

МАММОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЖЕНЩИН 40–49 ЛЕТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.Е. Комарова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Приведенные автором данные об интересных эпидемиологических представлениях развития рака молочной железы в различных регионах мира позволяют оценить профилактические программы с учетом знания этих закономерностей. По-прежнему обсуждается вопрос о вкладе маммографического скрининга и современных методов лечения в снижении смертности при этой патологии. Продолжает оставаться дискуссионным вопрос об оценке успехов и возможных рисках маммографического скрининга для женщин 40–49 лет. Маммографическое исследование ассоциируется со значительным снижением относительного риска умереть от рака молочной железы у женщин этой возрастной группы. Однако этот абсолютный успех невелик и не перевешивает негативные стороны скрининга.

Ключевые слова: маммографический скрининг, рак молочной железы, заболеваемость.

МАММОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЖЕНЩИН 40–49 ЛЕТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

L.E. Komarova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article concerns the benefits and harms of mammography screening in women aged 40–49. Increased mammography-detected breast cancer over time related to lower — stage disease detection, reduced treatment and lower rates of recurrence. Lower stage and results of survival supports mammography screening for detecting disease in high risk women 40–49 years.

Key words: breast cancer, mammographic screening, benefits and harm of mammography in women aged 40–49

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться серьезной проблемой в большинстве развитых стран, а в последние годы и в развивающихся странах, составляя до 22,9% от всех случаев рака у женщин (рак кожи) [5]. Изучение вопроса своевременной диагностики злокачественных новообразований способствовало разработке и дальнейшему широкому внедрению программ скрининга, задача которых — выявление заболевания до появления симптомов или признаков болезни. В 1960–80-е годы в практику США и в ряд европейских стран вошло понятие популяционного скрининга. Маммографический (МГ) скрининг с целью раннего выявления этой формы рака стал важной составляющей превентивной медицины.

Широкое развитие программ скрининга в различных странах мира способствовало

решению одной из основных задач в онкологии — снижению смертности от рака молочной железы (РМЖ). Проведенный математический анализ показал, что время удвоения опухолей, выявленных в результате регулярно проводимых программ скрининга, значительно продолжительнее по сравнению с таковым в обычной популяции, а также длиннее в случае обнаружения опухолей при самообследовании молочных желез [2]. По данным L. Tabar, Vitak B et al, участие в программах скрининга приводит к существенному снижению специфической смертности от рака молочной железы [3]. В 30 европейских странах в период с 1989 по 2006 гг. отмечалось снижение смертности от РМЖ в среднем на 19%, варьируя от 45% снижения в Исландии до 17% роста показателя смертности в Румынии. Тенденция к снижению смертности от

РМЖ обозначилась в период между 1988 и 1996 годами, а устойчивое снижение отмечено в период с 1999 по 2006 гг., и по прогнозам эта тенденция может сохраняться.

Показатели снижения смертности имеют отличия по возрастным группам женщин. У женщин моложе 50 лет этот показатель в среднем составил 37% (разброс по странам 76% — 14%), в возрастной группе от 50 до 69 лет — 21% (разброс от 40% до 14%), и только 2% у женщин 70 лет и старше. В группе женщин моложе 50 лет отмечаются самые высокие показатели снижения смертности, и даже в тех странах, где в данной возрастной группе скрининг не обязателен. Незначительное снижение или даже продолжающийся рост смертности при РМЖ у женщин 70 лет можно объяснить более поздним выявлением опухоли и менее интенсивным лечением в связи с возрастными сопутствующими заболеваниями [4]. Остается дискуссионным вопрос об оценке успехов и возможных рисках МГ скрининга для женщин 40–49 лет. Маммографическое исследование ассоциируется со значительным снижением относительного риска умереть от рака молочной железы у женщин возрастной группы 40–49 лет, однако для данного возраста женщин абсолютный успех МГ скрининга значительно ниже в сравнении со старшими возрастными группами женщин [39].

