

- breast cancer. *Psychol. Health*. 2017; 32: 709–727. DOI: 10.1080/08870446.1293270.
15. Buki L.P., Reich M., Lehardy E.N. «Our organs have a purpose»: body image acceptance in Latina breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2017; 25: 1337–1342. DOI: 10.1002/pon.4270.
16. Starokon' P.M., Shashkina M.K. *Issledovanie kachestva zhizni u bol'nykh s abdominal'nymi spyakami: uchebno-metodicheskoe posobie* [Investigation of the quality of life in patients with abdominal spikes: Guidance manual]. Saratov: SarVMedI; 2008. 80 (in Russian).

УДК 618.146:618.19:616-006.04
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17217

СКРИНИНГ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.Е. Радзинский¹, И.П. Аминодова², Д.С. Крючко²

¹ГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

²АНО «Медицинский центр «Белая роза», г. Иваново, Россия

e-mail: aminodovsi@mail.ru

Актуальность проблемы скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) обусловлена высокими показателями заболеваемости, тенденцией к «омоложению», неудовлетворительными результатами терапии. В России показатели активного выявления ОЗРО, диагностики в преинвазивной и ранней стадиях остаются низкими, оказывая неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентки и ее репродуктивную функцию.

Цель исследования. На основании анализа литературных источников установить причины неэффективности скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов.

Результаты. Библиографический анализ современных принципов и методов скрининга показал, что основными причинами неудовлетворительных показателей скрининга и ранней диагностики ОЗРО следует считать низкие показатели скринингового охвата, противоречивость законодательной базы, несогласованность времени начала, окончания обследования и скринингового интервала, отсутствие единой информационной базы с возможностью фиксации и архивирования результатов обследования, нарушение логистики обмена данными проведенных исследований, выраженный диссонанс диагностических возможностей в различных регионах, отсутствие комплексного подхода и единой программы скрининга в масштабах страны.

Выводы. Одним из возможных вариантов решения существующей проблемы может стать выполнение комплексного диагностического обследования с одновременной оценкой состояния всех органов репродуктивной системы, включая молочные железы, с целью своевременного выявления ОЗРО с формированием групп риска опухолевой патологии и коррекцией тактики ведения.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, опухолевые заболевания репродуктивных органов.

Введение. Повышение уровня онкологической заболеваемости, регистрирующееся во всем мире на протяжении последних 10 лет, увеличение числа опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) у женщин детородного возраста, недостаточная

эффективность терапии, низкие показатели выявления опухолей на ранних стадиях обуславливают необходимость внедрения широкомасштабных скрининговых программ, способных обеспечить своевременную диагностику заболевания, в идеале – на стадии предрака, и снижение показателей

смертности. Эффективность лечения при злокачественных новообразованиях (ЗНО) определяется рядом факторов, ведущим из которых является стадия, на которой диагностирован опухолевый процесс. Доказано, что своевременное выявление и коррекция факторов риска способны предотвратить прогрессию канцерогенеза, снизить показатели смертности и повысить эффективность лечения [1–3].

Научные исследования последних десятилетий установили основные тенденции онкологической заболеваемости, убедительно доказав роль ВПЧ-инфицирования в генезе рака шейки матки, влагалища и вульвы, влияние генетических детерминант на возникновение рака молочной железы, взаимосвязь болезней цивилизации с опухолевой прогрессией [4–7].

Однако, несмотря на активное изучение проблемы, до настоящего времени ситуация со своевременным выявлением раковых заболеваний остается неудовлетворительной. В России показатели выявления ОЗРО в преинвазивной и ранней стадиях составляют 28,6 %, а основная часть больных обращается с развернутой клинической картиной, результатом чего являются высокие показатели однодневной летальности, особенно при раке шейки матки [8, 9]. ОЗРО не только оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентки, но и в силу того, что в 20–40 % случаев диагностируются у женщин фертильного возраста, неблагоприятно отражаются на репродуктивной функции [10–13].

Цель исследования. На основании анализа литературных источников установить причины неэффективности скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов.

Результаты и обсуждение. После распада Советского Союза, успешно разрабатывавшего и внедрявшего программу профилактической медицины, система превенции опухолей оказалась утраченной. Результатом стала сегодняшняя ситуация, когда 26,3 % опухолей, в т.ч. визуально определяемых, диагностируется на 3–4

стадиях, следствием чего становится высокая стоимость и малая эффективность терапии [9, 14, 15].

Все исследователи отмечают недопустимо низкий охват населения в России скрининговыми программами [1, 8, 16]. Зарубежными исследованиями, проведенными на протяжении 20–21 вв., убедительно доказано, что основополагающим принципом эффективного скрининга является охват населения не менее 80–90 % [17–20]. В нашей стране до сих пор основой выявления ОЗРО остается оппортунистический скрининг среди пациенток, обратившихся за медицинской помощью. И хотя за последние несколько лет удалось добиться повышения скринингового охвата в целом по стране до 40 %, в отдельных регионах данный показатель активного выявления не достигает 20 % [14, 19]. Таким образом, можно говорить о том, что скрининга как такового нет.

Внедрение масштабных скрининговых программ в отдельных регионах нашей страны позволило изменить сложившуюся ситуацию по отдельным нозологиям [12, 14, 20, 21]. Достаточно полно изучена эпидемиология рака шейки матки по отдельным регионам Российской Федерации, однако в целом за последние 10 лет в России ситуация не улучшилась [1, 8, 9].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «скрининг, являющийся первым этапом диспансеризации, подразумевает под собой обследование практически здоровых людей, не имеющих никаких жалоб, и направлен на выявление бессимптомного рака или предшествующих состояний». Отмечено, что даже неэффективный скрининг может повышать выявляемость и выживаемость, но в то же время приводит к гипердиагностике [19, 22, 23]. Подобное «просеивание» позволяет диагностировать фоновые заболевания и корригируемые факторы риска, такие как ожирение, метаболический синдром, пролапс стенок влагалища, хронические воспалительные процессы [24–27]. Ранняя диагностика ориентирована на людей с уже имеющимися симптомами и признаками, характерными для

онкозаболеваний. Данные пациенты также попадают в скрининговые программы, но не потому, что это целевая аудитория, а в силу того, что приходят на обследование, уже имея болезнь. У этого контингента выполнение обязательных скрининговых исследований необходимо дополнять диагностическими процедурами, объем которых по настоящее время также не разработан.

Доказано, что проведение скрининговых мероприятий эффективно при двух визуальных формах ОЗРО: рак шейки матки (РШМ) и рак молочной железы (РМЖ). Большинство исследователей полагают, что для эффективной диагностики рака необходимо сочетание всего двух компонентов: массовый охват населения и высокотехнологичные методы скрининга с надежной доказательной базой эффективности [19, 28]. В качестве примера успешной превенции рака можно рассматривать опыт Канады, США, Шотландии и Скандинавских стран, где внедрение четко регламентированных программ скрининга позволило добиться снижения показателей летальности от РШМ и РМЖ [2, 16, 27, 28].

