

Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3. – №4. – С. 41–47.

5. Caffee H.H. Detection of breast implant rupture with aspiration cytology / H.H. Caffee, N.S. Hardt, G. La Torre // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1995. – Vol. 95. – №7. – P. 1145–1149.

6. Coskun S. Hydroxyapatite reinforced poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based degradable composite bone plate / S. Coskun, F. Korkusuz, V. Hasirci // *J. Biomat. Sci. Polymer.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1485–1502.

7. Ersek R.A. Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation / R.A. Ersek, A.A. Beisang 3rd // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1991. – Vol. 87. – №4. – P. 693–702.

8. Green W.B. Electron probe microanalysis of silicon and the role of the macrophage in proximal (cap-

sule) and distant sites in augmentation mammoplasty patients / W.B. Greene [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1995. – Vol. 95. – № 3. – P. 513–519.

9. Hodgkinson D.J. Buckled upper pole breast style 410 implant presenting as a manifestation of capsular contraction / D.J. Hodgkinson // *Aesthetic Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – №4. – P. 279–281.

10. Kaiser W. Does silicone induce autoimmune diseases? Review of the literature and case reports / W. Kaiser, J. Zazgornik // *Z. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 51. – №1. – P. 31–34.

11. Miro-Mur F. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells / F. Miro-Mur [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2009. – Vol. 90. – № 2. – P. 510–520.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Захарова

ГБОУ ВПО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии

Захарова Наталья Александровна, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский Автономный Округ – Югра, ул. Мира, д. 40, тел. 8 (3467) 32-45-88, e-mail: nataly-okb@yandex.ru; n.zakharova@now-uk.com

В статье представлен научный обзор литературы по маммографической плотности как фактору риска развития рака молочной железы, классификациях и методах измерения данного показателя. Высокая маммографическая плотность на сегодняшний день является доказанным фактором, повышающим риск развития рака молочной железы в 4-6 раз. Особый интерес представляет то, что указанный фактор тесно связан и может изменяться под влиянием других факторов риска по данной патологии. Это, возможно, открывает возможности для новых направлений в первичной профилактике рака молочной железы.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-железистый компонент, рак.

MAMMOGRAPHIC DENSITY AS A BREAST CANCER RISK FACTOR

N. A. Zakharova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy

The main aim of this paper is give the detailed review on mammographic density as a breast cancer risk factor, classification and methods of the evaluation. Mammographic density is one of the well-known risk factor for breast cancer. Several studies have confirmed that women with high breast density have a four-fold to six-fold greater risk for developing breast cancer than women with low breast density. The association between breast density and other breast cancer risk factors has been shown in the number of studies. Thus, the reducing high mammographic density may become a new way for the primary prevention of the breast cancer.

The key words: breast, fibro-glandular component, cancer.

Введение

Первичная профилактика любого заболевания может быть эффективной при комплексном рассмотрении соответствующих факторов риска [1,4]. В многолетних попытках понять причины и механизм развития рака молочной железы в свое время большое значение придавалось факторам риска, предположительно ответственным за данную патологию [2,3,5,6,38].

В течение трех последних десятилетий особый интерес представило изучение такого фактора риска развития рака молочной железы, как маммографическая плотность (рентгенологическая плотность ткани молочных желез на маммограммах) [11,12,18-20,24,26,47-49].

Высокая маммографическая плотность на сегодняшний день является доказанным фактором, повышающим риск развития рака молочной железы [13,14,35]. Особый интерес представляет то, что указанный фактор тесно связан и может изменяться под влиянием других факторов риска данной патологии, таких как гормональный фон, масса тела, отсутствие беременностей (завершившихся родами) [22,50].

Классификация рентгенологической (маммографической) плотности молочных желез и методы ее оценки

Плотность ткани молочной железы легко визуализируется на маммограммах и представляет собой соотношение фиброзно-железистого и жирового компонентов [37].

Впервые классификацию по данному параметру предложил Wolf в 1975 году, подразделив рентгенологическую картину на четыре группы.

Классификация Wolf

- N1 – паренхима молочных желез представлена жировой тканью
- P1 – паренхима молочных желез в основном представлена жировой тканью, железистая ткань в околоареолярной области, но занимает менее четверти объема желез
- P2 – выражен фиброзно-железистый компонент, занимает более четверти объема молочной железы
- DY – высокая рентгенологическая плотность молочных желез, но без локализованных участков аденоза.