В последние годы в России нарастает заболеваемость раком молочной железы в относительно молодом возрасте. Максимальная доля заболевших РМЖ падает на возрастную группу женщин от 40 до 54 лет, составив в 2010 году 29,6% в структуре заболеваемости женщин онкологическими заболеваниями, в 2011 году — 24,8%, в 2012 — 29,5%. По всем возрастным группам в структуре заболеваемости женщин рак молочной железы составил в 2010 году 20,5%, в 2011 году — 17,3%, в 2012 году — 20,7% [1]. Опухоли молочной железы у молодых женщин имеют более агрессивный характер в сравнении со старшими возрастными группами [6]. Подтверждением сказанному могут служить данные ретроспективного когортного анализа случаев раннего РМЖ из госпитального регистра г. Сегея в Венгрии. Было показано, что за период с 2004 по 2009 гг. возросло число случаев РМЖ у молодых женщин до 40 лет при

сравнении с контрольной группой женщин старше 40 лет. Гистологический тип и степень злокачественности, статус лимфоузлов, преобладание более агрессивного биологического поведения, худший прогноз были характерны для группы молодых женщин (≤ 40 лет). До 50% случаев РМЖ в когорте молодых пациенток были эстроген-рецептор отрицательными, а в группе старше 40 лет около 2/3 больных были эстроген-рецептор положительными. У 25% молодых женщин отмечен тройной негативный рак, а у женщин старше 40 лет только у 3% [7].

Рак молочной железы, возникающий у молодых женщин, коррелирует с более низкими показателями выживаемости и высоким показателем образований с негативными клинико-патологическими характеристиками. Пока остается не совсем ясной биологическая составляющая столь агрессивного развития опухоли у молодых женщин (<45 лет). Объединяя клинико-патологические и геномные различия опухолей у молодых женщин, удалось показать, что чем моложе женщина и чем ниже показатель экспрессии EGFR mRNA, тем хуже прогноз выживаемости [8].

Геномный анализ свидетельствует о том, что РМЖ у молодых женщин — уникальное биологическое явление, возникающее под влиянием онкогенной сигнальной системы с меньшей гормональной чувствительностью и более высокой экспрессией HER-2/EGFR. Для данной группы больных необходимы более совершенные превентивные и терапевтические мероприятия [8]. Fredholm Н. с коллегами тоже склонны считать, что РМЖ — редкое заболевание у женщин моложе 40 лет, и коррелирует с менее удачным прогнозом. После корректировки по стадиям, характеристике опухолевых образований и методам лечения возраст женщин остается независимым фактором риска умереть от РМЖ у женщин моложе 35 лет даже в случае ранней диагностики и интенсивного лечения при сравнении с женщинами среднего возраста [9]. Kerlikowske К. представила данные последних лет, которые подтверждают снижение смертности от РМЖ на 15% у женщин 40–49 лет после 10 лет участия в скрининговой программе.

Однако этот абсолютный успех невелик и не перевешивает негативные стороны скрининга.

В случае согласия женщин 40–49 лет принять участие в скрининге, интервал между раундами должен быть два года. В данной возрастной группе желательно применять только цифровую маммографию с большей чувствительностью, но меньшей специфичностью при сравнении с пленочной МГ. Участие в скрининге может быть более успешным и свести до минимума негативные последствия, если принять во внимание наличие факторов риска у молодых женщин, таких как высокая плотность молочной железы, история семейного РМЖ, ранее проведенная биопсия молочной железы по поводу доброкачественного образования [10].

Американская рабочая группа по профилактике рака (U.S. Preventive Services Task Force) провела оценку эффективности программ скрининга по раку молочной железы с учетом как успешных, так и негативных сторон скрининга. В результате проведенного анализа рутинный скрининг не был рекомендован из-за угрозы серьезного вредного воздействия на молодых женщин 40–49 лет [11]. Однако для оценки потенциальной значимости этой рекомендации было проведено в течение 10 лет ретроспективный анализ историй болезни всех женщин, прошедших лечение по поводу РМЖ за указанный период. Женщины 40–49 лет были разделены на две когорты: первая когорта, у которой РМЖ был выявлен в результате скрининга, и вторая когорта — РМЖ выявлен без скрининга.

