

Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение?

СЕМИГЛАЗОВ В.Ф.

По крайней мере на протяжении последних 25 лет маммографический скрининг был официальной политикой здравоохранения европейских стран, Северной Америки и Австралии. Семь крупных рандомизированных исследований показали сокращение смертности от рака молочной железы (РМЖ) на 20–35% у женщин 50–61 лет, принявших приглашение на маммографический скрининг. В тоже самое время некоторые эпидемиологи (Goetzche, 2013; Jorgensen, 2013) и другие исследователи по биостатистике сомневаются в успехах маммографического скрининга, считая «субоптимальной» рандомизацию в некоторых из этих исследований. Нордический Кокране центр (Nordic Cochrane Centre) также не рекомендует эту стратегию для сокращения смертности от РМЖ. Нет сомнения в том, что беспрецедентный прогресс адъювантной системной терапии (эндокрино-химиотерапии, таргетного лечения) сам по себе сократил смертность от РМЖ. Поэтому вклад скрининга и системной терапии в сокращении смертности от РМЖ эволюционировал в пользу терапии. Тем не менее маммографический скрининг по-прежнему следует рекомендовать, особенно для женщин 50–69 лет. Эта стратегия подтверждается указаниями Европейского Союза, ESMO (2014) и ASCO (2014).

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, системная терапия.

Контактная информация:

Семиглазов Владимир Федорович — член-корр. РАН, профессор заведующий отделом опухолей репродуктивной системы НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

WHAT IS BETTER: MAMMOGRAPHY SCREENING OR SYSTEMIC THERAPY?

V. F. Semiglazov N. N. — Petrov Research institute of Oncology, St. Petersburg.

During at least 24 years mammography screening was the official health policy in European countries, North American and Australia. Seven major randomised studies have shown that breast cancer mortality is reduced by 20–35% in women 50–69 years of age who accept an invitation to mammography screening. At last time some epidemiologists (Goetzche, 2013; Jorgensen, 2013) and other research-biostatistics have been doubted in success of mammography screening, considering the randomization in some of these studies “suboptimal”. The Nordic Cochrane Centre now recommends against this strategy for reducing breast cancer mortality. No doubt that unprecedented progress of adjuvant systemic therapy (endocrine, chemotherapy, target treatment) has reduced breast cancer mortality. So impact of screening and systemic therapy into reduction breast cancer mortality evolved to favor of therapy. None the less the mammographic screening is should be recommended, especially for women aged 50–69 years. This strategy is confirmed by the European union guideline, ESMO (2014) and ASCO (2014) guidelines.

Keywords: breast cancer, screening, systemic therapy.

Еще недавно такое название доклада или статьи вызвало бы удивление. Каждому ясно, что оба направления: скрининг и рано начатое лечение улучшают исход заболевания.

В последнее время, однако, появилось много противоречивых оценок скрининга на рак молочной железы (РМЖ). Трудно пропустить заголовки публикаций, заявляющих что маммография несовершенный скрининг-тест, пропускающий биологически агрессивные раки и выявляющий лишь индолентные опухоли, не нуждающиеся в лечении (Miller и др., 2014). В частности Kalager и др. (2014) приводит пример оценок скрининга в Дании и Норвегии.

Дания и Норвегия относятся к странам, в которых наилучшим образом изучены эффекты маммографического скрининга, позволивших провести высококачественное сравнительное изучение его эффективности. Хотя Дания и Норвегия — страны со схожей системой здравоохранения, сообщаемое сокращение смертности от РМЖ, благодаря скринингу, разнится существенно: 25% в Дании и 10% в Норвегии. Более выраженный эффект скрининга в Дании авторы объяснили увеличенной смертностью от рака молочной железы норвежских женщин старше 59 лет, не участвовавших в скрининге.

С целью оценить эффект маммографического скрининга на смертность и заболеваемость Gotzsche и Jorgensen (2013) проанализировали опубликованные исследования в системе PubMed и в Платформе регистра клинических испытаний ВОЗ (WHO's international clinical trials registry Platform) — в рамках сотрудничества с Cochrane Collaboration (Дания).

