

Профилактика и скрининг злокачественных новообразований женских репродуктивных органов

А.М. Галстян Г.К. Базилян

Национальный центр онкологии им.В.А.Фанарджяна МЗ РА

375052 Ереван, ул.В.А.Фанарджяна, 76

Ключевые слова: женские репродуктивные органы, злокачественные новообразования, профилактика, скрининг

В работе представлен обзор литературных данных об используемых в мировой практике методах профилактики и скрининга злокачественных новообразований органов женской репродуктивной сферы – молочной железы и гениталий. Проанализирована эффективность как традиционных подходов, так и современных технологий при проведении национальных скрининговых программ на предмет выявления предраковых состояний.

Специалисты разных стран сходятся в мнении, что прогресс в контроле за онкологической заболеваемостью должен существенным образом основываться на разработке новых профилактических стратегий по раннему обнаружению рака и предраковых состояний, а также включать в себя целенаправленные информационные кампании и широкомасштабные скрининговые программы. Наряду с этим значительное снижение уровня смертности от злокачественных новообразований ожидается благодаря использованию новых лекарственных средств и более эффективных принципов лечения. В Великобритании, например, на фоне повышения заболеваемости раком за последние 2–3 десятилетия показатели смертности снижаются благодаря более раннему распознаванию и лучшему лечению [31].

Профилактика означает устранение или минимизацию подверженности причинам развития злокачественных новообразований и включает в себя снижение индивидуальной чувствительности к эффектам таких причин. Успех профилактики в отношении раковых заболеваний не в последнюю очередь связан с информированностью населения относительно факторов риска данной группы заболеваний [29] и желанием минимизировать влияние этих факторов, а также следовать нормам здорового образа жизни. Иными словами, затраты государства в этой сфере должны быть направлены на увеличение продолжительности и расширение тематики соответствующих медицинских вешательных программ, внедрение определенных тематик в учебные дисциплины средних школ и вузов.

В этом отношении внушает оптимизм постепенное снижение в мировом масштабе в связи с улучшением бытовой гигиены и приготовления пищи – показателей заболеваемости раком желудка, наиболее распространенной формы рака в 1975 г.

Скрининг популяции (массовое применение простых и доступных тестов для идентификации лиц без явных симптомов заболевания) представляет собой другой подход для раннего обнаружения. По мнению большинства специалистов, более половины случаев рака возможно предотвратить. Степень предупреждения существенно варьирует в зависимости от локализации опухоли. Например, более 90% рака легкого можно избежать всего лишь благодаря отсутствию привычки к курению [37]. Недавние исследования указывают, что более 70% рака толстой кишки может быть предотвращено лишь следованием требованиям здорового образа жизни, которые включают стремление избежать излишнего веса, умеренная ежедневная физическая активность, ограниченное потребление говядины и баранины, отсутствие привычки курения табака, прием мультивитаминов, умеренное потребление алкоголя [32].

В данном обзоре проанализирован международный опыт профилактики и скрининга новообразований репродуктивной сферы женщины – рака молочной железы (РМЖ) и ряда опухолей гениталий, являющихся наиболее распространенными причинами онкологической заболеваемости и смертности женщин.

Профилактика и скрининг рака молочной железы

В рамках первичной профилактики РМЖ усилия специалистов сконцентрированы на исследованиях по гормональной химиопрофилактике с использованием тамоксифена [5]. Практические пути первичной профилактики РМЖ, особенно после менопаузы, включают в себя также регулярную физическую активность, отсутствие излишка веса в среднем возрасте, отсутствие длительной гормонозамещающей терапии и умеренное потребление алкоголя [37].

Изучение проблемы своевременной диагностики

раковых заболеваний привело к необходимости разработки специальных программ скрининга. Вторичная профилактика рака, или скрининг, включает в себя обследование и тесты, направленные на более раннее выявление заболевания, т.е. до появления симптомов и признаков, по причине которых больные сами обращаются за медицинской помощью. Преимущество раннего выявления опухоли заключается в том, что представляется возможным обнаружить рак на стадии, когда он носит локальный характер и может быть излечен.