Кроме того, был проведен статистический анализ обеих когорт по изучению семейной истории РМЖ, статуса сторожевых узлов, размеров опухолей на момент обращения, безрецидивной и общей выживаемости [12]. Средний размер опухолей в диаметре в группе скрининга составил 20,68 мм, что значительно меньше, чем в группе вне скрининга — 30,38 мм ($P < .0001$). У женщин с выявленными образованиями в рамках скрининга отмечался меньший показатель сторожевых лимфоузлов позитивного рака в сравнении с группой без скрининга: 28 из 113 (24,78%) против 85 из 152 (55,92%) $P < .0001$. Пятилетняя выживаемость для обеих групп составила: в группе скрининга — 94% (95% доверительный интервал [95% CI], 87–97%), а в группе без скрининга — 71% (95% CI 62–78%). Общая выживаемость составила

в группе скрининга 97%, а в группе без скрининга — 78%.

В качестве заключения автор говорит о значимости маммографического скрининга для раннего обнаружения и лечения РМЖ у женщин 40–49 лет. Маммографический скрининг позволяет выявлять опухоли меньших размеров в данной возрастной группе женщин, с меньшим количеством метастазов в лимфатических узлах, что сказывается на улучшенных показателях выживаемости, и автор, безусловно, поддерживает идею ежегодного МГ скрининга в этой группе женщин [12].

Доктор Hendrick RE и Helvie MA провели исследование в поисках доказательных рекомендаций, отрицающих проведение МГ скрининга у женщин 40–49 лет, а также против ежегодного скрининга женщин старше 50 лет. Авторы исследования использовали существующую модель (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) для сравнения спасенных жизней в зависимости от различных сценариев МГ скрининга. Удалось добиться снижения смертности на 39,6% при проведении ежегодного скрининга женщин в возрасте от 40 до 84 лет. Ежегодный режим МГ исследования в возрастной группе женщин от 50 до 74 лет спас на 71% больше жизней по сравнению с результатами скрининга с интервалом в два года — 23,2%.

Потенциальная угроза скрининга для женщин 40–49 лет заключается в дополнительных диагностических мероприятиях, отрицательных результатах биопсий, пропущенных случаях рака, угрозе лучевой нагрузки. Такой вывод совпадает с мнением других авторов. Однако в заключении было подчеркнуто, что при условии ежегодной маммографии женщин с 40 лет происходит снижение смертности. Потенциальный характер неблагоприятных сторон скрининга в рамках данного режима скрининга оценивался как минимальный, и все-таки в большинстве случаев успех скрининга постоянно дебатировался [13]. По данным Hellquist B.M., Dubby S.W., МГ скрининг для женщин 40–49 лет также эффективен за счет снижения смертности от РМЖ. Было проведено сравнение в двух группах женщин от 40 до 49 лет: группа исследования, в которую женщины приглашались на скрининг, и контрольная группа

женщин того же возраста, которые не приглашались на скрининг. В течение периода наблюдения в группе исследования от РМЖ умерли 803 женщины, а в группе контроля — 1238 женщин. Средняя продолжительность времени прослеженности участниц программы составила 16 лет [14].

Исследование по оценке выживаемости в результате популяционного МГ скрининга у женщин моложе и старше 50 лет было проведено в университетской клинике г. Упсала в Швеции. На скрининг пригласили 56 881 женщину от 39 лет до 71 года. Работа с населением проходила в течение 6,5 лет. Не было отмечено существенных отличий в распределении по стадиям выявленных образований между молодыми до 50 лет женщинами и старше 50 лет. Кумулятивный показатель выживаемости при РМЖ после семи лет прослеженности участниц скрининга составил 92% у женщин моложе 50 лет и 87% у женщин старше 50 лет. Полученные результаты выживаемости по двум группам дают основание предположить, что МГ скрининг может быть эффективен для возрастной группы женщин 40–49 лет [15]. По предварительным результатам скрининга г. Турку в группе женщин 40–49 лет отмечается увеличение сроков выживаемости за счет обнаружения образований на ранних стадиях [16].

