

# ОСОБЛИВОСТІ МАМОГРАФІЧНОЇ ЩІЛЬНОСТІ СИНХРОННОГО БІЛАТЕРАЛЬНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Чешук В.Є., Зотов О.С., Енгел О.Т., Зайчук В.В., Штефура В.В., Щепотін І.Б.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, ДУ "Національний інститут раку",  
Київ, Україна

**Ключові слова:** синхронний двосторонній рак молочної залози, мамографічна щільність

Білатеральний синхронний рак молочної залози (БСРМЗ) та метакронний (БМРМЗ) зустрічаються в 10–20% всіх випадків. Актуальність цих форм полягає в тому, що в прогностичному плані білатеральний РМЗ має більш агресивний перебіг в порівнянні з одностороннім процесом. Особливо агресивний перебіг встановлено в тих випадках коли патологія розвивається у віці до 40 років і проміжок часу між первинною та вторинною пухлиною короткий – до 1–3 років. Для синхронного БМРМЗ перебіг захворювання більш агресивний, ніж для метакронного процесу.

В питанні діагностики метакронного БМРМЗ важливе значення має рання діагностика вторинної пухлини, що впливає на прогноз захворювання. Рання діагностика вторинної пухлини при БМРМЗ складає актуальне питання в цій галузі. Близько половини двосторонніх раків молочної залози є спадково обумовленими, тому як варіант попередньої діагностики може бути визначення мутації BRCA1 та BRCA2 генів. Але таким чином не будуть охоплені всі випадки.

Важливим питанням є ідентифікація таких хворих для раннього виявлення вторинних пухлин в іншій молочної залозі. Відомі роботи які показують, що більший ризик розвитку БМРМЗ відмічено у пацієнток з масою тіла понад 60 кг (в 3 рази частіше), більш характерним був розвиток БМРМЗ для хворих з групою крові АВ (ІУ) та позитивними рецепторами прогестерону в пухлині [1]. Можливо прогнозувати, що мультицентричний ріст пухлини в одній молочної залозі говорить про схильність до метакронного процесу в контралатеральній молочної залозі. Оскільки основним методом діагностики РМЗ є мамографія, то важливо вторинний рак теж скринінгувати, тобто діагностувати на доклінічній стадії.

Сьогодні відомо, що висока мамографічна щільність тканин (МЩТ) асоціюється з підвищенням ризику розвитку раку молочної залози (РМЗ) в 1,8–6 разів [2,3,4], при чому з усіх факторів ризику, незважаючи на численні дослідження, вона є найменш вивченим [5]. Досі невирішеним лишається питання зниження чутливості і специфічності мамографічного методу діагностики у жінок з високою МЩТ, проблема так-званого інтервального раку [6,7,8].

МЩТ являє собою ступінь розповсюдження радіошкідливої фібrogландулярної тканини в молочної залозі [9]. На мамограмі два складових компоненти тканини молочної

залози – фібrogландулярна і жир – виглядають по-різному. Жир має менший коефіцієнт послаблення рентгенівських променів, тому ділянки жирової тканини виглядають темнішими на знімках. Світліші ділянки, представлені фібrogландулярними комплексами, визначають мамографічну щільність [2].

Значну роль у візуалізації МЩТ відіграє строма. Гістологічне дослідження тканин молочної залози високої в порівнянні з низькою МЩТ у жінок в постменопаузі не виявило суттєвої різниці у кількості долькових і протокових елементів, але встановило значно вищий вміст колагену, поширення фіброзу і експресію двох стромальних протеогліканів – люнікану і декоріну та інш. Останнє корелює з розвитком РМЗ [10,11]. Колаген та строма завдяки своїм механічним якостям сприяють інвазії пухлини [12].

Зменшення кількості колагену і залозистої тканини, а також зростання вмісту жирової тканини з віком – інволюція – пов'язують зі зниженням ризику РМЗ. В більшості випадків карцином (рак молочної залози в т.ч.) адгезивна здатність стромальних Е-кадгеринів значно знижена, що призводить до порушення міжклітинних контактів і легше вивільнення клітин з первинного пухлинного вузла [13]. Доведено, що опосередковане рецепторами прикріплення пухлинних клітин до ламініна та фібронектіна, визначає подальший хід інвазії та метастазування [14]. При чому, ефект тамоксифену може бути передбачений за зміною щільності тканини молочної залози, яка виявилася єдиним статистично вагомих прогностичним фактором ризику. При зниженні щільності тканини молочної залози на 10%, ризик розвитку РМЗ знижується на 52% [15].

