

Тактика лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью

М.С. Карпова, Г.П. Корженкова, Л.Н. Любченко

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Марина Сергеевна Карпова mskarpova@bk.ru

Сегодня разработана тактика обследования ткани молочных желез у женщин старше 40 лет. Но группа женщин с наследственной предрасположенностью требует отдельного подхода с использованием дополнительных методов обследования и учетом возрастных особенностей ткани молочных желез. Маммография оказалась малоэффективной в группе молодых женщин с отягощенным семейным анамнезом (семейный рак) и носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*. В связи с этим встал вопрос о введении в скрининговую программу женщин высокого риска дополнительных методов, которые бы позволили выявлять рак молочной железы в доклинической стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы, магнитно-резонансная томография, маммография, *BRCA1*, *BRCA2*

Tactics of radiographic diagnostics of breast cancer in women with inherited predisposition

M.S. Karpova, G.P. Korzhenkova, L.N. Lyubchenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

With conventional approaches to mammography tissue examination in women over 40 years of age, mammography has been found to be less effective for a group of younger women with negative family histories (cancer in the family) and *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. A distinct approach to mammography tissue examination in women with a hereditary disposition, involving additional examination methods with due regard for age, is therefore suggested.

Key words: breast cancer, magnetic resonance imaging, mammography, *BRCA1*, *BRCA2*

Введение

Диагностика рака молочной железы (РМЖ) на ранней доклинической стадии с минимальными экономическими затратами возможна при выборе правильного алгоритма обследования с учетом возраста пациентов. На сегодняшний день маммография является основным методом диагностики РМЖ для женщин в возрасте старше 40 лет. Отягощенный семейный анамнез, некоторые мутации, особенно *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, приводят к крайне высокому риску развития РМЖ (до 70 %) [1–3]. При этом более половины пациенток из группы высокого риска находятся в возрасте до 40 лет, т. е. не входят в скрининговую программу по РМЖ. Принятая тактика обследования женщин старшего возраста не подходит для пациенток с наследственной предрасположенностью. Эффективность маммографии низкая. Чувствительность маммографии у данной группы женщин, по данным ряда авторов, составила лишь 40–60 % и была ниже по сравнению с результатами обследования общей популяции у женщин в возрасте 50–75 лет [4–8]. Ткань молочных желез у столь молодых женщин в 40–50 % случаев характеризуется высокой степенью рентгенологической плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей [9–13]. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

в качестве единственного метода обладает низкой чувствительностью в связи с операторо- и технической зависимостью (необходимы аппараты с высокой разрешающей способностью). УЗИ используется активно в качестве дополнительного метода к маммографии. Согласно данным многочисленных исследований, чувствительность магнитно-резонансной томографии (МРТ) достигает 98 % [14–16]. Но из-за низкой специфичности [17] и высокой стоимости исследования МРТ не может быть использована в качестве основного метода. МРТ имеет определенные показания после проведенного исследования с помощью маммографии и УЗИ (или только УЗИ).

Цель исследования — улучшить раннюю диагностику РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом за счет выбора оптимального алгоритма обследования.

Материалы и методы

Изучение возможностей маммографии, УЗИ, МРТ в диагностике РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом и генетической предрасположенностью проводилось на основании анализа обследований 100 пациенток. В исследование вошли женщины с семейным раком, наличием мутаций в генах

Таблица 1. Распределение пациенток по группам риска

Группы риска		BRCA1	BRCA2	BRCA1+2	TP53	Семейный рак	CHEK	Всего
Количество человек	Абс.	53	8	4	6	28	1	100
	%	53	8	4	6	28	1	100

BRCA1, BRCA2 (а также их сочетанием), TP53, CHEK (табл. 1).

В исследовании приняли участие первичные пациентки, обратившиеся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами, пациентки, прошедшие лечение и наблюдающиеся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу РМЖ, а также здоровые женщины, наблюдающиеся у онкогенетиков по поводу высокого риска развития РМЖ. Возраст обследуемых пациенток составил от 21 до 67 лет. Наибольшее количество пациенток были в возрастном диапазоне от 30 до 45 лет. Средний возраст пациенток составил 39 лет. Группа женщин младше 40 лет составила половину обследованных пациенток (51 %) (рис. 1).