Parvinen I, Chius S et al [17] оценивали эффективность ежегодного МГ скрининга и скрининга с интервалом в три года по результатам показателей заболеваемости и смертности женщин 40–49 лет, проживающих в г. Турку. В программе приняли участие 14765 женщин в возрасте от 40 до 50 лет, было выявлено 207 случаев первичного инвазивного рака молочной железы, 36 женщин умерли. Среднее время прослеженности популяции составило 9,8 лет для обнаружения нового случая РМЖ и 12,8 лет для констатации случая смерти от данной формы рака. Показатель выживаемости при разных режимах скрининга не имел отличий (RR:0,98, 95% доверительный интервал CI:0, 75–1.29). В дальнейшем не было отмечено значительных отличий и по данным общей смертности (RR: 1,20. 95% CI: 0,99–1,46).

В отделении радиологии при университете в Кембридже изучали взаимосвязь между маммографической плотностью молочной железы

и гистологическими характеристиками опухолей молочной железы в рамках популяционного случай-контроль исследования. Плотность молочной железы, как было установлено, ассоциируется с эстроген-рецептор положительными образованиями, инвазией, а также с инвазией *in situ*, гистологической злокачественностью G1 и G2, размером опухоли больше 1,1 см, отсутствием сосудистой инвазии, позитивностью и негативностью лимфатических узлов. Маммографическая плотность железы у женщин является более серьезным фактором риска в случае эстроген-рецептор положительных образований (OR=1,94, 95% CI=1,94–4,43; $p<0,001$) в сравнении с эстроген-рецептор отрицательными опухолями. Сравнивались две группы женщин с наличием в железе более 50% плотных участков и 10%. Полученные результаты дают основание полагать, что маммографическая плотность железы более характерна в случае эстроген-рецептор положительных образований. Но при этом данный фактор независим от других опухолевых характеристик [18].

По мнению отдельных специалистов, использование в скрининге только одной маммографии приводит к тому, что не диагностируется определенная доля злокачественных новообразований. Это стало очевидным в результате ретроспективного анализа маммограмм после следующего раунда скрининга. Маммографическая плотность молочной железы является маркером увеличения риска развития РМЖ и ассоциируется с более высоким риском развития интервального РМЖ. Попытка в случае плотной ткани молочной железы дополнительно применять ультразвуковое исследование у женщин с отрицательным маммографическим заключением способствовала обнаружению опухолей маленьких размеров или, другими словами, occultных раков молочной железы.

Дополнительное ультразвуковое исследование молочной железы после отрицательного заключения на маммографии позволило установить диагноз первичной инвазивной карциномы у 0,32% женщин с плотной тканью молочной железы. Средний размер опухоли в этой группе женщин составил 9,9 мм и с 90% статусом отрицательных лимфоузлов. Потенциальное неблагоприятное воздействие маммографии

для данной группы женщин ассоциируется с ростом показателя биопсий [19]. Плотность ткани молочной железы в значительной степени коррелирует с заболеваемостью РМЖ (относительный риск = 1,57 (1,18–1,67). В качестве рекомендаций авторы исследования предлагают для женщин молодого возраста с плотными тканями молочных желез альтернативные методы визуализации и более сокращенный интервал между раундами скрининга [20].

Использование магнитно-резонансного исследования как дополнения к маммографии при условии плотных молочных желез показало независимость диагностической точности метода. Этот метод может применяться с уточняющей целью при маммографическом заключении по *Bi RADS-O* [21].

