

Проблемы диагностики и лечения фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы

Ван Шу¹, А.С. Артемьева², Е.А. Бусько², В.В. Семиглазов¹, Т.Ю. Семиглазова²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Владислав Владимирович Семиглазов ssemiglazov@mail.ru

Цель исследования — улучшение качества диагностики и эффективности хирургического лечения больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными злокачественными опухолями молочной железы (МЖ).

Материалы и методы. В нерандомизированное исследование были включены 87 больных, в том числе 16 пациентов с саркома-ми (СА) и 71 с филоидными опухолями (ФО) МЖ. Первичный диагноз поставлен на основании данных маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ), в том числе с контрастом, и соноэластографии. Органосохраняющие операции выполнены 48 (67,6 %) больным с ФО и 2 (13 %) больным с СА, а мастэктомия и ампутиации МЖ — 23 (32,4 %) больным с ФО и 14 (87 %) с СА. Время наблюдения составило от 3 до 132 мес.

Результаты и обсуждение. При рутинном обследовании больных с ФО и СА ошибки диагностики допущены в 62 и 20 % случаев соответственно. Применение соноэластографии и УЗИ с контрастированием позволило поставить правильный диагноз большинству пациентов (70 %). Отдаленные результаты лечения коррелировали с морфологическим типом опухоли. Общая выживаемость при доброкачественном варианте ФО оказалась достоверно выше (97,6 %), чем при ее злокачественном варианте (57 %) и при СА МЖ (60 %). Экономное удаление опухоли (туморэктомия) сопровождалось высокой частотой местных рецидивов при любом типе неэпителиальной или фиброэпителиальной опухоли (от 31 до 100 %). Сегментарная резекция также сопровождалась высокой частотой местных рецидивов, что в первую очередь касалось злокачественного варианта ФО (83 %).

Заключение. При первичной диагностике заболеваний МЖ желательнее использовать соноэластографию и УЗИ с введением контраста. Хирургическое лечение при злокачественном варианте ФО и СА должно включать ампутиацию МЖ или мастэктомию.

Ключевые слова: филоидная опухоль, саркома молочной железы, соноэластография

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-10-13

Problems of diagnostics and treatment of the epithelial and non-epithelial breast tumors

Van Shu¹, A.S. Artemieva², E.A. Busco², V.V. Semiglazov¹, T.Yu. Semiglazova²

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Study objective. To improve diagnostics quality and surgical treatment efficiency in patients with non-epithelial and fibroepithelial malignant breast tumors.

Materials and methods. The non-randomized study included 87 patients, among them 16 patients with breast sarcomas and 71 patients with phyllodes tumors of the breast. Primary diagnosis was made based on mammography, ultrasound scan (including contrast-enhanced ultrasound), and sonoelastography data. Organ-preserving surgeries were performed in 48 (67.6 %) patients with phyllodes tumors and 2 (13 %) patients with sarcomas, mastectomy and breast amputations were performed in 23 (32.4 %) patients with phyllodes tumors and 14 (87 %) patients with sarcomas. Follow-up duration varied between 3 and 132 months.

Results and discussion. During routine examination of patients with phyllodes tumors and sarcomas diagnostic errors were made in 62 and 20 % of cases, respectively. Sonoelastography and contrast-enhanced ultrasound allowed to make a correct diagnosis in the majority of patients (70 %). Long-term treatment results correlated with tumor type. Over all survival for benign phyllodes tumors was significantly higher (97.6 %) than overall survival for its malignant type (57 %) and breast sarcomas (60 %). Sparing tumor removal (tumorectomy) was associated with high incidence of local recurrences for all types of non-epithelial and fibroepithelial tumors (between 31 % and 100 %). Segmental resection was also associated with high incidence of local recurrences, especially for the malignant type of phyllodes tumor (83 %).

Conclusion. Primary diagnostics of breast diseases should involve sonoelastography and a contrast-enhanced ultrasound scan. Surgical treatment for malignant phyllodes tumors and sarcomas should include breast amputation or mastectomy.

Key words: phyllodes tumor, breast sarcoma, elastography

Введение

Злокачественные опухоли молочной железы (МЖ) по показателям заболеваемости стабильно занимают ведущие позиции среди всех онкологических процессов у женщин. Сегодня достигнуты существенные результаты в плане раннего выявления и лечения рака МЖ. Однако пока не решены вопросы ранней диагностики и эффективного лечения злокачественных опухолей МЖ мезенхимального происхождения.