Следует понимать, что невозможно предотвратить все случаи развития рака. Ни один скрининг-тест не обладает совершенной чувствительностью, т.е. после каждого обследования сохраняется остаточный риск. Наиболее быстро прогрессирующие случаи РШМ, в частности те, которые встречаются у девушек в подростковом возрасте и у женщин от 20 до 24 лет, невозможно предотвратить посредством имеющихся на сегодняшний день скрининговых стратегий. При РМЖ часть опухолей выявляется в межскрининговый период или в первые два года после последнего раунда скрининга – так называемые интервальные случаи рака. Доля интервальных случаев широко варьирует (5–30 %); отмечено, что чем выше эффективность скрининга, тем меньше доля интервальных опухолей [2, 19, 28]. Эти опухоли чаще обнаруживаются у женщин с высокой плотностью молочной железы, при наличии в анамнезе заместительной

гормональной терапии, характеризуются более высокой агрессивностью и митотическим потенциалом, имеют более неблагоприятное течение и прогноз, чем скрининговые [20, 26, 29, 30]. В течение 20–21 вв. в Европе было проведено 17 трендовых исследований, в 12 из них оценивалось влияние популяционного скрининга на снижение смертности от РМЖ. По результатам этих программ наилучшей европейской оценкой показателя снижения смертности от РМЖ считается 25–31 % для женщин, приглашенных на скрининг, и 38–48 % для тех, кто фактически принимает участие в скрининге [2, 28]. У женщин с РМЖ, выявленным в результате скрининга, диагностируются опухоли меньших размеров, реже имеются метастазы в лимфатических узлах, отмечается более низкая степень дифференцировки и положительный гормональный статус [2, 19]. Скрининговые РМЖ обладают более благоприятными клинико-патологическими характеристиками и более высокими показателями выживаемости в сравнении с симптоматическими опухолями [8, 24]. В Дании анализ результатов скрининга доказал убедительное снижение смертности, наиболее выраженное у женщин моложе 40 лет, в Великобритании более 60 % скринингового РМЖ составили рак *in situ* и инвазивный рак I стадии, что привело к существенному увеличению выживаемости [2, 19, 28].

В идеальном варианте скрининг-тесты должны эффективно выявлять женщин с предраковыми заболеваниями, имеющими высокий риск перехода в инвазивную форму рака, обеспечивая возможность предотвратить канцерогенез своевременным лечением; а интервалы между скринингом, проводимым посредством различных методов, необходимо рассчитывать так, чтобы инвазивный рак не смог развиваться до следующего обследования. По мнению ряда авторов, критерий, подтверждающий точность цервикального скрининга, – обнаружение Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 3, так как у подавляющего большинства женщин с данной патологией,

не подвергшейся лечению, в последующем был диагностирован инвазивный РШМ [10, 31]. Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии выявление CIN2 не должно являться главной целью скрининга, однако указывает на необходимость начала лечения. Посредством организованного цервикального скрининга в США и странах Европы стало возможным сокращение общего уровня смертности от РШМ за счет увеличения выявления рака на преинвазивных и ранних стадиях, снижения числа инвазивного рака и повышения коэффициента выживаемости [3, 27, 32].

Важными вопросами организации скрининга являются определение скринингового возраста для женщин, включенных в программу ранней диагностики, а также расчет скринингового интервала и формирование групп риска возникновения ОЗРО. Точный возраст женщин, при котором целесообразно проведение программ скрининга РМЖ, в настоящее время не определен. В большинстве стран (Норвегия, Канада, Дания, Германия и др.) скрининговый возраст женщин составляет 50–69 лет. Однако есть страны как с более молодым возрастом начала скрининговых программ (Республика Корея – с 40 лет; Испания и Венгрия – с 45 лет), так и с более поздним возрастом окончания скрининга (Великобритания – 73 года, Франция – 74 года, Нидерланды – 75 лет) [19, 28, 34]. В США Национальный институт здоровья (The National Institutes of Health), Ассоциация исследования рака (The American Association for Cancer Research) рекомендуют начинать скрининговую маммографию с 50 лет, а Национальный институт рака (National Cancer Institute – NCI) и Коллегия радиологов США (American Collegium of Radiologist – ACR) выступают за начало скрининговой программы у женщин старше 40 лет [28]. В рандомизированном исследовании NBSS-1 (Канада), изучавшем эффективность скрининга в возрастной группе 40–49 лет против группы женщин старше 50 лет, были показаны низкие показатели качества

скрининга у молодых женщин, связанные с высокой плотностью ткани молочной железы и низкой эффективностью маммографии [28, 34–36].

В США, Канаде, Великобритании, Нидерландах и Швеции скрининговая маммография в настоящее время проводится с 47 до 73 лет каждые 2 года, а в группах риска (носительство BRCA-мутации или случаи семейного рака) – начиная с 40 лет и с использованием МРТ молочных желез. Согласно рекомендациям, полученным на основании анализа результатов гайдлайновского исследования, проведенного American Cancer Society (ACR, 2015), женщины со средним риском развития РМЖ должны проходить регулярную скрининг-маммографию начиная с 45 лет: в возрасте от 45 до 54 лет должны проходить скрининг ежегодно, в возрасте 55 лет и старше должны перейти на двухгодичный скрининг или иметь возможность продолжать скрининг ежегодно. Однако в том же документе оговаривается, что женщины должны иметь возможность начать ежегодный скрининг в возрасте от 40 до 44 лет. Проведение скрининга рекомендовано на протяжении 10 лет и более, время окончания не оговаривается [19, 20, 28].

Государственная маммографическая скрининговая программа, охватывающая всю страну, в России в настоящее время отсутствует. Возраст начала маммографического скрининга в нашей стране остается дискуссионным. Одни авторы полагают, что более низкая заболеваемость у женщин моложе 40 лет, дополнительная лучевая нагрузка в результате обследования, высокая частота необоснованных инвазивных вмешательств в случае гипердиагностики и ложноотрицательные результаты, достигающие 20 % из-за более высокой плотности паренхимы молочных желез у молодых, перевешивают полученную пользу [15, 16, 19, 22]. Другие исследователи мотивируют более раннее начало скрининга увеличением заболеваемости среди пациенток моложе 40 лет и преобладанием в структуре опухолей у молодых пациенток

более агрессивных гистологических форм [2, 24, 36]. Затрудняет ситуацию с определением возраста начала и окончания скрининговой маммографии и определением скринингового интервала противоречивость приказов, относящихся к обследованию молочных желез [37]. В нашей стране применение маммографии регламентировано с 35–36 лет с кратностью обследования в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год для акушера-гинеколога, работающего на основании Приказа № 572н; для врачей первичного звена (терапевты, онкологи) – с 39 до 48 лет 1 раз в 3 года, с 48 до 50 лет кратность не указана, с 50 до 70 лет – 1 раз в 2 года, далее – не указано (Приказ № 869н) или с 39 лет 1 раз в 2 года без указания времени завершения (Приказ № 1011н). В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомамологов (РООМ) рекомендуемым (и желательным) возрастом начала маммографического скрининга РМЖ является 39 и более лет, интервал – 2 года вне зависимости от возраста. При клинически выявляемой патологии в молочной железе возможно проведение маммографии и в более ранние сроки, показания и кратность ее определяются коллегиально, совместно с онкологами. При наличии генетической предрасположенности (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и семейного анамнеза рекомендовано начало скрининга с 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен РМЖ у родственниц первой линии. Помимо маммографии, рекомендуются исследования МРТ и УЗИ молочных желез [28]. Наибольшее повышение диагностической эффективности у пациенток старше 35 лет при комбинации маммографии и ультразвукового сканирования отмечено в случае плотных молочных желез [2, 19, 38]. Но в Приказе № 572н в перечень манипуляций при профилактическом осмотре женщин УЗИ молочных желез не включено.

