

Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы

В.Г. Беспалов, Ю.Ф. Негусторов

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Владимир Григорьевич Беспалов bespalov_niio@mail.ru

Высокая маммографическая плотность (МГП) — фактор риска развития рака молочной железы (МЖ). В статье обсуждается взаимосвязь МГП, риска рака МЖ и пролиферативной мастопатии; влияние лечения мастопатии на МГП. Рассматриваются типы МГП по системе BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Высокая МГП является независимым и сильным фактором риска рака МЖ, пролиферативной мастопатии и предраковых изменений в ткани МЖ. Длительное патогенетическое лечение мастопатии снижает МГП. Лекарственный препарат прожестожель — трансдермальный микронизированный прогестерон — устраняет дисбаланс эстрогенов и прогестинов в ткани МЖ, который является основным патогенным механизмом развития мастопатии. Представлен клинический опыт оценки влияния прожестожеля на МГП. Прожестожель® в режиме монотерапии назначали больным с мастопатией в виде накожных аппликаций 1 раз в день ежедневно по 2,5 г на каждую МЖ в течение 3 мес. Пациентки проходили 3 курса лечения по 3 мес с перерывом между курсами 1 мес. До начала лечения и через 1 год после лечения проводили маммографию. Прожестожель снижал МГП у больных с мастопатией. Маммография с оценкой МГП рекомендуется в качестве объективного критерия оценки эффективности лечения мастопатии и химиопрофилактики рака МЖ.

Ключевые слова: маммографическая плотность, мастопатия, система BI-RADS, профилактика рака молочной железы, прогестерон, лекарственный препарат прожестожель

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-33-41

Mammographic density as a criterion of the efficiency of treatment of benign breast disease and reducing risk of breast cancer

V.G. Bespalov, Yu.F. Negustorov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health, Russia, 197758, Saint-Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68

High mammographic density (MD) is a risk factor of breast cancer. The article discusses the relationship between MD and risk of breast cancer and proliferative benign breast disease (BBD), the impact of BBD treatment on MD. The types of MD according to BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) are considered. High MD is an independent and strong risk factor for breast cancer, proliferative BBD and precancerous lesions in mammary tissue. Long-term pathogenetic treatment of BBD reduces MD. The drug progesterone, transdermal micronized progesterone, eliminates the imbalance of estrogens and progestins in the mammary tissue, which is the main pathogenic mechanism of the development of BBD. The clinical experience of the evaluation of the effect of progesterone on MD is presented. Progesterone® in monotherapy was prescribed to patients with BBD in the form of cutaneous applications once a day, daily 2.5 g per each mammary gland for 3 months. Patients underwent 3 courses of treatment for 3 months with a break between courses of 1 month. Before the treatment and 1 year after the treatment, mammography was performed. Progesterone reduced MD in patients with BBD. Mammography with an evaluation of MD is recommended as an objective criterion for evaluating the efficiency of treatment of BBD and chemoprevention of breast cancer.

Key words: mammographic density, benign breast disease, BI-RADS system, prevention of breast cancer, progesterone, drug progesterone

Введение

Мастопатия — самое частое заболевание женщин. Распространенность мастопатии в женской популяции, по данным разных авторов, составляет до 60 %; причем патология имеет возрастные эпидемиологические особенности: в возрасте 13–20 лет мастопатия встречается редко, в 20–30 лет — у 20–30 % женщин, в 30–40 лет — у 50–60 %, в 41–50 лет — у 70–80 %, в менопаузе — до 20 % [1–3]. С циклической мастал-

гией, частым симптомом мастопатии, в своей жизни сталкивается 60–70 % женщин [4]. По оценкам специалистов, в России от масталгии страдают около 25 млн женщин [1]. Мастопатии обычно подвержены женщины репродуктивного возраста, а пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [5].

До настоящего времени нет общепринятой терминологии и классификации мастопатии. Обычно к мастопатии относят все доброкачественные или нераковые

заболевания молочных желез (МЖ) [3, 5, 6]. В Национальном руководстве по маммологии выделяют 4 типа диффузной мастопатии: с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента и смешанную; диффузно-узловую и узловую мастопатию; доброкачественные узловые образования — фиброаденомы, кисты, липомы, листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле [7].

Мастопатия — обширная неоднородная группа патологий МЖ, различающаяся по своим проявлениям, а самое главное — по степени риска рака МЖ. Недавно был проведен метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи мастопатии с риском рака МЖ. Средний возраст пациенток в период выявления мастопатии при биопсии составил 46,1 года, средний возраст диагноза рака МЖ — 55,9, средний срок наблюдения — 12,8 года (3,3–20,6); относительный риск рака МЖ при непролиферативных формах мастопатии статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах без атипии — статистически достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах с атипией — до 3,93. Авторы делают вывод, что пролиферативные формы мастопатии как без атипии, так и с атипией значимо повышают риск рака МЖ [8].

Мастопатия является биомаркером гормонально-го неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска, в большинстве своем совпадающие для мастопатии и рака МЖ, нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию мастопатии, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к раку МЖ. Решающим в оценке степени риска развития рака МЖ у больных мастопатией является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск рака МЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах мастопатии, при пролиферативной мастопатии риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной мастопатии с атипией — в 4 раза и достигает наиболее высоких значений (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ* [9].