В настоящее время особое внимание привлекает сравнительно небольшая группа онкозаболеваний МЖ, включая саркомы (СА) и злокачественные фиброэпителиальные опухоли [1, 2]. Четкие диагностические критерии для выявления этих опухолей на ранних стадиях их развития практически отсутствуют. На предоперационном этапе существуют трудности морфологической диагностики этих процессов, прежде всего это касается филоидных опухолей (ФО) [3, 4]. Кроме того, эта группа заболеваний отличается морфологической гетерогенностью, что не позволяет полноценно оценить эффективность системных видов лечения и лучевой терапии. Основная часть таких опухолей малочувствительна к указанным видам лечения. В настоящее время большое количество диагностических ошибок приводит к поздней диагностике заболевания и нередко к неадекватному по объему (нерадикальному) хирургическому лечению.

Цель данного исследования — улучшение качества диагностики и эффективности хирургического лечения больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными злокачественными опухолями МЖ.

Материалы и методы

В нерандомизированное исследование было включено 87 больных, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по поводу СА (16 случаев) и ФО (71 случай) МЖ. Ранее при морфологическом и дополнительном иммуногистохимическом исследовании из 96 первично включенных в исследование больных у 9 диагноз СА был опровергнут и выявлен метастатический рак МЖ.

Средний возраст больных с ФО составил 44 года (от 12 до 77 лет), с СА — 50 лет (20–68 лет). В ретроспективную часть исследования вошли 74 больных, в проспективную — 13.

На этапе обследования всем больным выполняли маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), в отдельных случаях — магнитно-резонансную томографию. В проспективной группе больных использовали опцию УЗИ — эластографию, а также УЗИ с контрастированием. Аспирационная биопсия или трепан-биопсия взята у 57 больных. На основании данных инструментальных методов диагностики оценены степень местно-регионарного распространения опухоли и наличие отдаленных метастазов.

Больные с ФО и СА разделены по степени местно-го распространения опухоли на три группы:

- I: ФО и СА менее 20 мм — 3 (18,3 %) и 1 (6,7 %) больной соответственно;
- II: ФО и СА от 20 до 50 мм — 36 (52,3 %) и 8 (53,3 %) больных;
- III: ФО и СА более 50 мм — 22 (30 %) и 7 (40 %) больных.

На момент первичного обследования данных о наличии отдаленных метастазов не получено, имелось подозрение на поражение регионарных лимфатических узлов у 5 больных с ФО и у 1 больного с СА.

Все пациенты с ФО подвергались хирургическому лечению: органосохраняющие операции выполнены 48 (67,6 %) больным, мастэктомии и ампутации МЖ — 23 (32,4 %). При морфологическом исследовании определяли вариант ФО на основании оценки клеточной атипии, края опухоли, наличия некроза, количества митозов. В результате больные были разделены на 3 группы: 1-ю (доброкачественный вариант ФО) — 41 (63,08 %) больной, 2-ю (пограничный вариант) — 7 (10,7 %) больных, 3-ю (злокачественный вариант) — 17 (26,15 %) больных.

При СА органосохраняющие операции выполнены только 2 (13 %) больным, остальным 14 (87 %) — ампутации или радикальная мастэктомия. Среди СА наибольшую часть составили ангиосаркомы (11 пациентов), меньшую — недифференцированные полиморфноклеточные СА и лимфосаркома (4 и 1 соответственно).

Оценена частота диагностических ошибок на основании анализа клинико-морфологических данных до и после оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде системному лечению подвергались 5 больных, лучевой терапии — 7 пациентов.

Общая и безрецидивная выживаемость оценена у 76 больных. Время наблюдения составило от 3 до 132 мес.

Результаты исследования и обсуждение

При анализе частоты диагностических ошибок на уровне амбулаторного клинико-инструментального обследования выявлено, что в группе больных с ФО корректный диагноз был установлен лишь у 27 больных (38 %). В большинстве случаев были поставлены неверные диагнозы: фиброаденомы — 22 (31,0 %) больным, рака МЖ — 18 (25,4 %), СА — 3 (4,2 %) и цистаденопапилломы — 1 (1,4 %) больному. Высокая частота ошибок зарегистрирована при маммографии (76 %), несколько меньшая — при клиническом осмотре и УЗИ (62 и 66 % соответственно). При соноэластографии диагностические ошибки зафиксированы лишь у 30 % больных, а при использовании УЗИ с контрастом их зарегистрировано не было.

Диагностические ошибки встречались реже при обследовании по поводу СА, чем по поводу ФО. В 80 % случаев при клиническом осмотре, маммографии

и УЗИ был поставлен диагноз СА (40 %) или имелось подозрение на злокачественную опухоль (40 %) и только в 20 % случаев диагностирована фиброаденома или киста.