Из всего массива исследований было отобрано семь рандомизированных исследований. Авторы исключали из анализа исследования, в которых по их мнению рандомизация не обеспечивала сравниваемые группы. Избранные исследования включали 600 тыс женщин в возрасте от 39 до 74 лет. Три испытания с адекватной (по Gotzsche) рандомизацией не показали статистически достоверное снижение смертности от РМЖ через 13 лет от начала (относительный риск [RR] 0.90, 95% [CI], доверительный интервал от 0.79 до 1.02); в четырех клинических испытаниях с «субоптимальной» рандомизацией показало сокращение показателей смертности от РМЖ с RR

равным 0.75 (95% CI от 0.67 до 0.83). Относительный риск (RR), т.е. пропорциональное сокращение смертности от РМЖ в популяции здоровых женщин, оказался равным 0.81 (95% CI от 0.74 до 0.87), что означает сокращение смертности на 19%.

Gotzsche и Jorgensen (2013) полагают, что снижение смертности от РМЖ в четырех рандомизированных исследованиях связано с неточной классификацией причин смерти. Вместе с тем авторы отмечают, что число операций и, особенно, органосохраняющих операций было значительно больше в скрининговой группе и частота проведения лучевой терапии, увеличивающей смертность от других причин (в частности, от сердечно-сосудистой патологии), была также достоверно выше в группе скрининга. Авторы указывают, что не было отличий в частоте использования химиотерапии в основных (скрининговых) и контрольных группах (хотя данные приводятся только в двух испытаниях).

Понятно, что для того чтобы скрининг был эффективным, необходимо чтобы он приводил к уменьшению числа распространенных случаев рака. Детальный анализ скрининга в США на протяжении 30 лет показал, что частота ранних стадий (I–IIa) увеличилась с 112 до 234 случаев на 100000 женщин (на 109% или более чем в два раза). В то же время частота поздних стадий (IIIb–) уменьшилась лишь на 8% (с 102 до 94 на 100 тыс женщин) [Bleyer 2012]. В Норвегии скрининг также не привел к существенному сокращению частоты III–IV стадий (Kalager, 2012).

Как заключают Gotzsche и Jorgensen (2013), «если допустить, что скрининг сокращает смертность от РМЖ на 15% и приводит к сверхдиагностике и избыточному лечению (overdiagnostic and overtreatment) у 30%, это означает, что на каждые 2000 женщин, приглашенных на скрининг на протяжении 10 лет, одной из них удастся избежать смерть от РМЖ, а 10 женщин, у которых заболевание не было бы выявлено, если бы они не участвовали в скрининге, подвергнутся ненужному лечению. Более того, 200 женщин испытают психологический дистресс (тревогу и неуверенность) в течение многих лет из-за ложно-положительных находок. Необходимо гарантировать, чтобы женщины были пол-

ностью информированы об этих проблемах перед тем, как они решат, участвовать ли им в скрининге».

Авторы полагают, что наступило время для переоценки необходимости универсального маммографического скрининга во всех возрастных группах. По мнению Baum (2000) финансовые ресурсы, используемые в скрининге, можно было бы перенаправить на другие направления, в которых доказана польза для больных РМЖ, например на широкое применение тамоксифена у больных РМЖ с регионарными метастазами.

Ряд авторов рассматривают влияние маммографического скрининга на смертность от РМЖ с позиции так называемых квази-экспериментальных исследований (Irvin и Kaplan, 2014). Авторы исследовали через MEDLINE/PubMed и Embase статьи, опубликованные до января 2013 г. Статьи включались для анализа при следующих условиях: 1) если они касались программ популяционного скрининга при РМЖ, использующего маммографию, с 5-летними (как минимум) данными после внедрения скрининга; 2) сравниваемые группы имели равный доступ к терапии; 3) оценивалась смертность популяции от РМЖ. Исследование типа RCT (randomized clinical trials), случай-контроль (case-control) и симуляционное исследование (simulation trials) исключались из анализа.

Irvin и Kaplan (2014) определили понятие «квази-экспериментальных исследований» как исследования, близкие к экспериментальным, сравнивающие географические и исторические когорты или когорты, сформированные по датам рождения, имеющие или не имеющие программы скрининга.