Позднее появилась более известная в настоящее время классификация BI-RADS (Breast imaging reporting and data system). В данной классификации отдельным подразделом рентгенологическая плотность молочных желез определяется следующим образом:

- жировая структура;
- рассеянные изменения;
- гетерогенная структура;
- высокая плотность структуры.

Маммографическая плотность может быть определена в абсолютных единицах – пикселях, см², см³. Также данный показатель может исчисляться в процентах (PD – percent density). В этом случае результат представляет собой соотношение

площади (или объема) плотного участка (dense breast area – ограничена желтой линией на рис. 1) к площади (или объему) всей молочной железы (total breast area – ограничена белой линией на рис. 1), представленной на снимке. Расчет показателя производится по следующей формуле:

$$PD = \frac{AD}{BD},$$

где PD – маммографическая плотность, AD – площадь плотного участка, АВ – площадь всей молочной железы. Данная формула использована во многих исследованиях [39,43,52], а показатель был предложен к включению в одну из классических моделей для оценки риска развития рака молочной железы – Gail risk model [19].



Рис. 1. Определение маммографической плотности

В соответствии с процентной долей маммографически плотного участка молочной железы (dense area) одними из первых были предложены классификации по Boyd [16] и BI-RADS [17,23] (таблица 1).

Таблица 1

Классификация маммографической плотности по Boyd и BI-RADS

Boyd						
Маммографическая плотность, (%)	0	1-10	11-25	26-50	51-75	76-100
Категория	1	2	3	4	5	6
BI-RADS						
Маммографическая плотность, (%)	0-25		26-50	51-74	76-100	
Категория	1		2	3	4	

Указанные классификации стали использоваться для визуальной оценки аналоговых снимков, когда рентгенолог относил рентгенологическую картину к определенной категории.

Ниже представлены данные скринингового маммографического обследования женщин, ре-

зультаты которого были категоризированы в соответствии с классификацией по Boyd.

