

# ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МАМОГРАФІЧНОЇ ЩІЛЬНОСТІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ДРУГІЙ ГРУПІ ХВОРИХ ЗА КЛАСИФІКАЦІЮ BI-RADS

Бєлова О. Г.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** мамографічна щільність, рак молочної залози (PMZ), система опису та інтерпретації даних дослідження молочної залози (BI-RADS), імуногістохімічний аналіз, імуноферментний аналіз, ампліфікація, гіперекспресія рецептора HER2/neu

**Вступ.** Мамографічні характеристики молочної залози залежать від вмісту жирового, стромального та епітеліального компонентів. Жирова тканина має низький коефіцієнт поглинання рентгенівського випромінювання, тому на мамограмі представлена темними ділянками, стромальний та епітеліальний компоненти являються більш щільними, тому на знімках відображені світлими ділянками [12]. Власне мамографічна щільність – це показник відсоткового вмісту фіброгландулярного компоненту в загальному об'ємі тканини молочної залози.

Мамографічна щільність пов'язана з високим ризиком розвитку раку молочної залози [11]. Висока щільність молочної залози сприяє зниженню рівня точності мамограм, що може заважати виявленню раку на ранніх стадіях. Це відбувається тому, що щільна тканина має властивість маскувати будь-які дефекти і новоутворення молочної залози, особливо ті, що складають менше 0,5 см в діаметрі.

Жінки з вмістом фіброгландулярного компоненту в молочній залозі >75% зазнають ризику розвитку раку молочної залози у 4-6 разів вищого, ніж ті, у яких мамографічна щільність низька (залоза майже повністю складається з жирового компоненту) [14, 15].

Система оцінювання відсоткового вмісту щільного компоненту в тканині молочної залози була розроблена Американським радіологічним коледжем і називається

Системою опису та інтерпретації даних дослідження молочної залози (BI-RADS) [9, 10]. Вона представлена чотирма категоріями:

BI-RADS 1 описує молочну залозу як таку, що складається переважно з жирової тканини (0 – 25%)

BI-RADS 2 ідентифікує поодинокі ділянки щільної тканини (25 – 50%)

BI-RADS 3 відображує переважно щільну залозу (50 – 75%)

BI-RADS 4 – показує молочну залозу надзвичайно високої щільності, яка може маскувати наявність можливих новоутворень (>75%) (Таблиця 1).

На відміну від інших систем, які визначають ризик розвитку раку під впливом певних чинників, система BI-RADS дає можливість виявляти вірогідність непоміченого раку у зв'язку з високою щільністю молочної залози.

Оскільки існує декілька систем, що класифікують мамографічну щільність за відсотковим вмістом фіброглангулярного компоненту, була розроблена єдина класифікація, що поділяє хворих на дві групи: з низьким та високим ризиком розвитку PMZ. Згідно класифікації BI-RADS, до першої групи відносяться хворі, у яких молочна залоза складається з жирового або поодиноких ділянок фіброглангулярного компоненту (I та II категорії); до другої групи відносяться хворі з гетерогенно щільною та надзвичайно щільною молочною залозою (III та IV категорії).

Таблиця 1

Розподіл хворих на групи з низьким та високим ризиком розвитку раку  
за параметрами щільності в системі класифікації BI-RADS

Показник мамографічної щільності, %	Характеристика тканини залози
<b>Група з низьким ризиком розвитку раку</b>	
<b>0 – 25%</b>	Залоза майже повністю представлена жировою тканиною. Залозистий компонент складає менше 25%
<b>25 – 50%</b>	Поодинокі ділянки фіброглангулярного компоненту
<b>Група з високим ризиком розвитку раку</b>	
<b>50 – 75%</b>	Гетерогенно щільна тканина залози
<b>&gt;75%</b>	Надзвичайно щільна тканина залози (фіброглангулярний компонент складає >75%)

Зазвичай мамографічна щільність розглядається як об'ємна характеристика молочної залози. Фактично мамограма дає уявлення про площинні показники, що потрібне додаткових корегувальних заходів під час вимірювання та розрахунків [16]. Крім цього, існує ще декілька недоліків під час розрахунків: оцифрування зображення, час сканування мамограм, певні навички вимірювань і складність у порівнянні плівкових та цифрових мамограм. Вказані особливості значно впливають на точність отриманих даних.