Среди 4903 опубликованных статей только 19 исследований соответствовали избраным критериям. Исследования когорт по датам рождения показали достоверную пользу скрининга для женщин моложе 50–69 лет. Достоверное и значимое снижение смертности от РМЖ наблюдалось при «историческом» сравнении.

При «географическом» сравнении наблюдалось умеренное сокращение (на 20%) смертности среди женщин моложе 50 лет, а также достоверное снижение смертности (на 21–22%) среди женщин 50–69 лет. Иссле-

дования, в которых тестировались взаимодействие «географических» и «исторических» сопоставлений, в целом показали сокращение смертности (на 13–17%) среди женщин 50–69 лет, но эффекты в индивидуальных исследованиях не достигали достоверных значений. Во всех исследованиях, касающихся женщин старше 70 лет, не получено достоверных значений.

Альтернативные объяснения снижения смертности от РМЖ

Ряд исследователей утверждает, что улучшение выживаемости пациентов с РМЖ на протяжении ряда лет связано не со скринингом, а с другими факторами (Toriola и соавт., 2013; Sun и соавт., 2010). Так, Sun (2010) утверждает, что общий вклад улучшения терапии и более раннее выявление заболевания сказались на увеличении выживаемости в 1988–2000 гг. Авторы пытаются отделить эффекты скрининга от улучшения лечения РМЖ, используя данные программы SEER (Toriola, 2013). Кроме позитивного влияния скрининга, была установлена польза от улучшения лечения, увеличившего показатели выживаемости. Sun и др. (2010) заключают, что между 1988 и 2000 гг. улучшение выживаемости больных РМЖ в США в большей степени связано с улучшением лечения, чем с самим скринингом. Таким образом, достижения в лечении РМЖ не могут быть исключены как альтернативное объяснение наблюдающегося снижения смертности от РМЖ.

Какие эффекты скрининга сегодня?

Несомненно наблюдается существенный прогресс в лечении по сравнению с теми временами, когда были проведены клинические рандомизированные испытания маммографического скрининга. Гормональная (анти-эстрогенная) терапия и полихимиотерапия оказались эффективными даже у больных с регионарными метастазами (EBCTCG, 2005). Системная терапия сама по себе снизила смертность от РМЖ (Autier, 2010), и это снижение наблюдается постоянно и единообразно во всех прогностических группах (Blamey, 2007).

Недавний мета-анализ Оксфордской группы показал, что полихимиотерапия, включающая антрациклины и таксаны сокращает смертность от РМЖ (в популяции больных РМЖ) приблизительно на одну треть, в основном независимо от опухолевых характеристик (размер, состояние лимфоузлов, гистологический тип, степень злокачественности, гормонально-рецепторный статус) [EBCTCG, 2012]. По мнению Goetzsche это означает, что уд. вес эффекта скрининга сегодня меньше, чем при ранее проведенных программах скрининга, если эффект оценивать по числу женщин, избежавших смерти от РМЖ. Квази-экспериментальные исследования часто не представляют деталей в той степени как это делается в рандомизированных клинических испытаниях (RCT) скрининга. Вместе с тем новые RCT-испытания едва ли прояснят противоречия, касающиеся ценности скрининга в будущем. Рандомизированные клинические испытания маммографии оказались дорогими и трудными для проведения. В результате, только 8 испытаний типа RCT были завершены и оценены.

Системный обзор и экспертиза независимых экспертов (Marmot и соавт., 2013) констатировали достоверное снижение смертности от РМЖ на 15–21% среди женщин 50–69 лет, подвергшихся скринингу. Группа экспертов из US.Preventive Services Task Force (USPSTF) сообщили о достоверном сокращении смертности от РМЖ у скринингованных женщин моложе 50 лет в дополнение к явному сокращению смертности у женщин старше 50 лет (Humphrey и соавт., 2012). Остается неясным значение скрининга для женщин 70 лет и старше из-за недостатка необходимых данных. Мета-анализ не показал преимущества скрининга в любой возрастной группе и при любых сроках наблюдения, если оценивать смертность популяции от всех причин. Правда двадцатилетний период наблюдения в шведском испытании показал 13% сокращения смертности от всех причин среди пациентов с РМЖ (Tabar, 2002).

