

## Эпидемиология, биомаркеры и профилактика рака.

### Циклическая масталгия и риск рака молочной железы: Результаты когортного исследования во Франции.

Женевьев Плю-Бюро<sup>1,2</sup>, Моник Ж. Ле<sup>3</sup>, Режин Ситрук-Варе<sup>4</sup>, Жан-Кристоф Талабар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение репродуктивной эндокринологии, Больница Некер; <sup>2</sup>Отделение гинекологической эндокринологии, Больница Отель-Дью, Париж, Франция; <sup>3</sup>Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Институт Густава Росси, Вильжюв, Франция; <sup>4</sup>Университет Рокфеллера и Совет по проблемам населения, Центр биомедицинских исследований, Нью-Йорк, США

Циклическая масталгия — распространенное состояние, которое может иметь важные связи с риском рака молочной железы (РМЖ). Проведенные за последнее десятилетие исследования «случай-контроль» показали, что циклическая масталгия может являться независимым фактором риска РМЖ. Субъективность оценок, обусловленная ретроспективным характером исследований, ставит под вопрос обоснованность этого предположения. Во Франции проведено когортное исследование женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы, диагностированными в двух специализированных клиниках по лечению патологий молочных желез в период с 1976 по 1979 гг.; женщины находились под наблюдением специалистов до 1997 г. В рамках этого исследования также проводился анализ связи между циклической масталгией и риском РМЖ. Настоящее исследование было ограничено обследованием женщин, не получавших никакого гормонального лечения (n=247). Средний период наблюдения составил 16±5 лет, в период наблюдения зарегистрировано 22 случая РМЖ. Анализ с использованием модели Кокса, в которой циклическую масталгию определяли как переменную во времени, показал повышение относительного риска РМЖ с увеличением времени циклической масталгии (P=0,006). Соответствующий относительный риск для циклической масталгии продолжительностью 37 месяцев составил 5,31 (95% доверительный интервал 1,92-14,72). В настоящей работе показано, что этот вывод остается справедливым даже, когда данные о циклической масталгии регистрировали в проспективном режиме в рамках когортного исследования. Это служит дополнительным аргументом в пользу того, что циклическая масталгия является независимым и полезным клиническим маркером повышения риска РМЖ. Этот симптом может использоваться при оценке влияния гормонального лечения, например, гормональной заместительной терапии или приема пероральных противозачаточных средств, на риск РМЖ.

#### Введение

Циклическая масталгия или мастодиния представляет собой распространенную жалобу, с которой женщины обращаются за помощью либо к врачу общей практики, либо к гинекологу (1-3). По данным нескольких авторов кумулятивная частота этого состояния на протяжении репродуктивной жизни варьирует от 45 до 70%. Этиология боли в молочной железе остается неясной. Однако вопрос признания этого состояния доброкачественным заболеванием молочных желез (ДЗМЖ) остается предметом дискуссии, также часто отрицается его клиническое значение (2,4,5).

Несмотря на то, что этиология циклической масталгии остается неясной, некоторые данные указывают на повышение уровня эстрогенов, снижение уровня прогестерона и

отклонение от нормы соотношения эстроген/прогестерон (б). Физиологически на непосредственную связь между чувствительностью молочных желез к эстрогеновому микроокружению и наличием циклической масталгии указывает ряд данных: (а) двухсторонний характер боли и периодичность, связанная с разными фазами менструального цикла; (б) появление или обострение после применения эстрогенов

в виде пероральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии; (в) исчезновение после хирургического или химического подавления яичников или противоэстрогенной терапии.