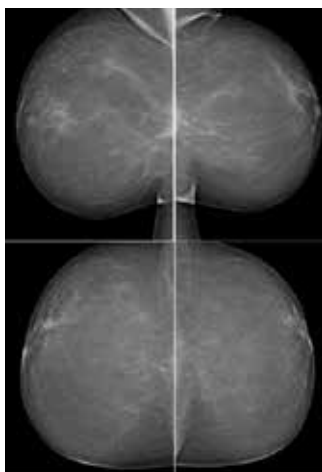


Рис. 2. Категория 1

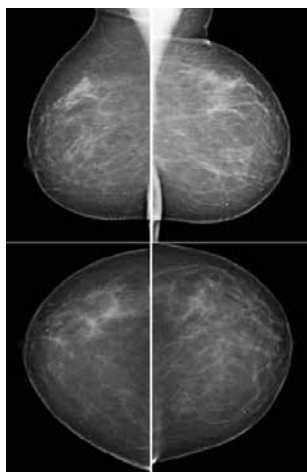


Рис. 3. Категория 2

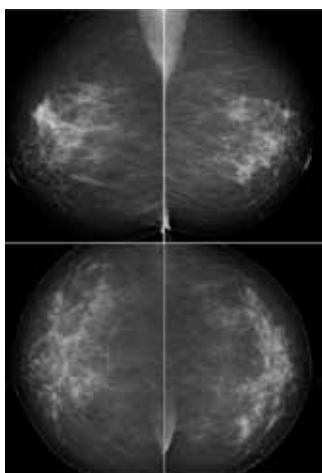


Рис. 4. Категория 3

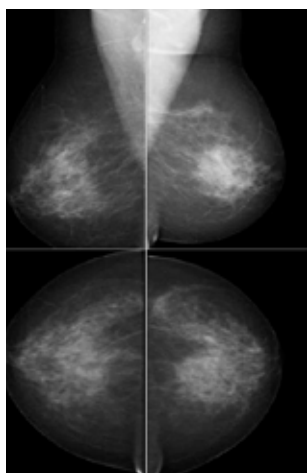


Рис. 5. Категория 4

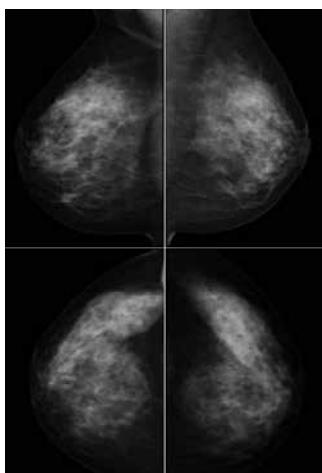


Рис. 6. Категория 5

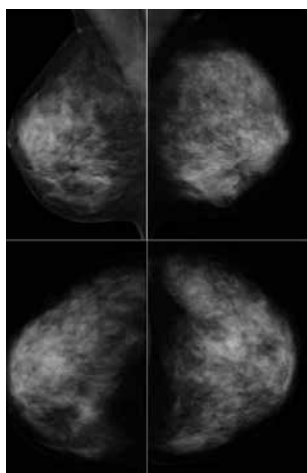


Рис. 7. Категория 6

Далее, с целью усовершенствования процесса, появились частично автоматизированные способы вычисления маммографической плотности. Наибольшее распространение получил так называемый Wolfe's expert outlining method [52]. При использовании данной методики рентгенолог самостоятельно

но курсором обводил границы всей молочной железы, границы железисто-фиброзного компонента, а также отграничивал большую грудную мышцу. Основным недостатком данной методики явилась полная зависимость от специалиста, проводящего оценку.

Позднее был предложен, разработан и внедрен полуавтоматизированный способ определения данного показателя – Cumulus, (Sunnybrook Health Science Center, Canada), основанный на подсчете пикселей на плотном участке молочной железы и на всей поверхности молочной железы [17,27,54].

В качестве первого этапа на изображении цифровой (или оцифрованной аналоговой) маммограммы специалист вручную отграничивает большую грудную мышцу, далее автоматически определяется граница всей молочной железы и граница плотного железисто-фиброзного компонента (рис. 8). Указанное программное обеспечение позволяет рассчитать площадь всей молочной железы, плотного участка и, соответственно, процентного показателя маммографической плотности.

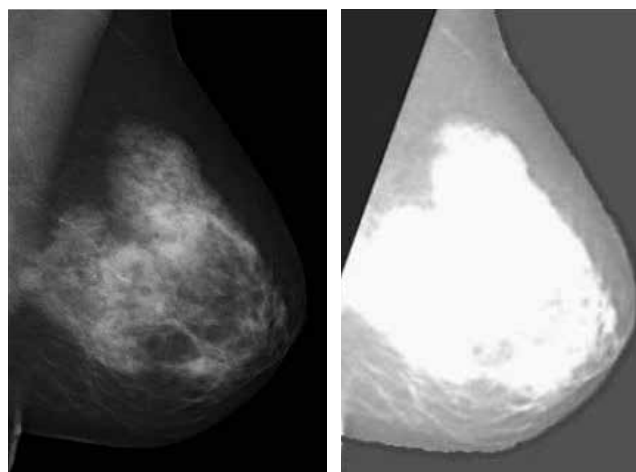


Рис. 8. Принцип методики Cumulus

Методика Cumulus - вычисление маммографической плотности - была отнесена к «золотому стандарту» (de facto standard). Основными недостатками этой методики является необходимость оцифровки аналоговых маммограмм и то, что оценка объемного (3D) органа производится с использованием 2D изображений [8].

В настоящее время к участию в исследованиях предложены программные обеспечения, разработанные для обработки информации об изображении для последующего процентного расчета объемной рентгенологической плотности ткани молочных желез - Quantra™ и Volpara™. Достоинствами указанных методик является подсчет показателя для объемного органа в 3D, а также их полная автоматизированность, ликвидирующая «человеческий фактор» - необходимость личного участия врача при работе с изображением [8].

Принцип оценки объемной маммографической плотности с помощью Quantra™ представлен на рис. 9 [29].

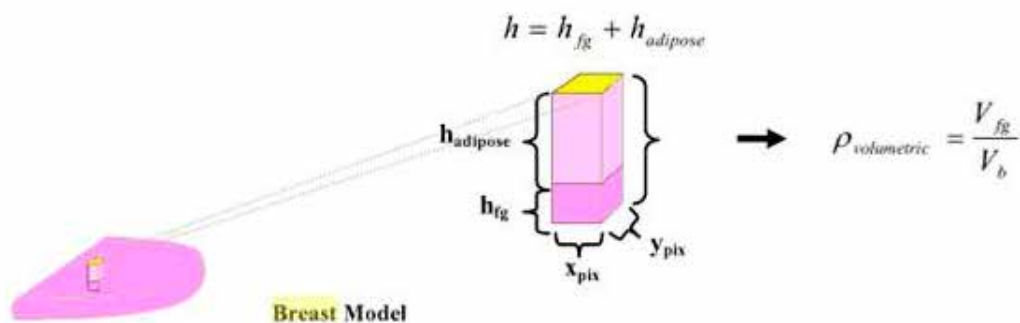


Рис. 9. Метод Quantra™

В настоящее время Quantra™ и Volpara™ используются в исследованиях с целью сравнения результатов их применения с классическими Cumulus и BI-RADS методами [28,29]