Проблема привлечения населения к медицинским осмотрам на данный момент

является наиболее острой, так как многократное обследование ограниченного контингента населения не способно повлиять на показатели летальности от онкологических заболеваний в масштабах страны. Более того, некоторыми «специалистами» распространяются необоснованные сведения о повышении риска возникновения опухолей молочной железы при многократных маммографических исследованиях. В Норвегии проведено исследование по оценке новых случаев РМЖ, ассоциированных с лучевой нагрузкой в результате проведения МГ-скрининга, убедительно доказавшее: риск регулярного маммографического скрининга минимален, и доказанная польза, безусловно, превалирует [39]. В последние годы широко обсуждаются негативные последствия массового цервикального скрининга, в т.ч. с включением в схему обследования ВПЧ-тестирования [40–42]. К потенциально вредным последствиям, ассоциируемым с обнаружением предраковых изменений (CIN), относят тревожность, вызванную получением положительного результата после прохождения скрининга; психологическое давление, связанное с выявлением болезни, передающейся половым путем; дискомфорт от дополнительных диагностических и лечебных процедур; высокую вероятность возникновения осложнений [18, 21]. Вместе с тем Европейское общество медицинской онкологии считает безопасным методом исследования эксцизионную биопсию, а согласно рекомендациям American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) от 2011 г. даже у беременных женщин при подозрении на РШМ показана эксцизия [27, 32].

Нерешенной проблемой является отсутствие единого стандарта скрининговых методик. Метод пальпации молочных желез не соответствует требованиям, предъявляемым к скрининговым методикам, поскольку размер опухоли, который можно определить пальпаторно, превышает 1 см [7, 24, 28]. Сторонники самообследования и пальпаторного исследования молочных желез

мотивируют скрининговую целесообразность данных методов возможностью ранней и даже самостоятельной диагностики опухолевых заболеваний, однако следует понимать, что минимальный размер опухоли, которую может обнаружить женщина при самообследовании, как правило, превышает 1,5–2,0 см. Учитывая законы прогрессии опухоли и объем опухолевых клеток в образовании такого размера, скорее всего диагностика будет происходить на стадии распространенного рака (III–IV стадии) [2, 24]. Исходя из этого, Американское онкологическое общество больше не рекомендует проводить клиническое исследование груди в качестве скрининга [22].

Наиболее эффективным методом диагностики ранних форм рака молочной железы во всем мире признана маммография [2, 15, 19, 28]. Данный метод позволяет обнаруживать образования размерами до 0,1 см, своевременно решать вопрос о выполнении дополнительных методик исследования, что увеличивает процент выявляемости злокачественных опухолей на стадии *in situ*, повышает эффективность лечения и сохраняет качество жизни пролеченных пациенток. Диагностическая ценность маммографического исследования зависит от типа строения молочной железы и возраста пациентки [24, 36, 38]. Маммографическая плотность (МГП) характеризует тканевое строение МЖ при рентгеновской визуализации: соотношение эпителиального, стромального (фиброзного) и жирового компонентов. Метаанализы эпидемиологических исследований демонстрируют, что увеличение МГП, независимо от других факторов риска, достоверно повышает риск РМЖ [7, 23, 30, 36]. Высокая МГП затрудняет диагностику особенно ранних стадий РМЖ, поэтому с 2013 г. в шкале BIRADS цифровые обозначения в процентах были заменены на буквенные (типы А, В, С, Д) [34]. В США законодательным путем введено требование обязательного указания МГП в каждом заключении по рентгеновскому маммографическому исследованию. Однако в

России МГП, к сожалению, пока мало используется как в оценке индивидуального риска РМЖ, так и для мониторинга пациенток из группы риска [24].

У женщин молодого возраста методом выбора высокотехнологичного скрининга следует считать ультразвуковое исследование молочных желез [19, 28], поскольку данный метод позволяет обнаруживать образования размерами менее 0,5 см, проводить дифференциальную диагностику различных очаговых образований. Ультразвуковое исследование дает возможность не только обнаружить образование в молочной железе, но и определить его ориентацию по отношению к поверхности кожи, а также оценить эхогенность, что значимо для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной патологии [2, 15, 16]. Некоторые авторы рекомендуют УЗИ в качестве дополнительного метода скрининга у женщин с высокой плотностью молочной железы, старше 40 лет, особенно при небольших размерах и высокой плотности железы [20, 38]. Однако рандомизированное исследование American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) показало, что сочетание ММГ и УЗИ, увеличивая чувствительность диагностики, повышает долю ложноположительных результатов, приводя к излишним биопсиям. Методом, способствующим уменьшению числа неоправданных биопсий, является компрессионная эластография [2, 20], позволяющая проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изменений и визуализировать образования, не видимые в В-режиме. Метод возможен в качестве скринингового при высокой плотности молочных желез, исследовании молочной железы в период беременности и лактации, для оценки состояния молочной железы при наличии имплантатов, как метод диагностики в межскрининговый интервал. Согласно рекомендациям Американского общества врачей-радиологов (American College of Radiology – ACR) и Американского общества

по клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) у пациенток высокой группы риска стандартом обследования считается комбинация ММГ и УЗИ, особенно при высокой плотности молочных желез [2, 16, 19].

В нашей стране данные методы, к сожалению, разобщены по курации: ММГ проводится в поликлиниках по месту жительства, а УЗИ находится в ведении врачей женских консультаций, из-за чего собрать информацию воедино для реальной оценки клинической ситуации затруднительно. В стандарт обучения и повышения квалификации акушера-гинеколога не включены вопросы рентгенологической диагностики заболеваний молочных желез, что приводит к несоблюдению диагностических стандартов и поздней диагностике. Профилактические осмотры на базе частных медицинских учреждений, не оснащенных соответствующей аппаратурой, нередко приводят к подмене скрининговых методик другими методами. Примером может служить биоимпедансное исследование или радиотермометрия молочных желез вместо рентгеновской цифровой маммографии.

Изолированное обследование молочных желез не дает полноценной информации о прогностических рисках. Молочная железа формируется и функционирует как компонент репродуктивной системы женщины, находится под гормональным контролем, зависит от репродуктивного поведения женщины, наличия сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний [7, 24, 26]. К настоящему времени идентифицировано более 80 факторов риска рака МЖ, большинство из которых коррелируют с гинекологической патологией [7, 24, 28, 43]. Осознание этого факта послужило основанием для передачи молочных желез в зону ответственности акушеров-гинекологов. Однако наиболее ценный диагностический метод при этом остался под контролем врачей общей практики, терапевтов и рентгенологов. Отсутствие единой законодательной базы, регламентирующей

проведение скрининга, несогласованность временных интервалов и перечня диагностических мероприятий, разделение зон ответственности по различным нозологическим формам приводят к несогласованности действий специалистов, а отсутствие единой информационной базы с возможностью фиксации и архивирования результатов обследования и несоблюдение логистики обмена данными между ЛПУ нарушают принципы динамического диспансерного наблюдения и приводят к диагностическим ошибкам [24, 37]. Обширная территория страны, различная экономическая и демографическая ситуация в регионах обуславливают выраженный диссонанс диагностических возможностей в различных регионах России, различия в доступности диагностических методик у пациенток крупных городов и сельской местности. Многие регионы до настоящего времени используют маммографические аппараты с фиксацией результатов исследования на рентгеновской пленке. Утрата выданного заключения нередко оказывается невозможной, не позволяя осуществить динамическое наблюдение. Зарубежными авторами подчеркивается такой стрессовый фактор, как необходимость длительного ожидания результатов маммографии. Европейские стандарты устанавливают срок в 10 дней для получения результатов маммографии и в 5 дней для дообследования [28]. В России ни один нормативный документ не предусматривает обязательной обратной связи между женской консультацией и маммографическим кабинетом и не оговаривает сроков выдачи заключения.