Всем больным на первичном этапе выполнено клиническое обследование молочных желез с последующей маммографией и УЗИ (или только УЗИ) и МРТ с контрастным усилением молочной железы. Сонографическое и МРТ-исследование молочных желез было проведено 100 пациенткам. Маммография была выполнена 69 женщинам. Причины отказа от маммографии: молодой возраст (менее 35 лет) и отсутствие клинических признаков РМЖ – 17 человек; состояние после эндопротезирования молочных желез – 14 человек.

Маммография проводилась на маммографических аппаратах фирмы Siemens Mammomat 3000 с оцифровкой изображения с помощью CR-системы (Computed Radiography System) фирмы Carestream Health и полноформатных цифровых маммографических системах фирмы Siemens Mammomat Inspiration. УЗИ проводилось на аппарате Siemens Acuson S2000 с мультисекторными датчиками с частотами 9,0 и 18,0 МГц с исполь-

зованием В-режима, режима цветового доплеровского картирования. МРТ молочных желез проводилось на аппарате Siemens Magnetom Espree (1,5 Тл). Выполнялось пре- и постконтрастное динамическое МРТ-исследование с использованием контрастного препарата гадовист в объеме 7,5 мл. Для оценки полученных данных МРТ использовался мультифакторный анализ Фишера. На основе совокупности рентгенологических, сонографических и МРТ-признаков выявленные образования были проанализированы и отнесены к одной из 5 групп согласно современной классификации BI-RADS (Breast Imaging And Data System). Все выявленные хотя бы одним методом зоны интереса подвергались биопсии с последующим гистологическим исследованием. Выполнены гистологические исследования 44 образований. Данные маммографии, УЗИ и МРТ сравнивались с морфологической картиной в качестве «золотого стандарта». Цель сопоставления заключалась в оценке чувствительности и специфичности. Распределение выявленных изменений по итогам гистологического исследования представлено на рис. 2.

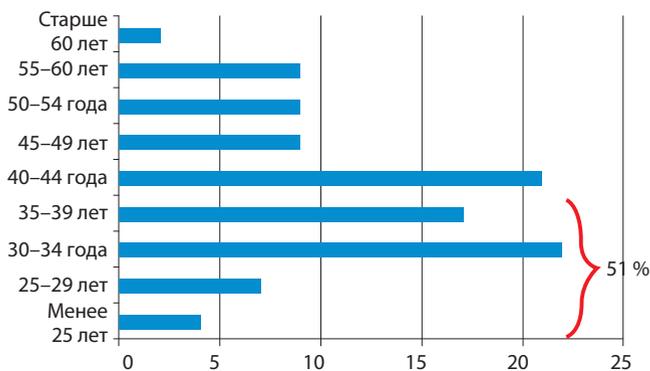


Рис. 1. Распределение пациенток по возрасту



Рис. 2. Распределение выявленных патологических изменений по данным гистологического исследования, n = 44

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от рентгенологической плотности ткани молочных желез

Рентгенологическая плотность молочных желез	Число пациенток					
	младше 40 лет (n = 31)		40 лет и старше (n = 38)		всего (n = 69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 25 %	2	6	5	13	7	10
25–50 %	6	21	20	53	26	38
50–75 %	18	58	8	21	26	38
Более 75 %	5	16	5	13	10	14

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании чувствительность рентгенологического метода составила лишь 67 %. При анализе рентгенологической плотности ткани молочных желез характерно преобладание выраженного фиброзно-железистого компонента (более 50 %), особенно в группе женщин до 40 лет (табл. 2), что может объяснить столь низкий показатель данного метода.

При анализе эффективности метода в группах до и после 40 лет было показано, что чувствительность маммографии в возрасте младше 40 лет достоверно ниже (табл. 3). В группе старшего возраста чувствительность также невысокая (83 %).

