

## Контроль краев резекции в определении адекватности хирургического лечения «минимального» рака молочной железы

Ю.Л. Подберезина, В.Е. Синицын, Т.В. Алексеевская, В.М. Иванов  
 ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Юлия Львовна Подберезина doctor\_jul@mail.ru

Проанализированы результаты предоперационного обследования и лечения 15 пациенток с непальпируемым раком молочной железы. В комплекс обследования входили ультразвуковое исследование, рентгеновская маммография, диагностические пункции с цитологическим исследованием. Всем больным планировалось проведение органосохраняющего хирургического лечения. В исследование были включены пациентки с опухолевыми узлами размером до  $1,0 \pm 0,2$  см и больные со скоплениями плеоморфных кальцинатов площадью до  $1 \text{ см}^2$ . Во всех 15 случаях, по данным рентгенологического и гистологического исследований, подтверждено отсутствие роста опухоли в краях резекции.

**Ключевые слова:** непальпируемый рак молочной железы, скрининговая диагностика, внутритканевая маркировка, эксцизионная биопсия, секторография

### Control of resection margins in the determination of adequate surgical treatment of nonpalpable breast cancer

Y.L. Podberezina, V.E. Sinitsyn, T.V. Alekseevskaya, V. M. Ivanov  
 Federal Center of Treatment and Rehabilitation,  
 Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

The study analyzed the results of preoperative examination and treatment of 15 patients with nonpalpable breast cancer. Complex diagnostics included ultrasound, X-ray mammography, needle biopsy. Breast-conserving surgery was planned for all the patients. We included patients with tumor sites of up to  $1.0 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$  and patients with clusters of pleomorphic calcifications area up to  $1 \text{ cm}^2$ . All patients made interstitial markings tumor under X-ray control. According to radiological and histological examination of tumor growth in margins was absent in all 15 cases.

**Key words:** breast cancer, screening diagnostics, interstitial markings, excisional biopsy, X-ray control

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает лидирующее место среди заболеваний женского населения планеты, особенно в возрастной группе старше 50 лет. Так, из 10 млн выявляемых в мире онкологических заболеваний РМЖ составляет  $> 10\%$ , а за последнее десятилетие данная патология превзошла по частоте встречаемости рак шейки матки [1, 2]. Особенно четко эта закономерность прослеживается в экономически развитых странах — США, Великобритании, Нидерландах, Швеции, где заболеваемость достигает 27%. Такая неутешительная статистика в первую очередь связана с внедрением в практику современной диагностической аппаратуры, позволяющей выявлять РМЖ на более ранних стадиях, за счет чего увеличивается общая доля вновь выявленных видов рака. Положительный эффект, основанный на снижении смертности от данной патологии, отсрочен по времени на 7–10 лет. Например, только сегодня стала возможной оценка результатов

скрининговых программ, проводимых в США и Европе с 1990 г. (табл. 1).

Также это связано с проведением массовых скрининговых программ, особенно в отношении РМЖ, который, по мнению Международного агентства по изучению рака (МАИР, Лион), является «идеальной» опухолью для проведения популяционного скрининга [3].

Таблица 1. Результаты скрининговых программ

Страна	Снижение смертности, %
США	24
Великобритания	30
Нидерланды	10

С учетом требований, предъявляемых к современной скрининговой диагностике РМЖ (чувствительность, специфичность, минимальный вред для здоровья пациента, относительно приемлемая стоимость), ведущим методом считается рентгеномаммография. Это обусловлено получением при использовании данного метода диагностики минимального числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также простотой применения и обслуживания маммографического оборудования, что немаловажно при большом количестве обследуемых пациентов.

Применение подобных программ позволило внести кардинальные изменения в данные статистики по выявлению доклинических форм РМЖ, в том числе карцином *in situ* и, следовательно, способствовало проведению своевременного и адекватного лечения больных доступными средствами и методами [3–5]. С внедрением в практику современных методов диагностики, таких как цифровая рентгеномаммография, магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез, стереотаксическая биопсия, предоперационные разметки непальпируемых образований молочных желез, более широкое и оправданное использование получили методики малоинвазивной и органосохраняющей хирургии.

