

В.Є. Чешук

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

ПІДВИЩЕНА МАМОГРАФІЧНА ЩІЛЬНІСТЬ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: рак молочної залози, фактори ризику, мамографічна щільність.

В огляді проаналізовано відомості щодо підвищеної мамографічної щільності тканин як одного з факторів ризику раку молочної залози (РМЗ), що являє собою етап патологічних змін у молочній залозі та передує розвитку онкологічного процесу. Скринінг на наявність РМЗ може бути не ефективним за умови високої мамографічної щільності. З цієї причини є необхідною градація жінок під час мамографічного скринінгу за ступенем щільності тканини молочної залози. Це дозволяє визначити групу високого ризику розвитку РМЗ, в якій важливо забезпечити скринінг за схемами, що включають додаткові методи — магнітно-резонансну мамографію та ультразвукове дослідження молочних залоз.

В основі профілактики найрізноманітніших захворювань в першу чергу лежить ідентифікація причини їх розвитку та факторів ризику. Заходи з визначення факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень, зокрема раку молочної залози (РМЗ), та обмеження їх впливу на організм жінки становлять основу первинної профілактики. Серед найбільш вивчених чинників ризику розвитку РМЗ виділяють: вік > 50 років, генетичну схильність, вплив іонізуючого випромінення, спосіб життя (характер харчування, шкідливі звички — паління та зловживання алкоголем), відсутність вагітності та пологів, прийом гормонів, порушення режиму праці та відпочинку, нестачу фізичної активності, підвищену мамографічну щільність тканин (МЩТ). Остання являє собою етап патологічних змін у молочній залозі (МЗ), який передує розвитку онкологічного процесу [1].

За статистикою РМЗ розвивається переважно у віці після 50 років. Саме тому для своєчасної діагностики необхідно проводити скринінг захворювання, починаючи з цього віку.

В яких країнах найвища захворюваність на РМЗ і з чим це пов'язано? Найчастіше ця патологія зустрічається в розвинених країнах Європи та Америки. Вважають, що основною причиною є характерний для жіночого населення цих регіонів спосіб життя: пізні перші пологи (після 30 років), інколи взагалі відсутність дітей, оскільки часто жінки одинокі, більшість часу віддають роботі, порушуючи режим праці та відпочинку (особливо шкідлива робота в нічні зміни). Харчування характеризується вживанням їжі, багатой білками і тваринними жирами, браком рослинної їжі, що призводить до метаболічного синдрому та ожиріння і супроводжується гормональним дисбалансом. У жінок із надлишковою масою тіла відзначають підвищений рівень естрогенів, що особливо небезпечно у віці після менопаузи. Доведено,

що зменшення маси тіла на 10 кг і більше в період менопаузи сприяє зниженню ризику розвитку РМЗ на 56% [1–3].

До репродуктивних і гормональних факторів ризику відносять початок перших місячних до 12 років та пізній розвиток менопаузи (після 55 років), відсутність вагітності протягом життя, аборти (особливо під час першої вагітності), народження першої дитини після 30 років або відсутність дітей, відмова від годування груддю, переривання лактації. Тривале (понад 5 років) застосування гормональної контрацепції чи гормонозамісної терапії під час менопаузи, за даними більшості досліджень, підвищує ризик розвитку РМЗ у цих пацієнток [4].

Шкідливі звички, такі як паління та зловживання алкоголем, сприяють появі РМЗ. Паління ще до початку статевого дозрівання та першої вагітності особливо негативно впливає на нормальний розвиток МЗ і в подальшому є причиною виникнення онкологічних захворювань МЗ у більшості випадків. Доведено зростання ризику розвитку РМЗ із підвищенням вживання алкогольних напоїв. Регулярний прийом алкоголю в кількості 15–50 г асоціюється з відносним ризиком 1,5 порівняно з жінками, які не вживають алкоголь [4, 5].