В усіх вікових категоріях МЩТ вища у жінок, в яких розвинувся РМЗ [12]. Оскільки ризик розвитку РМЗ вищий при підвищеній МЩТ, то тим більше вона повинна бути вищою у хворих на СБМРМЗ.

**Метою дослідження** було визначити мамографічну щільність у хворих на синхронний БМРМЗ та порівняти її з щільністю у хворих на односторонній РМЗ.

Матеріали та методи

Проведено аналіз історій хвороб амбулаторних карт 30 хворих на СБМРМЗ, 34 хворих на односторонній РМЗ і 32 пацієнтки без онкопатології. Були вибрані в мамографічному кабінеті КМОЛ мамограми цих хворих перед початком спеціального лікування. Не оцінювали рентгенівські знімки молочної залози після різних видів нео-

ад'ювантного лікування – гормонотерапії, хіміотерапії та променевої терапії. Проведення спеціальних методів лікування за даними літератури приводить до зменшення мамографічної щільності, що в певній мірі може свідчити про ефективність лікування. Вибрані мамограми оцінювали планіметричним методом і визначали ступінь мамографічної щільності. Суть методу полягала в тому що мамограми оглядали на негатоскопі через прозору сітку із клітинами площею 1см<sup>2</sup>. розраховували відносну площу в процентах щільної тканини залози до загальної площі молочної залози. До якісних методів належать класифікація Wolfe та BI-RADS [6,7]. BI-RADS являє собою стандартизовану візуальну класифікацію мамографічних знахідок, розроблену Американським коледжем радіологів. Згідно цієї класифікації, виділяють 4 категорії щільності: Категорія 1 – майже повністю жирова будова тканини (щільні структури займають <25% площі залози)

Категорія 2 – окремі фіброгландулярні ущільнення (щільні структури 25%–50% площі залози)  
Категорія 3 – гетерогенна щільність (щільні структури 51%–75% площі залози)  
Категорія 4 – виражена щільність (щільні структури >75% площі залози)

При цьому, Категорія 1 та Категорія 2 визначаються як низька мамографічна щільність тканин, а Категорія 3 та Категорія 4 – як висока.

Кількісні методи засновані на вимірюванні відношення площі щільних структур до площі всієї тканини молочної залози на мамограмі. До них належать планіметрія, комп'ютерний метод та візуальний розподіл. Результат представляється в процентах або абсолютній площі щільності (пікселях, квадратних см або мм) [8,16].

Оцінювали мамографічну щільність у хворих на синхронний РМЗ, порівнювали її з щільністю у хворих на односторонній РМЗ та з практично здоровими пацієнтками.

### Результати

Середній вік хворих на синхронний БРМЗ становив 63,47±12.5 роки, у хворих на односторонній РМЗ він був 58,67±9, в групі здорових жінок, контрольній групі, він був 60,06±7,3 роки. Таким чином за віком всі групи пацієнок між собою не відрізнялись, що свідчить про можливість проведення порівняння результатів оцінки мамографічної щільності у них.

Отримані результати показують, що наявність РМЗ проявляється підвищенням мамографічної щільності молочних залоз в порівнянні із здоровими пацієнтками. Синхронний двосторонній РМЗ проявляється із своєї сторони ще більшим відсотком підвищеної мамографічної щільності молочних залоз в порівнянні із здоровими пацієнтками та хворими на односторонній РМЗ.

В таблиці 1 показано що в групі пацієнок із синхронним БРМЗ була найменша кількість пацієнок із низькою мамографічною щільністю – 6(20%), що на **54,5%** менше ніж в групі хворих з одностороннім РМЗ і на **66,7%** менше ніж в групі здорових пацієнок (p<0,05). Другий ступінь мамографічної щільності був значно більше проявлений теж в групі пацієнок із синхронним

Таблиця 1

### Порівняльні дані мамографічної щільності в досліджуваних групах

| Мамографічна щільність                           | Середній вік | 1       | 2       | 3      | 4     |
|--|--------------|---------|---------|--------|-------|
| Кількість пацієнок з синхронним РМЗ n=30, 31%    | 63,47 ±12,5  | 6(20%)  | 18(60%) | 4(13%) | 2(7%) |
| Кількість пацієнок з одностороннім РМЗ n=34, 36% | 58,67 ±9,0   | 15(44%) | 9(26%)  | 7(21%) | 3(9%) |
| Кількість здорових пацієнок n=32, 33%            | 60,06 ±7,3   | 19(60%) | 8(25%)  | 2(6%)  | 3(9%) |

БРМЗ. В цій групі кількість пацієнок із 2-м ступенем мамографічної щільності була – 18(60%), що на **56,6%** більше ніж в групі хворих на односторонній РМЗ і на **58,3%** більше ніж в групі здорових пацієнок (p<0,05). Другий ступінь мамографічної щільності характеризується фіброгландулярними ущільненнями на 25–50% площі тканини залози. Тобто особливість синхронного БРМЗ є в 60% випадків наявність ущільненого зображення на мамографії в молочної залозі, що відображає специфіку цього захворювання.

