

И.В. Колядина^{1,2}, *Д.В. Комов*², *И.В. Поддубная*^{1,2}, *Т.Ю. Данзанова*², *Л.А. Костякова*², *Г.Т. Синюкова*², *С.М. Банов*³

КЛИНИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 123995, г. Москва; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва; ³Клиника ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 125284, г. Москва

Скрининговые опухоли молочной железы выявляются только при инструментальных методах диагностики, таких как маммография (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), обычно имеют размеры до 2 см (T1) и требуют поддержки (контроль ММГ или УЗИ) при заборе материала для морфологического исследования. В представленном исследовании была проанализирована клиническая симптоматика рака молочной железы I стадии на большом клиническом материале (1347 пациенток), определена доля скринингового рака и возможности хирургической предоперационной диагностики заболевания.

Доля скринингового рака, выявленного при инструментальных методах диагностики, составила всего 12,8%, что говорит о недостаточном уровне скрининговых программ у женщин всех возрастных групп. Максимальную диагностическую ценность скрининговые инструментальные методы диагностики имеют при микрокарциномах (опухоли менее 5 мм), которые не имеют клинических проявлений и практически не пальпируются.

Пациентки моложе 40 лет гораздо чаще самостоятельно обнаруживали опухоль в молочной железе и обращались к онкологу (более чем 90% случаев), в то время как пациентки старше 50 лет опухоль выявляли не чаще, чем в 78% случаев ($p < 0,05$).

Предоперационная хирургическая верификация диагноза под инструментальным контролем (УЗИ или ММГ) позволила повысить результативность биопсии с 74,4% (без инструментального контроля) до 93%, а использование аппаратной core-биопсии позволило максимально точно установить морфологический диагноз и спланировать лечебный алгоритм.

К л ю ч е в ы е с л о в а : скрининговый рак молочной железы, клинические проявления при раке молочной железы I стадии, тонкоигольная биопсия, core-биопсия под контролем УЗИ и маммографии.

CLINICAL SEMIOTICS AND SURGICAL PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF STAGE-I BREAST CANCER

*I.V. Kolyadina*¹, *D.V. Komov*², *I.V. Poddubnaya*^{1,2}, *T.Yu. Danzanova*², *L.A. Kostyakova*², *G.T. Sinyukova*², *S.M. Banov*³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Moscow, Russian Federation; ²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation; ³Clinic of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 125284, Moscow, Russian Federation

Screening tumors of breast are detected by instrumental methods of diagnosis, such as mammography (MG), ultrasonography (USG) and magnetic resonance imaging (MRI) only; typically have a size to 2.0 cm (T1) and need support (MG or USG control) at biopsy for morphological study. In the present study the clinical symptoms were analyzed using a large clinical data (1,347 patients with stage-I breast cancer), the rate of screening tumors and the possibility of pre-surgical biopsy of these tumors.

The proportion of screening cancer, identified by instrumental methods of diagnosis was only 12.8%, which means the insufficient level of screening programs for all age groups women. Screening methods had the maximum diagnostic value in microcarcinomas (tumors less than 5 mm) which had no clinical symptoms and almost non-palpable. Young patients (<40 years) found breast cancer themselves and went to oncologist (more than 90% of cases; patients 50 years older – in 78% cases, $p < 0,05$). Surgical biopsy with USG or MG control has improved the effectiveness of a biopsy from 74.4% (without instrumental control) to 93%; core-biopsy of tumors has helped to determinate of morphological diagnosis more exactly and plan treatment algorithm in these patients.

Key words: Screening breast cancer, clinical symptoms of breast cancer I-stage, fine-needle biopsy (FNAB) and core-biopsy with USG and MG control.

Основной целью скрининговых программ является диагностика злокачественных новообразований молочной железы на доклинической стадии [1, 2]; течение болезни при этом отличается хорошим прогнозом, высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости [3, 4]. Пациентки с минимальными размерами опухоли являются наиболее перспективными кандидатами для органосохраняющего лечения, что немаловажно с по-

зиции медицинской и социальной реабилитации женщин [5]. Следует отметить, что лечение ранних стадий рака молочной железы имеет высокую экономическую выгоду за счет как непосредственного уменьшения стоимости лечения, так и снижения затрат на пребывание в стационаре, необходимости паллиативной помощи и реабилитационных программ [6]. Под скрининговым раком подразумевают злокачественные опухоли минимальных размеров, которые не определяются при клиническом (мануальном) осмотре и выявляются только при инструментальных методах диагностики, таких как маммография (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