В настоящее время маммографию можно считать надежным методом в обнаружении РМЖ до момента, когда опухоль становится пальпируемой. При этом нужно иметь в виду, что только 8% опухолей пальпируются до того, как становятся видимыми на маммограммах [5]. Широкое применение метода вызвало значительный рост выявленных случаев внутримаммарной карциномы *in situ* (DCIS), а также привело к изменению стадийности обнаруженных опухолей и выявлению образований меньших размеров. Приблизительно 30% новообразований составляет внутримаммарная карцинома *in situ*, и более 50% случаев инвазивного рака в размере не превышает 1 см [5]. Обычно выявленный при скрининге РМЖ меньше по размерам и более безболезненный, чем его клиническая форма. В недавнем исследовании [15] был рассмотрен вопрос: становится ли РМЖ более агрессивным или только увеличивается в размерах, если он не диагностирован в доклинической фазе? Оказалось, что биологическая агрессивность РМЖ увеличивается и в доклиническую фазу. Данный результат свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления обнаружения опухолей молочной железы.

Результаты 10-летнего скрининга методом маммографии женщин в возрасте от 40–41 до 50–52 лет в рамках национальной программы в Великобритании показали, что уровень выявляемых пациентов для дальнейшего исследования составляет 4,6% при первом осмотре и 3,4% при последующих. Уровень обнаружения инвазивного канцера составляет 0,09% при первом осмотре и остается постоянным до 6-го и последующих скрининг осмотров [28].

Швеция – первая страна, в которой была принята национальная программа скрининга РМЖ. Служба заработала в 1986 г. и достигла полного охвата популяции к 1997 г. [33].

Главной целью скрининга является снижение смертности от РМЖ. По данным, полученным в одном из проектов маммографического скрининга, при максимальном времени опережения диагностики опухоли перед клиническими проявлениями, равном 1,5 года, сокращение смертности от РМЖ достигает 30% [2]. Однако столь обнадеживающие результаты вовсе не означают, что излечение от РМЖ достижимо в ближайшем будущем. С учетом естественной истории раз-

вития опухоли, в частности времени для перехода карциномы *in situ* в инвазивный рак, опережение должно быть не менее шести лет. Однако сегодня самые современные методы диагностики не в состоянии обеспечить такие показатели.

Частота скрининговой маммографии является важным показателем качества исследования. Выполняемая один раз в 2–3 года, она не обеспечивает эффективной диагностики РМЖ, так как более половины случаев опухолей приходится на интервалы между скрининговыми исследованиями. Поэтому увеличение частоты маммографии обеспечит значительное улучшение результатов скрининга [2]. Другие методы ранней диагностики, в частности дуктальный лаваж, который в состоянии опережать диагностику РМЖ в доклинической фазе на 1,5–2 года, неприменим для широкомасштабного скрининга по причине высокой дороговизны и трудоемкости метода.

Опыт развитых стран показал, что эффективными являются скрининги программы, включающие в себя: обеспечение и контроль качества маммографических услуг, постоянное усовершенствование механизмов посещения скрининг-центров и их аккредитация, контроль качества и систем данных, включая лечение, отслеживание и оценку степени охвата скринируемой популяции программы [25], а также повышение уровня доступности программы всем слоям населения [27].

В последние годы большие надежды в планировании терапии данного заболевания связаны с разработкой методики оценки генного профиля опухоли (*micro array* анализ), позволяющей одновременно определить экспрессию РНК для многих тысяч генов. Материалы международных онкологических конференций и симпозиумов свидетельствуют о том, что данный метод оказался эффективным при выявлении промета-статических генов, оценке риска развития РМЖ у здоровых женщин-носителей BRCA1/2 и при предраке. Методика хорошо зарекомендовала себя при определении прогностических подтипов РМЖ и прогнозировании риска рецидива болезни и смерти, в прогностической оценке опухолевых клеток, выделенных из костного мозга, предсказании эффективности неоадьювантной терапии и индивидуальном подборе схем лечения, выявлении гормонорезистентных больных и предсказании эффекта ряда противоопухолевых средств (тамоксифена, летрозоло, антрациклинов, таксанов, герцептина, винорельбина), а также в выделении больных с благоприятным прогнозом в различных возрастных группах [9].