Для профілактики розвитку РМЗ рекомендують виконувати регулярні фізичні вправи, займатися плаванням чи бігом, загалом будь-яким видом фізичної активності, який сприяє балансу маси тіла, позбавленню надлишку жирів і гормонів [4, 6]. Відмічено також, що рідше РМЗ розвивається у мешканців південних регіонів, де більший вплив сонця, і утворюється достатньо вітаміну D — важливого фактора повноцінного імунітету [7].

Спадкова схильність до розвитку РМЗ, зумовлена успадкуванням мутантних генів *BRCA-1* та *BRCA-2*, трапляється в 10% випадків і характеризується розвитком цієї патології в молодому віці [8].

Отже, факторів ризику розвитку РМЗ є багато, що ускладнює проведення повноцінної профілактики. Простіше вирішується питання профілактики спадкового РМЗ шляхом профілактичної мастектомії чи гормонотерапії. Для попередження спорадичного РМЗ важливими є корекція способу життя з дотриманням принципів його здорового типу, а також рання діагностика захворювання [1].

Рання діагностика РМЗ. Скринінг

Рання діагностика РМЗ, як і всіх інших онкологічних захворювань, є головним принципом діагностики в онкології. Максимально раннє виявлення патології забезпечує встановлення діагнозу за відсутності або мінімальної можливості розвитку метастазування. Водночас термін має відносно значення, оскільки інколи навіть при ранньому діагностуванні розвиваються метастази, але частота такого явища значно нижча, ніж при діагностиці у більш пізніх стадіях захворювання. Таким чином, заходи, спрямовані на виявлення захворювання на ранній стадії, становлять основу вторинної профілактики в онкології — профілактики метастазування.

Для РМЗ характерний ранній початок метастазування. Встановлено, що пухлина розміром до 1 см, яка пальпаторно досить часто ще не виявляється, вже має мікрометастази в 30% випадків. Діагностувати такі стадії можна при активному виявленні шляхом скринінг груп ризику.

Проведення скринінгу в розвинутих країнах Європи та Америки за тривалий час спостереження показало його ефективність у зниженні смертності від РМЗ у групі жінок, які проявляють онкологічну настороженість шляхом активного проведення самооглядів і регулярних мамографічних обстежень [9]. Американською спілкою раку (American Cancer Society) та Асоціацією європейських онкологічних товариств (Association of European Cancer Leagues) розроблено комплекс рекомендацій для проведення скринінгу (таблиця) [10].

Значення МЩТ у виявленні РМЗ під час скринінгу

При дотриманні наведених рекомендації щодо скринінгу, здавалося б, немає шансів для задоволення, якби не труднощі з виявленням на фоні підвищеної МЩТ ранніх стадій РМЗ.

Рентгенологічні зображення незмінених МЗ дуже різноманітні та індивідуальні, що проявляється різним малюнком залози та її рентгенологічної щільності. Розповсюдження залозистої та жирової тканини симетричне в обох залозах. Асиметрія МЩТ МЗ характерна як для непухлинних (асиметрична інволюція тканини залози, посттравматичні та постзапальні зміни, аденоз), так і для пухлинних (РМЗ) процесів [11]. Висока МЩТ асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку РМЗ (у 1,8–6,0 раза) [10–14]. При цьому з усіх факторів ризику, незважаючи на численні дослідження, цей є найменш вивченим [15].

МЩТ — це ступінь розповсюдження радіощільної фіброгландулярної тканини в МЗ [16]. Мамограма демонструє наявність двох складових компонентів МЗ — фіброгландулярної та жирової тканини,

які мають різний коефіцієнт послаблення рентгеновських променів. Менший коефіцієнт має жирова тканина, тому її ділянки виглядають темнішими на знімках. Фіброгландулярні комплекси, що визначають МЩТ, виглядають світлішими [17].

