

## Значение магнитно-резонансной томографии молочных желез в диагностике рака молочной железы у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом

М.С. Карпова, Ю.А. Будик, Г.П. Корженкова, Л.Н. Любченко, В.А. Соболевский

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Марина Сергеевна Карпова mskarpova@bk.ru

Маммографический скрининг, рекомендованный женщинам старше 40 лет, снижает смертность от рака молочной железы. Но 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*

### Breast magnetic resonance imaging significance for breast cancer diagnostic in women with genetic predisposition and a strong family history

M.S. Karpova, Yu.A. Budik, G.P. Korzhenkova, L.N. Lyubchenko, V.A. Sobolevskiy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Screening of breast cancer with mammography recommended to women over 40 has been shown to decrease breast cancer mortality. But mammography has much lower accuracy in young women with *BRCA1/2* mutations and women with a strong family history. Therefore new screening methods in young high-risk women are necessary to detect early-stage cancer.

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

#### Введение

Ряд особенностей генетически обусловленного рака молочной железы (РМЖ) способствовал выделению пациенток с наличием герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и других (*PTEN*, *TP53*, *CHEK2*, *FANC*, *NBC1*) и отягощенным семейным анамнезом в особую группу высокого риска развития РМЖ и разработке эффективных профилактических и адекватных лечебных мер. Сегодня диагностика доклинических форм РМЖ невозможна без применения современных лучевых методов исследования. Широкое использование рентгеновской маммографии (МГ) в общей популяции действительно позволило значительно улучшить выявляемость опухолей молочной железы (МЖ). Методически правильное применение маммографического исследования позволяет снизить смертность от РМЖ в возрастной группе от 40 до 49 лет на 18 %, а у женщин старше 50 лет — более чем на 30 % [1–3]. Однако авторы сообщают о низкой эффективности МГ в группе женщин высокого риска. Чувствительность МГ у молодых женщин составила лишь 40–60 % и была ниже в сравнении с результатами скрининга общей популяции у женщин в возрасте 50–75 лет. Безвредность и простота применения ультразвукового исследования

(УЗИ) позволяют использовать его в качестве первого диагностического метода при заболеваниях МЖ у молодых, беременных и лактирующих женщин, при развитии фиброгlandулярном комплексе и фиброзно-кистозной мастопатии. Но многочисленные исследования методов диагностики РМЖ у женщин высокого риска показали, что УЗИ имеет невысокие показатели чувствительности и специфичности: 43 % и 33–96 % соответственно [4, 5]. Преимуществом магнитно-резонансной томографии (МРТ) является возможность выявлять клинически и рентгенологически скрытые образования. В ряде исследований [4–11], в которых ежегодная МРТ сравнивалась с МГ у женщин высокого риска развития РМЖ, было установлено, что ее чувствительность почти вдвое превышает чувствительность МГ. С помощью МРТ удастся выявить в 2,7 раза больше опухолей, чем с помощью МГ. Комбинация этих 2 методов увеличивает выявляемость на 20 % [3, 12–15]. МРТ МЖ улучшает выявление не только инвазивных злокачественных образований, но также и преинвазивных (внутрипротоковая карцинома *in situ* (DCIS — *ductal carcinoma in situ*)) и предраковых образований (атипическая протоковая гиперплазия)

у женщин группы высокого риска РМЖ. Это отвечает цели скрининговой программы диагностировать образования на стадии, позволяющей проводить эффективную терапию [4, 8, 9, 11, 16–21]. На основе данных этих исследований Society of Breast Imaging и American College of Radiology (2010), а также American Cancer Society (2007) разработали рекомендации обследования женщин высокого риска, согласно которым для скрининга РМЖ необходимы ежегодные МГ и МРТ с 30-летнего возраста (не ранее 25 лет). Но МРТ характеризуется низкой специфичностью по сравнению с МГ, более высоким уровнем ложноположительных результатов, требующих в дальнейшем МРТ-контроля и/или биопсии. МРТ приводит к двойной необходимости в дополнительных исследованиях, в 3 раза чаще необходимо проведение биопсий [6]. Сегодня в России алгоритм обследования женщин – носительниц герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и других (*PTEN*, *P53*, *CHEK2*, *FANC*, *NBC1*) четко не определен.

Целью настоящей работы является улучшение ранней диагностики РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом.