К настоящему времени проведено всего два исследования в формате «случай-контроль», включавших анализ связи между циклической масталгией (в точном определении) и риском РМЖ. Оба исследования показали статистически значимое повышение риска РМЖ у женщин с циклической масталгией (7,8) по соотношениям «непосредственный риск РМЖ/длительность симптома» или «непосредственный риск РМЖ/степень выраженности симптома». Однако в обоих исследованиях анамнез по циклической масталгии собирали ретроспективно, что ставит вопрос о системной ошибке, связанной с воспоминанием. Для того чтобы исключить эту проблему, в рамках когортного исследования французских женщин с ДЗМЖ проведен анализ, в котором данные по циклической масталгии регистрировали проспективно и точно.

## **Материалы и методы**

Описание популяции пациентов, включенных в данное когортное исследование, приводилось в предыдущих публикациях (9,10). Основной задачей этого исследования являлась оценка связи между лечением только прогестином, которое часто назначают во Франции, и риском РМЖ. Исследование проводилось в двух французских больницах парижского региона. Критерии включения: коренные жительницы Франции, возраст от 20 до 50 лет, статус предменопаузы, диагноз ДЗМЖ, отсутствие РМЖ в анамнезе, отсутствие рака другой локализации, отсутствие РМЖ в течение 1 года после первого визита. В группу ДЗМЖ включали узловую гиперплазию, фиброаденоматоз, фибронокистозную мастопатию и выделения из сосков (за исключением галактореи) по стандартному определению (2,11). Диагноз ДЗМЖ ставили на основании наличия клинических симптомов, двухсторонней пальпации молочных желез по классической процедуре и отклонения от нормы рентгенографических данных. По необходимости проводили дополнительно УЗИ, цитологическую и гистологическую верификацию. В исследование включали всех женщин, обратившихся к врачу впервые за период с 1976 по 1979 гг. Период набора пациентов в исследование определялся как время набора по 600 женщин в каждый центр. Первичное и последующие собеседования с пациентками проводили специально обученные старшие консультанты, которые регистрировали всю важную информацию по стандартизированным валидированным опросникам. Если пациентка не являлась на следующий прием врача, ей посылали соответствующий опросник по почте и просили заполнить его и вернуть. В данном исследовании период наблюдения начинался с даты включения в протокол и заканчивался в декабре 1997 г. Все случаи РМЖ были подтверждены гистологически.

Полная когорта включенных пациенток составляла 1150 женщин. Данное исследование проведено на подгруппе из 247 пациенток, которые не получали лечение прогестином внутрь или подкожными инъекциями, ни до, ни после включения в исследование. Циклическую масталгию определяли как двухстороннее болезненное опухание молочных желез продолжительностью более 4 дней, до 3 недель, которое начиналось всегда перед менструацией и постепенно проходило во время менструации.

Вопросы, включенные в опросник, представлены в приложении. В нашей когорте не использовали шкал для оценки выраженности боли в баллах. Наличие масталгии устанавливали по сообщению самой пациентки и присутствию других характеристик циклической масталгии (см. Приложение 1). Это определение позволяло полностью исключить нециклическую масталгию и синдром Титце и согласовывалось с классификацией, предложенной предыдущими авторами (2-4).

**Статистический анализ.** Анализировали исходное распределение ряда характеристик по отношению к статусу циклической масталгии. Статистическую значимость различий в этих характеристиках в зависимости от статуса циклической масталгии оценивали по критериям  $\chi^2$  (для категориальных переменных) и  $t$  (для непрерывных переменных). Связь между наличием циклической масталгии и риском РМЖ оценивали с использованием регрессионной модели пропорционального риска Кокса (12). Рассчитывали значения относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для каждого анализа ОР для данной категории продолжительности циклической масталгии рассчитывали экспоненцированием коэффициента регрессии пропорционального риска. Все анализы с пакетом *coxph* проводили с использованием пакета *R* (13). Учитывая важность выбора временной шкалы в когортном исследовании с сопряженными переменными (14), в настоящем анализе в качестве временной шкалы применяли возраст пациенток. При классическом подходе временной шкалой для каждой женщины является время с даты включения в исследование. Поскольку возраст включения в исследование для каждой женщины свой, и установлена связь между возрастом и появлением циклической масталгии, этот показатель был включен в анализ в качестве сопряженной переменной. Однако в соответствии с другим подходом, в качестве временной шкалы используют возраст, достигнутый на время события, что позволяет проводить сравнения между пациентками в каждой временной точке события. Установлено, что этот подход дает меньшее смещение оценок по сравнению с первым и особенно подходит для когортных исследований.