Для корреспонденции: *Колядина Ирина Владимировна* — канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии; 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Метод обнаружения опухоли в молочной железе в различных возрастных группах ($p < 0,05$)

Возраст больных, годы	Метод диагностики опухоли			Всего больных
	обнаружена пациенткой	обнаружена врачом при осмотре	обнаружена при скрининговых методах	
Моложе 40 лет	144 (90,6)	9 (5,7)	6 (3,8)	159 (11,9)
40—50 лет	342 (85,5)	18 (4,5)	40 (10,0)	400 (29,9)
50—60 лет	296 (75,3)	24 (6,1)	73 (18,6)	393 (29,4)
Старше 60 лет	300 (77,7)	34 (8,8)	52 (13,5)	386 (28,8)

Примечание. В скобках – процент.

[7, 8]. В основном это опухоли размером не более 2 см (T1), хотя возможность пальпаторного выявления новообразования зависит не только от его размера, но и от глубины расположения опухоли, плотности самой ткани и размера молочной железы [9]. Другая особенность скринингового рака – это необходимость инструментальной поддержки при проведении биопсии; чаще всего выполняется или тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем УЗИ, или core-биопсия (пистолетная, стереотаксическая) под контролем ММГ [10]. Отсутствие единой скрининговой программы в России и алгоритма по ведению пациенток с минимальными размерами опухоли создает трудности на этапах диагностики и лечения и в конечном итоге неблагоприятно отражается на долгосрочном прогнозе при раке молочной железы.

Цель исследования — определить долю скринингового рака и оценить возможности предоперационной хирургической диагностики при I стадии рака молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 1347 больных раком молочной железы I стадии — T1a-b-cN0M0, которые находились на обследовании и лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО с 1985 по 2012 г.

Возраст больных, включенных в исследование, был от 21 года до 88 лет (медиана 52 года); в возрасте до 40 лет было 11,9% больных, 40—50 лет — 29,9%, 50—60 лет — 29,4% и старше 60 лет — 28,8% пациенток. Размер опухоли во всех случаях не превышал 2 см (T1): микрокарцинома до 5 мм была выявлена в 30 (2,2%) случаях, опухоль от 5 до 10 мм — в 199 (14,8%), и наиболее часто выявлялись опухоли от 10 до 20 мм (1118 случаев, или 83%). У всех больных исключено поражение регионарных лимфатических узлов (N0) по результатам клинического, рентгенологического и морфологического исследований операционного материала, а по данным комплексного исследования, проведенного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО, отсутствовали признаки отдаленного метастазирования (M0).

Мы проанализировали клинические проявления рака молочной железы I стадии и возможности предоперационной хирургической диагностики опухолей путем биопсии, статистический анализ выполнен с использованием международной статистической программы SPSS 16.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Клиническая семиотика рака молочной железы I стадии (T1a-b-cN0M0).

Причиной обращения к онкологу у 1088 (80,8%)

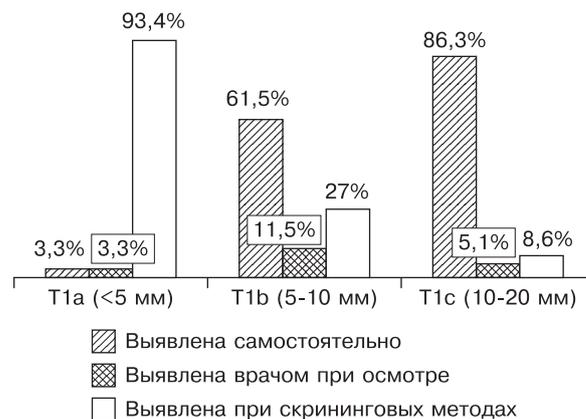


Рис. 1. Зависимость результативности различных методов диагностики от размера опухоли молочной железы ($p < 0,05$).

женщин было самостоятельное обнаружение опухолевого узла в молочной железе (в 1080 случаях — 80,2%), появление кровянистых выделений из соска — у 7 (0,5%) женщин и всего 1 (0,07%) пациентка обратилась к онкологу в связи с локальной болью в молочной железе. Остальные 259 (19,2%) женщин каких-либо жалоб не предъявляли, а опухоль была диагностирована врачом общего звена при профилактическом осмотре (86 случаев — 6,4%); при скрининговой ММГ — у 160 (11,9%) женщин, УЗИ — у 12 (0,9%) пациенток и случайно выявлена при КТ у 1 (0,07%).