Однако в ближайшие годы методика оценки генной экспрессии опухоли вряд ли станет широко распространенной процедурой в силу высокой стоимости и ряда методических проблем, но она, несомненно, представляет большую ценность, так как дает возможность понять природу биологических механизмов,

лежащих в основе опухолевого роста, тем самым являясь фундаментальной базой отдельного направления таргетной лекарственной терапии.

Изменения, произошедшие в понимании специалистами проблем профилактики, скрининга и успешного лечения РМЖ на рубеже тысячелетий, были обобщены на 9-й Международной конференции в Сан-Галлене, проходившей в январе 2005 г. [36]. Высокочувствительные молекулярно-генетические технологии позволяют выделить женщин с высоким риском развития РМЖ, для которых созданы соответствующие программы профилактики:

- эндокринные препараты и ряд других методов способствуют снижению заболеваемости РМЖ в группах повышенного риска;
- определение генного профиля опухолевой клетки становится основой прогностической оценки;
- мастэктомия прогрессивно уступает место органосохраняющим методикам лечения;
- удаление регионарных лимфатических узлов постепенно ограничивается группой больных с наличием метастазов в них;
- сокращается объем облучения; частичное облучение молочной железы становится методикой будущего;
- планирование системной терапии постепенно осуществляется на основании факторов прогноза и чувствительности к гормоно- и химиопрепаратам;
- биомолекулярные мишени, экспрессируемые мутировавшими генами, ложатся в основу создания новых типов противоопухолевых препаратов.

Профилактика и скрининг рака шейки матки

Возникновение рака шейки матки (РШМ) можно предупредить путем выявления и лечения предраковых изменений. Первичная профилактика состоит в предупреждении заболеваний, передающихся половым путем, воздержании от раннего начала половой жизни, отказе от курения, использовании с целью контрацепции механических барьерных средств. Вторичная профилактика заболевания заключается в выявлении и устранении предраковых заболеваний путем систематического обследования женщин с применением цитологического метода [3].

РШМ является одной из немногих форм злокачественных новообразований, удовлетворяющих всем требованиям для проведения популяционного скрининга [18]. Заболевание широко распространено, имеет четко распознаваемую клиническую фазу, длительный период развития, и, кроме того, врачи вооружены надежным скрининг-тестом – цитологическим исследованием мазков, взятых с поверхности шейки матки и шейечного канала.

В Советском Союзе цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. [7]. Повсеместное применение данного метода, в том числе и в Армении, началось десятилетие спустя после создания централизованных цитологических лабораторий. Свидетельством успеха проведенной работы явилось снижение индексов заболеваемости и, особенно, смертности от данного заболевания, изменение структуры заболеваемости за счет относительного роста количества ранних стадий рака и снижения числа запущенных форм.

Фактором эффективности при скрининге является максимальный охват женского населения. Этот фактор имеет значительно большее значение, чем частота проведения самих скринингов. ВОЗ рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин в возрасте 35–40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скринингов повысить до одного раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35–55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25–65 лет первоначально два года подряд, при отрицательных результатах – каждые три года [6].

К сожалению, в настоящее время в Армении отсутствует программа организованного цитологического скрининга РШМ, что является одной из основных причин недостаточной эффективности профилактических мероприятий по снижению заболеваемости и смертности населения страны по причине злокачественных новообразований женских половых органов. Сходная ситуация сложилась и в России. С начала 90-х годов в стране скрининг РШМ, направленный на активное выявление фоновых и предраковых процессов и обеспечивающий заметное снижение уровня заболеваемости инвазивными формами РШМ, практически бездействует по целому ряду экономических и социальных причин. В 1996 г. в России, по официальным данным, в осмотровых кабинетах было выявлено только 8,4% злокачественных новообразований шейки матки (в 1985 г. – 11,8%, в 1990 г. – 9,7%) [12].

Вместе с тем, экономические расчеты доказывают [7], что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга значительно ниже, чем на лечение больных с инвазивным РШМ. Основную систему скрининга можно дополнить также мерами индивидуальной профилактики с более частым обследованием в группах повышенного риска, с использованием значительно более чувствительных молекулярно-генетических методов выявления вирусов папилломы человека – HPV [4, 24]. Опыт, накопленный в Великобритании, показал, что проверка на наличие папилломавируса человека или комбинированный скрининг обладают большей чувствительностью при обнаружении интраэпителиальной неоплазии шейки матки, чем использование только цитологии [16].