**Мета даного дослідження** полягала в тому, щоб проаналізувати взаємозв'язок між мамографічною щільністю та показниками імуногістохімічного аналізу пухлин в групі хворих з низьким ризиком розвитку раку.

За генетичною класифікацією Pergu et al. хворих на рак молочної залози можна поділити на декілька груп за показниками експресії естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів, а також гіперекспресії онкогена Her2/neu. Імуногістохімічні показники пухлини мають високий вплив на план та результати подальшого лікування, але взаємозв'язок цих показників з розвитком певних гістологічних типів РМЗ остаточно не визначений [18, 19].

Визначення гіперекспресії рецептора Her2/neu проводиться за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) та імуноферментного аналізів (ELISA). Для підтвердження гіперекспресії даного рецептора необхідно визначити ступінь ампліфікації онкогена с-erbB-2, який кодує білок Her2/neu. Тричі позитивний результат флюоресценції дає змогу стверджувати про наявність гіперекспресії Her2/neu, і тому вважається достовірним [21, 22].

В залежності від гіперекспресії Her2/neu, пухлини поділяються на два підтипи: люмінальний А та люмінальний В. Пухлини, що відносяться до люмінального типу А характеризуються високим рівнем естрогенової експресії та мають відносно сприятливий прогноз [23]. Для імуногістохімічного аналізу пухлин люмінального типу А характерні такі результати: ER(+) та/або PR(+), Her2/neu(–).

Пухлини люмінального типу В є більш агресивними за імуногістохімічною структурою, оскільки в них відбувається гіперекспресія Her2/neu рецептора, тобто загальна імуногістохімічна формула цього типу пухлин виглядає так: ER(+) та/або PR(+), Her2/neu(+), чим і обумовлена агресивність процесу [25].

Her2-позитивний тип у свою чергу поділяється на два підтипи, що характеризуються експресією естрогенових рецепторів: естроген-позитивний (ER (+) PR (+) Her2/neu (+)) та естроген-негативний (ER (-) PR (-) Her2(+)), який відповідає люмінальному типу В [26].

Her2/neu (+) тип часто пов'язаний з утворенням протокової карциноми *in situ*, і характеризується несприятливим прогнозом [27]. Пухлини люмінального типу В з гіперекспресією Her2/neu та естрогенових рецепторів мають значно гірший прогноз, ніж пухлини базальноклітинного типу (ER(-), HER2/neu(-)) з відсутністю експресії естрогенових рецепторів на тлі гіперсекреції онкогена Her2/neu [28].

**Матеріали і методи.** В дослідження було включено 33 хворих, чиї мамограми були класифіковані за системою BI-RADS відповідно до відсотку мамографічної щільності (МЩ) на чотири категорії.

Щільність молочних залоз вимірювалась наступним чином. Кожна мамограма сканувалась, і зберігалась у вигляді піксельного цифрового зображення. Далі методом контурування на зображені молочної залози в краю-каудальній проекції ми виділяли ділянку щільності тканини за допомогою інструменту "Magic Tool". В програмі ArchiCAD Graphisoft 14 за допомогою інструменту "Лінійка" підраховувалась площа цієї ділянки в пікселях. Таким же чином ми виділяли всю ділянку залози і вимірювали загальну площу її тканини. Ці розрахунки проводились на аналогічному зображені залози в косій проекції, після чого вираховувалось середнє значення для площі щільності ділянки та для площі усієї тканини залози. Поділивши перший показник на другий ми мали змогу визначити відсотковий показник вмісту щільності тканини в молочній залозі.

Усіх хворих ми поділили на чотири категорії за вмістом фіброгландулярного компоненту. Дані наведені в таблиці 2.

Середній показник щільності молочної залози в першій категорії хворих склав 17% (параметри щільності коливались від 5 до 23%), у другій – 36% (параметри щільності коливались від 27 до 47%). Дані наведені на графіку (рис.1).

На графіку видно, що середній показник щільності в першій групі склав 17% (стандартне середньоквадратичне відхилення складає 4,92), середній показник щільності у другій групі – 36% (стандартне середньоквадратичне відхилення – 5,48). Це співвідношення свідчить про те, що обидві групи знаходяться в близьких межах за досліджуваним параметром, але в другій категорії вірогідність ризику розвитку раку вище, оскільки за відсотком щільності вона більше наближена до граничного показника групи по-рівнянню з першою.