С учетом того что практически треть женщин, страдающих мастопатией, испытывают выраженную масталгию [1, 4], лечение должно быть направлено на улучшение качества жизни. Но более важной задачей в лечении мастопатии является профилактика рака. Многие отечественные и зарубежные авторы считают, что патогенетическое лечение мастопатии может быть эффективным направлением первичной и вторичной профилактики рака МЖ, которое пока недостаточно применяется в практике [3, 5, 6, 9–11].

Возникает вопрос об оценке эффективности лечения мастопатии с точки зрения снижения риска рака МЖ. Объективным критерием оценки эффективности лечения может стать маммографическая плотность (МГП). Высокая МГП является независимым фактором риска рака МЖ. В многочисленных исследованиях установлено, что повышение МГП ассоциируется с увеличением риска развития рака МЖ в 3–6 раз, что существенно выше, чем значимость многих других факторов риска [12–14].

Цель исследования — изучить роль оценки маммографической плотности при лечении мастопатии и профилактике рака молочной железы.

Маммографическая плотность и риск рака молочной железы и пролиферативной мастопатии

МГП характеризует тканевое строение МЖ при рентгеновской визуализации: соотношение эпителиального и стромального (фиброзного) компонентов, с одной стороны, и жира — с другой. МГП оценивается в процентах фиброзно-железистой ткани на маммограммах автоматически или полуавтоматически с помощью специальных компьютерных программ или визуально по различным классификациям, из которых наиболее популярна система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [15]. С возрастом величина МГП снижается и, как правило, у женщин в постменопаузе не превышает 10–30 %, а в идеале должна быть нулевой, то есть у женщин в менопаузе должна произойти полная жировая инволюция МЖ [12].

Проведено несколько метаанализов эпидемиологических исследований, в которых доказано, что увеличение процента МГП, независимо от других факторов риска, достоверно повышает риск рака МЖ. В метаанализе 42 исследований, в которых суммарно участвовали более 14 тыс. женщин с раком МЖ и более 226 тыс. женщин контрольной группы без рака, установлено, что по сравнению с женщинами с МГП менее 5 % у женщин при МГП 5–24 %, 25–49 %, 50–74 % и равном или более 75 % относительный риск рака МЖ составил соответственно 1,79; 2,11; 2,92 и 4,64 [16]. В метаанализе 6 исследований, в которых суммарно было 3414 женщин с раком МЖ и 7199 женщин контрольной группы без рака, проходящих скрининговую маммографию, показано, что при МГП более 51 % риск рака МЖ повышается в 2 раза по сравнению с женщинами, у которых МГП была 11–25 % [17]. В метаанализе 6 исследований, в которых суммарно было более 3 тыс. женщин, продемонстрировано, что при каждом увеличении МГП на 25 % риск рака МЖ повышается в 1,73 раза [18]. В обобщенном анализе результатов эпидемиологических исследований сделан вывод, что при МГП 0, 1–10, >10–25, >25–50, >50–75 и >75 % относительный риск

развития рака МЖ составляет соответственно 0; 1,2; 2,2; 2,4; 3,4 и 5,3 [19].

Высокая маммографическая плотность затрудняет диагностику рака МЖ, особенно ранних стадий [14, 20], поэтому шкала BI-RADS учитывает данное обстоятельство. Согласно шкале BI-RADS [21], в 2003 г. выделено 4 типа строения молочных желез по МГП: 1-я категория — в ткани МЖ определяется менее 25 % фиброзно-железистой ткани, 2-я — от 25 до 50 %, 3-я — от 50 до 75 %, 4-я — более 75 %. В 2013 г. в шкале BI-RADS цифровые обозначения в процентах были заменены на буквенные.

А. Преобладает жировая ткань, чувствительность маммографии высокая. МЖ с преимущественным жировым компонентом, наличие фиброзно-железистой ткани менее 25 % площади маммограмм. Высокая диагностическая надежность. Чувствительность для выявления рака МЖ составляет около 98 %. Надежное определение опухолей более 2 мм в диаметре.

В. Определяются рассеянные участки фиброзно-железистой ткани высокой плотности. МЖ с участками фиброзно-железистой ткани, занимающей от 25 до 50 % площади на маммограммах. Чувствительность для выявления рака МЖ составляет около 90 %. Надежное определение опухолей более 5 мм в диаметре.

С. Железы неоднородной плотности, небольшие объемные образования могут быть замаскированы фиброзной тканью. МЖ с участками фиброзно-железистой ткани, занимающие от 51 до 75 % площади маммограммы. Чувствительность для выявления рака МЖ

составляет более 70 %. Надежное определение опухолей более 10 мм в диаметре.

Д. Железы очень плотные, чувствительность маммографии низкая. Маммографическая картина характеризуется интенсивными участками пониженной прозрачности. Участки фиброзно-железистой ткани занимают более 75 % площади маммограммы. Чувствительность выявления рака МЖ составляет 40–50 %. Ограниченное выявление опухолей менее 20 мм в диаметре.

На рис. 1 представлены 4 типа МГП по шкале BI-RADS, взятые из нашей практики. Маммография выполнялась в 2 проекциях (краниокаудальной и косой) на аппаратах Senographe Essential (GE, Франция) и «Маммодиагност» (Philips, Голландия).