Это связано с тем, что средний возраст даже в этой группе составляет 48 лет. В группе с истинноположительными результатами рентгенологическая плотность

была выше средней (рис. 3), а средний возраст пациенток составил 40 лет.

По данным анализа маммограмм пациенток с не диагностированным РМЖ было установлено, что основной причиной ложноотрицательных результатов стала высокая рентгенологическая плотность ткани молочных желез у данных пациенток. При этом средний возраст составил 30,6 года.

Таким образом, эффективность рентгенологического исследования особенно низкая в группе женщин доскринингового возраста, что коррелирует с преобладанием фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез в репродуктивном возрасте. Женщины подвергаются воздействию относительно низкой дозы радиации на ткань молочной железы, которая в молодом возрасте и в течение длительного промежутка

Таблица 3. Эффективность методов лучевой диагностики РМЖ у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом в зависимости от возраста

Показатели информативности	Маммография (n = 69)		УЗИ (n = 100)		МРТ (n = 100)		
	менее 40 лет (n = 31)	более 40 лет (n = 38)	менее 40 лет (n = 51)	более 40 лет (n = 49)	менее 40 лет (n = 51)	более 40 лет (n = 49)	
Наличие РМЖ	ИП	9	10	13	7	18	13
	ИО	14	24	29	35	31	35
	ЛО	7	2	6	6	1	0
	ЛП	1	2	3	1	1	1
Чувствительность, %	56	83	62	54	95	100	
	p = 0,015		p = 0,52		p = 0,1		
Специфичность, %	93	92	91	97	97	97	
	p = 0,73		p = 0,2		p = 0,1		

Примечание. Здесь и на рис. 3: ИП – истинноположительный, ИО – истинноотрицательный, ЛО – ложноотрицательный, ЛП – ложноположительный.

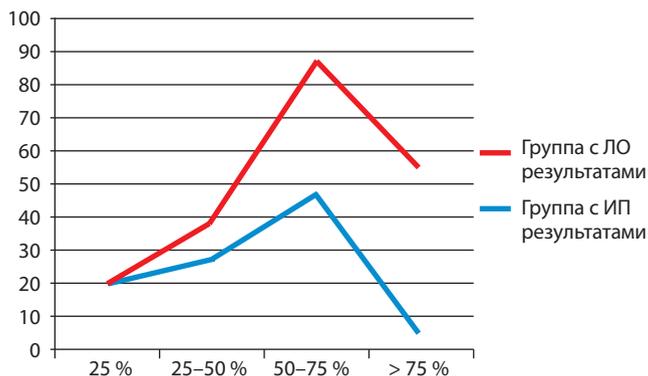


Рис. 3. Частота встречаемости различной рентгенологической плотности ткани молочной железы

ка времени может повысить риск развития РМЖ [18], а наличие дефекта в одном из генов РМЖ может способствовать вредному эффекту радиации [19, 20]. Поэтому затруднительно утверждать о целесообразности использования маммографии у молодых пациенток. Кроме того, маммография не выполняется при наличии имплантатов в ткани молочных желез. В нашем исследовании среди 14 женщин с эндопротезированием молочных желез у 4 диагностирован РМЖ (УЗИ выявило 3 случая, МРТ – 4). В группе этих пациенток особенно необходимо использование дополнительного метода из-за сложности пальпаторного метода и оценки недоступных для визуализации зон из-за наличия имплантата в ткани молочной железы.

Эффективность УЗИ как самостоятельного метода ниже, чем МРТ и маммографии (чувствительность – 63 %, специфичность – 94 %). С помощью УЗИ выявлено 4 случая РМЖ, не диагностированных при маммографии. УЗИ как единственный метод не выявило ни одного случая РМЖ. При УЗИ в нашем исследовании был высокий процент ложноотрицательных результатов (38 %). Однако показатели специфичности УЗИ не уступают МРТ и даже превышают показатели специфичности маммографии. УЗИ не используется как самостоятельный метод, а является дополнительным методом к маммографии и МРТ. Оценка результатов УЗИ у женщин в возрасте до и после 40 лет показала, что фактор преобладания фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез в репродуктивном возрасте не понижает эффективность сонографического исследования. Чувствительность УЗИ ниже у женщин старшего возраста, для которых характерно преобладание жирового компонента в ткани молочных желез. УЗИ используется как доступный, экономичный метод навигации при проведении биопсии и оценки состояния лимфатических узлов.