Таблиця

Рекомендації для проведення скринінгу РМЗ [10]

Вік жінки, роки	Процедури	Частота обстежень
До 20	Самоогляд молочних залоз (СМЗ)	Дівчатам у цьому віці пояснюють про необхідність проведення СМЗ, терміни, важливість звернення до спеціаліста (хірурга, гінеколога та онколога) при виникненні специфічних симптомів
20–40	СМЗ + клінічне обстеження МЗ	Жінкам у цьому віці рекомендують проводити СМЗ регулярно. Необхідно навчати техніці СМЗ відповідно до інструкції. Рекомендовано проходити клінічне обстеження МЗ як складову інших загальних медичних обстежень, за можливості 1 раз на 3 роки. З інструментальних методів обстеження перевагу надають ультразвуковому дослідженню. У випадках діагностування пухлини показана мамографія
40–50	СМЗ + клінічне обстеження МЗ + мамографія	Рекомендовано проходити клінічне обстеження МЗ як складову інших загальних медичних обстежень, за можливості 1 раз на рік. У США рекомендують проводити щорічну мамографію з віку 40 років
Після 50	СМЗ + клінічне обстеження МЗ + мамографія	Скринінгова мамографія з інтервалом 2–3 роки. У проміжках жінки проводять СМЗ та проходять клінічне обстеження МЗ щорічно

Встановлено значно вищий вміст колагену і експресію стромальних протеогліканів люмікану і декоріну в ділянках із високою МЩТ і, відповідно, низький вміст їх у випадках низької МЩТ у жінок у постменопаузі [16, 18]. Вікова інволюція МЗ проявляється зменшенням кількості колагену і залозистої тканини, а також зростанням вмісту жирової тканини, що корелює зі зниженням ризику агресивності РМЗ. Колаген і строма, завдяки своїм механічним якостям, сприяють інвазії пухлини. У більшості випадків РМЗ адгезивна здатність стромальних Е-кадгеринів значно знижена, що призводить до порушення міжклітинних контактів і полегшує вивільнення клітин із первинного пухлинного вузла. Доведено, що опосередковане рецепторами адгезії прикріплення пухлинних клітин до ламініну та фібронектину визначає подальший хід інвазії та метастазування [18, 19].

На визначення МЩТ впливає велика кількість технічних і фізіологічних факторів, зокрема експозиція плівки, позиціонування, ступінь компресії залози, зміни гормонального фону, маси тіла, вживання алкоголю [20].

Висока МЩТ позитивно пов'язана з іншими факторами ризику РМЗ, такими як: обтяжений сімейний анамнез; підвищення рівня сироваткового інсуліноподібного фактора росту у жінок

у пременопаузі, пролактину в постменопаузі; комбінована естроген-прогестерон гормонозамісна терапія [22, 23]. Визначається зворотній зв'язок між МЩТ і факторами зниження ризику РМЗ — ранньою першою вагітністю та багатодітністю.

Замісна гормонотерапія у постменопаузі збільшує МЩТ переважно у жінок старшого віку, причому ефект проявляється у перші місяці застосування і лишається незмінним упродовж використання. Регресія гормон-індукованих змін відбувається протягом 2 тиж після закінчення лікування [22]. У пременопаузі тамоксифен й агоністи гонадотропін-релізінг-гормону незначно (<10%) зменшують МЩТ [21]. Дані дослідження IBIS-1 свідчать, що застосування тамоксифену з профілактичною метою знижує ризик РМЗ на 40% [6]. Причому ефект препарату може бути передбачений за зміною МЩТ, яка виявилася єдиним статистично вагогим прогностичним фактором ризику. При зменшенні МЩТ на 10% ризик розвитку РМЗ знижується на 52% [20–22].