Мы выявили статистически значимую зависимость между самостоятельным обнаружением опухоли и молодым возрастом пациенток ($p < 0,05$), а также размером опухоли ($p < 0,05$). Следует отметить, что во всех возрастных группах доля рака, выявленного врачом общего звена при профилактическом осмотре, была аналогична (4,5—8,8%, $p > 0,05$); доля самостоятельно выявленных опухолей превалировала у женщин моложе 40 лет (90,6%), а у пациенток старше 50 лет не превышала 78% (см. таблицу). Скрининговые методы исследования (ММГ и УЗИ) оказались наиболее результативными для пациенток возрастной группы 50—60 лет (доля скринингового рака 18,6%), что не отмечено у женщин моложе 40 лет (всего 3,8% случаев); $p < 0,05$.

Максимальную диагностическую ценность скрининговые инструментальные методы диагностики имеют при микрокарциномах (опухолях менее 5 мм), которые не имеют клинической манифестации и практически не пальпируются. Так, опухоли до 5 мм выявлены путем скринингового инструментального исследования в 93,4% случаев, лишь у 1 больной были

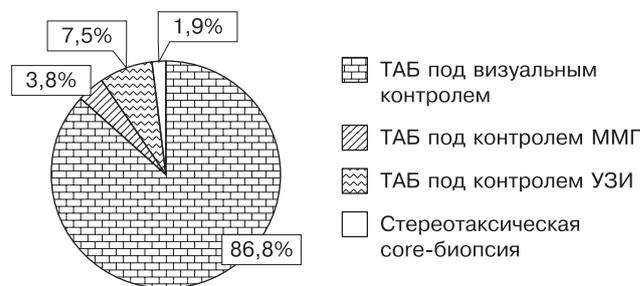


Рис. 2. Метод верификации диагноза при раке молочной железы I стадии (1121 больная).

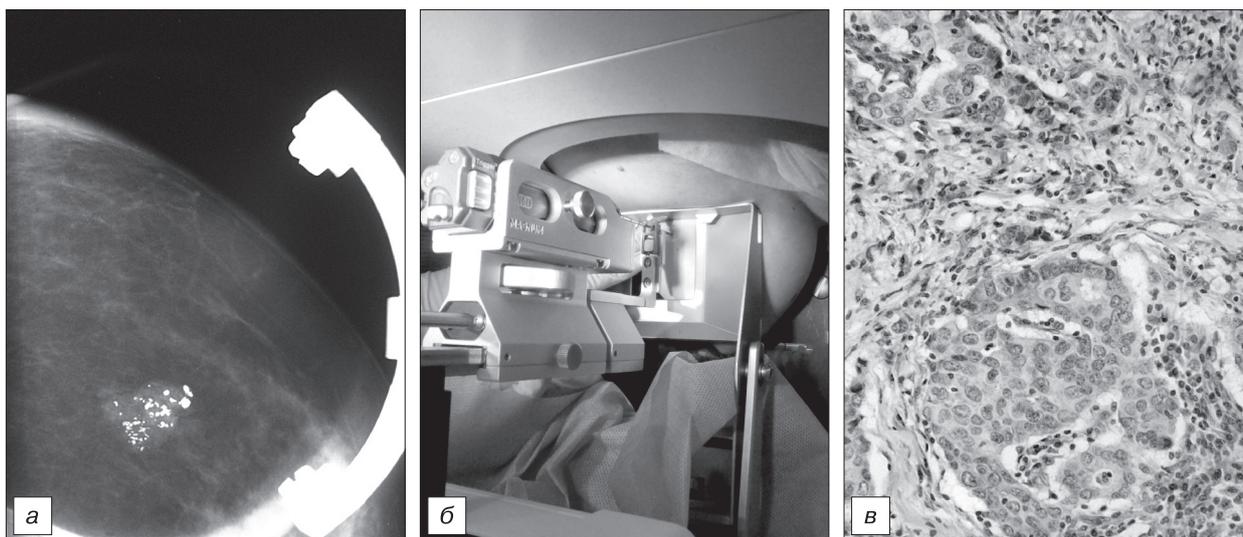


Рис. 3. Верификация диагноза при скрининговой карциноме (около 8 мм).

а — выявление опухоли при скрининговой маммографии (снимок с прицельным увеличением); б — стереотаксическая core-биопсия опухоли; в — гистологическое заключение биоптата: инфильтративный рак.