На сегодняшний день наиболее значимым аспектом проведения рентгеномаммографического скрининга является обнаружение ранних, часто непальпируемых «минимальных» РМЖ, которые могут быть представлены как узлами, так и скоплениями плеоморфных кальцинатов. Согласно современным мировым стандартам, «минимальным» считается рак с диаметром опухоли до 10 мм, «малым» — до 20 мм или при наличии более 15 кальцинатов различной степени плотности, формы и размера на 1 см<sup>2</sup> ткани молочной железы [6]. Общепринято мнение, что чем меньше размер первичной опухоли, тем лучше прогноз заболевания. Однако благодаря современным открытиям в молекулярной генетике было доказано, что не все виды «малого рака» (с размером опухоли до 1,0 см) характеризуются хорошим прогнозом. Это зависит от рецепторного статуса опухоли, степени ее злокачественности и наличия Her-2. При этом нельзя исключать преимущества более раннего выявления РМЖ и наименьшего размера опухоли в эффективности лечения таких больных.

Следующий важнейший этап в тактике обследования больных с «минимальным» РМЖ — определение и выбор метода получения верификации. Вариантами выбора могут служить эксцизионная биопсия, секто-

Таблица 2. Преимущества и недостатки диагностических методик

Методика	Преимущества	Недостатки
Кор-биопсия с использованием лучевых методов диагностики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Меньшая инвазивность по сравнению с эксцизионной биопсией</li> <li>• Минимальная частота развития осложнений</li> <li>• Минимизация последующих маммографических исследований</li> <li>• Отсутствие необходимости в госпитализации и общей анестезии</li> <li>• Отсутствие деформации молочной железы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зависимость результата от размера молочной железы, метода визуализации патологического очага, его размера и расположения, соотношения жировой и железистой тканей, количества и качества материала (требуется около 10 образцов)</li> <li>• Необходимость в осуществлении многократных контрольных снимков для уточнения локализации биоптатной иглы</li> <li>• Невозможность рентгеноконтроля удаленного материала</li> </ul>
Эксцизионная биопсия или секторальная резекция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Получение адекватного количества материала для гистологического исследования</li> <li>• Определение достоверности с помощью секторографии</li> <li>• Возможность осуществления контроля краев резекции рентгенологически и гистологически</li> <li>• Выполнение срочного гистологического исследования с одномоментной коррекцией объема хирургического лечения</li> <li>• Независимость от размера и строения молочной железы и локализации патологического очага</li> <li>• Возможность выполнения хирургического лечения в окончательном и адекватном объеме по результатам гистологического исследования и секторографии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость в госпитализации и общей анестезии</li> <li>• Деформация молочной железы</li> <li>• Высокая инвазивность метода, обуславливающая развитие возможных осложнений</li> <li>• Частое отсутствие верификации при срочном гистологическом исследовании</li> <li>• Необходимость выполнения предоперационной внутритканевой разметки под контролем аппаратуры</li> <li>• Риск проведения недостаточных или сверхрадикальных операций</li> </ul>

ральная резекция, тонкоигольная или стереотаксическая биопсии.

Каждая из этих методик имеет свои плюсы и минусы (табл. 2).

Кроме того, следует упомянуть об адекватности хирургического лечения при «минимальных» РМЖ. В ряде работ оценена эффективность выполнения широкой секторальной резекции с увеличением отступа от краев опухоли в пределах 1–10 мм. При этом риск развития местных рецидивов снижается практически в 5 раз (с 42 до 8,3%) [7]. Отмечено, что опухоли с гистологически низкой степенью злокачественности рецидивировали только в 2% случаев, а с высокой степенью — в 33% наблюдений у больных, не получавших дополнительного лечения. Однако достоверно оценить распространенность опухоли, в особенности если она представлена скоплением микрокальцинатов, достаточно сложно, соответственно также затруднительно выбрать необходимую ширину резекции. В результате приблизительно в 40% случаев требуется выполнение повторной операции из-за вовлечения в опухолевый процесс краев резекции [8, 9].