#### Материалы и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводится проспективное исследование пациенток с наличием герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и других (*PTEN*, *P53*, *CHEK2*, *FANC*, *NBC1*) и отягощенного анамнеза пременопаузального рака у 1 и более родственников первой или 2 и более родственников второй степени родства (семейный рак). В исследовании принимают участие пациентки с первичным РМЖ, пациентки, находящиеся под наблюдением маммолога-онколога после проведенного лечения, а также здоровые женщины группы риска развития РМЖ, наблюдающиеся у онкогенетиков РОНЦ им. Н.Н. Блохина. После клинического осмотра всем пациенткам проводили МГ и УЗИ (или только УЗИ при отсутствии патологии по данным клинического исследования и возрасте до 35 лет) с последующей МРТ с контрастированием. МГ проводили на маммографических аппаратах фирмы Siemens Mammomat 3000 с оцифровкой изображения с помощью CR-системы (Computed Radiography) фирмы Carestream Health и полноформатных цифровых маммографических системах фирмы Siemens Mammomat Inspiration. Выполняли снимки в прямой (краниокаудальной), косой (медиолатеральной), атипичных проекциях, прицельные снимки, снимки с увеличением. УЗИ проводили на аппарате Siemens Acuson S2000 с мультимастотными датчиками с частотами 9,0 и 18,0 МГц с использованием В-режима, режима цветового доплеровского картирования, режима эластографии. МРТ МЖ проводили на аппарате Magnetom Espree (1,5 Тл) с использованием серий стан-

дартных протоколов. На основе совокупности рентгенологических, сонографических и томографических признаков выявленные образования были проанализированы и отнесены к одной из 5 групп согласно современной классификации BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Всем пациенткам выполняли гистологическое исследование выявленных образований. Данные МГ, УЗИ и МРТ сравнивали с морфологической картиной как «золотым стандартом».

#### Результаты и обсуждение

Получены предварительные данные. Обследовано 80 женщин группы высокого риска развития РМЖ (табл. 1) в возрасте от 21 до 56 лет. Средний возраст пациенток составил 39 лет. Всего нами выявлено 5 (6 %) фиброаденом, 25 (31 %) случаев РМЖ, из которых 2 (8 %) – DCIS, 9 (36 %) – инфильтративно-дольковый, 14 (56 %) – инфильтративно-протоковый рак. При клиническом обследовании 10 из 25 случаев РМЖ выявлены не были.

При МГ выявлено 14 (56 %) из 25 РМЖ. Основной причиной ложноотрицательных результатов явилась высокая рентгенологическая плотность МЖ у 73 % пациенток, что объясняется преобладанием в этой группе молодых женщин до 40 лет (74 %). Все 11 невыявленных РМЖ при МГ были диагностированы при МРТ.

При УЗИ выявлено 19 (76 %) из 25 РМЖ. Ложноотрицательные результаты (табл. 2) УЗИ были в 2 (8 %) случаях при DCIS и в 5 (20 %) случаях при малых размерах выявленных образований, их глубокой локализации и большом объеме МЖ.

Ложноположительные результаты при УЗИ встретились в 3 случаях при высокоvascularизированных фиброаденомах и в 1 случае при железистой дольке.

МРТ обнаружила 24 (96 %) из 25 РМЖ. DCIS были диагностированы в обоих случаях. Кроме того, в 4 (16 %) случаях МРТ выявила РМЖ у женщин без клинических симптомов при отрицательных результатах МГ и/или УЗИ (у 2 из этих пациенток МГ не проводилась из-за наличия импланта, что повышает роль МРТ у женщин с эндопротезированием). Данные образования имели маленькие размеры (0,4–1,0 см). Так, нами была обследована пациентка 55 лет. В анамнезе

Таблица 1. Распределение пациенток по наследственным факторам риска РМЖ

| Наследственные факторы риска РМЖ          | Число пациенток |
|-------------------------------------------|-----------------|
| Мутация гена <i>BRCA1</i>                 | 39              |
| Мутация гена <i>BRCA2</i>                 | 7               |
| Мутация генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> | 2               |
| Мутация гена <i>TP53</i>                  | 3               |
| Семейный рак                              | 29              |
| Всего                                     | 80              |

Таблица 2. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты

| Диагноз               | МГ, n = 63 (79 %) | УЗИ, n = 80 (100 %) | МРТ, n = 80 (100 %) |
|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Истинно положительный | 14                | 19                  | 24                  |
| Истинно отрицательный | 52                | 50                  | 53                  |
| Ложноположительный    | 3                 | 4                   | 2                   |
| Ложноотрицательный    | 11                | 7                   | 1                   |