Оцінку МЩТ як фактора ризику, на жаль, утруднює те, що цей показник знижується і при підвищенні впливу таких важливих факторів ризику РМЗ, як вік та індекс маси тіла [24]. Очевидно, що з віком та зі збільшенням маси тіла залозиста тканина заміщується жировою. Редукція МЩТ під час менопаузи становить приблизно 8%. Кумулятивний рівень старіння тканини МЗ, як і ризик РМЗ, підвищується з віком, але при цьому швидкість його зростання зменшується. В усіх вікових категоріях МЩТ вища у жінок, в яких розвинувся РМЗ [25].

Результати порівняльного дослідження монозиготних і дизиготних близнюків довели істотний вплив генетичних факторів на варіювання МЩТ у жінок 40–70 років. Згідно з класичною близнюковою моделлю успадкування певного рівня МЩТ досягає 60–75% осіб, але при урахуванні інших визначальних факторів цієї характеристики значущість генетичної компоненти знижується до 10%. Можливий вплив спадковості опосередковується особливостями гормонально-метаболического гомеостазу. Гени, що впливають на збільшення МЩТ, лишаються невизначеними, так само, як їхня роль у розвитку РМЗ [12].

Цікавим є факт відсутності зв'язку між вільними циркулюючими статевими гормонами (естрол, естродіол, прогестерон, тестостерон) і МЩТ при позитивній кореляції останньої з підвищенням рівня sex-гормонзв'язуючого глобуліну [25]. Вважають, що висока МЩТ є потужним предиктором ризику розвитку РМЗ, який дозволяє простежити ефективність заходів щодо зниження такого ризику, а також може стати проміжною чи кінцевою ланкою у вивченні причин розвитку РМЗ [26].

Класифікація МЩТ

Починаючи з 70-х років минулого століття, для практичного застосування розроблялися різноманітні методи визначення МЩТ. Загалом, всі вони

поділяються на 2 великі групи: якісні та кількісні методи. Якісні методи засновані на візуальному визначенні певних характеристик тканини МЗ на мамограмах [27–30]. Кількісні методи — на обчисленні відношення площі щільних структур до площі всієї тканини МЗ на мамограмі. До останніх належать планіметрія, комп'ютерний метод і візуальний розподіл. Результат подається в процентах або абсолютній площі щільності (пікселях, см² або мм²) [27, 28]. Кількісні методи визначення МЩТ використовують, як правило, у великих клінічних або профілактичних дослідженнях. У рутинній практиці частіше застосовують якісні методи, завдяки їхній простоті й доступності [27–30].

До якісних методів належать класифікація Wolfe та BI-RADS. Остання є стандартизованою візуальною класифікацією мамографічних знахідок, розробленою Американським коледжем радіологів. За цією класифікацією виділяють 4 категорії МЩТ: **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 категорії 1 та 2 характеризують як низьку МЩТ, а категорії 3 та 4 — як високу.

Класифікація F. Boyd [27] враховує 7 ступенів щільності: I ступінь — до 10% фіброзної тканини; II ступінь — 15%; III ступінь — 20%; IV ступінь — 25%; V ступінь — 50%; VI ступінь — 75% і VII ступінь — 100% фіброзної залозистої тканини. Перші 4 ступені визначаються як низька МЩТ, усі інші належать до підвищеної щільності. Останнім часом користуються саме цією класифікацією.

Сучасні комп'ютеризовані мамографи здатні визначати відсоткову МЩТ завдяки спеціальному програмному забезпеченню. Широке впровадження оцінки МЩТ під час мамографії дозволяє ширше використовувати в скринінгу цей фактор ризику розвитку РМЗ [30].