При доброкачественном варианте ФО максимальное число ошибок отмечено при опухолях размером менее 50 мм (67 %), при злокачественном варианте частота ложных заключений не зависела от размера опухоли. Крупные опухоли (более 5 см) имели четкие клинические признаки, что позволяло дифференцировать ФО от других новообразований МЖ. При СА прямая зависимость частоты ошибок от размера опухоли не выявлена.

Морфологическое исследование на предоперационном этапе выполнено 45 больным с ФО: в 7 случаях материал был неинформативен, в 13 (29 %) получено ложноотрицательное заключение, вариант ФО не уточнен в 9 (20 %) случаях и уточнен в 17 (38 %). Правильный морфологический диагноз не удалось установить в 42,2 % случаев. На предоперационном этапе при СА диагноз не верифицирован в 43 % случаев. Аспирационная биопсия взята у 9 больных с ФО. Правильное заключение получено лишь в 1 случае, что говорит о неудовлетворительных диагностических возможностях цитологического исследования при ФО.

При анализе данных клинического осмотра и лучевых методов диагностики преобладание ФО размером менее 5 см обнаружено у 78 % больных при доброкачественном варианте, у 100 % при пограничном и у 59 % при злокачественном вариантах. Опухоли размером более 5 см чаще встречались при злокачественном варианте ФО, однако достоверных отличий по сравнению с другими вариантами ФО не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, размер опухоли не может быть надежным признаком злокачественного процесса, как это утверждается в некоторых работах [5]. При СА практически все опухоли на момент диагностики по размеру превышали 2 см, а в 40 % случаев были более 5 см. Такое преобладание опухолей большого размера при СА обусловлено преимущественно быстрым (93 %) и постоянным их ростом. При ФО в отличие от СА встречается три типа роста опухоли: медленный (отсутствие изменения размеров опухоли на протяжении более 4 мес), быстрый (увеличение размера опухоли независимо от времени обнаружения) и двухфазный (медленный рост сменяется быстрым). Доброкачественный вариант ФО в нашей работе характеризовался в основном медленным или двухфазным ростом (45 и 52 % соответственно), при пограничной форме чаще отмечен быстрый и двухфазный рост (43 %), при злокачественном — быстрый (54 %). При доброкачественном варианте быстрый рост зарегистрирован лишь у 2,4 % больных. Таким образом, при ФО клиническим диагностическим критерием может быть скорость роста.

Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения как при ФО, так и при СА. В последние годы в большинстве работ приводится мнение о возможности расширения показаний к органосохраняющим операциям, однако четких критериев отбора больных для подобных операций пока нет. В данном исследовании все больные были подвергнуты оперативному лечению: 48 (68 %) пациентам выполнены органосохраняющие операции и 23 (32 %) пациентам со злокачественным и пограничным вариантами ФО — мастэктомия. При СА органосохраняющие операции требовались лишь в 2 (13 %) случаях, мастэктомия или ампутация — остальным 14 (87 %) больным.

При оценке эффективности лечения ФО выявлено, что на безрецидивную выживаемость достоверно влияют объем операции и вариант ФО. Частота местных рецидивов при доброкачественном варианте ФО составила 9,5 %, при пограничном и злокачественном — 43 и 45,5 % соответственно. При выполнении органосохраняющих операций частота рецидивов равнялась 29 %: при доброкачественном варианте — 12,5 %, при злокачественном — 70 %. Сегментарная резекция сопровождалась местными рецидивами в 30 % случаев, особенно часто рецидивы возникали при злокачественном варианте ФО (83 %). У больных, подвергшихся мастэктомии, местные рецидивы развивались только при злокачественном варианте ФО (13 %). При выполнении мастэктомии по поводу СА местные рецидивы зарегистрированы в 15 % случаев и только при размере опухоли более 50 мм, а при органосохраняющем лечении они наблюдались у всех больных.

Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при сверхэкономных оперативных вмешательствах по поводу предполагаемых доброкачественных опухолей. При фиброаденомах подобные операции редко приводили к рецидиву, однако при ФО такая тактика сопровождалась достоверным ростом частоты развития местного рецидива (31 %). Выявлено 50 % местных рецидивов при доброкачественных вариантах ФО, которые на предоперационном этапе были расценены как фиброаденомы.

Сроки развития местных рецидивов после хирургического лечения варьировали в широких пределах и зависели от морфологического типа опухоли. При доброкачественном варианте ФО рецидивы выявлены через 9–59 мес (в среднем 27 мес) после лечения, при пограничном — через 16–38 мес (в среднем 26 мес), а при злокачественном — через 1–27 мес (в среднем 12 мес) ($p < 0,05$). Сроки возникновения рецидива при СА составили 3–11 мес (в среднем 6 мес). Таким образом, больные со злокачественным вариантом ФО и СА нуждаются в тщательном динамическом наблюдении в связи с высоким риском раннего развития рецидива.