рак правой МЖ TisN0M0, радикальная мастэктомия. Через 5 лет выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления структурных и функциональных изменений генов, вовлеченных в наследственный канцерогенез. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, выявлена герминальная мутация 5382insC в 1755 кодоне 20-го экзона гена BRCA1 в гетерозиготном положении. Заключение: наследственный BRCA1-ассоциированный РМЖ. При клиническом обследовании патологии не выявлено. При МГ и УЗИ левой МЖ на фоне равномерного распределения железистого, жирового и фиброзного компонентов ткани признаков узлового образования не выявлено (рис. 1). Однако при МРТ с контрастированием (гадовист 7,5 мл) на границе нижних квадрантов левой МЖ на постконтрастных изображениях выявлено образование высокой интенсивности сигнала, с ровным контуром, гомогенным усилением сигнала, размером 0,4 × 0,3 см. При проведении динамического исследования было характерно быстрое контрастирование в начальной фазе с последующим падением кривой (III тип динамической кривой изменения интенсивности сигнала). Диагноз: рак левой МЖ, BI-RADS 5 (рис. 2). При ретроспективных маммографическом и сонографическом исследованиях в этой области никаких изменений обнаружено не было. При гистологическом исследовании выявлен инфильтративно-протоковый рак II степени злокачественности размером

0,4 × 0,4 см. Данный пример демонстрирует возможность с помощью дополнительного проведения МРТ выявить опухоль на ранней стадии при отрицательных результатах стандартного обследования.

Ложноотрицательный результат при МРТ в 1 случае был связан с отсутствием явных патологических изменений на фоне диффузного усиления сигнала по ткани всей железы (опухоль при МГ проявлялась в виде микрокальцинатов на площади 1 × 1,1 см). Причиной ложноположительных результатов МРТ в нашем исследовании были нетипичные кривые накопления (быстрое увеличение интенсивности накопления и значительное вымывание препарата) в 2 случаях фиброаденом, отнесенных к категории BI-RADS 4. Динамическая МРТ выявила мультицентрический рост РМЖ в 4 случаях, что совпало с данными гистологического исследования. При МГ и УЗИ мультицентрический рост был установлен в 3 и 2 случаях соответственно. Таким образом, чувствительность МГ, УЗИ и МРТ составила 60, 73 и 96 % соответственно, специфичность — 94, 92 и 96 % соответственно. МРТ позволила не только обнаружить большее число случаев РМЖ (в том числе и внутрипротокового) по сравнению с МГ и УЗИ, но и диагностировать РМЖ при клинически и рентгенологически скрытых образованиях.

Необходимость тщательного обследования пациенток с генетически обусловленным РМЖ перед началом лечения основного заболевания подтверждена в исследовании, которое проводилось в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2013 г. Тридцати женщинам с мутациями генов BRCA1, BRCA2 и TP53 выполнены

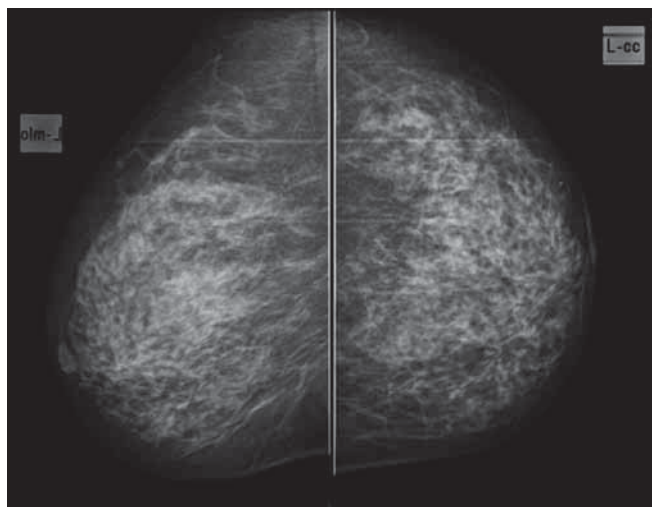


Рис. 1. При МГ и УЗИ признаков узлового образования в ткани левой МЖ не выявлено. BI-RADS 1