**Результати та обговорення.** Аналіз імуногістохімічних даних показав, що у першої категорії хворих експресія естрогенових рецепторів вище, ніж у другій (86 і 71% відповідно). Динаміка експресії прогестеронових рецепторів має зворотну тенденцію: в I групі PR(+) статус спостерігався у 8 хворих (57%), у II – в 11 (65%) (Таблиця 3).

З наведеної таблиці видно, що в першій групі хворих експресія естрогену вище, ніж у другій, що являється показником більш високого рівня відповіді пухлини на подальшу гормональну терапію і може виступати предиктором кращого прогнозу захворювання. Прогестероновий статус розглядався виключно у поєднанні з естрогеновою експресією.

Порівняння показників генної експресії Her2/neu дозволило зробити наступні висновки: 9 хворих з першої групи (64%) мали негативний статус Her2/neu з позитивною експресією ER, у другій групі результат склав 65% (11 хво-

Таблиця 2  
Розподіл хворих за показниками щільності  
МЗ в параметрах системи BI-RADS

BI-RADS	Кількість хворих, жін.	%
I (0 – 25%)	14	44
II (25 – 50%)	17	53
III (50 – 75%)	2	6
IV (>75%)	0	0

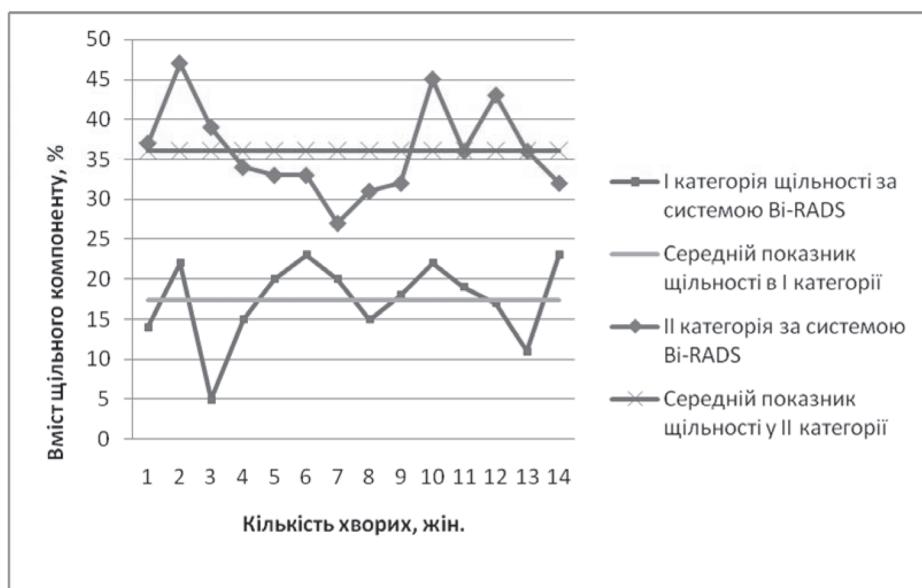


Рис. 1 Порівняльна характеристика показників щільноти молочної залози у хворих I та II категорії за системою BI-RADS, %

рих). Статус раку люмінального типу В не підтверджився в жодній групі. Ці результати свідчать про те, що в обох групах подальший прогноз захворювання є відносно сприятливим.

Гормональний статус пухлини за експресією Her2/neu найбільш виражений у другій групі. При гіперекспресії Her2/neu статус естрогенових рецепторів виявився негативним у 4 хворих, що склало 24% від загальної кількості хворих. У другій групі цей показник склав 7% (1 хворий). Вище було зазначено, що люмінальний тип В, який відповідає позитивній експресії ER та/або PR та Her2/neu, не підтверджився в обох категоріях (Таблиця 4).

Таблиця 3.  
Показники експресії естрогенових рецепторів у I та II категоріях хворих за класифікацією BI-RADS

Категорія щільноти молочної залози за шкалою BI-RADS	ER+, хв.	%	ER-, хв.	%	Загальна кількість хворих
I категорія (0 – 25%)	12	86	2	14	14
II категорія (25 – 50%)	12	71	5	29	17

З наведеної таблиці видно, що пухлини люмінального типу А зустрічаються в обох групах хворих приблизно з однаковою частотою, тобто прогноз захворювання за експресією естрогенових рецепторів має бути однаковим як в першій, так і в другій групі. Однак показники гіперекспресії Her2/neu свідчать про те, що у другій групі вірогідність ризику розвитку раку, а також рівень агресивності пухлини і відповідь на гормональну терапію буде відрізнятися. У другій групі хворих агресивність пухлини буде вищою порівняно з першою; відповідь на гормональну терапію передбачає гірший прогноз лікування.