кровянистые выделения из соска, что послужило поводом обращения к онкологу, и 1 (3,3%) женщина была направлена к онкологу после осмотра врачом первичного звена. При размерах опухоли от 5 до 10 мм (T1b) женщины самостоятельно выявляли опухоль в 61,5% случаев, а при размерах опухоли 10—20 мм (T1c) самостоятельно выявляли опухоль уже в 86,3% случаев (рис. 1).

Таким образом, полученные результаты анализа говорят о высокой онкологической настороженности женщин моложе 40 лет, которые самостоятельно обнаружили опухоль в молочной железе и обратились к онкологу более чем в 90% случаев, в то время как пациентки старше 50 лет опухоль выявили только в 78% случаев. Доля скринингового рака, выявленного при инструментальных методах диагностики, составила всего 12,8%, что говорит о недостаточном уровне скрининговых программ для женщин всех возрастных групп. Максимальную диагностическую ценность скрининговые инструментальные методы диагностики имеют при микрокарциномах (опухолях менее 5 мм), которые не имеют клинической манифестации и практически не пальпируются. Отсутствие клинической манифестации требует инструментальной поддержки при выполнении хирургических методов диагностики (верификации диагноза и предоперационной разметки опухоли).

Предоперационная морфологическая верификация диагноза.

С целью верификации диагноза на предоперационном этапе используется хирургическая биопсия опухоли путем ТАБ для цитологического исследования и аппаратной биопсии (пистолетной или стереотаксической), при которой осуществляется забор ткани для гистологического и иммуногистохимического исследования. Оба метода исследования могут выполняться под визуальным (мануальным) или инструментальным контролем (ММГ или УЗИ). При наличии выделений из молочной железы целесообразно взятие отпечатков с поверхности соска для последующего цитологического исследования мазка.

При анализе данных было выявлено, что забор материала для цитологического исследования осуществлялся методом ТАБ под визуальным (мануальным) контролем при наличии пальпируемой опухоли в молочной железе (973 женщины, или 86,8%), а при непальпируемой опухоли требовалась инструментальная поддержка при выполнении биопсии (148 случаев, или 13,2%) (рис. 2).

Выбор метода инструментального контроля биопсии определялся особенностями визуализации опухоли: при локальном скоплении микрокальцинатов, нарушении архитектоники, определяемой при ММГ, выполнялась биопсия под контролем ММГ (ТАБ у 43 (3,8%) женщин; стереотаксическая core-биопсия у 21 (1,9%) пациентки).

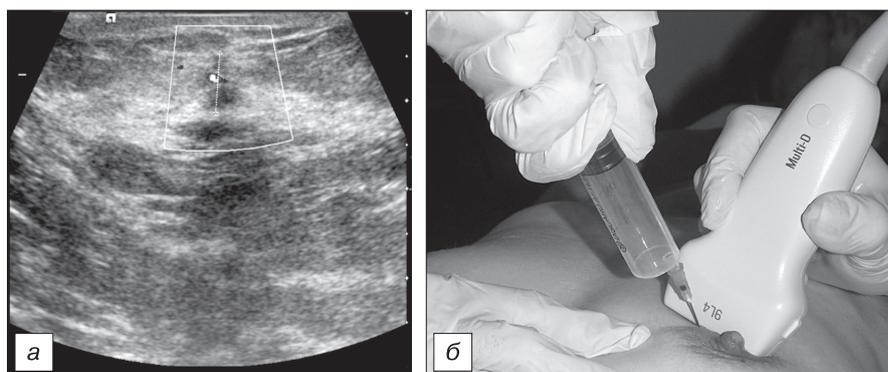


Рис. 4. Верификация диагноза при скрининговой карциноме (6,6 мм).

а — при УЗИ: гипозоногенное образование с неровными контурами 6,6 мм, в центре патологический сосуд; б — ТАБ опухоли под контролем УЗИ.

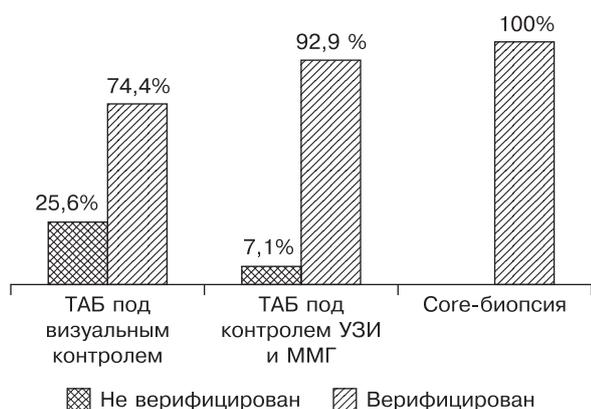


Рис. 5. Вероятность верификации диагноза при различных видах хирургической биопсии ($p < 0,05$).