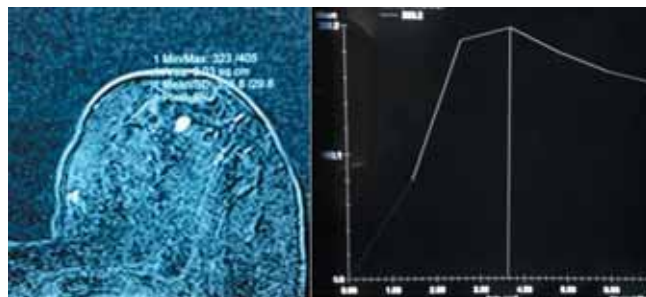
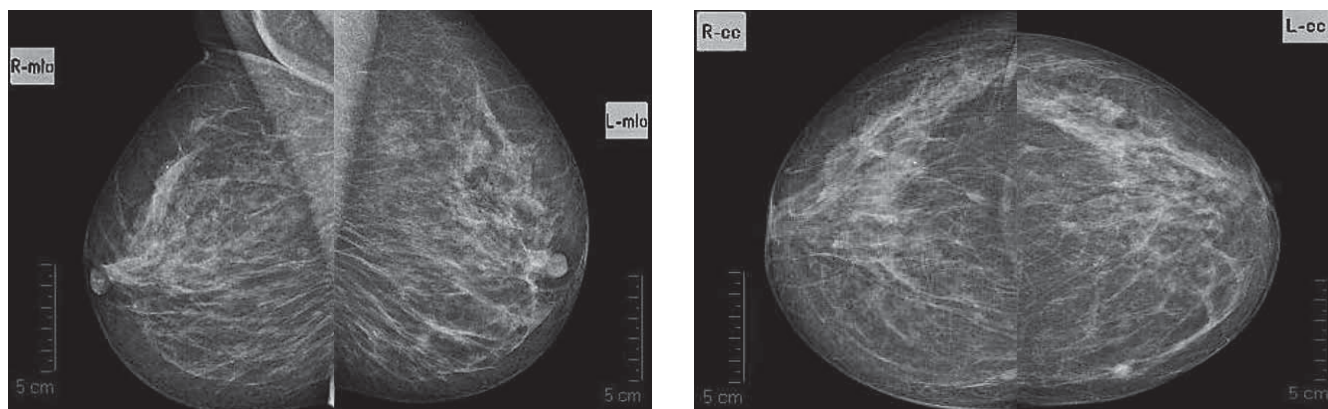


Рис. 2. На серии МРТ-изображений в ткани левой МЖ обнаруживается образование высокой интенсивности сигнала, гомогенной структуры, с четким контуром, размером 4 × 3 см. Динамическое исследование: быстрое начальное контрастирование с последующим падением кривой (III тип кривой)





**Рис. 3.** В нижне-внутреннем квадранте левой МЖ определяется узловое образование неправильной формы, без четких контуров, диаметром около 0,9 см, с микрокальцинатами на его фоне (BI-RADS 5). В ткани правой МЖ узловые образования не определяются (BI-RADS 1)

профилактические контралатеральные мастэктомии с реконструкцией, из них 21 — одновременно с радикальной мастэктомией по поводу рака. На этапе обследования всем пациенткам выполняли МГ и УЗИ МЖ, МРТ проведена лишь 5 (16,7 %) женщинам. При этом по результатам инструментальных исследований ни в одном случае признаков наличия злокачественной опухоли в контралатеральной МЖ обнаружено не было. Однако при гистологическом исследовании ткани профилактически удаленных МЖ обнаружены атипичная протоковая гиперплазия (1 случай) и радиальный рубец (2 случая), которые считаются изменениями ткани железы с высоким риском развития рака [22–24], также в 3 (10 %) случаях выявлен РМЖ. Обнаруженные опухоли представляли собой DCIS со стромальной микроинвазией до 0,1 см II степени злокачественности, инфильтративный тубулярный рак размером 0,5 см I степени злокачественности в другом случае и инфильтративный протоковый рак диаметром 1 см II степени злокачественности в третьем случае. Все 3 наблюдения явились синхронным поражением МЖ. МРТ на этапе обследования этим пациенткам не выполняли. При ретроспективной оценке маммограмм данных больных подозрительных очагов в ткани контралатеральной МЖ отмечено не было. В качестве примера приведем одно из наблюдений.