Независимая рецензия панели экспертов в Великобритании установила, что 20% относительное сокращение смертности от РМЖ для возрастной группы 55–79 лет транслируется лишь в 1,2% сокращения смертности от всех причин. Однако все испытания не имеют достаточного числа включенных женщин и сро-

ки наблюдения, чтобы реально установить столь небольшой относительный риск сокращения смертности (Marmot, 2013). Поэтому, как полагают Irvin и Kaplan (2014), именно квази-экспериментальные исследования как своего рода естественный эксперимент могут оказаться более репрезентативными при изучении всей популяции, чем рандомизированные клинические испытания (RCT) специально подобранных групп женщин. Хотя результаты в уже имеющихся различных исследованиях маммографического скрининга широко варьируют, все же, в целом, видна польза скрининга у женщин 50–69 лет. Специалисты, посвятившие жизнь противораковой борьбе и скринингу (Morris, 2014), в принципе осведомлены о некоторых ограничениях маммографии, особенно у женщин с крайне плотной тканью молочной железы. Маммография при всех ее ограничениях все еще единственный тест, при котором доказано снижение смертности в многочисленных рандомизированных контролируемых испытаниях, а также в условиях популяционного скрининга (Tabar и соавт., 2011). Как полагает Коранс (2014), обнаружение маленькой опухоли на изображении до того, как она становится пальпируемой, улучшает выживаемость, а аргументы против маммографического скрининга продолжают базироваться на «дефектной науке». При этом, конечно, остаётся ряд вопросов.

Возможно, ориентир на анатомическую плотность, нарушение структуры железы, наличие кальцификации на маммограммах недостаточны в настоящее время, и мы нуждаемся в лучших скрининговых тестах. Как и планирование лечения в онкологии, в наши дни изображение опухоли в большей степени должно основываться на функциональных, чем на анатомических признаках (Morris, 2014). Развитие скрининга на РМЖ должно следовать этой же парадигме. Поиск улучшения чувствительности и специфичности скрининга на РМЖ интенсивно уже осуществляется радиологическим сообществом. Традиционная двухпроекционная дигитальная маммография заменяется на трёхпроекционный дигитальный томосинтез молочной железы (three — dimensional digital breast tomosynthesis [DBT]), и контраст-усиленную дигитальную маммографию (contrast-

enhanced digital mammography [CEDM]) — на тесты, отображающие как сосудистые, так и анатомические отклонения. Ультразвуковой скрининг молочных желез — нарастающий и всё более необходимый дополнительный к скринингу тест у женщин с любой плотностью молочной железы.

По мнению многих авторов в настоящее время онкология располагает наиболее чувствительным диагностическим тестом для обнаружения РМЖ, пригодным на будущие декады: получение изображения ткани молочной железы с помощью магнитного резонанса (MRI) [Kuhl и др., 2014]. Как утверждает Morris (2010), MRI (МРТ) может сообщать исследователям «функциональное поведение» опухоли, так как изображения отражают молекулярно-генетические характеристики опухоли. МРТ не использует ионизирующую радиацию и не может индуцировать опухоли, она исключительно безопасна даже при том, что необходимо внутривенное введение контраста.

В отличие от маммографии, генерирующей изображение, основанное на разной плотности ткани молочной железы, МРТ создает «карту кровотока», обнаруживая опухолевую неоваскулярность (neovascularity) и перитуморальное воспаление; это и объясняет её высокую чувствительность. Поэтому, в отличие от маммографии, МРТ зиждется на изменениях, коррелирующих с пролиферацией и, возможно, с метастатическим потенциалом опухоли. Как и медицинские онкологи (химиотерапевты), разрабатывающие новые виды терапии, основанные на онкогенетике и лучшем понимании клеточной биологии, эволюция в получении изображения опухоли точно также связана с новым пониманием радиологов опухолевой биологии. Kuhl и соавт. (2014) показал, что быстрое (за 3 минуты) МРТ молочной железы сравнимо со стандартным 21-минутным исследованием при скрининге. Используя методику FAST (first postcontrast subtracted T1 — weighted image), он достиг высокого уровня детекции опухолей с низким показателем ложноположительных заключений, высокой чувствительностью (98,9%), являющихся основой качества скринингового теста. Все же пока