Чувствительность МРТ достигает, по данным ряда авторов, 98 % [14–16]. Поэтому использование его в исследовании молодых женщин с наследственной

предрасположенностью к РМЖ стало рекомендовать многими зарубежными авторами в качестве обязательного метода, который не зависит от возраста пациентки [17, 21–25]. В нашем исследовании наиболее высокие показатели информативности отмечаются при использовании МРТ (чувствительность – 97 % и специфичность – 96 %). МРТ позволила не только обнаружить большее количество РМЖ (31 из 32 случаев) при сравнении с маммографией ($p < 0,005$) и УЗИ ($p < 0,001$) (в том числе и внутрипротокового РМЖ), но и диагностировать РМЖ при клинически и рентгенологически скрытых образованиях. Разницы чувствительности МРТ в группах до 40 лет и старше не наблюдается (см. табл. 2). Это свидетельствует в пользу независимости данного метода от фактора преобладания фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез. Метод характеризуется высокими показателями эффективности у женщин любого возраста. МРТ рекомендуется для обследования женщин с эндопротезированием молочных желез. Метод позволяет определить целостность и состояние имплантатов, а также оценить ткань молочной железы, перекрываемую имплантатом и не видимую при других исследованиях. В нашем исследовании МРТ позволила диагностировать и оценить распространенность процесса всех 4 выявленных РМЖ у женщин с эндопротезированием.

Таким образом, данные нашего исследования полностью совпадают с результатами исследований и рекомендациями зарубежных авторов – МРТ является эффективным методом диагностики РМЖ и рекомендуется в качестве обязательного метода в обследовании женщин с наследственной патологией.

Выводы

Наиболее эффективным способом оценки состояния ткани молочных желез и выявления опухоли на ранней стадии у женщин, риск РМЖ которых значительно превышает общепопуляционный, является комплексный подход с обязательным использованием МРТ. Для решения вопроса об использовании рентгенологического метода необходимо принимать во внимание возраст пациенток младше 40 лет. Женщинам до 40 лет рекомендуются УЗИ и МРТ. Рекомендуемый алгоритм обследования пациенток старше 40 лет с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом должен последовательно включать клинический осмотр маммологом-онкологом, маммографию, УЗИ и МРТ с динамическим контрастированием (рис. 4). Дальнейшая тактика ведения пациенток основывается на результатах интерпретации полученных изображений молочных желез и определения соответствующей категории BI-RADS с дальнейшими клиническими рекомендациями.