Основным критерием для определения и подтверждения оптимально выполненного объема хирургии является чистота краев резекции. В связи с этим широкое распространение получил метод рентгенологического контроля удаленного материала — секторография с последующим проведением срочного морфологического исследования чистоты краев резекции. Благодаря этому стало возможным незамедлительное расширение объема операции [10].

**Цель исследования** — уточнение локализации очага при «минимальных» РМЖ посредством внутритканевой маркировки под рентгеноконтролем, определение адекватного объема хирургического вмешательства и оценка чистоты краев резекции с помощью рентгенологического и гистологического контроля.

### Материалы и методы

В исследование были включены 15 больных РМЖ, которым планировалось проведение органосохраняющего хирургического лечения в объеме широких секторальных резекций с рентгенологическим и гистологическим контролем краев резекции.

Возраст пациенток варьировал от 37 до 77 (в среднем —  $57 \pm 20$ ) лет.

Всем больным был проведен стандартный комплекс обследований, включавший маммографию в двух проекциях, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, диагностические пункции с цитологическим исследованием при возможности их выполнения.

Критерии отбора пациенток: наличие узлового образования в ткани молочной железы с признаками малигнизации или полученной верификацией разме-

ром  $1,0 \pm 0,2$  см (с учетом погрешности на раздавливание ткани при маммографии) — BI-RADS 5; наличие скопления плеоморфных кальцинатов площадью до  $1 \text{ см}^2$  — BI-RADS 5; отсутствие признаков распространения заболевания в ткани, исключающих мультифокальность и мультицентричность; отсутствие онкопатологии по органам и системам.

Маммографию выполняли на аппарате Mammomat 3000 (Siemens) с оцифровкой CR 85 (Agfa) с использованием кассет  $18 \times 24$  и  $24 \times 30$  см и выполнением дополнительных прицельных снимков с увеличением.

УЗИ осуществляли на аппарате Mindray M5 с линейными датчиками 7L6s (5.0/7.5/10.0MHz) и 10L4s (8.0/10.0/12.0MHz) в положении больных лежа на спине и сидя.

Предоперационную маркировку проводили с применением окончатой пластины во взаимно перпендикулярных плоскостях (прямой и боковой) для контроля постановки маркировочной пункционной иглы 19G, 9,0 см и раствором 1% метиленового синего объемом от 1,0 до 1,5 мл с последующей топографической разметкой на кожу.

Удаленный сектор прошивали хирургической нитью по медиальному краю и фиксировали к пластине с указанием ориентации: «верх», «низ», «медиальный», «латеральный» (рис. 1).

Секторографию выполняли с использованием стола с увеличением 1,8 и лупы с увеличением 1,8.

Обработку биопсийного и операционного материала проводили в патогистологической лаборатории с применением стандартных методик подготовки и окраски препаратов. Края резекции исследовали в пределах 2,0 см с интервалом в 0,5 см. Стандартно осуществляли иммуногистохимическое типирование опухоли.