После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача – акушера-гинеколога, однако тактика ведения, методы, кратность и сроки диспансерного наблюдения Приказом № 572н не определены.

Стандарты верификации диагноза при подозрении на злокачественный процесс включают обязательное гистологическое

исследование, при обнаружении узлового образования в молочной железе клинические рекомендации также регламентируют выполнение биопсии. Сроки выполнения биопсии, место ее выполнения, объем и метод забора биопсийного материала в нашей стране до настоящего времени остаются дискутабельными [24]. Манипуляция относится к функциональным обязанностям рентгенолога-маммолога, а определение дальнейшей тактики вменено в обязанность маммологу-онкологу. В структуре женских консультаций таких специалистов в штатном расписании нет, а обращаться в онкологический диспансер женщины зачастую просто боятся, предпочитая длительное наблюдение.

В основу цервикального скрининга в большинстве стран положено цитологическое исследование [12, 40, 44]. Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия в 1949 г.; в 50-х гг. – в США и Китае, с начала 60-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции и Исландии, с начала 70-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах.

Широкомасштабный цитологический скрининг в СССР позволил снизить заболеваемость за 25 лет (с 1965 по 1989 г.) на 53,1 %; в Исландии и Финляндии за 20 лет уменьшить смертность от РШМ на 80 и 50 % соответственно, в Британской Колумбии – на 75 %, в Китае частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз и в 90-х гг. составила всего 3,3 на 100 000 женщин [1, 14, 18].

В нашей стране наиболее широко используют традиционную цитологию с окраской по методу Романовского или Лейшмана [11, 27, 31]. Ряд исследователей отмечают субъективизм традиционного цитологического исследования, являющийся принципиальным недостатком метода, низкую чувствительность в отношении предраковых заболеваний [21, 32]. Мерой преодоления принято считать широкое внедрение в практику жидкостной цитологии [12, 18], преимуществами которой являются стандартизация полученного материала,

повышение адекватности полученных препаратов, минимизация человеческого фактора, возможность получения повторных препаратов для выполнения тестов на ВПЧ из имеющегося образца [27, 32]. Однако следует отметить, что согласно мнению экспертов American College of Obstetrician and Gynecology (ACOG, 2016) и American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP, 2012) чувствительность и специфичность традиционной и жидкостной цитологии приблизительно одинаковы. Большинство исследователей отмечают, что точность диагностики определяется в первую очередь квалификацией специалистом, производящих забор и интерпретацию материала [12, 18, 27, 45]. В определении CIN2+ оба метода рекомендованы к использованию в рамках цервикального скрининга [32].

Наиболее уязвимым моментом цитологического скрининга является отсутствие прогностических возможностей – полученный материал дает информацию о состоянии цервикального эпителия только на момент исследования, а в промежутках между обследованиями могут развиваться активные формы рака [6, 10, 46]. Перспективное направление – скрининг-тестирование на вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). У 10–30 % женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носительницами ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN1 до CIN3 и карциномы *in situ*, а у 1,5 % развивается инвазивный РШМ [10]. В США с 2000 г. ВПЧ-тестирование в качестве ко-теста было рекомендовано для пациенток с ASCUS, с 2012 г. после исследования ATHENA введено ВПЧ-тестирование всех женщин с 30 лет вместе с ПАП-тестом; с 2014 г. ВПЧ-тест (cobas HPV test) одобрен FDA для первичного скрининга как самостоятельный метод с 25 лет [29, 47]. В 2014 г. ряд стран: Нидерланды, Мексика, Руанда, Турция, Италия, Британская Колумбия и Онтарио в

Канаде, Аргентина – ввели ВПЧ-тестирование в качестве первичного скрининга; в Великобритании типирование на ВПЧ ВКР применяется в качестве ко-теста; продолжаются исследования по внедрению ВПЧ-тестирования в Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, Норвегии, Швеции [17, 21, 27]. Положительные результаты внедрения ВПЧ-теста получены в Индии, Малазии и Турции [42, 44, 47]. В сравнении с женщинами, имеющими отрицательные результаты цитологического скрининга, женщины с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования имеют более низкий риск развития CIN3+ и рака в последующие 5–15 лет [5, 48]. ВПЧ-тестирование имеет более высокую чувствительность, но меньшую специфичность по сравнению с цитологическими исследованиями [21, 45]. В России исследование на ВПЧ ВКР включено в клинические рекомендации по ведению пациенток с заболеваниями шейки матки, но не входит ни в один из приказов, касающихся скрининга. Повышению информативности цервикального скрининга способствует выполнение кольпоскопии [10, 27, 32]. Согласно рекомендациям FIGO (2009) кольпоскопия рекомендована женщинам 25–49 лет каждые 3–5 лет при нормальной кольпоскопической картине; после 50 лет не показана; до 25 лет рекомендована в случае раннего коитархе, большого количества половых партнеров, патологических результатов скрининга или CIN в анамнезе, при ВИЧ-инфицировании. Использование кольпоскопии как самостоятельного скринингового метода не рекомендовано в силу трудной воспроизводимости результатов, умеренной чувствительности и субъективизма [18, 27, 31]. Однако многие исследователи отмечают, что информативность цитологических мазков, полученных под контролем кольпоскопии, увеличивается [10, 11, 13], а число диагностических ошибок при заборе материала с шейки матки без кольпоскопического контроля может достигать 25 % [10, 49]. По рекомендации ВОЗ (2014) и ASCO (2017) кольпоскопия

проводится всем ВПЧ-позитивным пациенткам.

В России согласно Приказу № 572н от 2012 г. кольпоскопия проводится при обследовании женщин с гинекологическими заболеваниями, необходимость и кратность выполнения кольпоскопии у здоровых женщин при осмотре не регламентирована. В приказах № 839н, 302н и 1011н кольпоскопия не оговаривается.

Зарубежные и отечественные авторы отмечают, что совместное ВПЧ- и цитологическое тестирование позволило снизить заболеваемость раком шейки матки в Великобритании за последние 10 лет; приводит к более частому обнаружению CIN3, сокращению диагностирования CIN3+ и рака в ходе последующих этапов скрининга [12, 18, 21, 42, 47], повышает эффективность скрининга за счет снижения частоты запущенных форм рака [1, 6, 27].