Проверка на наличие папилловируса человека помогает идентифицировать женщин, не охваченных программой скрининга шейки матки. Полученные результаты подтверждают необходимость дальнейшего скрининга шейки матки на наличие папилловируса человека у женщин старше 40 лет, поскольку большое число случаев были инфицированы при первичных осмотрах в более молодые годы [23]. Поэтому наряду с пап-тестом рекомендуется также тестировать мазок на наличие ДНК папилловируса человека, т.к. даже единичные положительные тесты на HPV значительно увеличивают риск развития диспластических изменений покровного эпителия вульвы является локальная вирусная инфекция, вызываемая HPV [34], обнаружение которой может быть использовано при популяционном скрининге опухолей данной локализации.

В промышленно развитых странах считается, что в настоящее время некоторые формы злокачественных новообразований, в частности рак шейки матки, являются потенциально предотвращаемыми заболеваниями, и регистрация даже единичных случаев инвазивного цервикального канцера должна рассматриваться как ошибка скрининга [21, 14]. Испытанные в течение десятилетий методы морфологической и эндоскопической диагностики, применяемые на этапах скрининга, решают основные диагностические проблемы. В 1964 г. Ч.Камерон писал: "... если женщина умирает от рака шейки матки, то кто-то еще, кроме рака, повинен в ее смерти" [12].

Не случайно около 80% РШМ относится к развивающимся странам, в которых подавляющее большинство заболеваний обусловлено отсутствием соответствующих скрининговых программ. Вместе с тем, несмотря на огромные ресурсы системы здравоохранения в США, женщины из этнических меньшинств, низкого социально-экономического статуса и из сельских регионов не имеют равный с остальной популяцией доступ к национальным скрининговым программам [21].

Результаты российских коллег позволяют сделать вывод о том, что цитологический скрининг РШМ, при котором из года в год осматривается менее одной трети женского населения, преимущественно организованные контингенты, не приводит к снижению заболеваемости, а только вызывает "перераспределение" долей в сторону ранних форм рака. Перспективы повышения эффективности метода увязываются лишь с полицейским мониторингом населения [13].

Статистические данные канцеррегистров свидетельствуют, что за последние 60 лет в США смертность по причине РШМ существенно снизилась. Причина этого кроется в широком использовании пап-теста, позволяющего обнаружить внутриэпителиальную неоплазию шейки матки до ее развития в РШМ, а

также ранние стадии рака. При раннем обнаружении РШМ показатель пятилетней выживаемости достигает более 90%. Учитывая, что половина всех случаев РШМ выявляется у женщин, ни разу не подвергавшихся скрининг - обследованию, необходимо всех женщин хотя бы один раз подвергнуть скринингу, и такой подход имеет гораздо большую эффективность в отношении снижения смертности, чем ежегодный скрининг определенных когорт. В практическом отношении, разумно расширить интервал скрининга для женщин с тремя отрицательными результатами пап-теста. Для групп высокого риска (с дисплазией шейки матки или сниженным иммунитетом) данный интервал не следует увеличивать [19].

Согласно недавно внедренным Американской онкологической ассоциацией рекомендациям, тестирование на наличие HPV должно проводиться не чаще, чем раз в три года у женщин в возрасте 30 лет и старше, что поможет существенно снизить заболеваемость РШМ [39, 35]. На основе представительного рандомизированного клинического тестирования типирование ДНК HPV рекомендуется большинству женщин с двусмысленными результатами цитологического анализа мазка (атипичные сквамозные клетки с неопределенным характером влияния) [38].

Пять типов HPV - 16, 18, 31, 33 и 45 являются причиной большинства случаев РШМ. Если женщина вакцинирована против этих типов вируса до вступления в половую жизнь, то в этом случае ожидается снижение риска РШМ по меньшей мере на 85%, а также уменьшение от 44 до 70% частоты отрицательного пап-теста, связанного с HPV. Поскольку наиболее фатальные формы РШМ чаще всего появляются вместе с HPV-16 и HPV-18, уровень защиты от летального исхода по причине РШМ может превышать 95%. Вместе с тем, если вакцинация проведена только молодым женщинам до их вступления в активную половую жизнь, то снижения заболеваемости РШМ не следует ожидать в течение ближайших десяти лет. Однако сексуально активные женщины имеют высокий риск инфицированности HPV и его последствий в любом возрасте. Кроме того, онкогенный генитальный HPV способствует развитию новообразований вульвы, пениса, гортани, носоглотки, ногтевой подушечки, конъюнктивы и, возможно, других локализаций, поэтому вакцинацию следует проводить всем [17].