ВИСНОВОК

Таким чином, дані огляду сучасних фахових публікацій свідчать, що підвищена МЩТ є фактором ризику РМЗ. За наявності підвищеної МЩТ проведення ранньої діагностики РМЗ в умовах скринінгу ускладнюється. Для успішного здійснення скринінгу РМЗ необхідно запровадити оцінку та поділ за ступенями МЩТ для подальшого виділення груп підвищеного ризику — осіб із високою МЩТ. У цій групі пацієнток важливо проводити скринінг із використанням додаткових методів обстеження, які включають застосування магнітно-резонансної мамографії, ультразвукове дослідження МЗ із доплерографією та еластометрією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, *et al.* Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013; **15**: R9.
2. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, *et al.* Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *J Am Med Ass* 2006; **296**: 193–201.
3. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, *et al.* Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the IOWA women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 656–61.
4. Schrijvers D, Senn H, Mellstedt H, Zakotnik B. *Handbook of cancer prevention*, 2008; Informa UK Ltd., 172 p.
5. Allen NE, Beral V, Casabonne D, *et al.* Moderate Alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101** (5): 296–305.
6. Cuzik J, Forbes JF, Sestak I. International breast cancer intervention study investigators. Long term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer — 96-month follow up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 272–83.
7. van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JWW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 2222–32.
8. Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; **357**: 154–62.
9. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Systematic Review* 2006; (4): WCD001877.
10. Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening (<http://www.europecancerleagues.org/cancer-in-europe/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-councilrecommendation-on-cancer-screening.html>) (2 July 2013, date last accessed).
11. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1159–69.
12. 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.
13. Sickles EA. Wolfe mammographic parenchymal pattern and breast cancer risk. *Am J Roentgenol* 2007; **188**: 301–3.
14. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, *et al.* Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; **16**: 43–9.
15. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, *et al.* Mammographic density and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2005; **162**: 743–52.
16. Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, *et al.* Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res* 2003; **5**: R129–35.
17. Valerie A, McCormack I, dos Santos S. Breast density and parenchymal mammographic as marker of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1159–69.
18. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 2002; **109**: 987–91.
19. 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.
20. Fabian CJ, Kimler BF. Mammographic density: use in risk assessment and as a biomarker in prevention trials. *J Nutr* 2006 **136**: 2705S–2708S.
21. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, *et al.* Individual and combined effects of age, breast density, and hormone re-

placement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; **4** (138): 168 — 75.

22. Speroff L. The clinical implication of hormone-induced breast density. *Menopausal med.* 2005; **13** (2): 1–5.

23. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, *et al.* Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2013; **15**: R76.

24. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, *et al.* The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000; **89**: 369–75.

25. Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R, *et al.* Mammographic density and estrogen receptor status of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 2090–5.

26. Aiello EJ, Buist DSM, White E, *et al.* Association between Mammographic Breast Density and Breast Cancer Tumor Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14** (3): 662–8.

27. Boyd F, Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res* 2008; **10**: 209–11.

28. Gram IT, Bremnes Y, Ursin G, *et al.* Percentage density, Wolfe's and Tabar's mammographic agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; **7** (5): R854–R86.

29. Harvey AJ, Bovbjerg EV. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology* 2004; **230**: 29–41.

30. Jennifer A. Harvey Quantitative assessment of percent breast density: analog versus digital acquisition. *Technol cancer res treat* 2004; **3** (6): 611–6.

THE HIGH MAMMOGRAPHIC DENSITY AS RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT

V.E. Cheshuk

Summary. *This article is about the most studied risk factors of breast cancer and devoted first of all to the mammographic density (MD). It represents a phase of pathological changes in the breast, preceding the development of oncological process. Breast cancer screening is ineffective due to high mammographic density. For this reason we need introducing obligatory gradation of women during mammography screening, according to their MD. This will allow us to select group of high-risk persons with high MD. In this group of patients it is important to provide screening by specific schemes that include additional application of the MRM — magnetic resonance mammography, and breast ultrasound (dopplerography and elastometry).*

Key Words: breast cancer, risk factors, mammographic density.

Адреса для листування:

Чешук В.Є.

03115, Київ, вул. Верховинна, 69

Київський міський клінічний онкологічний центр. Кафедра онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

E-mail: v.cheshyk@gmail.com

Одержано: 24.01.2014