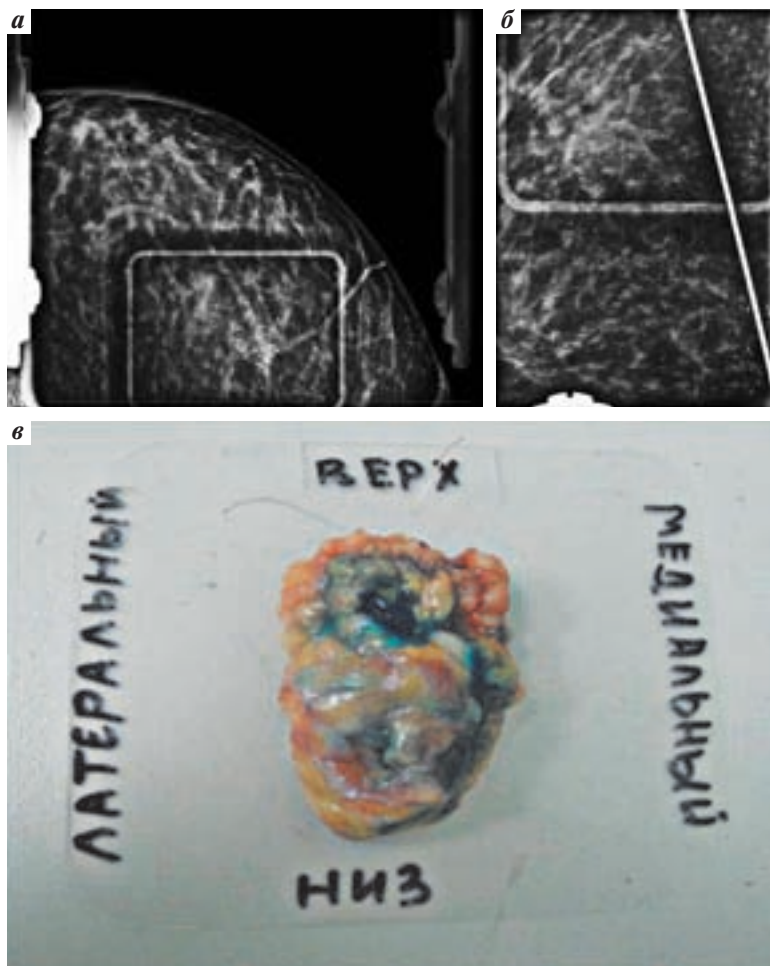
### Результаты

Рентгенологически в отобранной группе больных узловые образования молочной железы были выявлены в 7 (46,7%), а скопление микрокальцинатов — в 8 (53,3%) случаях (рис. 2).

Рентгенологический размер опухолевого узла варьировал по максимальной длине от 0,5 до 1,4 см, площадь его составляла от 0,2 до 1,3  $\text{см}^2$ . Площади групп скопления микрокальцинатов определяли в интервале от 0,2 до 1,2  $\text{см}^2$ .

Гистологически опухолевые узлы были обнаружены у 9 пациенток, причем у одной из них диагностировали два узла. Размеры узлов варьировали в пределах от 0,4 до 1,2 см. Из общего числа узлов «минимальные» виды рака верифицированы в 8 (80%), а «малые» — в 2 (20%) наблюдениях. Объем опухоли составлял от 0,04 до 1,15  $\text{см}^3$ .

**Больная М., 74 лет.** Клинически здорова. Жалоб нет. При проведении скрининговой маммографии выявлено нарушение архитектоники ткани в верхненаружном ква-



**Рис. 1.** Выполнение предоперационной маркировки с прошиванием удаленного сектора: а — увеличивающая окончатая плата; б — постановка маркировочной иглы; в — удаленный сектор, маркированный раствором метиленового синего

дранте правой молочной железы. Пациентке была выполнена прицельная маммография с двукратным увеличением. Обнаружено узловое образование повышенной интенсивности, без четких контуров, размерами 0,5 × 0,6 см. На предоперационном этапе была выполнена внутритканевая маркировка. Проведено хирургическое лечение в объ-

еме секторальной резекции с последующей секторографией удаленного материала, разметкой краев резекции и их гистологическим исследованием. Подтверждена чистота краев резекции.

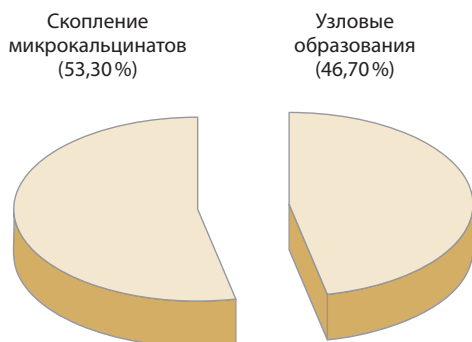
Гистологически выявлен инфильтративный протоковый рак 0,3 × 0,4 × 0,9 см, G<sub>1</sub> (рис. 3).

Рентгенологический размер удаленного сектора варьировал по максимальной длине от 3,2 до 11,2 см, средняя площадь составила 42,34 см<sup>2</sup>, гистологический размер — от 3,2 до 12 см, площадь — 45,1 см<sup>2</sup>.

Разница в размерах и площадях (2,8 см<sup>2</sup>) была связана с раздавливанием сырого материала прижимной пластиной маммографа.