Маммографическая плотность и рак молочной железы

При разработке и последующем применении классификации Wolf было впервые отмечено, что преобладание железисто-фиброзного компонента (до 75%) по отношению к жировому является фактором риска развития рака молочной железы [45,46].

Мета-анализ уже завершенных и опубликованных исследований показал, что явный подъем риска развития рака наблюдается при увеличении данного параметра [41,51]. Относительный риск развития заболевания у женщин с плотностью 75% (и выше) в 4-6 раз выше, чем у женщин с плотностью менее 5% [14,35].

Другим важным выводом является то, что при высокой плотности молочных желез значительно увеличивается риск потери опухоли (особенно малых размеров) на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани [10,15]. На рисунке 10а представлена маммограмма категории 3 (BI-RADS) без видимого опухолевого образования (гистология – рак молочной железы). Только визуализируемое скопление микрокальцинатов на фоне железисто-фиброзного компонента послужило поводом для дальнейшего обследования женщины. Для сравнения, на рисунке 10b представлена маммограмма категории 1 (BI-RADS) с четко диагностируемой опухолью (гистология – рак молочной железы).

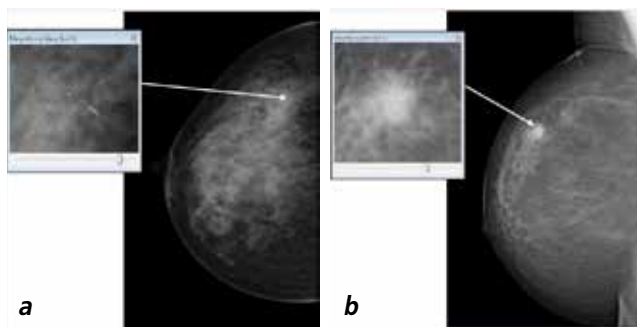


Рис.10. Категория 3 (а), категория 1 (b)

Получены данные, что повышенная рентгенологическая плотность молочных желез статистически достоверно чаще встречается при интервальных раках молочной железы, обнаруживаемых позже, чем через год после скрининга, а также при дольковом раке [33].

Активно изучается взаимосвязь между рентгенологической плотностью и другими факторами риска развития рака молочной железы, а также характеристиками выявленной опухоли [7,32,34,36,40,42,44,53].

Необходимо отметить, что индекс массы тела может исказить параметр рентгенологической плотности молочных желез. При наличии избыточной массы тела (ожирении) количество жировой ткани также увеличивается и в молочных железах, снижая, таким образом, процентную долю железистой ткани. То есть, при такой ситуации даже достаточно выраженный железисто-фиброзный компонент может «недооценен» на фоне избыточного количества жировой ткани [42].

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение маммографической плотности как фактора риска развития рака молочной железы представляет научно-практический интерес. В будущем данный показатель может быть учтен для персонализации (индивидуализации) программы скрининга. Так, для женщин с высокой рентгенологической плотностью молочных желез может быть предложено дополнительное ультразвуковое исследование как после маммографии, так и в промежутке до следующего планового скринингового обследования; либо МРТ в качестве дополнения к основному скрининговому методу [25]. При сравнении чувствительности методик обследования молочных желез у женщин из группы риска данный показатель для маммографии составил 36%, для комбинации УЗИ и маммографии – 52%, а для сочетания МРТ и маммографии – 92,7% соответственно [30,31]. В организационном плане для такой группы женщин также может быть целесообразным введение правила «дополнительного рентгенолога» для оценки маммограмм.

В плане совершенствования первичной профилактики рака молочной железы для снижения заболеваемости также представляют ценность исследования, основная цель которых - установить, снизит

ли в будущем риск развития заболевания уменьшение рентгенологической плотности молочной железы, например, путем влияния на гормональный статус женщины (химиопрофилактика антиэстрогенами) [9,21,22].