Интервал скрининга на выявление рака шейки матки в настоящее время является дискуссионным. Мировой опыт скрининговых программ демонстрирует отказ от ежегодного обследования, так как оно ведет к незначительному увеличению случаев предотвращения рака и увеличению числа необоснованных вмешательств [18, 21, 32]. Для женщин в возрасте от 21 до 29 лет рекомендуется цитологический скрининг каждые

3 года. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить скрининг посредством совместного проведения цитологических исследований и ВПЧ-тестирования каждые 5 лет (предпочтительно) и посредством только цитологических исследований каждые 3 года (допустимо), что обеспечивает надлежащий баланс положительных и негативных сторон скрининга.

Российские клинические рекомендации 2017 г. предлагают придерживаться таких принципов скрининга: начало скрининга с 21 года или не позднее чем через 3 года от начала половой жизни; далее в возрастной группе 21–29 лет рекомендуют проводить цитологическое исследование минимум через каждые 3 года; у женщин 30–69 лет

цитологическое исследование дополняют ВПЧ-тестом, при этом обследование повторяют минимум через каждые 5 лет; скрининг прекращают при отсутствии CIN2 и более тяжелых поражений в течение 20 лет [50]. Данная стратегия не соответствует положениям Приказа № 572н, в соответствии с которым мазок на онкоцитологию следует брать ежегодно начиная с 18 лет, а ВПЧ-тестирование не предусмотрено в качестве скринингового метода и не включено в программу ОМС. Поэтому в настоящее время врач может лишь порекомендовать пациентке пройти комбинированное обследование, объяснив, что это отвечает современным рекомендациям.

Верификация диагноза CIN и рака шейки матки на основании кольпоскопической картины и цитологического заключения не обоснована [10, 27, 50]. Заключительным этапом диагностики служит гистологическое исследование пораженной ткани. Выбор метода и объема биопсии осуществляют исходя из тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки [27, 32, 50]. Часты случаи недооценки степени эпителиальных повреждений по материалу ограниченных биопсий, нередки случаи расхождения результатов цитологических и гистологических исследований, несовпадения морфологических диагнозов, а артефакты, возникающие при неправильном использовании низковольтных приборов, делают невозможной адекватную оценку патологического процесса [10].

Согласно Клиническим рекомендациям (2017) проводят эксцизию или точечную биопсию с последующим выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала, чтобы исключить наличие пораженной ткани на участке выше наружного зева [50]. В Порядках оказания медицинской помощи по онкологии и национальном руководстве по гинекологии выскабливание после эксцизии или конизации признано целесообразным. Однако Приказ Минздрава России № 572н не предполагает кюретажа после биопсии. Подобные разногласия могут привести к штрафам со стороны страховых компаний за

выполнение «лишнего» вмешательства и затрудняют верификацию диагноза.

При CIN3/CIS стандартными вмешательствами являются петлевая эксцизия зоны трансформации (Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone – LLETZ), Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP) или конизация, различающиеся глубиной эксцизии, однако окончательные критерии выбора между ними, равно как и порядок выбора метода биопсии, при CIN2 не определены [10, 27].

Дискуссионными остаются вопросы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. По мнению большинства исследователей, CIN являются этапами цервикального канцерогенеза, и на каждом этапе возможна персистенция, прогрессия и регрессия [12, 16, 25]. При CIN1 вероятность регрессии высока (60–70%), а регрессирующие крайне редко CIN2–3/CIS уже являются облигатным предраком. При персистенции ВПЧ более двух лет (особенно в случае ВПЧ 16-го и/или 18-го типов) возникает высокий риск развития CIN3 или CIN3+ в последующие годы [32], поэтому адекватное своевременное лечение CIN является вторичной профилактикой РШМ [10, 27, 50].

Ошибки в дифференциальной диагностике эпителиальных поражений шейки матки (LSIL и HSIL) обусловлены отсутствием единого объема обследования: от минимизации – только вирусологическое исследование [3, 40, 46] – до включения в скрининг маркеров пролиферации и апоптоза, ОКТ, иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследования (ИЦХ), флюоресцентной диагностики [18, 21, 50, 51].

Частоту прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в карциному трудно прогнозировать, так как по разным данным она колеблется от 17 до 70%, а время, необходимое для развития опухолевого процесса, различно [27, 32]. При CIN1 абсолютный риск прогрессии в течение 2–4 лет достигает 15–25% [11, 27]. На протяжении последних лет активно изучается

влияние изменений вагинальной микробиоты, системного и локального иммунного статуса на активность вируса папилломы человека [5, 10, 25, 27, 52]; проведены исследования, посвященные анализу выявления биомаркеров E7, p16ink4D и Ki67 при CIN и раке шейки матки [18, 21, 53]. Однако, несмотря на высокий интерес к проблеме, факторы, определяющие переход бессимптомного вирусносительства в истинную неоплазию, окончательно не определены [10, 31, 32]. Законодательно порядок формирования групп риска прогрессии CIN и алгоритм выбора тактики ведения окончательно не разработаны. CIN2 может быть проявлением как LSIL, так и HSIL, поэтому для внесения ясности рекомендовано иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с оценкой экспрессии онкобелка p16 [10, 27, 31]. Однако согласно Приказу № 572н ИГХ не входит в перечень рекомендованных обследований. И вопрос о выборе лечебной тактики CIN2 остается нерешенным. Эффективность и целесообразность применения иммуномодуляторов с предполагаемым противовирусным действием у больных с CIN1 и в комбинированном лечении CIN2–3/CIS до настоящего времени также остается предметом дискуссий. Ряд исследователей полагают достаточной деструкцию патологического очага [54], отмечая отсутствие противовирусных препаратов; другие мотивируют необходимость стимуляции противовирусного иммунитета высокой частотой рецидивов после хирургического лечения [10, 27, 31]. Согласно данным Л.И. Короленковой (2016) нередко в анамнезе больных инвазивным раком обнаруживаются факты неадекватного лечения и наблюдения CIN, а также очевидные ошибки в определении степени неоплазии [10].

Многие исследователи отмечают высокую частоту сочетания гинекологических заболеваний с патологическими состояниями молочных желез [7, 23, 24, 27]. Единые механизмы патогенеза отмечены при гиперпластических и диспластических процессах, сходные

факторы риска описаны для эндометрия и молочных желез, рака яичников и молочной железы, опухолей шейки матки и вульвы [4, 5, 7, 24, 30, 40, 43, 51, 53].

Одним из возможных вариантов решения существующей проблемы может стать выполнение комплексного диагностического обследования с одновременной оценкой состояния всех органов репродуктивной системы, включая молочные железы. В основу такого комплекса может быть положен диагностический алгоритм, применяемый в медицинских учреждениях «Белая роза».

В 2017 г. центрами было обследовано более 150 тыс. женщин, проведено более 70 тыс. маммографических исследований. За год диагностировано 1415 случаев злокачественных новообразований, направлены на специальное лечение 773 пациентки с раком молочной железы, 467 чел. с раком шейки матки и 174 женщины с раком эндометрия. За первый квартал 2018 г. комплексное диагностическое обследование проведено 41 241 женщине, в т.ч. маммографическое исследование выполнено у 69,5 %. ЗНО органов репродуктивной системы диагностированы у 196 женщин (0,4 % обследованных). Процент выявления может показаться недостаточно высоким, однако в пересчете на 100 тыс. полученные результаты соответствуют уровню заболеваемости 475,3 на 100 тыс. «Грубый» показатель заболеваемости женского населения России в 2016 г. составил 413,9. Таким образом, полученные результаты даже превышают показатели среднероссийской статистики [1, 9].