При мастопатии повышение МГП связано прежде всего с гиперпролиферацией протокового и долькового эпителия, разрастанием соединительной ткани в МЖ. Хроническая гиперэстрогения, главным образом локальная — преобладание эстрогенов над прогестинами в ткани МЖ, лежит в основе патогенеза мастопатии [22, 23]. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ, осуществляя митогенный эффект за счет активации выработки протеинов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления, в частности проотоонкогена *C-MYC*. С увеличением возраста больных мастопатией наблюдается возрастание частоты выраженной и атипической гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов,

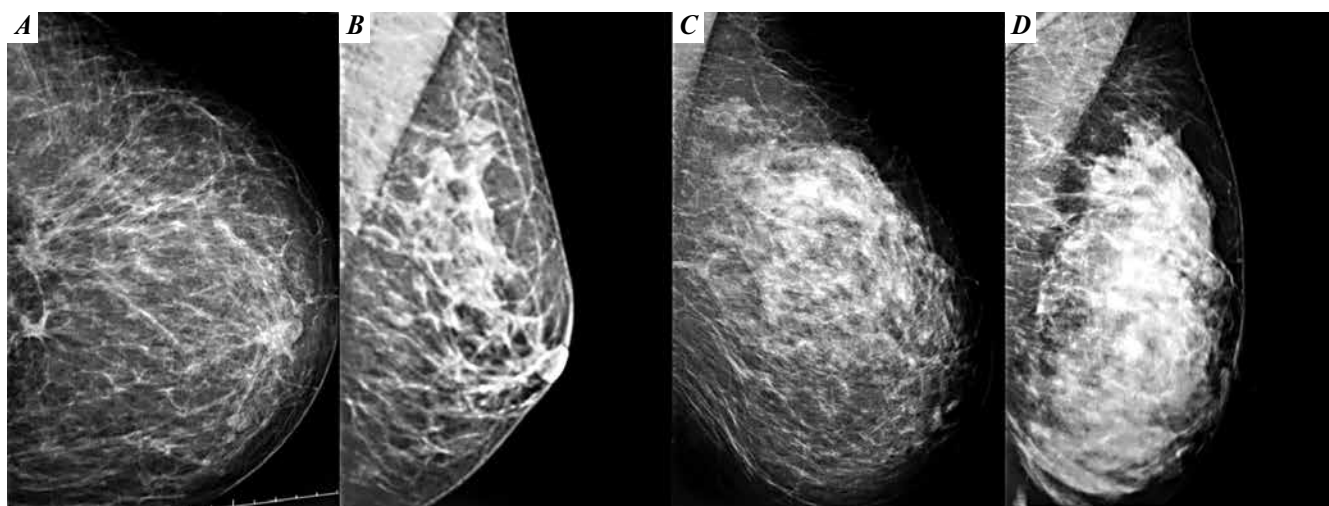


Рис. 1. Категории маммографической плотности по шкале BI-RADS: А — преобладает жировая ткань, на фоне жировой инволюции определяются тонкие фиброзные сетевидные включения, узловых образований не выявлено; В — рассеянные участки фиброзно-железистой ткани высокой плотности, на фоне жировой инволюции определяется дуктальный фиброз, узловых образований не выявлено; С — железа неоднородной плотности, небольшие объемные образования могут быть замаскированы фиброзной тканью высокой плотности; Д — железа очень плотная, большая часть ткани характеризуется интенсивными участками очень высокой плотности

Fig. 1. The categories of mammographic density according to the BI-RADS scale: A — almost entirely fatty, thin fibrous reticular inclusions are detected, no nodular formations; B — scattered areas of fibroglandular density, ductal fibrosis is detected along with fatty involution, no nodular formations; C — the gland has heterogeneous density, small formations may be masked by the high density fibrous tissue; D — extremely dense gland, most of the tissue is characterized by extensive areas of very high density

кистообразования и фиброзирования внутридольковой стромы. При пролиферативных формах мастопатии формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью пролиферации и нарушениями апоптоза клеток, в ткани МЖ наблюдается увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, А- и В-прогестероновых рецепторов; повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу; активация комплекса циклинзависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста; усиление пролиферативной активности эпителия; усиление васкуляризации паренхимы [9, 20, 22, 23]. В некоторых исследованиях установлена прямая связь между уровнем в крови эстрогена, общего или свободного эстрадиола E2 и МГП [12].

В эпидемиологических исследованиях выявлено, что повышенная МГП увеличивает риск пролиферативной мастопатии и предраковых изменений, а также дополнительно повышает риск рака МЖ у женщин с пролиферативными формами мастопатии. У женщин с МГП более 25 % в 2 раза увеличивался риск развития пролиферативной мастопатии по сравнению с женщинами с МГП менее 25 % [24]. У женщин с МГП более 75 % по сравнению с женщинами с нулевой МГП относительный риск пролиферативной мастопатии составил 13,85 %, а пролиферативной мастопатии с атипией и/или карциномы *in situ* – 9,23 % [25]. У женщин в возрасте 35–74 лет с пролиферативными формами мастопатии высокая МГП дополнительно повышала риск рака МЖ на 9,3–27,8 % [26].