**Висновки.** Аналіз даних клінічного дослідження групи хворих з низьким ризиком розвитку раку молочної залози (за класифікацією BI-RADS) дозволив зробити висновок про те, що у хворих другої категорії мамографічно щільноті вірогідність ризику розвитку раку вища, ніж у першій. Це відбувається через гіперекспресію рецептора Her2/neu в другій категорії хворих, і як наслідок більш агресивного розвитку пухлини і зниженої її відповіді на гормональну терапію.

Не зважаючи на те, що обидві категорії відносяться до групи з низьким ризиком розвитку раку, хворі, в яких відсоток фіброгландулярного компоненту молочної залози складає більше, ніж 25%, належать до групи підвищеного ризику і мають гірший прогноз захворювання порівняно з першою категорією.

Рецензент: д.мед.н., професор Щепотін І.Б.

Таблиця 4.  
Порівняльна характеристика даних імуногістохімічного аналізу пухлин у хворих I та II категорій за класифікацією BI-RADS

BI-RADS	Люмінальний тип А, хв.	%	Люмінальний тип В, хв.	%	Her2/neu, хв.		Всього хворих
					ER-	ER+	
I	9	64	0	0	0	0	14
II	11	65	0	0	4 (24%)	0	17

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. American College of Radiology: *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)*. Reston, VA: American College of Radiology; 1993.
2. Yaffe J. Mammographic density. *Measurement of mammographic density Imaging Research Program [Text]* / Yaffe J. // *Breast Cancer Research*. – 2008. – Vol. 10. – P. 209.
3. Wolfe J. Breast patterns as an index of risk of developing breast cancer [Text] / Wolfe J. // *Am J Roentgenol*. – 1976. – Vol. 126. – P. 1130–1139.
4. Wolfe J. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern [Text] / Wolfe J. // *Cancer*. – 1976. – Vol. 37. – P. 2486–2492.
5. Saitlas A. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk [Text] / Saitlas A., Szklo M. // *Epidemiological Review*. – 1987. – Vol. 9. – P. 146–174.
6. Goodwin P., Boyd N. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk: a critical appraisal of the evidence [Text] / Goodwin P., Boyd N. // *American J Epidemiol*. – 1988. – Vol. 127. – P. 1097–1108.
7. Boyd N. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study [Text] / Boyd N., Byng J., Jong R. et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 1995. Vol. 87. – P. 670–675.
8. Wolfe J. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study [Text] / Wolfe J., Saitlas A., Salane M. et al. // *Am J Roentgenol*. – 1987. – Vol. 148. – P. 1087–1092.
9. American College of Radiology: *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)*. Reston, VA: American College of Radiology; 1993.
10. American College of Radiology: *ACR breast imaging reporting and data system atlas*. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
11. Gram I. Percentage density, Wolfe's and Tabór's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer [Text] / Gram I., Bremnes Y., Ursin G. et al. // *Breast Cancer Res*. – 2005. – Vol. 7. – P. R854–R861.
12. Li H. Computerized texture analysis of mammographic parenchymal patterns of digitized mammograms [Text] / Li H., Giger M., Olopade O. et al. // *Academic Radiol*. – 2005. – Vol. 12. – P. 863–873.
13. Brisson J. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of the breast with mammographic densities: Redundant or complementary classifications? [Text] / Brisson J., Diorio C., Messe B. et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2003. – Vol. 12. – P. 728–732.
14. Boyd N. Body size, mammographic density, and breast cancer risk [Text] / Boyd N., Martin L., Sun L. et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2006. – Vol. 15. – P. 2086–2092.
15. Boyd N. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer [Text] / Boyd N., Guo H., Martin L. et al. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – P. 227–236.
16. Chang Y. Computerized assessment of tissue composition on digitized mammograms [Text] / Chang Y., Wang X., Hardesty L. et al. // *Acad Radiol*. – 2002. – Vol. 9. – P. 899–905.
17. Huang J. Association between HER-2/neu and the progesterone receptor in oestrogen-dependent breast cancer is age-related [Text] / Huang J., Neven P., Drijkoningen M. et al. // *Breast Cancer Res Treat*. – 2005. – Vol. 91(1). – P. 81–87.
18. Daidone M. Biomolecular features of clinical relevance in breast cancer [Text] / Daidone M., Paradiso A., Gion M. et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2004. – Vol. 31(Suppl 1). – P. S3–14.
19. Reis-Filho J. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer [Text] / Reis-Filho J., Westbury C., Pierga J. et al. // *J Clin Pathol*. – 2006. – Vol. 59(3). – P. 225–231.
20. Shin B. Breast carcinomas expressing basal markers have poor clinical outcome regardless of estrogen receptor status [Text] / Shin B., Lee Y., Lee J. et al. // *Oncol Rep*. – 2008. – Vol. 19(3). – P. 617–625.
21. Casciato A. *Manual of Clinical Oncology* [Text] / Los Angeles: Lippincott Williams & Wilkins. – 2004.
22. Raica M. From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: are we ready for the change? [Text] / Raica M., Jung I., Cimpean A. et al. // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2009. – Vol. 50(1). – P. 5–13.
23. Sorlie T. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analysis across three different platforms [Text] / Sorlie T., Wang Y., Xiao C. et al. // *BMC Genomics*. – 2006. – Vol. 7. – P. 127.
24. Perou C. Molecular portraits of human breast tumours [Text] / Perou C., Sorlie T., Eisen M. et al. // *Nature*. – 2000. – Vol. 406(6797). – P. 747–752.
25. Laakso M. Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer [Text] / Laakso M., Tanner M., Nilsson J. et al. // *Clin Cancer Res*. – 2006. – Vol. 12(14 Pt 1). – P. 4185–4191.
26. Chivukula M. Clinical importance of HER2 immunohistologic heterogeneous expression in core-needle biopsies vs resection specimens for equivocal (immunohistochemical score 2+) cases [Text] / Chivukula M., Bhargava R., Brufsky A. et al. // *Mod Pathol*. – 2008. – Vol. 21(4). – P. 363–368.
27. Tamimi R. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer [Text] / Tamimi R., Baer H., Marotti J. et al. // *Breast Cancer Res*. – 2008. – Vol. 10(4). – P. R67.
28. Sorlie T. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [Text] / Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – Vol. 100(14). – P. 8418–8423.