Было показано, что вакцинированные женщины защищены не только от преинвазивной дисплазии шейки матки, связанной с HPV-16, но и от постоянной и временной HPV-16 инфекции с высокой эффективностью вакцинации. Вакцина не только приостанавливает развитие болезни, но и препятствует сохранению вируса в генитальном тракте, где он может инфицировать новых сексуальных партнеров [26].

Профилактика и скрининг рака тела матки

С целью раннего выявления рака тела матки (РТМ)

рекомендуется использовать патогенетический подход к оценке факторов и формированию групп риска. Такими факторами риска возникновения рака эндометрия являются: ановуляция и ановуляторные маточные кровотечения в пременопаузе, поздняя менопауза (после 50 лет), эстрогенный тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе, миома матки и генитальный эндометриоз, синдром склерокистозных яичников, гиперпластический процесс эндометрия и гормонально-зависимые опухоли в анамнезе, прием эстрогенов в постменопаузе, отягощенная наследственность по раку органов репродуктивной системы, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. Из дополнительных факторов риска следует отметить бесплодие, отсутствие родов, поздние роды и роды крупным плодом.

При сочетании трех и более факторов в репродуктивной и энергетической гомеостатических системах риск развития рака эндометрия увеличивается в 9 раз. Для выявления РТМ на ранних стадиях женщинам до 40 лет обследование следует проводить при наличии жалоб, после 40-46 лет – при наличии факторов риска, даже при отсутствии жалоб. Таким женщинам необходимо проводить ультразвуковую томографию с использованием трансвагинального датчика и взятие аспирата из полости матки [11].

Профилактика и скрининг рака яичников

Ранняя диагностика рака яичников (РЯ) остается главной нерешенной проблемой в онкогинекологии, т.к. до настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах ее развития [1]. Предлагаемые скрининговые программы не отвечают большинству требований ВОЗ. Во-первых, до настоящего времени не разрешены вопросы патогенеза заболевания, а именно, остается неясным вопрос прогрессии доброкачественной кисты яичника в пограничную и, далее, в инвазивную карциному. Во-вторых, предлагаемые диагностические тесты не являются строго специфичными для выявления рака яичника, особенно на ранних стадиях, так как дают высокий процент ложноположительных результатов. В-третьих, окончательно не определена лечебная тактика при различной степени распространения опухолевого процесса, а результаты лечения рака яичников остаются неудовлетворительными [10].

В связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью используемых методов в диагностике рака яичников в настоящее время эксперты ВОЗ до завершения проспективных рандомизированных исследований не рекомендуют проводить скрининг всего населения из-за его низкой эффективности. Ложноположительные результаты часто ведут к излишнему дорогостоящему обследованию и лапаротомиям, которые могут стать причиной осложнений даже с летальным исходом. Немногочисленное число выявляемых

больных с заболеванием на ранних стадиях не может перевесить возможный риск осложнений и высокую стоимость данных скринингов.

Исключение могут составить пациентки с наследственным семейным синдромом.

Наряду с предлагаемой скрининговой программой для женщин с наследственной предрасположенностью к возникновению рака яичника в США этим пациенткам рекомендуется профилактическая овариэктомия после деторождения или после 35-летнего возраста. Роль овариэктомии у женщин с высоким риском развития наследственного рака яичника в профилактике заболевания остается дискуссионной, так как у этих женщин и после проведения данной процедуры остается высоким риск развития перитонеальной карциномы экстрагонадного происхождения [10].