нет долгосрочных исследований, подтверждающих, что выявление с помощью МРТ минимальных опухолей воздействует на долгосрочную выживаемость. Недавние сведения из голландского исследования (Saadatmand et al., 2013) показывают, что выживаемость может быть улучшена у женщин с семейным РМЖ, подвергавшихся МРТ — скринингу. Другие исследования показали, что у женщин высокого риска выявленные с помощью МРТ раки чаще оказываются меньше 1 см и без метастазов в лимфоузлах. Однако это суррогатные показатели. Необходимы мультицентровые проспективные клинические испытания с целью окончательно установить, что FAST-MRI является альтернативной стандартной МРТ. Необходима точная калькуляция стоимости FAST MRI в сравнении с другими дополнительными скрининговыми методами. Ультразвук — комфортный тест, но мы должны знать, что он превносит определенное увеличение ложноположительных заключений. Надо, однако, иметь в виду, что пока MRI-сканеры дорогие по стоимости необходимы большие пространства и особые условия. Необходимость введения магнетики, клаустрофобия сдерживают многих женщин в участии в скрининге с помощью MRI.

Заключение

В настоящее время имеется свыше 5 тыс публикаций, посвященных оценке маммографического скрининга. Их анализ через системы MEDLINE (PubMed и Embase), WHO's International clinical trials registry Platform позволил отобрать 7–8 экспериментальных рандомизированных клинических испытаний (RCT) и 19 так называемых «квази-экспериментальных» исследований (QRCT) эффекта маммографического скрининга. Экспериментальные RCT-испытания включали 600 тыс женщин от 39 до 74 лет. Три из них не показали достоверное снижение смертности от РМЖ через 13 лет от начала (RR 0.90, 95% CI от 0.79 до 1.02), в остальных с «субоптимальной» по Gotzsche и Jorgensen (2013) рандомизацией показано достоверное снижение смертности от РМЖ (RR = 0.75; 95% CI от

0.67 до 0.83). Относительный риск (RR), т.е. пропорциональное сокращение смертности от РМЖ в популяции здоровых женщин, оказался равным 0.81, что означает сокращение смертности на 19%. Авторы указывают, что не было отличий в частоте применения химиотерапии в скрининговой и контрольной группах (оценены только 2 исследования). Исследование избранных когорт в квази-экспериментальных исследованиях, проведенное Irvin и Kaplan (2014), показало достоверное снижение смертности (на 13–17%) среди женщин 50–69 лет. Эффекты скрининга в отдельных (индивидуальных) исследованиях и у женщин старше 70 лет не достигали достоверных значений. Ряд авторов дают альтернативное объяснение наблюдающемуся в ряде стран снижению смертности от РМЖ (Sun, 2010; Toriola, 2013). По их мнению улучшение показателей выживаемости больных РМЖ в США с 1988 по 2002 г. в большей степени связано с улучшением лечения, чем с самим скринингом. Несомненно наблюдается существенный прогресс в лечении РМЖ по сравнению с теми временами, когда были проведены рандомизированные испытания маммографического скрининга. Недавний мета-анализ Оксфордской группы EBCTCG (2012) показал, что адъювантная химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны, сокращает смертность от РМЖ (в популяции больных РМЖ) приблизительно на одну треть (1/3). Это означает, что пропорциональный эффект скрининга сегодня меньше, чем при ранее проведенных программах скрининга, если эффект оценивать по числу женщин, избежавших смерти от РМЖ в общей популяции здоровых женщин.

Учитывая, что смертность от РМЖ в основном определяет больных с запущенными формами опухолей (III–IV стадий), ряд исследований (Burton и Bell, 2013) предлагают более прагматичный подход, основанный

на физикальной (клинической) диагностике с целью «понижения» стадий до I–IIa, считающиеся излечимыми. Такая организационная форма профилактики предлагается для стран «со средним и низким уровнем доходов». Убедительных доказательств, кроме общих рассуждений о целесообразности такого простого подхода, пока нет. Учитывая, однако, опыт Индии (Mittra и соавт., 2010) и Канады (Miller, 2014), ежегодное физикальное (пальпаторное) исследование молочных желез может быть рекомендовано дополнительно к маммографическому скринингу.