## Результаты

Данное исследование было ограничено подгруппой женщин, не получавших никакой гормональной терапии ( $n=247$ ), которые были классифицированы по наличию и продолжительности масталгии. В этой подгруппе 247 женщин со средним периодом последующего наблюдения 16 лет (стандартное отклонение [СО] 5 лет) — всего 3860 человеко-лет зарегистрировано 22 случая РМЖ. Средний показатель отсева из наблюдения составил 1,4% в год.

Жалобы на масталгию получены от 77 женщин. Из них у 38 циклическая масталгия наблюдалась до включения в исследование, у 18 жалобы на циклическую масталгию появились в период последующего наблюдения и 21 отмечала циклическую масталгию как до, так и после включения в исследование.

Характеристики женщин с масталгией и без таковой представлены в табл. 1. Не выявлено статистически значимых различий по возрасту на время включения, возрасту менопаузы, возрасту первой доношенной беременности, возрасту менархе и биопсии молочной железы. Различие между двумя подгруппами отмечено только по времени менопаузы в период наблюдения ( $p=0,04$ ). По всем другим факторам риска РМЖ различий не отмечалось.

Анализ по модели Кокса с продолжительностью циклической масталгии в качестве временной переменной показал, что ОР РМЖ с корректировкой по возрасту и форме ДЗМЖ статистически значимо повышался с увеличением продолжительности циклической

масталгии (табл. 2). В общем, наличие циклической масталгии ассоциировалось со статистически значимым повышением ОР РМЖ (ОР 3,6; 95% ДИ 1,5-8,4). Эти результаты не изменялись после включения в анализ других факторов, таких как число родов в анамнезе, возраст менархе, биопсия молочной железы, семейный РМЖ в анамнезе и статус менопаузы (в качестве временных переменных). При включении в анализ возраста в виде временной шкалы скорректированный ОР для наличия или отсутствия масталгии составил 4,5 (95% ДИ 1,8-11,1), скорректированный ОР для подгрупп с масталгией от 1 до 36 и  $\geq 37$  месяцев по сравнению с подгруппой без масталгии составил 3,4 (95% ДИ 1,2-10,2) и 6,1 (95% ДИ 2,1-17,1) ( $P = 0,00038$ ).

## Обсуждение

В рамках французского когортного исследования в подгруппе пациенток с ДЗМЖ, не получавших гормональную терапию, проведен анализ связи циклической масталгии с развитием РМЖ. В этом когортном исследовании установлена статистически значимая связь между циклической болезненностью молочных желез и РМЖ. Также выявлена статистически значимая линейная тенденция к повышению риска РМЖ в зависимости от продолжительности циклической масталгии в течение репродуктивного периода. Эта связь показана при однофакторном анализе симптома и сохранялась при многофакторном анализе. Насколько известно авторам, это исследование впервые показало статистически значимое повышение риска РМЖ при наличии циклической масталгии в формате проспективной регистрации данных с использованием стандартизированного опросника.

Ранее было опубликовано исследование «случай-контроль», в котором участницы из контрольной группы имели те же показатели возраста и возраста первой доношенной беременности; это исследование показало, что наличие в анамнезе циклической масталгии ассоциировалось с повышением риска РМЖ (отношение рисков 2,12; 95% ДИ 1,3-3,4), причем риск повышался с увеличением продолжительности циклической масталгии (7).