К настоящему времени идентифицировано более 80 факторов риска рака МЖ [9, 20]. МГП – независимый и наиболее сильный фактор риска рака МЖ, уступающий по степени повышения риска лишь возрасту, носительству мутантных генов *BRCA* и наличию предраковых изменений в ткани МЖ: протоковой или долевой атипии и карциномы *in situ* [9, 27]. В США законодательным путем введено требование обязательного указания МГП в каждом заключении по рентгеновскому маммографическому исследованию [14, 28]. Однако в России МГП, к сожалению, пока мало используется в оценке индивидуального риска рака МЖ, мониторинга пациенток из группы риска. Наиболее популярная сегодня классификация МГП по шкале BI-RADS «страдает» субъективизмом, поэтому для оценки МГП рекомендуется шире использовать автоматические компьютерные методики точного определения плотной ткани; также начинают развиваться и другие методы оценки МГП: рентгенологический трехмерный томосинтез, трехмерный томосинтез + компьютеризированная диагностика, ультразвуковые методы, например соноэластография [7, 28, 29]. Более широкое использование доступных и недорогих

методов оценки МГП позволит существенно повысить эффективность борьбы с раком МЖ в России.

Лечение мастопатии и ее влияние на маммографическую плотность

Общепринятых стандартов консервативного лечения мастопатии на сегодняшний день нет. В лекарственном лечении мастопатии применяются гормональные препараты и негормональные средства: витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты; а также немедикаментозные методы: диетотерапия, психологическая коррекция [11, 30, 31]. Мастопатия – болезнь хроническая, однако нет общепринятого понимания требуемой продолжительности лечения и критериев оценки эффективности лечения. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику рака МЖ. С учетом этого, препараты для лечения мастопатии должны быть эффективными, безопасными, направленными на патогенетические пути развития мастопатии и рака МЖ и годиться для длительного применения [9].

В качестве наиболее объективного критерия оценки эффективности длительного лечения мастопатии, на наш взгляд, выступает МГП. Лекарственные препараты и немедикаментозные методы лечения, снижающие риск рака МЖ, уменьшают МГП. Например, в ряде исследований увеличение потребления овощей и фруктов, кальция и витамина D, низкожировая диета снижали МГП [32]. К настоящему времени селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов тамоксифен и ралоксифен официально одобрены FDA (США) для химиопрофилактики рака МЖ, близки к одобрению ингибиторы ароматазы [33]. В крупных интервенционных рандомизированных исследованиях доказано, что тамоксифен, ралоксифен и ингибиторы ароматазы анастрозол и экземестан при профилактическом применении существенно снижают риск развития рака МЖ [34]. В ряде исследований убедительно доказано, что тамоксифен при длительном как профилактическом, так и лечебном приеме уменьшает МГП; в связи с этим МГП рекомендуется использовать в качестве промежуточного биомаркера оценки эффективности препаратов для химиопрофилактики рака МЖ [32, 35].

В настоящее время для патогенетического лечения мастопатии существуют лишь единичные препараты [9]. Наиболее патогенетически обоснованным считается устранение гормонального дисбаланса между

эстрогенами и прогестероном. Поэтому из гормональных препаратов в лечении мастопатии наиболее часто используются гестагены, механизм действия которых связан с угнетением гипофизарно-яичниковых связей и ослаблением стимулирующего действия эстрогенов на пролиферацию эпителия МЖ. По данным разных авторов, эффективность гестагенов в лечении мастопатии достигает 70 % [11, 30, 31]. Существует множество патогенетических механизмов препаратов прогестерона: прогестерон активирует фермент 17-ОН-дегидрогеназу, который метаболизирует и инактивирует эстрадиол, переводя его в менее активные формы; индуцирует подавление пролиферации и дифференцировку клеток МЖ; через активацию рецепторов прогестерона подавляет стимулирующее воздействие эстрогенов в МЖ; препятствует повышению проницаемости капилляров, уменьшает интенсивность отека соединительной ткани МЖ, подавляет неоангиогенез; в результате этих механизмов в ткани МЖ устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестинами, уменьшается локальная гиперэстрогения [22].

**Трансдермальный микронизированный
прогестерон – прожестожель, его влияние
на маммографическую плотность**

Для системного лечения мастопатии гестагенами есть серьезные лимитирующие обстоятельства: побочные эффекты и противопоказания. Лучше использовать местный лекарственный препарат, содержащий микронизированный прогестерон – гель прожестожель. Прожестожель выгодно отличается от большинства гормональных препаратов тем, что прогестерон доставляется в ткани-мишени путем аппликации. Благодаря этому в тканях МЖ терапевтический уровень прогестерона достигается с использованием минимального количества препарата, не оказывающего влияния на общий профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью прожестожеля, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [36]. Если говорить о возможностях длительного профилактического применения препарата для снижения риска рака МЖ, то безопасность стоит на первом месте. Показано, что при нанесении терапевтических доз прожестожеля на кожу МЖ до 10 % прогестерона проникает в ткани желез, при этом концентрация прогестерона в ткани становится в 10 раз выше, чем в общем кровотоке [30, 37, 38].

Прожестожель выпускается в виде 1 % водно-спиртового геля, содержит 1,0 г натурального прогестерона на 100 г геля для трансдермального применения, 1 доза аппликатора содержит 25 мг прогестерона. Для лечения мастопатии рекомендуется наносить на кожу каждой МЖ 1 аппликацию (2,5 г геля) 1–2 раза в сутки в течение от 1 до 3 мес без перерыва

или циклично с 16-го по 25-й день менструального цикла. Прожестожель является выбором патогенетической терапии при мастопатии и может назначаться в монотерапии. Согласно результатам клинических исследований и опыта применения, масталгия у пациенток с мастопатией купируется уже в течение первых дней лечения прожестожелем, но для планового лечения необходимо проведение курса не менее 3 мес [22].