Во всех 15 случаях оценивали рентгенологическую чистоту краев резекции, которая составила 100%. Удаленность от опухоли или группы кальцинатов определяли от центра образования, ее показатели варьировали от 0,5 до 4,2 см.

Гистологически чистота краев резекции была подтверждена во всех 15 (100%) случаях и оценена по



**Рис. 2.** Виды патологии

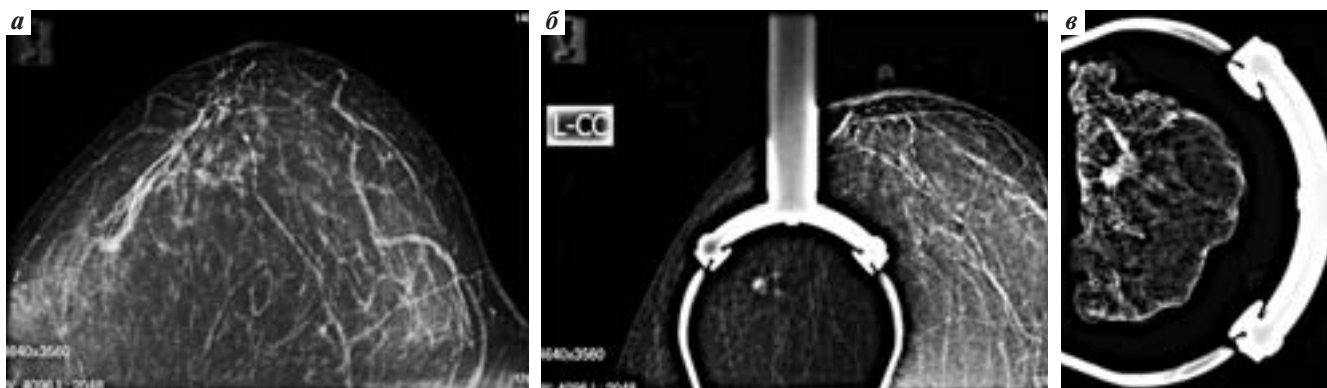


Рис. 3. Больная М. Результаты гистологического исследования: а — «минимальная» опухоль молочной железы, СС-проекция; б — прицельный снимок с двукратным увеличением; в — удаленный сектор молочной железы с углом

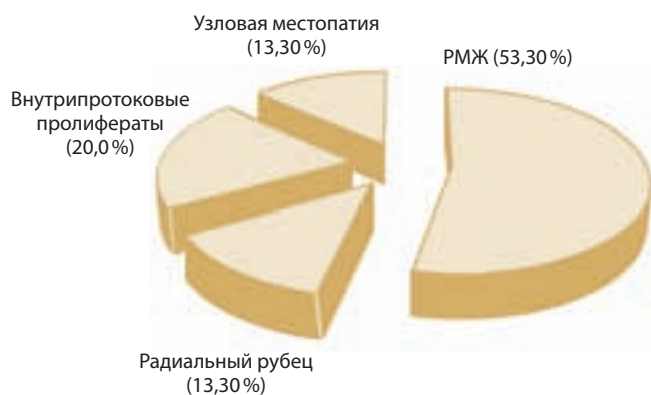


Рис. 4. Патоморфологические диагнозы

удаленности среза от центра опухоли или до 2,0 см шагово по 0,5 см — в случаях с микрокальцинатами.

Патоморфологические диагнозы распределились следующим образом: у 8 (53,3%) пациенток выявлен

РМЖ (*in situ* протоковый, дольковый, инфильтративный протоковый,  $G_{1-2}$ ), у 2 (13,3%) — радиальный рубец Сэмба, у 3 (20%) — внутрипротоковые пролифераты с признаками атипии и у 2 (13,3%) — узловая форма фиброзно-кистозной болезни (рис. 4).

**Больная Я., 36 лет . Жалоб нет.** При проведении скрининг-маммографии обнаружены 2 скопления плеоморфных микрокальцинатов в центральном отделе правой молочной железы, имевшие площади 0,4 и 0,7 см<sup>2</sup>. Предоперационно пациентке была выполнена внутритканевая маркировка локализационными иглами с использованием 1% раствора метиленового синего (1,0 мл) и топографической разметкой на кожу . Проведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции с последующей секторографией удаленного материала, разметкой краев резекции и их гистологическим исследованием. Подтверждена чистота краев резекции.