При розгляді частоти проявлення 3 ступеня мамографічної щільності виявлено, що найбільша кількість пацієнок – 7(21%) була в групі з одностороннім РМЗ, на **38%** менше було в групі хворих на синхронний БРМЗ – 4(13%), і найменше пацієнок було в групі практично здорових жінок – 6%.

Четвертий ступінь мамографічної щільності був проявлений практично однаково у всіх групах пацієнок: в групі з синхронним БРМЗ було – 2(7%) жінок,

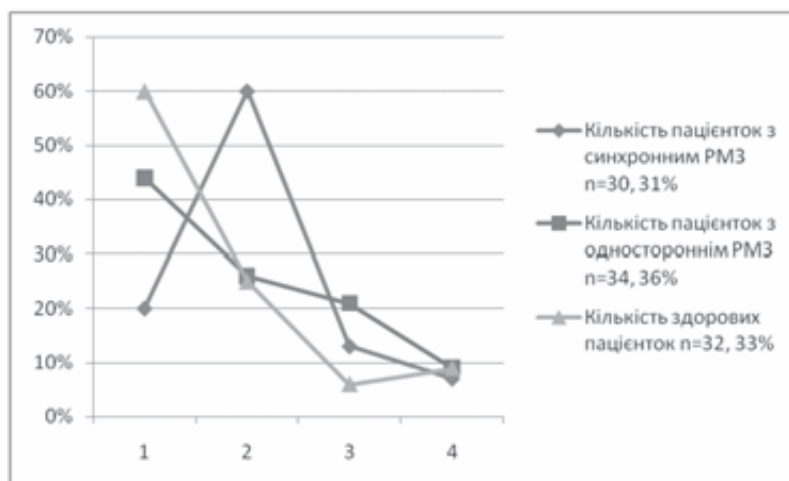


Рис.1. Графіки мамографічної щільності в досліджуваних групах

в групі з одностороннім РМЗ – 3(9%) і в групі здорових пацієнок – 3 (9%). Тобто в цій номінації відмінностей суттєвих не було, хоч логічно здавалося що повинно бути більше випадків серед пацієнок із синхронним БРМЗ. Оскільки всі жінки були в постменопаузі, коли відбувається вікова інволюція молочних залоз, випадки 3 та 4 категорії мамографічної щільності визначалися відносно рідко.

Графічно показано відмінності графіків кожної групи ступеня мамографічної щільності молочних залоз. Добре видно, що в групі пацієнок із синхронним БРМЗ найбільша кількість випадків підвищеної мамографічної щільності другого ступеня і незначні відмінності в кількості випадків третього та четвертого ступенів щільності молочних залоз. Низький ступінь мамографічної щільності зустрічається найрідше в порівнянні з обома іншими групами, тобто вона практично не характерна для цієї групи пацієнок. Другий ступінь мамографічної щільності був однаковим низьким в контрольній групі та групі пацієнок з одностороннім РМЗ.

Розрахунок середнього ступеня мамографічної щільності показав, що він є 2,07 в групі з синхронним БРМЗ, 2 – в групі с одностороннім РМЗ, та 1,6 в групі здорових на момент огляду пацієнок.

**Обговорення результатів.** Проведене нами дослідження показало суттєві відмінності профілю мамографічної щільності у пацієнок з синхронним БРМЗ та здоровими жінками і в меншій мірі із хворими на односторонній РМЗ. Головною специфікою в цій групі пацієнок була - високий відсоток (60%) другого ступеня мамографічної щільності. Третій і четвертий ступені були мало виражені і не відрізнялися статистично у всіх групах. Таким чином наявність другого ступеня мамографічної щільності при первинній діагностиці РМЗ обумовлює необхідність проведення додаткових методів дослідження – УЗД, МРТ-мамографія, для виключення можливості проявлення синхронного ДРМЗ або ранньої діагностики метакронного ДРМЗ. Сьогодні до застосування МРТ-мамографії все частіше звертаються, особливо для виключення мультицентричного чи мультифокального процесу, що при планування органозберігаючих операцій упереджує рецидиви, зменшує кількість реоперацій внаслідок неправильно проведених консервативних втручань. Для оцінки достовірності цієї гіпотези потрібно провести дослідження мамографічної щільності у хворих на метакронний ДРМЗ та збільшити кількість спостережень мамографічної щільності у хворих на синхронний БРМЗ.

