратным риском метастазирования.

Согласно недавним публикациям, агрессивность люминального ПРМЖ связана с отчетливыми признаками экспрессии генов и повышенным риском возникновения метастазов в печени. Пациентки с ПРМЖ остро нуждаются в новых, чувствительных, неинвазивных методах раннего выявления рака для снижения смертности. Грудное молоко может представлять надежный источник циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК),

который можно использовать в качестве неинвазивного метода раннего выявления ПРМЖ.

С. Sauga и соавт. обследовали две группы пациенток. В первую группу вошли 19 пациенток, проспективно отобранные в одном учреждении в течение 40 месяцев (десять женщин с РМЖ, диагностированным во время беременности, и девять женщин с РМЖ, диагностированным во время грудного вскармливания). Средний возраст пациенток составил 36,2 года (диапазон – 25–48 лет). У 74% диагностирован РМЖ стадии I–II, у 79% – люминальный тип опухолей. Контрольную группу составили здоровые беременные в возрасте до 40 лет (средний возраст – 34,2 года, диапазон – 28–40 лет), добровольно сдавшие образцы грудного молока. В исследовании на основе секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) разработали специальную панель, нацеленную на 54 гена, которые часто мутируют у молодых женщин (до 45 лет) с РМЖ. У одной из пациенток во время третьей беременности диагностирован РМЖ. Во время лактации после рождения второго ребенка (за 18 месяцев до постановки диагноза) у нее был взят образец грудного молока. В замороженном материале присутствовала та же мутация, что и в опухоли, выявленной через полтора года. Грудное молоко превосходит плазму по количеству и целостности цодНК, а также по возможности выделения из образца. цодНК грудного молока раскрывает мутационный ландшафт опухолевой ткани и может стать отличным неинвазивным маркером для самого сложного раннего обнаружения. Анализ цодНК в грудном молоке

позволяет определить тип опухоли в 87% случаев, в то время как при анализе плазмы крови невыявляемыми остаются 92% образцов [34].

Заключение

Скрининг РМЖ направлен на снижение смертности за счет раннего выявления и минимально агрессивного лечения бессимптомного рака. Золотым стандартом скрининга РМЖ в России считается маммография. При использовании маммографии в сочетании с ИИ достигается высочайшая точность исследования. Однако важно помнить, что маммография не всегда достаточно специфична и чувствительна. Для диагностики и выявления раннего, интервального рака рекомендуется внедрение в программу ее модификаций и дополнительных методов – контрастной спектральной маммографии, УЗИ, МРТ, маммосцинтиграфии. При комбинировании нескольких методов усиливается чувствительность и специфичность, что крайне важно для пациенток с высоким риском развития РМЖ. Особого внимания требуют пациентки с плотной молочной железой. Им рекомендовано выполнение прежде всего УЗИ в сочетании с маммографией. При необходимости следует сокращать скрининговый интервал до года и внедрять более чувствительные методы (например, метод контрастной спектральной маммографии). Использование неинвазивных биомаркеров, обладающих огромным потенциалом в аспекте скрининга РМЖ, позволит в будущем сделать данную процедуру максимально комфортной, безболезненной и эффективной. 📌

Литература

1. Морозова Е.Г., Гергерт Е.В., Курцер М.А. Оценка опыта применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших онкологические заболевания органов малого таза за период 2019–2024 гг. Онкогинекология. 2024; 2 (50): 27–34.
2. Kim J., Harper A., McCormack V., et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. Nat. Med. 2025; 31 (4): 1154–1162.
3. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Дорош Ж.В. и др. Онконастороженность в работе врача первичного звена: профилактика, скрининг, ранняя диагностика. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-терапевтов. М., 2020.
4. Држевецкая К.С. Обзор подходов к массовому скринингу рака молочной железы в России и мире. Russian Electronic Journal of Radiology. 2020; 10 (4): 225–236.
5. Parida S., Sharma D. Microbial alterations and risk factors of breast cancer: connections and mechanistic insights. Cells. 2020; 9 (5): 1091.
6. Balalau O., Scaunasu R., Olaru O., et al. Modern interpretation of risk factors in breast cancer of women. J. Mind Med. Sci. 2022; 9 (1): 88–95.
7. He S., Li H., Yu Z., et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases. Front. Microbiol. 2021; 12: 711137.
8. Левшин В.Ф. Первичная профилактика рака молочной железы. Профилактическая медицина. 2021; 24 (11): 117–125.
9. Рак молочной железы. От диагностики до лечения / под ред. С.Дж.К. Хси, Э.Э. Моррис. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
10. Harris A.R., Wang T., Heng Y.J., et al. Association of early menarche with breast tumor molecular features and recurrence. Breast Cancer Res. 2024; 26 (1): 102.
11. Middha P., Wang X., Behrens S., et al. A genome – wide gene – environment interaction study of breast cancer risk for women of European ancestry. Breast Cancer Res. 2023; 25 (1): 93.
12. Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. и др. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (1): 50–56.
13. Yang L., Wang S., Zhang L., et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2020; 20 (1): 499.
14. An J., Kwon H., Kim Y.J. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio as a risk factor of breast cancer. J. Clin. Med. 2023; 12 (6): 2216.