**ВЗАЙМОСВЯЗЬ МАМОГРАФИЧЕСКОЙ  
ПЛОТНОСТИ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ВО ВТОРОЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ  
ПО КЛАССИФИКАЦИИ BI-RADS**

Белова О.Г.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца  
г. Киев, Украина

**Резюме.** В данной работе проводился расчет плотности молочных желез у больных из группы с низким риском развития рака по классификации BI-RADS с целью выявления взаимосвязи между показателями маммографической плотности и риском развития рака молочной железы. После анализа полученных данных мы определили, что среди больных II категории риск развития рака выше по сравнению с I категорией из-за повышенного содержания плотного компонента, что может способствовать маскированию новообразований на ранних стадиях развития опухоли, а также из-за гиперэкспрессии онкогена Her2/neu, что свидетельствует о более агрессивном течении болезни.

**Ключевые слова:** маммографическая плотность, рак молочной железы, система описания и интерпретации данных молочной железы (BI-RADS), иммуногистохимический анализ, иммуноферментный анализ, амплификация, гиперэкспрессия рецептора HER2/neu.

**CORRELATION BETWEEN MAMMOGRAPHIC  
DENSITY AND IMMUNOHISTOCHEMICAL  
PARAMETERS UNDER THE BREAST CANCER  
IN THE SECOND GROUP OF PATIENTS  
BY BI-RADS**

Oleksandra Belova

National O. Bogomolets Medical University  
Kiev, Ukraine

**Summary.** In this work we had taken the measurement of mammographic density to reveal the correlation between mammographic density and risk of breast cancer among the low-risk group of patients according to BI-RADS. The data analysis showed that the risk of breast cancer is higher in the second category because of higher percentage of fibroglandular component in the breast. This can make a masking effect when revealing the tumor on its early stage. Another great sign for the higher risk of breast cancer in the second group is the hyperexpression of Her2/neu receptor that confirms more aggressive clinical course.

**Keywords:** mammographic density, breast cancer, immunohistochemical analysis, amplification, hyperexpression of the receptor HER2/neu.