Ключевой момент в маммографическом скрининге женщин моложе 50 лет — выбранный интервал между раундами скрининга. В историческом развитии в большинстве программ скрининга не были получены обнадеживающие результаты для возрастной группы женщин 40–49 лет с позиций ожидаемого снижения смертности. Интервал в два года не способствует ранней диагностике предклинических фаз развития РМЖ у женщин 40–49 лет, так как этот период короче по продолжительности в сравнении со старшими возрастными группами женщин. Но несмотря на отличия в зависимости от возраста участниц скрининга эти различия не так велики в сравнении с общей высокой оценкой скрининга по всем возрастным группам. Эффективность МГ скрининга у женщин 40–49 лет, скорее всего, не должна больше рассматриваться как спорная проблема [22]. По данным университетской клиники в Ливане, увеличение интервала между раундами скрининга у женщин 40–49 лет с ежегодного до одного раза в два или даже в три года приводит к снижению показателей смертности с 36% до 18% и 4% соответственно. Вероятнее всего это можно объяснить пропущенными случаями роста интервальных раков [23].

В Великобритании вызвало интерес изучение эффективности ежегодного МГ скрининга у женщин 40–49 лет с наличием семейной истории РМЖ. Цель исследования заключалась в оценке влияния скрининга на характеристику выявленных образований (стадию, наличие

позитивных узлов, более благоприятную степень злокачественности). По сравнению с группой женщин, не участвующих в скрининге, размер выявленных опухолей был значительно меньше ($P=0,0094$), более благоприятная степень злокачественности ($P=0,0072$), меньше положительных лимфоузлов ($P=0,0083$). Предсказуемая 10-летняя смертность была значительно ниже в группе исследования (1–10%), чем в контрольной группе (1–38%) с относительным риском в 0,80 (95% доверительный интервал 0,66–0,96; $P=0,022$). Авторы берутся утверждать, что ежегодная маммография у женщин со средним семейным риском заболеть РМЖ является положительным прогностическим фактором [24].

Проблема гипердиагностики в результате маммографического скрининга стала продолжением дискуссии о пользе и неблагоприятных сторонах популяционного скрининга. Понятие гипердиагностики определяется как выявление образований, которые не повлекут за собой развития заболевания или проявления симптомов. По данным Скандинавского центра Кохрейна в Копенгагене, один случай рака из трех, выявленных при популяционном скрининге, можно рассматривать как гипердиагностику [25]. Вероятность гипердиагностики по результатам маммографии не маленькая и в 10 раз превышает вероятность избежать смерти [26]. Вторая угроза для женщин — это лечение безобидных образований, которые без скрининга не были бы обнаружены. И третья угроза — это ложно-положительная диагностика. Показатель ложно-положительных заключений после 10 раундов скрининга составляет 50% в США и 20% в Норвегии.

Нельзя не сказать о серьезных психологических последствиях ложного известия [27]. Риск ложно-положительного диагноза для женщин 40–49 лет выше по сравнению с возрастной группой женщин 50–69 лет. Скрининг 2100 женщин 40–49 лет с интервалом в два-три года на протяжении 11 лет предотвратит один случай смерти от РМЖ, но у 690 женщин по результатам маммографии будет дано ложно-положительное заключение. Это приведет к дополнительному дальнейшему обследованию, и 75 женщинам будет произведена ненужная биопсия молочной железы [28]. По результатам проводимых программ в Швеции уточняющие

диагностические обследования у молодых женщин составили от 4% до 6% , и от 0,2% до 0,9% из них была произведена биопсия [29]. Женщины 40–49 лет подвергаются в два раза больше диагностическим мероприятиям по сравнению с женщинами от 50 до 69 лет [30].

Положительный результат и успех скрининговой маммографии заключается как в снижении смертности от РМЖ, так и в обнаружении образований на ранних стадиях, с последующей менее агрессивной терапией, улучшенными косметическими результатами. В настоящее время рекомендуется информировать женщин, достигших 40 лет, о потенциальных успехах и возможных рисках скрининговой МГ и предоставлять самим женщинам принимать решение о возрасте вхождения в скрининговые программы [31].