Во второе исследование циклической масталгии было включено 200 женщин в предменопаузе с недавно поставленным диагнозом РМЖ и то же число женщин соответствующего возраста — в группу контроля (8). Данные о боли регистрировали в течение 1 месяца: женщинам предлагали заполнять карточки для ежедневной регистрации симптомов со стороны молочных желез, причем в опытной группе пациентки также регистрировали и боль в противоположной железе. Установлено, что в опытной и контрольной группах оценки боли в фолликулярной фазе совпадали, тогда как в лютеиновой фазе оценки в опытной группе были статистически значимо выше (отношение рисков 1,35; 95% ДИ 1,01-1,83).

Еще в одном исследовании анализировали боль у всех женщин ( $n=5463$ ), наблюдавшихся в Центре заболеваний молочной железы больницы Университета Сиракузы, шт. Нью-Йорк (15). Скорректированное по возрасту отношение рисков для РМЖ составило 0,60 (95% ДИ 0,50-0,74). В этом популяционном исследовании показано, что вероятность развития РМЖ была ниже для женщин с жалобами на боль в молочных железах по сравнению с женщинами без жалоб на боль в молочных железах. Однако авторы не делали различий между циклической и нециклической масталгией и не устанавливали порога минимальной продолжительности боли в молочных железах.

Разные формы боли в молочных железах имеют разные механизмы и, возможно, по-разному связаны с риском развития РМЖ. Тот факт, что в нашем исследовании данные о циклической масталгии собирали проспективно при помощи стандартизированных инструментов до постановки диагноза РМЖ, служит дополнительным доказательством (причем более высокого уровня) независимого характера простого клинического маркера

чувствительности молочной железы к ее гормональному микроокружению и обоснованием целесообразности продолжения исследований. Общий риск в данном небольшом когортном исследовании составил 0,42. Это значение согласуется с отношением различий между общей заболеваемостью РМЖ в исследованной популяции и заболеваемостью РМЖ в популяции женщин, которые никогда не жаловались на масталгию, к общей заболеваемости РМЖ в исследованной популяции. Оба значения заболеваемости рассчитывали как отношение числа наблюдений к соответствующему числу человеко-месяцев периода наблюдения. Это дает частоту пять случаев РМЖ на 100000 женщин в год, которые потенциально можно отнести на этот симптом. Приведенные выше вычисления основаны на данных в исследуемой когорте и не могут экстраполироваться на общую популяцию.

Наши результаты получены на небольшой подгруппе общего французского когортного исследования ДЗМЖ. Мы не считаем, что связь между циклической масталгией и РМЖ может быть обусловлена какой-либо системной ошибкой по следующим причинам. Во-первых, симптомы со стороны молочных желез регистрировали проспективно, чтобы не допустить смещения оценок, связанного с воспоминанием. Во-вторых, пациентки, участвующие в исследовании не знали, какая гипотеза проверяется, что сводит к минимуму смещение, связанное с этим фактором. И наконец, мы исключали всех пациенток, получавших гормональную терапию, чтобы не допустить каких-либо модификаций гормонального микроокружения, индуцированных лечением. Мы не обладали данными относительно числа маммографических исследований в связи с наличием циклической масталгии. Поэтому нельзя полностью исключить смещения оценок в связи с более тщательным и регулярным обследованием женщин с циклической масталгией. Однако в обычной практике маммографию не назначают повторно женщинам именно с циклической масталгией, т.к. она часто дает ложноположительные результаты в этом возрастном диапазоне. Кроме того, с клинической точки зрения частое проведение маммографии по поводу боли в молочных железах не приветствуется. Если предположить, что каждой биопсии молочной железы предшествует маммография, наши данные показывают отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте биопсий (табл. 1); это значит, по крайней мере, что частота маммографических исследований в группе масталгии не коррелировала с увеличением числа подозрительных результатов, требующих подтверждения данными цитологического анализа.

Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая субъективный характер симптома. Однако циклическая масталгия в строгом клиническом определении может представлять важный фактор для оценки влияния гормональной терапии (например, гормональной заместительной терапии или приема контрацептивов) на риск РМЖ. Возможность снижения индивидуального риска РМЖ за счет лечения этого симптома еще предстоит установить.

## Приложение А

Практические вопросы для выявления и характеристики циклической масталгии пациентками. Ответы на эти вопросы регистрировали по отдельности для периода, непосредственно предшествовавшего собеседованию, и других особо указанных периодов, таких как пубертатный возраст, первый прием перорального контрацептива, первая беременность и т.д.

- Вы чувствуете (или чувствовали раньше) боль или повышенную чувствительность молочной железы?

- Эту боль или повышенную чувствительность вы ощущаете (ощущали) в обеих молочных железах?
- Этот симптом вы ощущаете (ощущали) изолировано или одновременно с появлением узелков или объемных образований в молочной железе?
- Эта боль или повышенная чувствительность сопровождается (сопровождалась) увеличением объема молочной железы? В какой степени? Вам приходится (приходилось) менять размер бюстгалтера? Эти ощущения заставляют (заставляли) вас спать на спине? Они мешают (мешали) вашей общественной, профессиональной или частной жизни?
- Укажите время появления симптома: Этот симптом проходит (проходил) или по крайней мере ослабевает (ослабевал) в день начала менструального кровотечения? Если да, то через какое время после последней менструации он обычно начинается (начинался)? Менее 4 дней или более 3 недель?
- Вы ощущаете (ощущали) этот симптом непрерывно в течение периода более 6 месяцев? Когда и как он проходил?

**Таблица 1. Характеристики женщин в зависимости от статуса масталгии.**

|   | Без масталгии<br>(n=170) | Масталгия<br>(n=77) | P    |
|---|--------------------------|---------------------|------|
| Возраст (годы) , M±m                        | 39,7±0,6                 | 40,0±0,9            | 0,78 |
| Кистознофиброзная мастопатия, n (%)         | 109 (61,6%)              | 40 (51,9%)          | 0,10 |
| PMЖ в семейном анамнезе, n (%)              | 16 (9,4%)                | 6 (7,8%)            | 0,86 |
| Менопауза в период наблюдения, n (%)        | 127 (71,8%)              | 47 (61,0%)          | 0,04 |
| Возраст на время менопаузы, M±m             | 50,3±0,4                 | 51,2±0,5            | 0,16 |
| Возраст первой доношенной беременности, M±m | 25,1±0,4                 | 24,9±0,5            | 0,81 |
| Возраст менархе, n (%)                      |                          |                     |      |
| 8-12 лет                                    | 49 (28,8%)               | 20 (26,0%)          | 0,51 |
| 13 лет                                      | 48 (28,2%)               | 18 (23,4%)          |      |
| 14 лет и старше                             | 73 (43,0%)               | 39 (50,6%)          |      |
| Биопсия молочной железы, n (%)              | 46 (27%)                 | 14 (18%)            | 0,13 |

**Таблица 2. ОР PMЖ в зависимости от продолжительности циклической масталгии у 247 женщин с нелеченным ДЗМЖ.**

| Продолжительность масталгии (мес.) | Число женщин | Число случаев PMЖ | ОР <sup>1</sup> (95% ДИ) | P     |
|------------------------------------|--------------|-------------------|--------------------------|-------|
| 0                                  | 170          | 9                 | 1,0*                     | 0,006 |
| 1-36                               | 45           | 6                 | 2,91 (1,01-8,40)         |       |
| 37+                                | 32           | 7                 | 5,31 (1,92-14,72)        |       |

Примечание. Анализ по полу-параметрической модели пропорционального риска Кокса с учетом возраста при включении, вида ДЗМЖ, числа родов, семейного анамнеза PMЖ, биопсии молочной железы и статуса менопаузы (в качестве временных переменных)  
\*Референсная категория