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность прожестожеля в лечении больных с различными формами мастопатии. Прожестожель уменьшает масталгию, отечность и напряжение МЖ, хорошо переносится пациентками. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных мастопатией положительный результат от лечения наблюдался в 92 % случаев в группе пациенток, использовавших прожестожель, и в 24 % случаев – в группе плацебо [39]. В результате лечения 42 больных мастопатией прожестожелем в течение 6 мес у 88 % пациенток наблюдался полный регресс болевого синдрома, остальные 12 % пациенток испытывали болезненные ощущения только при физических нагрузках; продолжительность масталгии уменьшилась на 50 %, средняя продолжительность болевого симптома снизилась с 7,5 до 3,6 дня; через 4 мес применения прожестожеля у пациенток в 4 раза реже выявлялись кисты МЖ [40]. В клиническом исследовании с участием 106 женщин с различными формами мастопатии в возрасте от 20 до 55 лет установлено, что прожестожель эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также мастопатии с преобладанием фиброзного компонента в 1-е сутки после применения у 75 % больных. Стабильный эффект при данных формах мастопатии был достигнут через 3 мес в 90 % случаев. Эффективность использования прожестожеля при диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента была наиболее выраженной на 2-е сутки у 85 % больных. Через 4 мес в данной группе наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в МЖ и уменьшения плотности измененных тканей [36]. При применении прожестожеля у 5500 женщин с мастопатией клинический эффект был зарегистрирован в 82–97 % случаев с масталгией и в 27 % случаев, когда мастопатия сопровождалась галактореей; у 318 пациенток, получавших заместительную гормонотерапию различными препаратами, прожестожель купировал побочный эффект гормонотерапии в виде масталгии; важно, что в одном из исследований прожестожель оказывал хороший лечебный эффект на проявления мастопатии у молодых женщин в возрастных интервалах 12–17 и 18–30 лет [30].

Недавно завершено крупное общероссийское мультицентровое исследование, в которое были включены 798 пациенток с установленным диагнозом

мастопатии. Оценивали динамику симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы боли, опросника качества жизни и УЗИ МЖ. Монотерапию гелем прожестожелем проводили в течение 3 мес, период наблюдения за больными составил 6 мес. Выраженность боли при включении составила 5,7 балла, через 3 мес — 2,4 балла, через 6 мес — 1,0 балла. В ткани МЖ в результате лечения на 44 % уменьшилась частота диффузных изменений, на 60 % — узловых, на 62 % — кистозных образований диаметром ≥ 10 мм, на 44 % — кистозных образований диаметром < 10 мм. Значительно улучшилось физическое и эмоциональное качество жизни [41].

Специальных исследований по влиянию прожестожеля на МГП не проводилось, но в клинических наблюдениях установлено, что прожестожель может снижать МГП при приеме не менее 6 мес [9, 36]. По нашему опыту, у женщин разного возраста с различными формами мастопатии прожестожель значительно снижает МГП через 1 год лечения. Мы назначали пациенткам с мастопатией монотерапию прожестожелем (Besins Healthcare, Франция) в виде накожных аппликаций 1 раз в день ежедневно по 2,5 г на каждую железу в течение 3 мес, начиная лечение независимо от фазы менструального цикла. Пациентки проходили 3 курса по 3 мес с перерывом между курсами 1 мес. После завершения каждого 3-месячного курса пациентки приходили на плановый прием к врачу для оценки клинических эффектов терапии. До начала лечения и через 1 год после 3 курсов лечения пациентки на 5–8-й день менструального цикла проходили маммографию в двух проекциях — краниокаудальной и косой — на аппаратах «Senographe Essential» (GE, Франция) и «Маммодиагностика» (Philips, Голландия). Приводим три клинических случая.

Клинический случай 1

Пациентка М., 51 год. Обратилась с жалобами на умеренную масталгию, нагрубание МЖ во второй половине цикла. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, беременности — 3, роды — 1, аборт — 2. Сопутствующие заболевания: миома матки, хронический холецистит. При осмотре и пальпации в МЖ умеренно выраженные фиброаденоматозные диффузные уплотнения, болезненные при пальпации. Прошла 3 курса монотерапии прожестожелем по 3 мес с перерывом между курсами 1 мес. Через 1 год менструальный цикл сохраняется регулярным. В результате лечения значительное уменьшение масталгии и нагрубания МЖ, при пальпации частичная регрессия уплотнений в МЖ, полная регрессия болезненности при пальпации. Маммограммы пациентки до лечения и через 1 год лечения прожестожелем представлены на рис. 2. МГП типа В по шкале BI-RADS. В динамике в результате лечения интенсивность фиброзно-железистого компонента значительно снизилась.

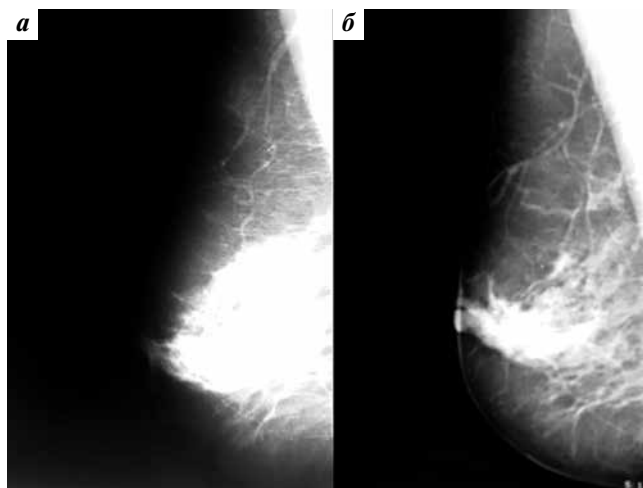


Рис. 2. Маммограммы пациентки М., 51 года: а — до лечения, маммографическая плотность типа В по шкале BI-RADS; б — через год лечения прожестожелем снижение плотности