Для оценки успеха маммографического скрининга и возможных рисков для женщин 40–49 лет послужили публикации в Medline за 1996–2005 гг. и данные Центра Кохрейна по анализу рандомизированных контролируемых исследований. Аналитическое исследование проводилось двумя независимыми экспертами. По результатам контролируемых исследований было показано снижение смертности от 7% до 23% при раке молочной железы в результате скрининга в возрастной группе женщин 40–49 лет. Скрининговая маммография ассоциируется с нарастанием числа мастэктомий, но снижением риска от применения адъювантной химиотерапии и гормональной терапии [32]. Показатели ложно-положительных заключений в результате скрининга остаются высокими (20–56% после 10 маммографий).

Ложно-положительные результаты оказывают незначительное воздействие на психологическое состояние женщин или на отношение к скринингу с точки зрения неприятия последующих раундов маммографического скрининга. Хотя многие женщины говорят о болевых ощущениях в момент маммографии, но немногие оценивают боль как сдерживающий фактор для последующих исследований [32]. Однако, по мнению Hendrick R.E. и Helvie M.A., при условии ежегодной маммографии, начиная с 40 лет, происходит снижение смертности, а характер неблагоприятных сторон скрининга в таком режиме оценивается как минимальный [33].

Интерес к проблеме рака молочной железы у молодых женщин связан с возрастными специфическими особенностями развития данной формы рака в зависимости от этнического происхождения. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ в развитых странах приблизительно в три раза выше по сравнению с развивающимися странами. Несмотря на значительное число схожих признаков, в развитии РМЖ между европейскими и азиатскими женщинами есть существенное отличие по возрасту возникновения этого заболевания. Так, например, пик заболеваемости в азиатских странах приходится на возраст от 40 до 50 лет, а в странах Западной Европы — на возрастную группу 60–70 лет. В азиатских странах растут как показатели заболеваемости, так и смертности от РМЖ, а в странах Западной Европы, несмотря на рост заболеваемости РМЖ, показатели смертности заметно снижаются [34].

В работах д-ра Hemminki K. [35] представлены данные о возрастном-специфических особенностях развития РМЖ в этнических популяциях с высоким и низким риском заболеваемости раком молочной железы. Такой особенностью является возраст, при котором достигается пик заболеваемости. Интерпретация отличий остается пока неясной, и, скорее всего, объяснение кроется в биологических особенностях популяций. Второе объяснение — когортный эффект быстро растущих показателей заболеваемости в молодой популяции и третье — неполная регистрация рака у пожилых женщин. Так, РМЖ у эмигранток из Турции, проживающих в Швеции, на 5,5 лет развивается раньше по сравнению с коренными жительницами и на 5,1 года для выходцев из стран Арабского Востока и африканских стран. Проведенный литературный обзор публикаций по раку молочной железы в арабских странах показал, что возраст развития этой формы рака наступает на 10 лет раньше в сравнении с западными странами [36].

В Иране одна из самых низких заболеваемости РМЖ в мире, но за последние четыре десятилетия показатели заболеваемости растут, и эта форма рака стала наиболее распространенной среди женского населения страны. После поправки на возраст молодые иранские женщины находятся в относительно высокой группе риска заболеть РМЖ по сравнению

с развитыми странами. Проведенный случай-контроль-исследование госпитальной базы с целью изучить связь репродуктивных и антропометрических факторов с риском развития РМЖ показал, что рост заболеваемости среди молодых иранских женщин частично объясняется снижением рождаемости детей, сокращением сроков кормления грудью и использованием контрацептивов [37].

Накопленные проспективные данные из арабо-азиатских и западных стран могут дать нам в дальнейшем интересные эпидемиологические представления об особенностях развития РМЖ в этих регионах мира. Знание особенностей и этиологии развития этой формы рака в различных популяциях позволит строить программы профилактики с учетом имеющихся закономерностей.