Наиболее часто диагностировались злокачественные опухоли молочной железы – 149 случаев, значительно реже выявлены ЗНО шейки матки (12), эндометрия (11) и яичника (10). Это соответствует структуре онкологической заболеваемости: в 2016 г. рак молочной железы в структуре ЗНО у женщин составил 21,0 %, рак тела матки – 7,7 %, рак шейки матки – 5,3 %, рак яичников – 4,3 %. По отдельным нозологическим формам заболеваемость в пересчете на 100 тыс. соответствовала среднероссийским

показателям: по раку шейки матки – 29,1 против 25,28; по раку яичников превышала аналогичные параметры – соответственно 36,3 против 17,81; по раку молочной железы и раку эндометрия оказалась ниже статистических данных в РФ – соответственно 361,0 против 439,0 и 26,7 против 31,89. Данные различия по раку яичников можно объяснить 100 % проведением УЗИ органов малого таза у обратившихся женщин. Более низкие показатели выявляемости ЗНО эндометрия, на наш взгляд, объясняются тем, что рак тела матки наиболее часто диагностируется при лечебно-диагностическом выскабливании у пациенток, обратившихся по поводу маточного кровотечения, а верифицированные центрами случаи ЗНО эндометрия являются диагностическими находками при УЗИ-обследовании пациенток с гиперпластическим процессом эндометрия, в результате чего опухоль диагностируется на доклинической стадии. Аналогичная ситуация отмечена в отношении рака шейки матки: из 21 женщины с цервикальным раком у 9 чел. диагностирована *carcinoma in situ*. Таким образом, преинвазивная стадия ЗНО составила 47,6 %, что значительно выше среднероссийских данных [1, 7, 14, 18]. Отмечена высокая частота выявления

тяжелых дисплазий шейки матки: за первый квартал 2018 г. диагностировано 163 CIN2–3. Экстраполируя данные показатели на 100 тыс. женщин, можно говорить о высокой частоте предопухоловой патологии шейки матки в России (395,2 на 100 тыс.). Среди обследованных отмечен высокий процент сочетанных заболеваний молочной железы и половых органов – 59,7 %. Наиболее часто диагностировались сочетания гиперпластических процессов органов малого таза и заболеваний шейки матки с очаговыми и диффузными заболеваниями молочной железы.

Возможность одновременной комплексной оценки состояния органов репродуктивной системы, синхронизация обследования с менструальным циклом женщины, наличие в штате специалистов-онкологов, прошедших тематическое усовершенствование по заболеваниям молочных желез, позволяют повысить информативность скрининговых мероприятий, а возможность выполнения дополнительного диагностического комплекса на базе одного лечебного учреждения повышает комплаентность медицинской услуги и приверженность женщин к прохождению профилактического осмотра, способствуя увеличению скринингового охвата.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.И., Балашов П.Ю., Лутковский А.С., Савинов В.В. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ. Российский медицинский журнал. 2015; 2: 4–9.
2. Каприн А.Д., Рожкова Н.И., ред. Национальное руководство по маммологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Jeronimo J., Castle P.C., Temin S., Surendra S.Sh. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. JGO. 2016. October 12.
4. Andersen Z.J., Jørgensen J.T., Grøn R., Brauner E.V., Lynge E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. BMC Cancer. 2017; 17 (1): 556. DOI: 10.1186/s12885-017-3546-4.
5. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett Ph.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? Microbiome. 2016; 4: 58.
6. Piroozmand A., Mostafavi Zadeh S.M., Madani A., Soleimani R., Nedaeinia R., Niakan M., Avan A., Manian M., Moradi M., Eftekhar Z. The association of high risk human papillomaviruses in patients with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. Jundishapur J. Microbiol. 2016; 9 (4): e32728.

7. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М.; 2017. 452.
9. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 6–15.
10. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300.
11. Бебнева Т.Н., Радзинский В.Е., Костин И.Н., Покуль Л.В. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки. Доктор.Ру. 2017; 9 (138): 33–37.
12. Аляутдина О.С., Синицына О.В. Оптимизация диагностики рака шейки матки. Российский медицинский журнал. 2015; 6: 25–27.
13. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240.
14. Димитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 4 (2): 26–31.
15. Гажонова В.Е., Виноградова Н.Н., Зубарев А.В. Скрининг рака молочной железы: состояние, проблемы и пути решения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 3: 6–11.
16. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В., Комяхов А.В., Демин Е.В., Атрощенко А.В., Харитонов М.В. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017; 3 (63): 375–384.
17. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M.N., Combecal J., Doutre S., Daurès J.P., Segondy M., Bouille N. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. J. Med. Virol. 2014; 86 (3): 536–545.
18. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 17–21.
19. Комарова Л.Е. Маммографический скрининг (состояние вопроса и перспективы). Российский онкологический журнал. 2015; 20 (4): 9–15.
20. Семикопенко В.А. Стратегия и контра-версии скрининга доброкачественных заболеваний и рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 2: 83.
21. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 1 (11): 56–63.
22. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. 2015; 314 (15): 1599–1614.
23. Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 22–27.
24. Радзинский В.Е., ред. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2017. 352.
25. Белокрыницкая Т.Е., Фролова И.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин. Доктор.Ру. 2015; 14 (115): 7–12.
26. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B., Costantino J.P., Cummings S., DeCensi A., Dowsett M., Forbes J.F., Ford L., LaCroix A.Z., Mershon J., Mitlak B.H., Powles T., Veronesi U., Vogel V., Wickerham D.L. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013; 381 (9880): 1827–1834.
27. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство. М.; 2016. 832.
28. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г., Лактионов К.П., Бубликов И.Д. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М.: Российское общество онкомаммологов; 2015. 21.
29. Wright T.C., Stoler M.H., Behrens C.M., Sharma A., Zhang G., Wright T.L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the