Fig. 2. Mammograms of the patient M., 51: а — before treatment, type B mammographic density according to the BI-RADS scale; б — after one year of treatment with Progestogel the density is reduced

Клинический случай 2

Пациентка П., 65 лет. Пришла на прием к врачу с результатами скрининговой маммографии. Жалоб со стороны МЖ не предъявляет. Из анамнеза: менопауза 10 лет, беременности — 2, аборт — 2, до менопаузы длительное время были симптомы мастопатии. Сопутствующие заболевания: миома матки, ожирение I степени, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. При осмотре и пальпации в МЖ выраженные фиброаденоматозные диффузные уплотнения, болезненные при пальпации. Прошла 3 курса монотерапии прожестожелем по 3 мес с перерывом между курсами 1 мес. В результате лечения частичная регрессия уплотнений в МЖ, полная регрессия болезненности при пальпации. Маммограммы пациентки до лечения и через 1 год лечения прожестожелем представлены на рис. 3. МГП типа С по шкале BI-RADS. В динамике в результате лечения интенсивность фиброзно-железистого компонента значительно снизилась.

Клинический случай 3

Пациентка Ш., 38 лет. Обратилась с жалобами на выраженную масталгию и нагрубание МЖ преимущественно во второй половине цикла. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, беременности — 5, роды — 1, аборт — 4; у матери рак молочной железы. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит. При осмотре и пальпации в МЖ выраженные фиброаденоматозные диффузные уплотнения, болезненные при пальпации. Прошла 3 курса монотерапии прожестожелем по 3 мес с перерывом между курсами 1 мес. В результате лечения значительное уменьшение масталгии и нагрубания МЖ, при пальпации частичная регрессия уплотнений в МЖ,

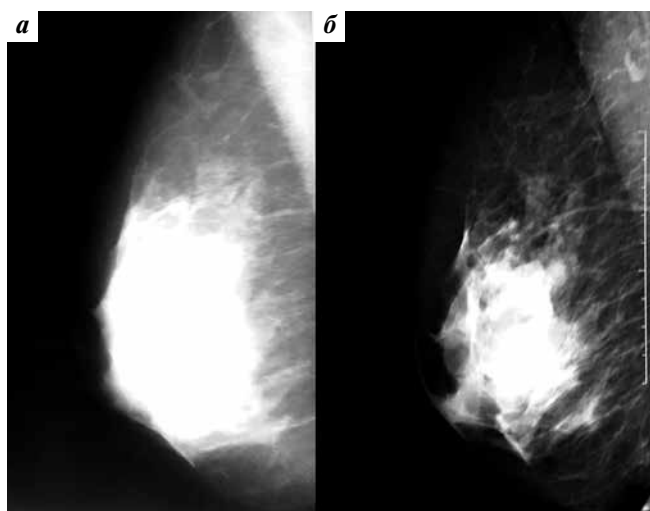


Рис. 3. Маммограммы пациентки П., 65 лет: а — до лечения, маммографическая плотность типа С по шкале BI-RADS; б — через год лечения прожестожелем снижение плотности

Fig. 3. Mammograms of the patient P., 65 years: а — before treatment, type C mammographic density according to the BI-RADS scale; б — after one year of treatment with Progestogel the density is reduced

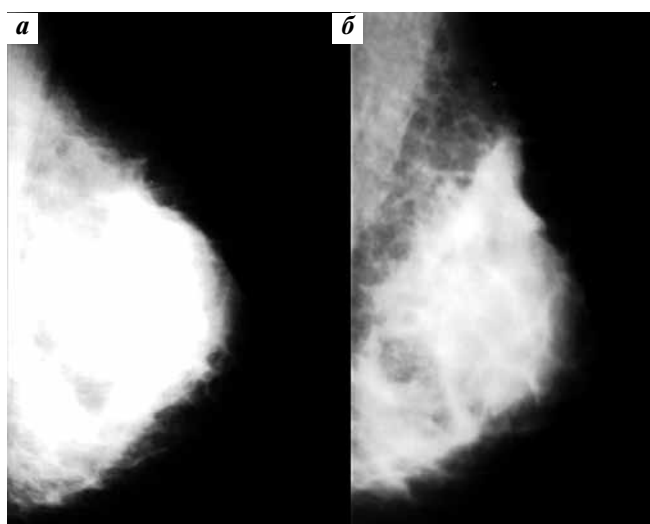


Рис. 4. Маммограммы пациентки Ш., 38 лет: а — до лечения, маммографическая плотность типа D по шкале BI-RADS; б — через год лечения прожестожелем снижение плотности, появление прозрачных участков и элементов структуры

Fig. 4. Mammograms of the patient Sh., 38 years: а — before treatment, type D mammographic density according to the BI-RADS scale; б — after one year of treatment with Progestogel the density is reduced, transparent areas and the elements of the structure are observed

полная регрессия болезненности при пальпации. Маммограммы пациентки до лечения и через 1 год лечения прожестожелем представлены на рис. 4. МГП типа D по шкале BI-RADS, выраженные изменения по типу диффузного фиброаденоматоза. В динамике в результате лечения наблюдается снижение интенсивности фиброзно-железистого компонента, появление прозрачных участков и элементов структуры.