**Пациентка П., 50 лет, поступила в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу рака левой МЖ T1N0M0 I степени злокачественности. Семейный анамнез отягощен РМЖ (у матери в возрасте 50 лет, у бабушки по линии матери — в возрасте 42 лет). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена BRCA2 N372H. По данным МГ (рис. 3) и УЗИ МЖ: на фоне фиброзно-жировой инволюции в нижне-внутреннем квадранте левой МЖ узловое образование без четких контуров, диаметром около 0,9 см, с микрокальцинатами на его фоне, впереди от него группа немногочисленных микрокальцинатов, ближе к границе нижних квадрантов левой МЖ группа плеоморфных микрокальцинатов на**

площади около 1,8 × 1,0 см; в верхне-наружном квадранте правой МЖ образование, сопоставимое по плотности с тканью железы, с крупными кальцинами, около 1,1 × 0,9 см, по данным УЗИ — фиброаденома.

Пациентке выполнена радикальная подкожная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц, профилактическая подкожная мастэктомия справа с реконструкцией имплантами. При гистологическом исследовании в левой МЖ выявлен инфильтративный тубулярный рак II степени злокачественности диаметром 0,8 см, в правой МЖ — узловое образование 1,2 × 0,9 × 0,5 см с четкими границами — картина узловой формы фиброзно-кистозной болезни, также обнаружено узловое образование диаметром 0,5 см — инфильтративный тубулярный рак I степени злокачественности. Таким образом, диагностировано синхронное поражение МЖ.

### Заключение

С каждым годом увеличивающийся объем знаний о проявлениях генетически обусловленного РМЖ меняет стандартные подходы к наблюдению за пациентками группы высокого риска РМЖ, ассоциированного с мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2* и др. Высокий риск развития синхронного и метастатического РМЖ, опухолей с мультицентрическим ростом в данной группе пациенток [21, 25–27] требует более тщательного обследования. В связи с низкой эффективностью стандартных методов обследования (МГ и УЗИ) возникла необходимость включения дополнительного метода, позволяющего объективно характеризовать изменения в ткани МЖ. Неионизирующий метод МРТ показал высокую чувствительность в выявлении раннего РМЖ независимо от возраста пациенток. Наше исследование, как и многие другие [3–9], подтверждает целесообразность использования комплексного подхода в диагностике наследственного РМЖ с применением МРТ наряду с МГ и УЗИ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hamilton L.J., Evans A.J., Wilson A.R. et al. Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma. *Clin Radiol* 2004;59(10):895–902.
2. Kaas R., Kroger R., Hendriks J.H. et al. The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers. *Eur Radiol* 2004;14(9):1647–53.
3. Veltman J., Mann R., Kok T. et al. Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI. *Eur Radiol* 2008;18(5):931–8.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lehman C.D., Isaacs C., Schnall M.D. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244(2):381–8.
9. 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.
10. Hagen A.I., Kvistad K.A., Maehle L. et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007;16(4):367–74.
11. Riedl C.C., Pehold L., Flöry D. et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;15(13):6144–52.
12. Granader E.J., Dwamena B., Carlos R.C. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol* 2008;15(12):1590–5.
13. Samphao S., Wheeler A.J., Rafferty E. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009;198(4):538–43.
14. Sardanelli F., Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007;17(4):873–87.
15. Warner E., Messersmith H., Causer P. et al. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(9):671–9.
16. Morakkabati-Spitz N., Leutner C., Schild H. et al. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur Radiol* 2005;15(9):2010–7.
17. Morris E.A., Liberman L., Ballon D.J. et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):619–26.
18. Kuhl C.K., Schrading S., Bieling H.B. et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: A prospective observational study. *Lancet* 2007;370(9586):485–92.
19. Lehman C.D., Gatsonis C., Kuhl C.K. et al. ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1295–303.
20. Menell J.H., Morris E.A., Dershaw D.D. et al. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005;11(6):382–90.
21. Warner E., Hill K., Causer P. et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1664–9.
22. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55(11):2698–708.
23. Page D.L., Anderson T.J. Diagnostic histopathology of the breast. Churchill Livingstone, 1987.
24. Oprić D., Fajdić J., Hrgović Z. et al. Radial scar of the breast – a confusing lesion. *Adv Med Sci* 2007;52:257–61.
25. Seynaeve C., Verhoog L.C., van de Bosch L.M. et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1150–8.
26. Metcalfe K., Lynch H.T., Ghadirian P. et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2328–35.
27. Haffty B.G., Harrold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359(9316):1471–7.