При опухолях, визуализируемых при УЗИ, наиболее часто использовалась ТАБ под контролем УЗИ (84 случая, или 7,5%), рис. 3 а, б, в, и 4 а, б).

В результате предоперационной хирургической биопсии диагноз рака удалось верифицировать у 92,3% пациенток; у 7,7% женщин на предоперационном этапе диагноз не подтвержден: у 3,1% пунктат опухоли был неинформативным, в 4,4% случаев выявлены признаки пролиферации или атипии и у 2 (0,2%) больных на предоперационном этапе была заподозрена доброкачественная опухоль.

Следует отметить, что вероятность эффективной предоперационной верификации диагноза четко коррелировала с размером опухоли и методом хирургической биопсии. Так, при размерах опухоли до 1 см диагноз был подтвержден в 87,5%, а при размерах более 1 см — в 93,3% случаев ($p < 0,05$). При сравнении методов хирургической биопсии выявлено, что ТАБ под визуальным контролем позволила подтвердить диагноз только в 74,4% случаев; использование инструментальной поддержки при взятии морфологического материала (контроль иглы) позволило увеличить результативность биопсии до 92,9% ($p < 0,05$). Наибольшая вероятность получения качественного материала для морфологического исследования (эффективность биопсии 100%) была отмечена при стереотаксической core-биопсии опухоли (рис. 5).

Таким образом, предоперационная хирургическая верификация диагноза под инструментальным контролем (УЗИ или ММГ) позволяет повысить результативность биопсии до 93%, а использование аппаратной core-биопсии — подтвердить диагноз инфильтративного рака во всех случаях, что позволит спланировать наиболее адекватный лечебный алгоритм.

Заключение. Пальпируемая опухоль является практически единственным клиническим проявлением рака молочной железы I стадии (80,2% случаев); доля скринингового рака, выявленного при инструментальных методах диагностики, составила всего 12,8%, что говорит о недостаточном уровне скрининговых программ для женщин всех возрастных групп. Наиболее целесообразный способ хирургической верификации диагноза при раке молочной железы I стадии — это хирургическая биопсия под инструментальным контролем, позволяющая максимально точно установить морфологический диагноз и спланировать наиболее рациональный лечебный алгоритм.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Giger M.L., Karssemeijer N., Schnabel J.A. Breast image analysis for risk assessment, detection, diagnosis, and treatment of cancer. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2013; 15: 327—57
2. Tria Tirona M. Breast cancer screening update. *Am Fam Physician.* 2013 15; 87 (4): 274—8.
3. Andersson Y., Frisell J., Sylvan M., de Boniface J., Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (17): 2868—73.
4. Gundersen S., Böhler P., Hannisdal E., Høst H. Tumor size and histological grading of stage I breast cancer. Prognostic and therapeutic significance. *Tidsskr Norske Laegeforen.* 1996;116 (2): 222—5.
5. Arenas M., Sabater S., Hernández V., Henríquez I., Ameijide A., Anglada L. et al. Cosmetic outcome of breast conservative treatment for early stage breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2006; 8 (5): 334—8.
6. Morrison L.J., Morrison R.S. Palliative care and pain management. *Med. Clin. N. Am.* 2006; 90 (5): 983—1004.
7. Shao H., Li B., Zhang X., Xiong Z., Liu Y., Tang G. Comparison of the diagnostic efficiency for breast cancer in Chinese women using mammography, ultrasound, MRI, and different combinations of these imaging modalities. *J. Xray Sci. Technol.* 2013; 21 (2): 283—92.
8. Gartlehner G., Thaler K., Chapman A., Kaminski-Hartenthaler A., Berzaczy D., Van Noord M.G., Helbich T.H. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4: CD009632.
9. Smetherman D.H. Screening, imaging, and image-guided biopsy techniques for breast cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 2013; 93 (2): 309—27.
10. van Breest Smalenburg V., Nederend J., Voogd A.C., Coebergh J.W., van Beek M., Jansen F.H., Louwman W.J., Duijm L.E. Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br. J. Cancer.* 2013; 109 (1): 242—8.

Поступила 17.06.13