По-прежнему обсуждается вопрос о влиянии МГ скрининга и современных методов

лечения на снижение смертности при раке молочной железы. По мнению доктора D. Vergu, снижение смертности при данной форме рака зависит от сочетания скрининга и современных методов лечения [38].

В настоящее время участие женщин возрастной группы 40–49 лет в маммографическом скрининге может быть успешным с учетом сведения до минимума негативных последствий. В этой группе участниц скрининга рекомендуется применять цифровую маммографию, использовать магниторезонансную томографию в качестве дополнения к маммографии с учетом высокой плотности молочных желез у молодых женщин. Интервал между раундами скрининга должен быть сокращенным (менее двух лет), и желательно информировать женщин, достигших 40 лет, о потенциальных успехах и возможных рисках участия в маммографическом скрининге.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010, 2011 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
2. Vieira I.T., de Senna V., Harper P.K. et al. Tumour doubling times and length bias in breast cancer screening programmes. *Health Care Manag Sci* 2011, Jun, 14 (2): 203–11, Epub 2011 Mar 29.
3. Tabar L., Vitak B., Chen T.H. et al. Swedish Two — County Trial: Impact of Mammographic Screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011 Sep, 260 (3): 658–663. Epub 2011, Jun 28.
4. Philipper Autier, Mathien Boniol, Carlo la Vecchia et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European counties: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, 2010; 341: p. 3620.
5. Globocan 2008 (IARC) Section Cancer /Information (2/12/2013).
6. Klauber — De More N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast dis.* 2005–2006; 23: 9–15.
7. Dobi A., Kelemen G., Kaizer U., et al. Breast cancer under 40 years of age: Increased number and worse prognosis. *Pathol Oncol Res.* Sep 17 (Epub ahead of print).
8. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancer with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 10; 26 (20): 3324–30.
9. Fredholm H., Eaker S., Frisell J. et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos One.* 2009 Nov 11; 4 (11): e 7695.
10. Kerlikowske K. Screening mammography in women less than age 50 years. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Feb; 24 (1) 49a 013e 3263 da 10.1097/co.ob 38–43 doi.
11. Kasahara Y., Kawai M., Tsuji I. et al. Harms of screening mammography for breast cancer in Japanese women. *Breast cancer* 2012 Jan 27 [Epub ahead of print].
12. Shen N., Hammond L.S., Madsen D. et al. Mammography in 40 year old women: what difference does it make? The potential impact of the US Preventive Task Force (USPSTF) mammography guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct. 18 (11): 3066–71, doi:10.1245/S10434–011–2009–4. Epub 2011 Aug 24.
13. Hendrick R.E., Helvie M.A. United States Preventive Services Task Force Screening mammography recommendations: science ignored. *AJR AM J Roentgenol*, 2011 Feb; 196(2): W112–6.
14. Hellquist B.M., Duffy S.W., et al. Effectiveness of population — based service screening with mammography for women ages 40 to 49: evaluation of the Swedish Mammography Screening in young women (SCRY) cohort. *Cancer*, 2010. Sep 29 (Epub ahead of print).