15. Lin C., Tsai S.C.S., Huang J.Y., Lin F.C.F. HPV infection and breast cancer risk: insights from a nationwide population study in Taiwan. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1210381.
16. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М., 2024.
17. Маммология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
18. Bevers T.B., Niell B.L., Baker J.L., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (9): 900–909.
19. Grimm L.J., Avery C.S., Hendrick E., Baker J.A. Benefits and risks of mammography screening in women ages 40 to 49 years. *J. Prim. Care Community Health.* 2022; 13: 21501327211058322.
20. Coffey K., Jochelson M.S. Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening. *Eur. J. Radiol.* 2022; 156: 110513.
21. Eismann N., Bunk S., Mukama T., et al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening. *Nat. Med.* 2025; 31 (3): 917–924.
22. Айнакулова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж. и др. Возможности современных лучевых методов дополнительной визуализации молочных желез в скрининге рака молочной железы: обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20 (4): 99–107.
23. Пасынков Д.В., Тухбатуллин М.Г., Егшин И.А. и др. Ультразвуковой скрининг рака молочной железы при маммографически плотной паренхиме: роль системы компьютерного анализа маммограмм (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование). *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021; 11 (1): 103–113.
24. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Рожкова Н.И. и др. Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование – дополнительный инструмент онкомаммоскрининга. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024; 20 (1): 24–30.
25. Рак молочной железы у молодых женщин / под ред. О. Джентилини, Э.Г. Парtridge, О. Пагани. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
26. Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Галеев М.Г. и др. Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. *Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023; 19 (2): 16–24.
27. Драпкина О.М., Каприн А.Д., Алмазова И.И. и др. Скрининг злокачественных новообразований молочной железы в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения. *Методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь.* 2024; 1 (1): 63–80.
28. Albeshan S.M., Hossain S.Z., Mackey M.G., Brennan P.C. Can breast self-examination and clinical breast examination along with increasing breast awareness facilitate earlier detection of breast cancer in populations with advanced stages at diagnosis? *Clin. Breast Cancer.* 2020; 20 (3): 194–200.
29. Кочеткова Я.И., Крашенков О.П. Скрининг рака молочной железы у молодых женщин. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022; 18 (4): 32–37.
30. Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022; 18 (3): 14–23.
31. Li J., Guan X., Fan Z., et al. Non-invasive biomarkers for early detection of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (10): 2767.
32. Herzog C.M.S., Theeuwes B., Jones A., et al. Systems epigenetic approach towards non-invasive breast cancer detection. *Nat. Commun.* 2025; 16 (1): 3082.
33. Шатохина А.С., Быков И.М., Попов К.А., Леонов М.Г. Опыт использования генетических исследований слюны для ранней диагностики рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (36): 6–11.
34. Saura C., Ortiz C., Matito J., et al. Early-stage breast cancer detection in breast milk. *Cancer Discov.* 2023; 13 (10): 2180–2191.

Breast Cancer Screening in the Primary Outpatient Setting

Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, M.N. Ivanova¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian University of Medicine

Contact person: Mariya N. Ivanova, ivamarynik@yandex.ru

According to the International Agency for Research on Cancer, breast cancer (BC) is the most common pathology among the female population of economically developed countries. By 2050, the incidence of new BC and mortality is projected to increase by 38 and 68%, respectively. Based on this, special attention should be paid to preventive measures, primarily early screening in the primary outpatient setting. The purpose of the review is to analyze the effectiveness of modern methods actively used in Russian and foreign screening programs, the prospects of innovative developments in the field of primary BC diagnosis, as well as the dependence of breast density on screening tactics.

Keywords: breast cancer, breast cancer screening, mammography, mammographic density, noninvasive diagnosis