

## Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе

Н.В. Понедельникова<sup>1</sup>, Г.П. Корженкова<sup>1</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>, А.В. Петровский<sup>3</sup>,  
Я.В. Вишневецкая<sup>4</sup>, Е.Ю. Кузьмичева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение рентгенодиагностического отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, <sup>2</sup>хирургическое отделение опухолей молочной железы, <sup>3</sup>отделение радиохирургии, <sup>4</sup>отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Наталия Вячеславовна Понедельникова [pnrd@mail.ru](mailto:pnrd@mail.ru)

Для успешного планирования лечения больных раком молочной железы (РМЖ) решающее значение имеет информация о морфологическом типе опухоли. Технический прогресс последнего десятилетия привел к улучшению качества диагностики, особенно непальпируемых форм РМЖ, одним из проявлений которого являются микрокальцинаты. Адекватное использование малоинвазивных методик получения материала для морфологического анализа способствует расширению возможностей точной верификации диагноза на дооперационном этапе для рационального планирования программы лечения и реабилитации больных.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, микрокальцинаты, маммография, ультразвуковая компьютерная томография молочных желез, тонкоигольная аспирационная биопсия, кор-биопсия, биопсия со вспомогательным вакуумом

### Capabilities of percutaneous biopsy methods to preoperatively verify breast microcalcines

N.V. Ponedelnikova<sup>1</sup>, G.P. Korzhenkova<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, A.V. Petrovsky<sup>3</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>4</sup>, E.Yu. Kuzmicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>X-Ray Diagnosis Department, Division of Radiodiagnosis and X-Ray Surgical Treatments,

<sup>2</sup>Breast Tumor Surgery Department, <sup>3</sup>Radiosurgery Department,

<sup>4</sup>Human Tumor Pathoanatomy Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Information on the morphological type of a tumor is of crucial importance for successfully planning the treatment of patients with breast cancer (BC). Technological progress in the past decade has led to quality improvement in the diagnosis of particularly nonpalpable BC, one of whose manifestations is microcalcines. Adequate use of mini-invasive procedures for obtaining materials for morphological analysis is favorable for extending the capabilities of accurate preoperative diagnosis verification to effectively plan a patient treatment and rehabilitation program.

**Key words:** breast cancer, microcalcines, mammography, breast ultrasound computed tomography, fine-needle aspiration biopsy, core biopsy, auxiliary vacuum biopsy

#### Введение

Значительная техническая оснащенность современных кабинетов диагностики заболеваний молочных желез (МЖ), включающая цифровую рентгеновскую маммографию (ММГ), аппараты ультразвуковой (УЗ) диагностики с энергетическим и цветовым доплеровским картированием, закономерно способствует улучшению качества диагностики, особенно клинически скрыто протекающих ранних форм рака МЖ (РМЖ). При рентгенологическом исследовании непальпируемый рак в 62 % случаев проявляется в виде объемного образования (ОО), в 23 % — в виде скопления микрокальцинатов

и в 15 % — в виде структурной перестройки на ограниченном участке [1].

Чаще всего в исследовании, посвященные поиску наиболее информативных методик для морфологического подтверждения РМЖ в предоперационном периоде, включают пациенток с ОО МЖ. Это обусловлено частотой встречаемости данного типа патологических изменений. В то же время тактика обследования женщин, у которых при ММГ определяются микрокальцинаты, пока до конца не определена.