* * *

В современных условиях одним из действенных механизмов профилактики злокачественных новообразований может служить реализация национальной целевой программы (как приоритета социально-экономической политики государства), направленной на развитие здравоохранения, улучшение демографических показателей, приближение первичной медико-социальной помощи к населению. Из опыта российских коллег [8] можно сделать вывод, что такая комплексная программа профилактики рака должна носить межведомственный характер. Исходя из тенденций дальнейшего роста показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями, авторы предлагают расширить сеть онкологической службы, и первым шагом в этом направлении может служить открытие диагностического онкологического отделения с дневным стационаром в амбулаторно-поликлиническом учреждении общей лечебной сети, обслуживающем определенную территорию или город, что усилит диагностические, лечебно-профилактические, преемственные функции общей лечебной сети.

Согласно рекомендациям ВОЗ, скрининговые программы должны быть реализованы только при условии, если ранее показана их эффективность, если ресурсы (персонал, оборудование, необходимые реактивы и пр.) достаточны для охвата подавляющей части целевой группы, когда имеются учреждения для подтверждения диагнозов и для дальнейшего наблюдения лиц с аномальными результатами, когда распространенность болезни достаточно высока для оправдания усилий и затрат при скрининге. В настоящее время в странах с высоким уровнем ресурсов скрининг может быть рекомендован только для обнаружения рака молочной железы и рака шейки матки. В развивающихся странах организованные скрининги рекомендуется проводить только для шейки матки; они должны быть направлены, в первую очередь, на проведение минимального количества скринингов с максимальным

охватом популяции, т.к. женщины с наибольшим риском цервикального канцера обычно последними обращаются за медицинской помощью [31]. При этом следует иметь в виду, что в бедных ресурсами регио-

нах главной проблемой является распространение программ профилактики рака на все слои населения [20].

Поступила 25.11.05

Կանանց վերարտադրողական օրգանների չարորակ նոյագոյացությունների կանխարգելում եւ սկրինինգ

Ն.Մ. Գալստյան, Գ. Կ. Բազիկյան

Աշխատանքում ներկայացված է համաշխարհային պրակտիկայում կիրառվող կանանց վերարտադրողական օրգանների՝ կրծքագեղձի և սեռական օրգանների չարորակ նոյագոյացությունների կանխարգելիչ մեթոդների և սկրինինգի վերաբերյալ գրականության ընդհանրացնող տվյալները:

Հետազոտված է մախարադեցիկային վիճակների հայտնաբերման ավանդական մոտեցումների և ժամանակակից տեխնոլոգիաների արդյունավետությունը սկրինինգային ազգային ծրագրերի անցկացման ժամանակ:

Prevention and screening of female reproductive organs malignant formations

H.M. Galstyan, G.K. Bazikyan

The survey of literature data concerning the methods used in the world practice for cancer prevention and screening of female reproductive organs and mammary glands is presented. It has been analyzed the effective-

ness of traditional methods, as well as the modern technologies in conduction of the national screening program for early detection of cancer.

Литература

1. *Жордания К.И.* Злокачественные эпителиальные опухоли яичников. *Современная онкология*, 2002, (2): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
2. *Иванов В.Г.* Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы. *Практическая онкология*, 2002, 3 (1): 1-5.
3. *Козаченко В.П.* Рак шейки матки. *Современная онкология*, 20002, (2): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
4. *Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н.* Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. *Вопросы онкологии*, 2002, 48(1): 43-46.
5. *Комарова Л.Е.* Скрининг рака молочной железы. *Современная онкология*, 2002, 4(2): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
6. *Новик В.И.* Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор). *Вопросы онкологии*, 1990, 36(12): 1411-1418.
7. *Новик В.И.* Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. *Практическая онкология*, 2002, 3 (3): 156-165.
8. *Поддубная И.В., Аксель Е.М., Иванов П.М., Иванова Р.И., Киприянова Н.С., Афанасьева Л.Н.* Основные проблемы оптимизации оказания онкологической помощи населению (Якутск, 1992-2002 гг.). *Современная онкология*, 2003, 5(4): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
9. *Степина М.Б.* Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет. *Практическая онкология*, 2005, 6(1): 2-32.
10. *Урманчеева А.Ф., Мешикова И.Е.* Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. *Практическая онкология*, 2000, 4 (декабрь): 7-13.
11. *Харитонова Т.В.* Рак тела матки. Лекция. *Современная онкология*, 2000, 2(2): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
12. *Харитонова Т.В.* Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения. *Современная онкология*, 2004, 6(2): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).