15. *Thurfjell E.L., Lindgren J.A.* Breast cancer survival rates with mammographic screening: similar favorable survival rates for women younger and those older than 50 years. *Radiology*. 1996 Nov; 201 (2): 421–6.
16. *Immonen — Raiha, L.* Kanhava. Results of mammography screening for women aged 40 to 74 in Turku, Finland Abstract UICC 10_130.
17. *Parvinen I., Chius S., Pykkanen L., et al.* Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40–49 in Finland. *Br J Cancer*. 2011. Oct 25; 105 (9): 1389–91. doi: 10. 1038/bjc.2011. 372. Epub 2011 Sep 20.
18. *Ding J., Warren R., Girhing A., et al.* Mammographic density, estrogen receptor status and other breast cancer tumor characteristics. *Breast J* 2010 May. June,16(3): 279–89. Epub 2010. Feb 23.
19. *Nothacher M., Duda V., Hahn M. et al.* Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009m Sep 20; 9:335.
20. *Chin S.Y., Duffy S., Yen A.M., et al.* Effect of base-line breast density on breast incidence, stage, mortality and screening parameters: 25-year follow up of Swedish mammographic screening. *Cancer Epid Biom Prev*, 2010 May; 19 (5): 1219–28.
21. *Benndorf M., Baltzer P.A., et al.* Breast MRI as adjunct to mammography; Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic Bi–RADS classes. *Acta Radiol*. 2010. Sep, 51(7):715–21.
22. *Smith R.A.* Breast cancer screening among women younger than 50: a current assessment of the illness. *CA Cancer J Clin*. 2010; Sep–Oct; 50 (5): 312–36.
23. *El Saghier N.S.* Responding to the challenges of breast cancer in Egypt and other Arab countries. *J Egypt Natl cancer Inst*. 2008; 20(4):309–12.
24. FHO1 collaborative teams. Mammographic surveillance in women younger than 50 years who have a family history of breast cancer: tumor characteristics and projected effect on mortality in the prospective single — arm FHO1 study. *Lancet Oncol*. 2010 Dec; 11 (12): 1127–34.
25. *Jorgensen K.J., Gotzsche P.C.* Overdiagnosis is publicly organized mammography screening: systemic review of incidence trends. *BMJ*. 2009 Jul 9; 339: b2587. Doi 10. 1136/bmj. b 2587.
26. *Peter Gotzsche, Ole Hartling, Margarethe Nielsen et al.* Breast screening: the facts — or may be not *BMJ* 2009; 338 — b86.
27. *Holving S., Thoresen S., Fretli S.* The cumulative risk of a false –positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer* 2004; 101:1501–7.
28. *Fitzpatrick-Lewis D., Hodson N., Ciliska D. et al.* Breast cancer screening. Available <http://canadian task force. CA/ recommendations/2011 01-eng> (accessed 2011 Oct 17).
29. *Rutovist L.T.* Summary of the characteristics of the Swedish trials. *Proceedings of the Falun Conference*, 1996.
30. *Miller A.B., Baines C.J. et al.* Canadian National Breast cancer detections and death rates among women 40 to 49 years. *Can med Assoc J*. 1992; 147: 1459–1476.
31. *Ringash J.* Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40–49 years at average risk pf breast cancer. *CMAS*. 2001 Feb 20; 164(4):469–76.
32. *Atmstrong K., Moye E., Williams S. et al.* Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systemic review for the American College of Physicians . *Ann Inter med*, 2007 Apr 3; 146 (7): 516–26.
33. *Hendrick R.E., Helvie M.A.* United states preventive Services task Force screening mammography recommendations: science ignored. *AJR Am J Roetgenol*, 2011 Feb; 196 (2): W112–6.
34. *Lieong S.P., Shenzz, Liu T.J. et al.* Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? *World J surg*, 2010 Oct; 34(10): 2308–24.
35. *Hemminki K., Monsavi S.M. et al.* Does the breast cancer age at diagnosis differ by Ethnicity? A study on immigrants to Sweden *Oncologist*. 2011 Jan 25 (Epub ahead of print).
36. *Naijar H., Easson A.* Age at diagnosis of breast cancer in Arab nations. *Int J Surg*. 2010; 8(6): 448–52.
37. *Ghiasvand R., Maram E.S. et al.* Risk factors for breast cancer among young women in Southern Iran. *Ints Cancer*, 2010 Nov 9 (ahead of print).
38. *Berry D.A.* Effect of screening and Adjuvant therapy on Mortality from Breast Cancer Death Rates. *New England J of Medicine* Oct 27, 2005; 1784–92.
39. The Canadian task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *CMAJ*, 2011 Nov 22; 183(17): 1991–2001.