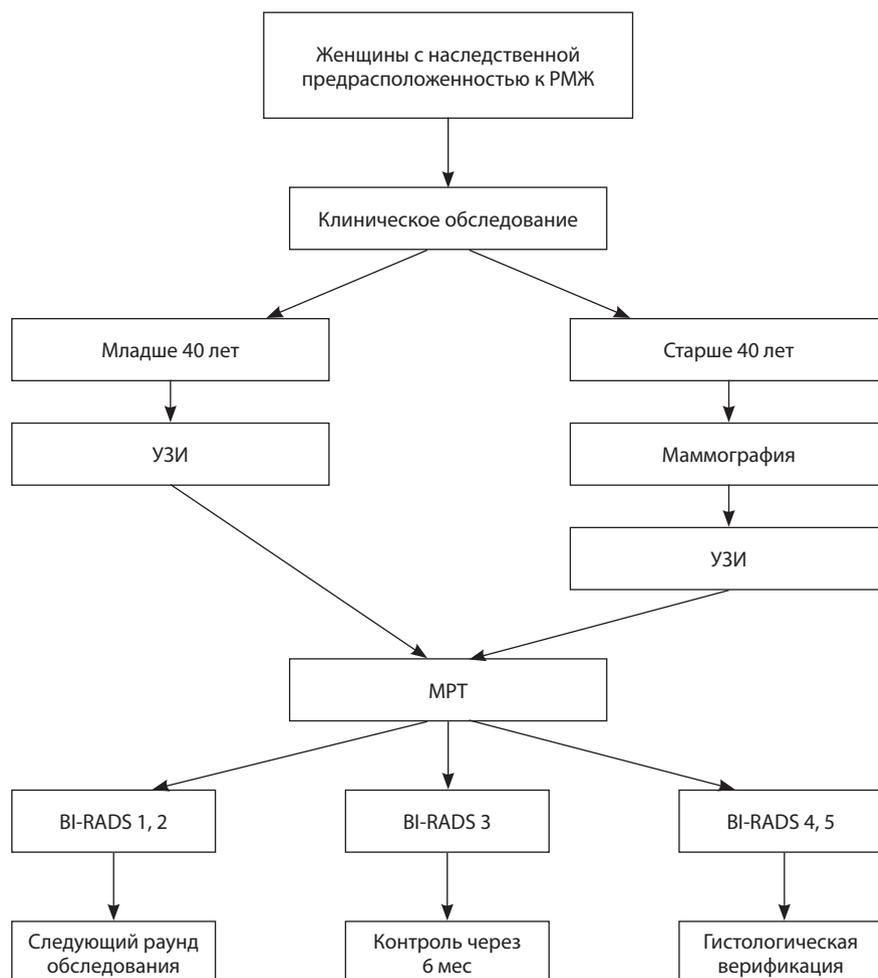


Рис. 4. Алгоритм обследования пациенток с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом

ЛИТЕРАТУРА

1. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Familial Cancer 2003;2(3-4):18-32.
2. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.
3. Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. Nat Med 2001;7(5):552-6.
4. Brekelmans C.T., Seynaeve C., Bartels C.C. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 2001;19(4):924-30.
5. Scheuer L., Kauff N., Robson M. et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2002;20(5):1260-8.
6. Komenaka I.K., Ditkoff B.A., Joseph K.A. et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. Cancer 2004;100(10):2079-83.
7. Goffin J., Chappuis P.O., Wong N., Foulkes W.D. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93(22):1754-5.
8. Houssami N., Cuzick J., Dixon J.M. The prevention, detection, and management of breast cancer. Med J Aust 2006;84(5):230-4.
9. Stomper P.C., D'Souza D.J., DiNitto P.A., Arredondo M.A. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 year old. Am J Roentgenol 1996;167(5):1261-5.
10. Lehman C.D., White E., Peacock S. et al. Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. AJR Am J Roentgenol 1999;173(6):1651-5.
11. Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998;207(1):191-9.
12. Zonderland H.M., Coerkamp E.G., Hermans J. et al. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology 1999;213(2):413-22.
13. Rosenberg R.D., Hunt W.C., Williamson M.R. et al. Effect of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: Review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998;209(2):511-8.
14. Davis P.L., McCarty K.S. Jr. Sensitivity of enhanced MRI for detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. Eur Radiol 1997;7 Suppl 5:289-98.
15. Orel S.G., Schnall M.D. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001;220(1):13-30.

16. Heywang-Köbrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Küchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997;24(2):94–108.
17. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C. et al.; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of breast cancer screening with MRI and mammography in women with a familial or genetic predisposition. *N Eng J Med* 2004;351(5):427–37.
18. Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 2004;23(38):6404–28.
19. Jansen-van der Weide M.C, Greuter M.J., Jansen L. et al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20(11):2547–56.
20. Broeks A., Braaf L.M., Huseinovic A. et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007;9(2):106–14.
21. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769–78.
22. Warner E., Plewes D.B., Hill K.A. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292(11):1317–25.
23. Kuhl C.K., Schrading S., Leutner C.C. et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469–76.
24. Lehman C.D., Blume J.D., Weatherall P. et al.; International Breast MRI Consortium Working Group. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103(9):1898–905.
25. Sardanelli F., Podo F., D'Agnolo G. et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRI study): interim results. *Radiology* 2007;242(3):698–715.