Результаты и обсуждение

Уменьшение МГП в результате длительного лечения прожестожелем у больных мастопатией является свидетельством способности препарата снижать риск рака МЖ. Есть и другие доказательства онкопрофилактического действия прожестожеля. В ряде выше-названных исследований прожестожель вызывал регрессию крупных и мелких кист МЖ [9, 36, 40, 41]. Регрессия кист в ткани МЖ, особенно крупных, снижает риск рака МЖ [42]. Местное применение прогестерона уменьшает митотическую активность эпителия в ткани МЖ [43, 44]. В когортном эпидемиологическом исследовании длительная совместная терапия пероральным и трансдермальным прогестероном снижала риск развития рака МЖ [45]. Длительное применение прожестожеля можно рассматривать как химиопрофилактику рака МЖ, первичную при непролиферативных и пролиферативных формах мастопатии, вторичную при мастопатии с предраковыми изменениями ткани МЖ — протоковой или дольковой атипии и карциноме *in situ*.

Маммографию с оценкой МГП следует рекомендовать в качестве объективного критерия эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака МЖ. Согласно Приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования ВРТ)», у женщин в возрасте 35–50 лет скрининговую маммографию проводят 1 раз в 2 года, старше 50 лет — 1 раз в год. Оценку МГП при лечении мастопатии следует проводить с временными интервалами скрининговой маммографии. У пациенток с МГП типа D и C по шкале BI-RADS, когда затруднена диагностика узловых образований, повторную маммографию с оценкой МГП можно проводить и чаще — до 1 раза в 6 мес. Снижение МГП в результате лечения мастопатии повысит надежность выявления ранних стадий рака МЖ.

Заключение

Высокая МГП является независимым и сильным фактором риска рака МЖ, увеличивающим риск его развития в 3–6 раз, что существенно больше, чем значимость многих других факторов риска. Высокая МГП уступает по степени повышения риска лишь возрасту, носительству мутантных генов *BRCA* и наличию предраковых изменений в ткани МЖ. Повышенная МГП ассоциируется также с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений в ткани МЖ. Длительное патогенетическое лечение мастопатии снижает МГП. Лекарственный препарат прожестожель — трансдермальный микронизированный прогестерон — при лечении больных мастопатией в течение 1 года уменьшает МГП. Маммографию с оценкой

МГП следует рекомендовать в качестве объективного критерия оценки лечения мастопатии и химиопрофилактики рака МЖ. Более широкое использование оп-

ределения МГП в клинической практике при скрининговой маммографии и при лечении мастопатии усилит эффективность борьбы с раком МЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016. 24 с. [Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Benign breast dysplasia: a pathogenetic vector of treatment. Review of the research, clinical recommendations: Information bulletin. Moscow: Editorial Office of the Journal "StatusPraesens", 2016. 24 p. (In Russ.)].
2. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2010. 32 с. [Kogan I.Yu., Myasnikova M.O. Diagnosis and treatment of mastopathy. Saint-Petersburg: Acad.I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 2010. 32 p. (In Russ.)].
3. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459–73. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.05.004. PMID: 24021252.
4. Kataria K., Dhar A., Srivastava A. et al. A Systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg* 2014;76(3):217–22. DOI: 10.1007/s12262-013-0813-8. PMID: 25177120.
5. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию — не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой. М.: Status Praesens, 2016. 24 с. [Hamoshina M.B., Parenkova I.A. Do not ignore mastopathy — do not tolerate cancer. New vector of tactics in mastopathy: active cancer prevention: Information letter / Ed. by V.E. Radzinsky, N.I. Rozhkova. Moscow: Editorial Office of the Journal "StatusPraesens", 2016. 24 p. (In Russ.)].
6. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11(5):435–49. DOI: 10.1634/theoncologist.11-5-435. PMID: 16720843.
7. Маммология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Mammology: National Guide / Ed. by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)].
8. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6. PMID: 25636589.
9. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(4):58–70. [Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2015;11(4):58–70. (In Russ.)].
10. Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И. и др. Профилактика — приоритет клинической маммологии / Под ред. Н.И. Рожковой, А.Д. Каприна. М.: СИМК, 2015. 188 с. [Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I. et al. Prophylaxis — the priority of clinical mammology / Ed. by N.I. Rozhkova, A.D. Kaprin. Moscow: SIMK, 2015. 188 p. (In Russ.)].
11. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3):43–52. [Vysotskaya I.V., Letagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncomammologists for the breast cancer prevention, differential diagnosis and treatment of precancerous and benign breast diseases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;12(3):43–52. (In Russ.)].
12. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;7(3):15–22. [Vasilyev D.A., Zaitsev A.N., Bernstein L.M. Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;7(3):15–22. (In Russ.)].
13. Pettersson A., Graff R.E., Ursin G. et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106 (5):pii: dju078. DOI: 10.1093/jnci/dju078. PMID: 24816206.
14. Hooley R.J. Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol Clin North Am* 2017;55(3):513–26. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006. PMID: 28411677.
15. Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A. et al. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology* 2017; 282(2):348–55. DOI: 10.1148/radiol.2016152062. PMID: 27598536.
16. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159–69. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034. PMID: 16775176.
17. Bertrand K.A., Tamimi R.M., Scott C.G. et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res* 2013;15(6):P. 104. DOI: 10.1186/bcr3570. PMID: 24188089.
18. Bae J.M., Kim E.H. Breast density and risk of breast cancer in asian women: a meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016;49 (6):367–75. DOI: 10.3961/jpmph.16.054. PMID: 27951629.
19. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353(3):275–85. DOI: 10.1056/NEJMr035692. PMID: 16034013.
20. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. 352 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast Cancer: Biology,