С другой стороны в последние несколько лет предлагается еще больше усовершенствовать скрининг, используя несомненные достижения в получении изображения с помощью магнитного резонанса (MRI-MPT) [Kuhl и др., 2014; Morris, 2014]. Как утверждает Morris (2014) МРТ не использует ионизирующую радиацию и не индуцирует опухоли, воспроизводя картину кровотока и перитуморальную реакцию, т.е. некоторые биологические особенности опухоли. МРТ исследуется сейчас у женщин высокого риска РМЖ, особенно с наличием мутации гена BRCA. Таким образом, относительный эффект маммографического скрининга в отношении уменьшения смертности от РМЖ, наблюдающегося в ряде стран, явно снизился в результате преобладающего и точно установленного лечебного эффекта адъювантной системной терапии (химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии). Вместе с тем, несмотря на многие побочные воздействия маммографического скрининга, его надо по-прежнему внедрять, опираясь на качество проведения, позволяющее избежать многие побочные (нежелательные) воздействия этого широкомасштабного профилактического мероприятия, особенно среди женщин 50–70 лет.

Литература

1. Gotzsche P., Jorgensen K. Screening for breast cancer with mammography (review). The Cochrane collaboration. The Cochrane library 2013, issue G., pp.1–17.
2. Miller A. B., Wall C., Baines C.J. Twenty five year follow up breast cancer incidence and mortality of the Canadian Breast Screening Study: Randomized Screening trial. *BMJ*.2014-vol 348-pp.366.
3. Kalager M., Loberg M, Bretthauer M., Adami H. Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol.*, 2014-vol.25.— pp.1137–1143.
4. Bleyer A., Welch H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Eng J Med* 2012.— vol. 367.— pp.1998–2005.
5. Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment included. *BMJ* 2013. Vol.—346.— pp 1385.
6. Irvin V., Kaplan R. Screening mammography and breast cancer mortality: meta — analysis of Quasi-experimental studies. *Plos ONE*. 2014.— vol. 9.— pp.105–115.
7. Toriola A. T., Colditz G.A, Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implication for prevention. *Breast cancer Res Trial*. 2013.— vol 138-pp.665–673.
8. Sun E, Jena AB, Lakdawalle D, et al. The contributions of improved therapy and earlier detection to cancer survival gains 1988–2000. *Forum Health Econ Policy*, 2010. Vol 132.— pp.1195.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005-Vol.— 365-pp.1687–1717.
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, (Peto R, Davies C. et al): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012 — Vol.— 379-pp.432–444.
11. Marmot MG., Altman DG., Cameron DA. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*, 2013-vol. 108 (11).— pp.2205–2240.
12. Humphrey L. J., Helfand M., Chan BK et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2012 — Vol. 137 (5).— pp. 347–360.
13. Tabar L., Duffy SW. Yen M. F., et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*.2002-Vol.9 — pp.159–162.
14. Morris E. Rethinking breast cancer screening: ultra fast breast magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2014-Vol.— 32.pp.—2281–2283.
15. Tabar L., Vita K. B., Chen TH et. al. Swedish two-county trial: impact of mammography screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, 2011.— Vol.260 — pp. 658–663.
16. Kopans D. B. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. *Oncologist*, 2014.— Vol.17-pp.107–112.
17. Morris EA: Diagnostic breast MR imaging: Current status and future directions. *Magn Reson Imaging Clin n Am*, 2010, Vol.— 18:57:-74.
18. Kuhl CL, Schrading S, Strobel K, et al: Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection — A novel approach to breast screening with MRI. *J Clin Oncol*, 2014. Vol.— 32 pp. 2304–2310.
19. Saadatmand S. Tilanus-Linthorst MM, Rutgers EJ. Et. Al: Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging. *J Natl Cancer Inst.*, 2013 vol.— 105 pp.1314–1321.
20. Burton R., Bell R. The global challenge of reducing breast cancer mortality. *The Oncologist*, 2013 Vol.— 18.— pp. 1200–1202.
21. Mittra L., Mishra G. A., Singh S. et al. A cluster randomised, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India. *Int J Cancer*, 2010.— Vol. 126.— pp. 926–984.