13. Черенков В.Г., Локтионова М.А., Чистякова Т.В. Популяционный раковый регистр как основа организации целевых (скрининговых) медицинских осмотров и контроля полноты регистрации заболеваний. Современная онкология, 2004, 6(4): (<http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>).
14. Agurto I., Arrossi S., White S., Coffey P., Dzuba I. et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. Int. J. of Gynaecology and Obstetrics, 2005, 89(Suppl. 2): S38-S45.
15. Bucci L., Barchielli A., Ravaoli A., Federico M., De Lisi V. et al. Smutsen H.T., Skriver M.V., Friis S., McLaughlin J.K., Blot W.J., Baron J.A. Use of antibiotics and risk of breast cancer: a population-based case-control study. Br. J. of Cancer, 2005, 92: 156-161.
16. Bulkman N.W.J., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Snijders P.J.F., Meijer C.J.L.M. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. Br. J. of Cancer, 2005, 92: 1800-1802.
17. Crum C.P. The beginning of the end for cervical cancer? New England J. of Med., 2002, 347: 1703-1705.
18. Eaker S., Adami H.O., Granath F., Wilander E., Sparin P. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2004, 13(3): 346-354.
19. Feldman S. How often should we screen for cervical cancer? New England J. of Med., 2003, 349 (16): 1495-1496.
20. Ferreccio C., Bratti M.C., Sherman M.E., Herrero R. et al. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2003, 12, 815-823.
21. Garner E.I.O. Cervical cancer: disparities in screening, treatment, and survival. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2003, 12 (Suppl.): 242s-247s.
22. Gottlieb S. Papillomavirus DNA in smear test raises risk of cervical cancer. Br. Med. J., 1999, 319: 1454.
23. Grainge M.J., Seth R., Coupland C., Guo L. et al. Human papillomavirus infection in women who develop high-grade cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer: a case-control study in the UK. Br. J. of Cancer, 2005, 92: 1794-1799.
24. Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. Journal of the National Cancer Institute, 2005, 97 (12): 888-895.
25. Klabunde C., Bouchard F., Taplin S., Scharpantgen A., Ballard-Barbash R. Quality assurance for screening mammography: an international comparison. J. of Epidemiology and Community Health, 2001, 55: 204-212.
26. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., Brown D.R., Barr E., Alvarez F.B., Chiacchierini L.M., Jansen K.U. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. New England J. of Med., 2002, 347: 1645-1651.
27. Legler J., Meissner H.I., Coyne C., Breen N., Chollette V., Rimer B.K. The effectiveness of interventions to promote mammography among women with historically lower rates of screening. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2002, 11(1): 59-71.
28. Moss S., Thomas I., Evans A., Thomas B., Johns L. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: results of screening in the first 10 years. Br. J. of Cancer, 2005, 92: 949-954.
29. Moysich K.B., Mettlin C., Piver M.S., Natarajan N., Menezes R.J., Swede H.
30. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2001, 10: 903-906.
31. National Cancer Control Programmes: policies and managerial guidelines 2nd ed. Geneva, WHO, 2002, 180p.
32. Platz E. A., Willett W. C., Colditz G. A., Rimm E. B., Spiegelman D., Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. Cancer Causes and Control, 2002, 11: 579-588.
33. Rawal R., Lorenzo Bermejo J., Hemminki K. Risk of subsequent invasive breast carcinoma after in situ breast carcinoma in a population covered by national mammographic screening. Br. J. of Cancer, 2005, 92: 162-166.
34. Rousseau M.C., Abrahamowicz M., Villa L.L., Costa M.C., Rohan T.E., Franco E.L. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2003, 12: 1029-1037.
35. Sherman M.E., Lorincz A.T., Scott D.R., Wacholder S. et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. J. of National Cancer Institute, 2003, 95: 46-52.
36. Veronesi U. Changing therapeutics in breast cancer. 9th International Conference, Abstract Book, vol. 2005, 14 (Suppl.1): S1.
37. Willett W. Cancer prevention and early detection. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2003, 12 (Suppl.): 252s.
38. Wright T.C., Jr., Cox J.T., Massad L.S., Twiggs L.B., Wilkinson E.J. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA, 2002, 287: 2120-2129.
39. Wright T.C., Jr., Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. New England J. of Med., 2003, 348: 489-490.