- Local and Systemic Treatment. Moscow: SIMK, 2014. 352 p. (In Russ.).
21. Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(4):10–16. [Korzenkova G.P. Diagnostic value of BI-RADS categories in the management of patients with benign breast pathology. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(4):10–6. (In Russ.).]
 22. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии / Под ред. Э.К. Айламазяна. М., 2012. 68 с. [Kogan I.Yu., Myasnikova M.O., Musina E.V. Progesterone for the Treatment of Mastopathy / Ed. by E.K. Aylamazyan. Moscow, 2012. 68 p. (In Russ.).]
 23. Catsburg C., Gunter M.J., Chen C. et al. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease. Cancer Res 2014;74(12):3248–58. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-13–3514. PMID: 24755474.
 24. Friedenreich C., Bryant H. Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. Int J Epidemiol 2000;29(4):637–44. PMID: 10922339.
 25. Boyd N.F., Jensen H.M., Cooke G. et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. Eur J Cancer Prev 2000;9(1):15–24. PMID: 10777006.
 26. Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.S. et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. J Clin Oncol 2015;33(28):3137–43. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8869. PMID: 26282663.
 27. Freer P.E. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening // Radiographics 2015;35(2):302–15. DOI: 10.1148/rg.352140106. PMID: 25763718.
 28. Chen J.H., Gulsen G., Su M.Y. Imaging breast density: established and emerging modalities. Transl Oncol 2015;8(6):435–45. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.10.002. PMID: 26692524.
 29. Ng K.H., Lau S. Vision 20/20: Mammographic breast density and its clinical applications. Med Phys 2015;42(12):7059–77. DOI: 10.1118/1.4935141. PMID: 26632060.
 30. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(2):45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim Ye.A., Levkina N.V. Practical guidelines for drug correction of diffuse dysgормонаl dysplasia of the breast. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2014;(2):45–52. (In Russ.).]
 31. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(3):53–57. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormone therapy for diffuse mastopathy. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2014;(3):53–57. (In Russ.).]
 32. Ekpo E.U., Brennan P.C., Mello-Thoms C., McEntee M.F. Relationship between breast density and selective estrogen-receptor modulators, aromatase inhibitors, physical activity, and diet: a systematic review. Integr Cancer Ther 2016;15(2):127–44. DOI: 10.1177/1534735416628343. PMID: 27130722.
 33. Al Rabadi L., Bergan R. A way forward for cancer chemoprevention: think local. Cancer Prev Res (Phila) 2017;10(1):14–35. DOI: 10.1158/1940–6207.CAPR-16–0194. PMID: 27780807.
 34. Maresso K.C., Tsai K.Y., Brown P.H. et al. Molecular cancer prevention: current status and future directions. CA Cancer J Clin 2015;65(5) 345–83. DOI: 10.3322/caac.21287. PMID: 26284997.
 35. Shawky M.S., Martin H., Hugo H.J. Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. Oncotarget 2017;8(3):5578–91. DOI: 10.18632/oncotarget.13484. PMID: 27894075.
 36. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестогеля при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):57–60. [Meskikh E.V., Rozhkova N.I. Use of progestogel in diffuse forms of mastopathy. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2012;(1):57–60. (In Russ.).]
 37. Zava D.T., Groves M.N., Stanczyk F.Z. Percutaneous absorption of progesterone. Maturitas. 2014;77(2):91–2. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.006. PMID: 24189223.
 38. Du J.Y., Sanchez P., Kim L. et al. Percutaneous progesterone delivery via cream or gel application in postmenopausal women: a randomized cross-over study of progesterone levels in serum, whole blood, saliva, and capillary blood. Menopause 2013;20(11):1169–75. DOI: 10.1097/GME.0b013e31828d39a2. PMID: 23652031.
 39. Sitruk-Ware R., Sterkers N., Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. Obstet Gynecol 1979;53(4):457–60. PMID: 571588.
 40. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. Акушерство и гинекология 2012;(2):102–6. [Kogan I.Yu., Musina E.V. Topical application of micronized progesterone in patients of reproductive age with mastopathy. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2012;(2):102–6. (In Russ.).]
 41. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология 2016;(12):1–6. [Andreeva E.N., Rozhkova N.I. Efficiency of transdermal gel containing micronized progesterone for the treatment of fibrocystic mastopathy. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2016;(12):1–6. (In Russ.).]
 42. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 112 с. [Zotov A.S., Belik E.O. Mastopathy and Breast Cancer. Moscow: Medpress-inform, 2005. 112 p. (In Russ.).]
 43. Barrat J., Lignieres B. de, Marpeau L. et al. Effet in vivo de l'administration locale de progesterone sur l'activité mitotique des galactophores humains. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990;19(3):269–74. PMID: 2345268.
 44. Tanos T., Brisken C. What signals operate in the mammary niche? Breast Dis 2008;29(1):69–82. PMID: 19029626.
 45. Plu-Bureau G., Le M.G., Thalabard J.C. et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: Results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Cancer Det Prev 1999;23(4):290–96. PMID: 10403900.