Показатели общей выживаемости зависели от варианта ФО и в среднем составили 81,5 %. Наиболее высокая 5-летняя общая выживаемость отмечена при доброкачественном (97,6 %) и пограничном (80 %) вариантах, а наиболее низкая — при злокачественном варианте (57 %) ФО. Показатель 5-летней общей выживаемости при СА равнялся 60 % в общей группе больных СА ($n = 16$) и 30 % у больных в группе III (с размером опухоли более 50 мм, $n = 7$).

При ФО отдаленные метастазы зарегистрированы только при злокачественном варианте опухоли, в среднем через 13 мес после хирургического вмешательства. Выявленные метастазы у 6 (40 %) больных локализовались в костях и легких. При СА отдаленные метастазы обнаружены у 3 (20 %) больных в среднем через 9 мес после операции, которые локализовались в легких. У 6 больных с ФО и СА на предоперационном этапе имелось подозрение на метастазы в регионарные лимфатические узлы, однако их поражение обнаружено лишь в 1 случае при злокачественном варианте ФО. Таким образом, большинству пациентов (даже со злокачественным вариантом ФО и СА) нет необходимости выполнять подмышечную лимфаденэктомию без морфологического подтверждения поражения регионарных лимфатических узлов.

Адьювантное лечение при радикальном хирургическом вмешательстве больным, включенным в исследование, проводилось редко. Больным с высоким риском рецидива назначались в основном послеоперационное системное лечение и лучевая терапия. У больных со злокачественным вариантом ФО после лучевой терапии рецидивов не зарегистрировано, при СА рецидив выявлен у 1 из 3 больных. Адьювантная химиотерапия проведена лишь в 4 случаях. Объем материала

не позволил оценить эффективность лучевой терапии и системного лечения в данном исследовании.

Заключение

Первичная диагностика фиброэпителиальных и неэпителиальных злокачественных опухолей МЖ сопровождается высокой частотой диагностических ошибок, что объясняется недостаточными знаниями симптомов данных заболеваний у врачей общей лечебной сети, а также отсутствием четких клинических признаков на ранних этапах их развития. Наибольшее число ошибок отмечено при опухолях, не превышающих 5 см. Исследование подтвердило целесообразность использования соноэластографии и УЗИ с контрастированием, достоверно повышающих точность диагностики ФО и СА вне зависимости от размера первичной опухоли.

Отдаленные результаты лечения больных с ФО и СА зависят от морфологического типа опухоли. Наиболее высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости регистрируются при доброкачественном варианте ФО, наиболее низкие — при злокачественном варианте ФО и СА.

Экономные операции, не превышающие по объему секторальную резекцию или туморэктомию, приводят к наиболее высокой частоте местных рецидивов при любом морфологическом типе опухоли. В такой ситуации требуется повторная операция в объеме квадрантэктомии или даже ампутации МЖ. С учетом высокой частоты местных рецидивов при злокачественном варианте ФО и СА хирургическое лечение этих опухолей должно предусматривать ампутацию МЖ или даже радикальную мастэктомию (в случае подтверждения поражения регионарных лимфатических узлов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф. и др. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы. Маммология 2005;1:30–2. [Grigoruk O.G., Bogatyrev V.N., Lazarev A.F. et al. Cytological diagnostics of phyllodes tumors and sarcomas of the breast. Mammologiya = Mastology 2005;1:30–2. (In Russ.)].
2. Confavreux C., Lurkin A., Mitton N. et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast — a retrospective study. Eur J Cancer 2006;42(16):2715–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.040.
3. Foxcroft L.M., Evans E.B., Porter A.J. Difficulties in the preoperative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases. Breast 2007;16(1):27–37. DOI: 10.1016/j.breast.2006.05.004.
4. Kuijper A., Snijders A.M., Berns E.M. et al. Genomic profiling by array comparative genomic hybridization reveals novel DNA copy number changes in breast phyllodes tumours. Cell Oncol 2009;31:31–9. PMID: 19096148; PMCID: PMC4618888.
5. Ржанков С.В., Дымарский Л.Ю. Лечение филоидных опухолей молочной железы. Вopr. онкологии 1978;24:57–62. [Rzhankov S.V., Dymarskiy L.Yu. Treatment of phyllodes tumors of the breast. Voprosy onkologii = Problems in oncology 1978;24:57–62. (In Russ.)].