**Заключення.** Нами встановлено, що ступінь мамографічної щільності у хворих на синхронний БРМЗ є вищим в порівнянні з здоровими пацієнтками і в меншій мірі в порівнянні з хворими на односторонній РМЗ. Найбільш поширеним ступенем – є другий ступінь мамографічної щільності у хворих на синхронний БРМЗ, і становить 60%.

Рецензент: чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор П.Д.Фомін

## ЛІТЕРАТУРА

1. Mikael Hartman, Kamila Czene, Marie Reilly, Jan Adolphsson, Jonas Bergh, Hans-Olov Adami, Paul W. Dickman, Per Hall. Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer//*Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 27 (September 20), 2007: pp. 4210–4216.
2. F.Boyd, M.J.Yaffe. Mammographic density. Measurement of mammographic density.// *Breast Cancer Research*. – 2008; 10:pp. 209-11.
3. Edward A Sickles Wolfe mammographic parenchymal pattern and breast cancer risk.// *AJR*.- 2007, 188:pp.301–303.
4. Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:886–94.
5. Leon Speroff. The clinical implication of hormone-induced breast density. *Menopausal med.* 2005, 13-2:1-5.
6. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126: 1130–9.
7. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486–92.
8. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081 – 7.
9. Valerie A McCormack, Isabel dos Santos Silva. Breast density and parenchymal mammographic as marker of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:1159–69.
10. Carol J Fabian, Bruce F Kimler. Mammographic density: use in risk assessment and as a biomarker in prevention trials. *J Nutr* 2006, 136:2705S-2708S.
11. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003 Feb 4;138:168–75.
12. Lisa J Martin, Norman F Boyd Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. Author information 2008.
13. Cavallaro U., Cristofori G. Cell adhesion in tumor invasion and metastasis: loss of the glue is not enough. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001;1552: 39-45.
14. Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson PH. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res* 2003;5:P129 – 35.
15. Симпозиум в Сан-Антоніо по лечению рака молочной железы. *Lancet. Oncology.* 2009; 4(9): 10-11.
16. Sala E, Solomon L, Warren R, et al. Size, node status and grade of breast tumors: association with mammographic parenchymal patterns. *Eur Radiol* 2000;10:157 – 61.

**ОСОБЕННОСТИ МАММОГРАФИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ СИНХРОННОГО БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Чешук В.Е., Зотов О.С., Енгел О.Т.,  
Зайчук В.В., Штефура В.В., Щепотін И.Б.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца,  
ДУ "Национальный институт рака",  
Киев, Украина

**Резюме.** В статье проведен сравнительный анализ данных маммографической плотности у 30 пациенток с синхронным двосторонним раком молочной железы (ДРМЖ), 34 пациенток с односторонним раком молочной железы (РМЖ) и 32 здоровых женщин. Полученные результаты показывают более высокую маммографическую плотность у пациенток с синхронным ДРМЖ в сравнении с здоровыми пациентками и в меньшей степени в сравнении с односторонним РМЖ. Вторая степень маммографической плотности занимает 60% в группе с синхронным ДРМЖ и на 34–35% больше в сравнении с обеими другими группами. Наличие 2 степени маммографической плотности молочной железы требует более внимательного обследования (УЗИ, МРТ) для исключения синхронного ДРМЖ.

**Ключевые слова:** синхронный двосторонний рак молочной железы, маммографическая плотность.

**PECULIARITIES OF MAMMOGRAPHIC DENSITY OF SYNCHRONOUS BILATERAL BREAST CANCER**

Cheshuk V.Ye., Zotov O.S., Engel O.T., Zaychuk V.V.,  
Shtefura V.V., Schepotin I.B.

National O. Bohomolets Medical University, National  
Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

**Summary:** Mammographic density in 30 patients with synchronous bilateral breast cancer, 34 patients with unilateral breast cancer and 32 healthy women was assessed. It was shown that highest density has synchronous bilateral breast cancer. Grade 2 of mammographic density in group patients with synchronous bilateral breast cancer compound 60%. It is more then other groups by 34–35%. The second grade of mammographic density needs more accurately evaluation (US,MRI) for excluding bilateral breast cancer

**Key words:** synchronous bilateral breast cancer, mammographic density.