- first-line screening test. *Gynecol. Oncol.* 2015; 136 (2): 189–197.
30. *Shawky M.S., Martin H., Hugo H.J.* Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. *Oncotarget.* 2017; 8 (3): 5578–5591. DOI: 10.18632/oncotarget.13484.
 31. *Бибнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Rogovskaya C.И., Киселев В.И., Аирафян Л.А.* Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы. *Доктор.Ру.* 2016; 3 (120): 9–14.
 32. *Сингер А., Хан А.* Предраковые заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: пер с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 312.
 33. *Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A., Rothstein J.H., McGuire V., Whittemore A.S., Rubin D.L.* Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology.* 2017; 282 (2): 348–355. DOI: 10.1148/radiol.2016152062.
 34. *Hooley R.J.* Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol. Clin. North. Am.* 2017; 55 (3): 513–526. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006.
 35. *Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф.* Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017; 13: 35–40.
 36. *Сырцова Л.Е., Семикопенко В.А.* Законодательная база этапа скрининга в организации онкологической помощи при доброкачественных заболеваниях и раке молочной железы. *Евразийский союз ученых.* 2016; 4–3 (25): 130–139.
 37. *Bae J.M., Kim E.H.* Breast density and risk of breast cancer in asian women: a meta-analysis of observational studies. *J. Prev. Med. Public Health.* 2016; 49 (6): 367–375. DOI: 10.3961/jpmph.16.054.PMID: 27951629.
 38. *Hauge I.H., Pederson K., Olerud H.M., Hole E.O., Hofvind S.* The risk of radiation – induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. *Acta Radiol.* 2014; 55 (10): 1174–1179.
 39. *Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T., Qaseem A.* Cervical cancer screening in average-risk women. *Ann. Intern. Med.* 2015.
 40. *Jahic M., Jahic E.* The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70 (4): 296–298.
 41. *Chou H.H., Huang H.J., Cheng H.H., Chang C.J., Yang L.Y., Huang C.C., Cheng-Tao Lin, Jian-Tai Qiu.* Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under- screening in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115 (12): 1089–1096.
 42. *Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D., Sithole T., Chung M.* Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study. *J. Cancer.* 2015. 6 (1): 1140–1147.
 43. *Cobucci R., Maisonnette M., Macedo E., Filho F.C., Nóbrega M.M., Gonçalves A.K.S.* Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer.* 2016. 53 (1): 74–76.
 44. *Марочко К.В.* Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. *Российский медицинский журнал.* 2016; 2: 51–55.
 45. *Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., Koliopoulos G., Daponte A., Constantinidis T., Constantinidis T.C.* Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119755.
 46. *Ma'som M., Bhoo-Pathy N., Nasir N.H., Bellinson J., Subramaniam S., Ma Y., Yap S.H., Goh P.P., Gravitt P., Woo Y.L.* Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open.* 2016; 6 (8): e011022.
 47. *Wong E.L.Y., Chan Paul K.S., Chor J.S.Y., Cheung A.W.L., Huang F., Wong S.Y.S.* Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016; 39 (1): 1–11.
 48. *Murphy J., Kupets R., Elit L., Kapusta L., Nation J., Senikas V.* Clinical Guidance: Recommended Best Practices for Delivery of Colposcopy Services in Ontario. *Guidelines&Advice.* 2016.
 49. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака.

Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М.; 2017. 53.

50. Naomi Fujioka, Vincent Fritz, Pramod Upadhyaya, Fekadu Kassieand, Stephen S. Hecht. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 1228–1238.
51. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl. Res.* 2017; 179: 168–182.
52. Valle I., Tramalloni D., Bragazzi N.L. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J. Prev. Med. Hyg.* 2015. 10 (56): 21–27.
53. Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 68–74.

SCREENING OF TUMOR DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

V.E. Radzinskiy¹, I.P. Aminodova², D.S. Kryuchko²

¹People' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia;

²Women's health center Belaya Roza, Ivanovo, Russia

e-mail: aminodovsi@mail.ru

The urgency of reproductive system tumor disease (RSTD) screening is caused by high incidence rates, a tendency to renewal of youth, and unsatisfactory therapeutic results. In Russia, indicators of RSTD active detection and diagnosis during preinvasive and early stages remain low. Thus, such diseases adversely affect the women's quality of life, life expectancy and reproductive function.

The objective of the paper is to establish the reasons for the inefficiency of RSTD screening analyzing the literature available.

Results. Literature analysis of modern screening principles and methods has shown that the main reasons for unsatisfactory RSTD screening and early diagnosis are low screening rates, legislative framework inconsistency, maladjustment at the beginning and the end of examination as well as in screening interval, lack of a single information base where all survey results are recorded and stored, problems in data exchange based on undertaken studies, profound diagnostic limitations in different regions, lack of an integrated approach and a single national screening program.

Conclusion. One of the possible solutions to the existing problem can be a comprehensive diagnostic examination with a simultaneous assessment of all organs of the reproductive system, including mammary glands, in order to timely identify RSTD, form risk groups for tumor pathology and correct management.

Keywords: screening, breast cancer, cervical cancer, reproductive system tumor diseases.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Aleksandrova L.M., Chissov V.I., Balashov P.Yu., Lutkovskiy A.S., Savinov V.V. Razvitie onkologicheskoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii v svete vypolneniya gosudarstvennykh programm [Development of oncological care in the Russian Federation in view of public programs implementation]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 2: 4–9 (in Russian).
2. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Natsional'noe rukovodstvo po mammologii* [National guidelines on mammology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
3. Jeronimo J., Castle P.C., Temin S., Surendra S.Sh. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *JGO.* 2016. October 12.
4. Andersen Z.J., Jorgensen J.T., Gron R., Brauner E.V., Lynge E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 556. DOI: 10.1186/s12885-017-3546-4.

5. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett Ph.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4: 58.
6. Piroozmand A., Mostafavi Zadeh S.M., Madani A., Soleimani R., Nedaeinia R., Niakan M., Avan A., Manian M., Moradi M., Eftekhari Z. The association of high risk human papillomaviruses in patients with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. *Jundishapur J. Microbiol.* 2016; 9 (4): e32728.
7. Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. *Dobrokachestvennyye displazii molochnykh zhelez: patogeneticheskiy vektor lecheniya. Obzor issledovaniy, klinicheskie rekomendatsii: informatsionnyy byulleten'* [Benign mammary dysplasia: a pathogenetic vector of treatment. Review, clinical recommendations: information newsletter]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. 24 (in Russian).
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g* [Oncological care in Russia in 2016]. Moscow; 2017. 452 (in Russian).
9. Aksel' E.M. Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy v Rossii [Incidence rate and mortality from malignant tumors of the female reproductive system in Russia]. *Onkoginekologiya*. 2015; 1: 6–15 (in Russian).
10. Korolenkova L.I. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheyki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza* [Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis]. Moscow; 2017. 300 (in Russian).
11. Bebnava T.N., Radzinskiy V.E., Kostin I.N., Pokul' L.V. Taktika vedeniya beremennykh zhenshchin s predrakovymi protsessami sheyki matki [Management of pregnancy in patients with precancerous cervical lesions]. *Doktor.Ru*. 2017; 9 (138): 33–37 (in Russian).
12. Alyautdina O.S., Sinitsyna O.V. Optimizatsiya diagnostiki raka sheyki matki [Optimization of cervix cancer diagnostics]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 6: 25–27 (in Russian).
13. Rogovskaya S.I. *Prakticheskaya kol'poskopiya* [Practical colposcopy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 (in Russian).
14. Dimitriadi T.A., Kit O.I., Burtsev D.V. Skrining raka sheyki matki. Mirovoy opyt. Situatsiya v Rossii [Screening of cervical cancer. World experience, situation in Russia]. *Izvestiya VUZov. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennyye nauki*. 2017; 4 (2): 26–31 (in Russian).
15. Gazhonova V.E., Vinogradova N.N., Zubarev A.V. Skrining raka molochnoy zhelezy: sostoyanie, problemy i puti resheniya [Breast cancer screening: state of the matter and solutions]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2017; 3: 6–11 (in Russian).
16. Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V., Komyakhov A.V., Demin E.V., Atroshchenko A.V., Kharitonov M.V. Epidemiologiya i skrining raka molochnoy zhelezy [Epidemiology and screening for breast cancer]. *Voprosy onkologii*. 2017; 3 (63): 375–384 (in Russian).
17. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M.N., Combecal J., Doutre S., Daurès J.P., Segondy M., Boulle N. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. *J. Med. Virol.* 2014; 86 (3): 536–545.
18. Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korol'kova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. Skrining raka sheyki matki: chto novogo v mirovoy praktike [Screening of cervical cancer: What's new in world practice]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 7: 17–21 (in Russian).
19. Komarova L.E. Mammograficheskiy skrining (sostoyanie voprosa i perspektivy) [Mammographic screening (state of the art and perspectives)]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015; 20 (4): 9–15 (in Russian).
20. Semikopenko V.A. *Strategiya i kontra-versii skrininga dobrokachestvennykh zabolevaniy i raka molochnoy zhelezy. Issledovaniya i praktika v meditsine* [Screening strategy and contra-version of breast benign diseases and cancer]. 2017; 2: 83 (in Russian).
21. Minkina G.N. Tsitologicheskiy skrining raka sheyki matki: ot traditsionnogo PAP-testa k komp'yuternym tekhnologiyam [Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017; 1 (11): 56–63 (in Russian).
22. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. 2015; 314 (15): 1599–1614.