Список литературы

1. Белилова Н.С., Белилов Ф.И. Факторы риска и профилактика рака // Клиническая медицина. – 2005. - №12. - С. 20-24.
2. Елисеева Н.А., Хуснутдинова Э.К., Камиллов Ф.Х., Садыкова С.Н. Оценка риска патологии молочной железы у жителей города с развитой химической промышленностью // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. – С. 76-78.
3. Зиннатуллина М.Ф., М.А. Бермишева, В.А. Кононова. Прогнозирование возникновения рака молочной железы на основе генетических исследований // Креативная хирургия и онкология. - 2009. - №2. – С. 61-62.
4. Муранова О.Ю. Факторы риска рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2007. – Прил. №2 – С.76-77.
5. Писарева Л.Ф., Мельник А.А., Одинцова И.Н., Мартынов Н.А. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска // Сибирский онкологический журнал. - 2003. - №1. – С. 56-71.
6. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Плохов В. Факторы риска развития рака молочной железы // Успехи современного естествознания. - 2008. - №1. – С. 1-7.
7. Aiello E.J., Buist D.S., White E., Porter P.L. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2005. - №14. – P. 62–68.
8. Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density // National Review Clinical Oncology – 2011. - №6/9(1) – P. 33-40.
9. Atkinson C., Warren R., Bingham S.A., Day N.E. Mammographic patterns as a predictive biomarker of breast cancer risk: effect of tamoxifen // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. - 1999. - №8. – P. 863–866.
10. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L., et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // New England Journal of Medicine. - 2007. - №356. – P. 227-236.
11. Boyd N.F., Lockwood D.A., Byng J.W., Trichler D.L., Yaffe M.J. Mammographic densities and breast cancer risk // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. - 1998. - №7. – P. 1133-1144.
12. Boyd N.F., Rommens J.M., Vogt K., Le V., et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer // Lancet. - 2005. - №6. – P. 798-808.
13. Boyd N.F., Greenberg C., Lockwood G., Little L. et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group // Journal of National Cancer Institute. – 1997. - №89. – С. 488-496.
14. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L., et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer // New England Journal of Medicine. - 2007. – №356. – P. 227-236.
15. Buist D.S., Porter P.L., Lehman C. et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years // Journal of National Cancer Institute. - 2004. - №96. – P.1432–1440.
16. Byng J.W., Boyd N.F., Fishell E., Jong R.A., Yaffe M.J.. The quantitative analysis of mammographic densities // Phys Med Biol. – 1994. - №39. – P. 1629–1638.
17. Byng J. W. et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms // Radiographics. – 1998. - №18. – P. 1587–1598.
18. Byrne C., Schairer C., Wolfe J., Parekh N. et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status // Journal of National Cancer Institute. - 1995. - №87. – P. 1622-1629.
19. Chen J., Pee D., Ayyagari R., Graubard B. et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density // Journal of National Cancer Institute. - 2006. - №98. – P.1215-1226.
20. Chiu S.Y.-H., Duffy S.W., Yen A., Tabar L. Effect of Baseline Breast Density on Breast Cancer Incidence, Stage, Mortality, and Screening Parameters: 25-Year Follow-up of a Swedish Mammographic Screening // Cancer. Epidemiology Biomarkers and Prevention. - 2010. - №19. – P.1219-1228.
21. Chow C.K., Venzon D., Jones E.C., Premkumar A., O'Shaughnessy J., Zujewski J. Effect of tamoxifen on mammographic density // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2000. - №9. – P. 917– 921.
22. Cuzick J., Warwick J., Pinney E., Duffy S.W. et al. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer // Journal of National Cancer Institute. - 2004. - №96. – P.621-628.
23. D'Orsi C. J. et al. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS // Breast Imaging Atlas. – Reston: VA American College of Radiology, 2003.
24. Duffy S.W., Nagtegaal I.D., Astley S.M. et al. Visually assessed breast density, breast cancer risk and the importance of the craniocaudal view // Breast Cancer Research. - 2008. - №4. – P. 1-7.
25. Glide C., Duric N., Littrup P. Novel approach to evaluating breast density utilizing ultrasound tomography // Medical Physics. - 2007. - №34. – P.744-753.
26. Harvey J.A., Bovbjerg V.E. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk // Radiology. – 2004. - №230. – P. 29–41.
27. Heine J. J. et al. An automated approach for estimation of breast density // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2008. - №17. – P. 3090–3097.
28. Jeffrey M., Harvey J., Highnam R. Comparing a new volumetric breast density method (Volpara™) to Cumulus // Digital Mammography: 10th International Workshop, Iwdm. – 2010. – P. 408-413.
29. Kontos D., Bakic P.R., Acciavatti R.J., Conant M.F., Maidment A. A comparative study of volumetric and area-based breast density estimation in digital

mammography: results from screening population // Digital Mammography: 10th International Workshop, Iwadm. – 2010. – P. 378-385.