Гистологически диагностирован инфильтративный протоковый рак, фокус протокового рака *in situ* — 0,8 × 0,6 × 0,6 и 0,4 × 0,3 × 0,3 см,  $G_1$  (рис. 5).

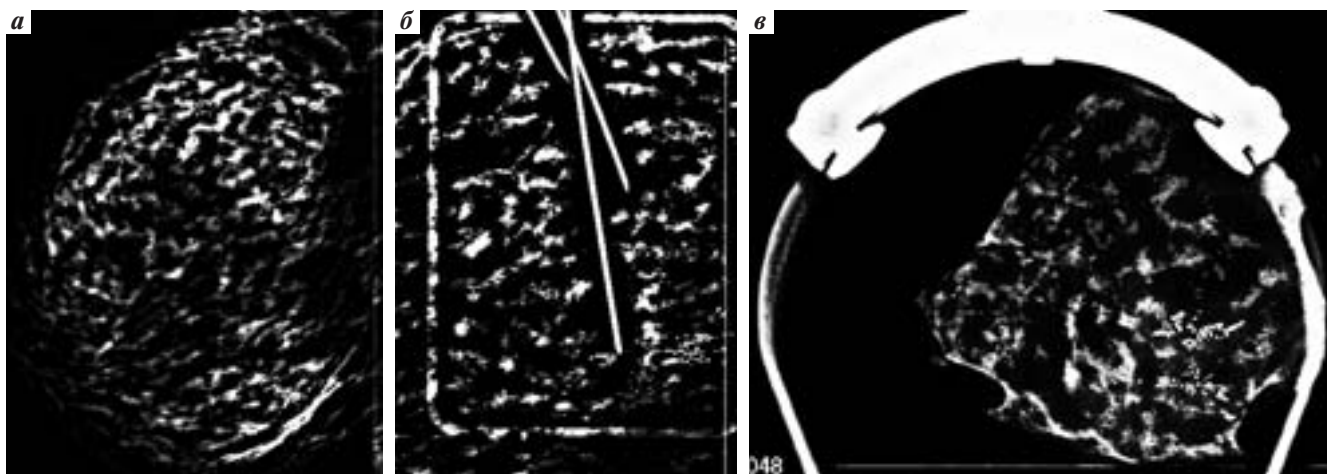


Рис. 5. Больная Я. Результаты гистологического исследования: а — на МЛ-проекции в центральном отделе — скопление плеоморфных кальцинатов; б — постановка локализационной иглы; в — удаленный сектор молочной железы

## Выводы

Постоянно растущая заболеваемость РМЖ обуславливает поиск массового и точного метода обследования, отвечающего современным требованиям по выявлению наиболее ранних форм рака. В связи с этим требуется применение менее инвазивной тактики хирургического

лечения при сохранении адекватности объема операций. Необходимо сочетание предоперационных маркеров «минимальных» и «малых» видов рака с рентгенологическим и морфологическим исследованиями краев резекции для улучшения отдаленных результатов и безрецидивной выживаемости больных РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: Медпрессинформ, 2009.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА, 2008.
3. Cleator S., Heller W., Coombers R.C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235–44.
4. Hudis C.A. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51.
5. Miller A.B., To T., Baines C.J. et al. The Canadian National Breast Screening Study 1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up. *Ann Intern Med* 2002;137:305–15.
6. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. СПб.: Гиппократ, 1992.
7. Schwarts G.F., Solin L.J., Olivotto I.A., Ernster V.L. The consensus conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast, April 22–25, 1999. *Breast J* 2000;6(1):4–13.
8. Shapiro S., Venet W., Strax P. et al. Periodic screening for breast cancer. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.
9. Lagios M.D. Ductal carcinoma *in situ*: Controversies in diagnosis, biology, and treatment. *Breast J* 1995;1(2):68–78.
10. Rubio I., Mirza N., Sahin A. et al. Role of specimen radiograph in patient treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. ASCO, 2000. Abstr 346.