23. Burchakov D.V. Novye i modifitsiruemye faktory riska zabolevaniy molochnoy zhelezy. Effektivnaya farmakoterapiya [New and modifiable risk factors for breast diseases. Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 2: 22–27 (in Russian).
24. Radzinskiy V.E. *Meditsina molochnoy zhelezy i ginekologicheskie bolezni* [Breast medicine and gynecological diseases]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2017. 352 (in Russian).
25. Belokrinitskaya T.E., Frolova I.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.YU., Zolotareva A.A., Mal'tseva T.V. Konfauding-faktory papillomavirusnoy infektsii i tservikal'noy displazii u molodykh zhenshchin [Confounding factors for papillomavirus infection and cervical dysplasia in young women]. *Doktor.Ru*. 2015; 14 (115): 7–12 (in Russian).
26. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B., Costantino J.P., Cummings S., DeCensi A., Dowsett M., Forbes J.F., Ford L., LaCroix A.Z., Mershon J., Mitlak B.H., Powles T., Veronesi U., Vogel V., Wickerham D.L. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013; 381 (9880): 1827–1834.
27. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. *Sheyka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya: rukovodstvo* [Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: physician's manual]. Moscow; 2016. 832 (in Russian).
28. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G., Laktionov K.P., Bublikov I.D. *Klinicheskie rekomendatsii ROOM po profilaktike RMZH, differentsial'noy diagnostike, lecheniyu predopukholevykh i dobrokachestvennykh zabolevaniy molochnykh zhelez* [Clinical recommendations of the Republican Society for the Prevention of Breast Cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases]. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo onkomammologov; 2015. 21 (in Russian).
29. Wright T.C., Stoler M.H., Behrens C.M., Sharma A., Zhang G., Wright T.L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol. Oncol.* 2015; 136 (2): 189–197.
30. Shawky M.S., Martin H., Hugo H.J. Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. *Oncotarget*. 2017; 8 (3): 5578–5591. DOI: 10.18632/oncotarget.13484.
31. Bebneva T.N., Muzhnek E.L., Rogovskaya S.I., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. Patogeneticheskoe lechenie neoplasticheskikh protsessov sheyki matki: novye podkhody [Cervical neoplasia: New approaches to pathogenesis-oriented treatment]. *Doktor.Ru*. 2016; 3 (120): 9–14 (in Russian).
32. Singer A., Khan A. *Predrakovye zabolevaniya sheyki matki, vlagalishcha i vul'vy* [Precancerous lesions of the cervix, vulva and vagina]: Translated from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 312 (in Russian).
33. Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A., Rothstein J.H., McGuire V., Whittemore A.S., Rubin D.L. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology*. 2017; 282 (2): 348–355. DOI: 10.1148/radiol.2016152062.
34. Hooley R.J. Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol. Clin. North. Am.* 2017; 55 (3): 513–526. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006.
35. Bepalov V.G., Negustorov Yu.F. Mammograficheskaya plotnost' kak kriteriy effektivnosti lecheniya mastopatii i snizheniya riska raka molochnoy zhelezy [Mammographic density as a criterion for the effectiveness of mastopathy treatment and breast cancer risk reduction]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13: 35–40 (in Russian).
36. Syrtsova L.E., Semikopenko V.A. Zakonodatel'naya baza etapa skringa v organizatsii onkologicheskoy pomoshchi pri dobrokachestvennykh zabolevaniyakh i rake molochnoy zhelezy [Review of the Russian legislation on the screening system of benign diseases and early stage of breast cancer]. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 4–3 (25): 130–139 (in Russian).
37. Bae J.M., Kim E.H. Breast density and risk of breast cancer in asian women: a meta-analysis of observational studies. *J. Prev. Med. Public Health*. 2016; 49 (6): 367–375. DOI: 10.3961/jpmph.16.054.PMID: 27951629.
38. Hauge I.H., Pederson K., Olerud H.M., Hole E.O., Hofvind S. The risk of radiation – induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. *Acta Radiol.* 2014; 55 (10): 1174–1179.
39. Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T., Qaseem A. Cervical cancer screening in average-risk women. *Ann. Intern. Med.* 2015.

40. Jahic M., Jahic E. The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70 (4): 296–298.
41. Chou H.H., Huang H.J., Cheng H.H., Chang C.J., Yang L.Y., Huang C.C., Cheng-Tao Lin, Jian-Tai Qiu. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under- screening in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115 (12): 1089–1096.
42. Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D., Sithole T., Chung M. Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study. *J. Cancer.* 2015. 6 (1): 1140–1147.
43. Cobucci R., Maisonnette M., Macedo E., Filho F.C., Nóbrega M.M., Gonçalves A.K.S. Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer.* 2016. 53 (1): 74–76.
44. Marochko K.V. Chuvstvitel'nost' metodov issledovaniya v vyyavlenii tserikal'noy intraepitelial'noy neoplazii i raka sheyki matki [Sensitivity of research methods in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 2: 51–55 (in Russian).
45. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., Koliopoulos G., Daponte A., Constantinidis T., Constantinidis T.C. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119755.
46. Ma'som M., Bhoo-Pathy N., Nasir N.H., Bellinson J., Subramaniam S., Ma Y., Yap S.H., Goh P.P., Gravitt P., Woo Y.L. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open.* 2016; 6 (8): e011022.
47. Wong E.L.Y., Chan Paul K.S., Chor J.S.Y., Cheung A.W.L., Huang F., Wong S.Y.S. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016; 39 (1): 1–11.
48. Murphy J., Kupets R., Elit L., Kapusta L., Nation J., Senikas V. Clinical Guidance: Recommended Best Practices for Delivery of Colposcopy Services in Ontario. *Guidelines&Advice.* 2016.
49. *Dobrokachestvennye i predrakovye zabolevaniya sheyki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii* (protokoly diagnostiki i vedeniya bol'nykh) [Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention. Clinical recommendations (protocols for diagnosis and management of patients)]. Moscow; 2017. 53 (in Russian).
50. Naomi Fujioka, Vincent Fritz, Pramod Upadhyaya, Fekadu Kassieand, Stephen S. Hecht. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 1228–1238.
51. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl. Res.* 2017; 179: 168–182.
52. Valle I., Tramalloni D., Bragazzi N.L. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J. Prev. Med. Hyg.* 2015. 10 (56): 21–27.
53. Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 68–74.