30. Lehman C.D., Blume J.D., Weatherall P., et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging // Cancer. – 2005. – №103. – P. 1898-1905.

31. Lehman C.D., Isaacs C., Schnall M.D., et al. Cancer yield of mammography, MR, an US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study // Radiology. – №244. – P. 381-388.

32. Li T., Sun L., Miller N. et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2005. – №14. – P. 343-349.

33. Lip G., Zakharova N., Duffy S.W. et al. Breast density as a predictor of breast cancer risk // Breast Cancer Research. – 2010. – №12(3). – P. 1186-2654.

34. Martin L.J., Melnichouk O., Guo H. et al. Family History, Mammographic Density, and Risk of Breast Cancer // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2010. – №19(2). – P. 456-463.

35. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2006. – №15. – P. 1159-1169.

36. Passaperuma K., Warner E., Hill K.A. et al. Is Mammographic Breast Density a Breast Cancer Risk Factor in Women With BRCA Mutations? // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – №23. – P. 3779-3783.

37. Ren B., Smith A.P., Marshall J. Investigation of Practical Scoring Methods for Breast Density // Lecture Notes in Computer Science. – 2010. – №6136. – P. 651-658.

38. Robert W., Peter D., Wasan A. Risk factors for breast cancer in women. A systematic review of the literature // NZHTA REPORT. – 2007. – №2. – P. 13-18.

39. Saftlas A.F., Hoover R.N., Brinton L.A., et al. Mammographic densities and risk of breast cancer // Cancer. – 1991. – №67. – P. 2833-2838.

40. Schousboe J.T., Kerlikowske K., Loh A. Cummings S.R. Personalizing Mammography by Breast Density and Other Risk Factors for Breast Cancer: Analysis of Health Benefits and Cost-Effectiveness // Annals of Internal Medicine. – 2011. – №1. – P. 10-20.

41. Stone J., Warren R.M., Pinney E. et al. Determinants of percentage and area measures of mammographic density // American Journal of Epidemiology. – 2009. – №170. – P. 1571-1578.

42. Studeal A., Ma H., Bernstein L. et al. Does breast size modify the association between mammographic density and breast cancer risk? // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2008. – №17. – P. 621-627.

43. Thomas D.B., Carter R.A., Bush W.H., et al. Risk of subsequent breast cancer in relation to characteristics of screening mammograms from women less than 50 years of age // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2002. – №11. – P. 565-571.

44. Tice J.A., Cummings S.R., Smith-Bindman R., Ichikawa L. Using Clinical Factors and Mammographic Breast Density to Estimate Breast Cancer Risk: Development and Validation of a New Predictive Model // Annals of Internal Medicine. – 2008. – №5. – P. 337-347.

45. Torres-Mejia G., De Stavola B., Allen D.S., Perez-Gavilan J.J., et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2005. – №14. – P. 1052-1059.

46. Ursin G., Ma H., Wu A.H., Bernstein L., et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2003. – №12. – P. 332-338.

47. Vacek P.M., Geller B.M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2004. – №13. – P. 715-722.

48. Vachon C.M., Brandt K.R., Ghosh K., Scott C.G., et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2007. – №16. – P. 43-49.

49. Vachon C.M., Pankratz V.S., Scott C.G. et al. Longitudinal trends in Mammographic percent density and breast cancer risk // Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention. – 2007. – №16. – P. 921-928.

50. Vachon C.M., Sellers T.A., Kuni C.C., Anderson K. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States) // Cancer Causes Control. – 2000. – №11. – P. 653-662.

51. Weir R., Day P., Ali W. Risk factors for breast cancer in women. A systematic review of the literature // NZHTA REPORT. – 2007. – №2. – P. 29-34.

52. Wolfe J.N., Saftlas A.F., Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study // American Journal of Roentgenology. – 1987. – №148. – P. 1087-1092.

53. Wong C.S., Lim G.H., Gao F. et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population // British Journal of Cancer. – 2011. – №1. – P. 1-4.

54. Yaffe M. J. Mammographic density. Measurement of mammographic density // Breast Cancer Research. – 2008. – №10. – P. 209.