Диагностическая точность биопсии микрообызвествлений МЖ снижается по сравнению с та-

ковой при биопсии ОО. Частота соответствий результатов кор-биопсии данным открытой биопсии для микрокальцинатов составляет 66–72%, тогда как для ОО — 84–87% [2, 3]. При выполнении кор-биопсии участка скопления кальцинатов отмечена статистически значимая высокая вероятность получения ложноотрицательного результата [4]. Согласно данным исследований 20 медицинских центров США [5], число достигнутых ложноотрицательных результатов при наличии только микрокальцинатов было в 4 раза выше, чем тот же показатель при наличии ОО. В таких ситуациях предпочтительней оказывается использование биопсии со вспомогательным вакуумом. Кроме того, если при рентгенографии образцов ткани, взятых при выполнении кор-биопсии, в 9,2% наблюдений не удается получить ни одного кальцината [6], то при вакуумной биопсии иглами 14 и 11 G получение кальцинатов достигается в 99–100% случаев [7, 8]. В то же время L.E. Philpotts et al. [9], сравнивавшие результаты кор- и вакуумной биопсии, проведенной под контролем сонографии, не выявили существенных различий между этими двумя методиками.

Среди пациенток категории BIRADS 5 (злокачественное образование) возможность выполнения вакуумной биопсии вызывает споры. По мнению большинства исследователей, осуществление процедуры в этой группе больных экономически не выгодно и может быть показано в довольно ограниченных пределах, например для оценки распространенности опухоли [10, 11].

Обнаруженные при рентгенологическом исследовании обызвествления по форме, размерам, числу и характеру распределения при различных заболеваниях варьируют. По локализации в ткани МЖ выделяют дольковые, протоковые и стромальные кальцинаты. В большинстве наблюдений они являются признаком доброкачественных процессов и не требуют морфологического подтверждения. Показанием для биопсии принято считать наличие подозрительных в плане злокачественности микрокальцинатов. К ним относят сгруппированные разнокалиберные дольковые (по типу комочков ваты, битого камня, наконечника стрелы) и расположенные по ходу протока прерывистые, точечные, червеобразные протоковые (по типу змеиной кожи) микрокальцинаты. Подобные микрообызвествления могут располагаться как на ограниченном участке, так и диффузно (т. е. по всей ткани МЖ). В ряде случаев подозрение усугубляется при сочетании микрокальцинатов с нарушением архитектоники ткани МЖ или ее уплотнением (вероятно, за счет перидуктального воспаления, отека и фиброза) [12]. Проведение гистологической верификации рекомендуется также группе пациенток, находя-

щихся под динамическим наблюдением по поводу присутствия микрокальцинатов категории BIRADS 3, в случае если при контрольном обследовании у них было отмечено увеличение числа и площади распространенности обызвествлений [13].

Для получения материала из зоны патологических изменений обычно используют какой-либо вариант биопсии. Однако понятно, что для сокращения периода обследования больных и уменьшения соответствующих экономических затрат необходимо применять наиболее информативные из них.

**Цель исследования** — повышение точности дооперационной оценки природы непальпируемых образований МЖ, представленных микрокальцинатами, на основе изучения сравнительной результативности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), кор-биопсии и биопсии со вспомогательным вакуумом.

### Материалы и методы

Нами проанализированы данные 94 пациенток с микрокальцинатами МЖ, проходивших обследование и последующее хирургическое лечение в клинике РОНЦ в период с 2004 по 2009 г.

Всем больным на первичном этапе было проведено клиническое обследование МЖ, в ходе которого четких признаков наличия ОО не выявлено. Затем всем пациенткам были выполнены рентгенологическое и сонографическое исследования МЖ.

Стандартное ММГ-исследование проводили при помощи аналогового маммографа Mammomat 3000 (Siemens) в 2 проекциях: прямой — краниокаудальной и косой — медиолатеральной с ходом пучка излучения под углом 45° — с целью получения максимальной информации о состоянии МЖ за счет захвата ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы. В большинстве случаев 2 стандартных проекций было достаточно для оценки характера процесса (его локализации и распространенности). Для детального изучения отдельных участков скопления мельчайших известковых включений осуществляли прицельную рентгенографию с увеличением в 2 проекциях. Площадь скопления микрокальцинатов варьировала от 0,8 × 0,6 до 6 × 7 см<sup>2</sup>.

Рентгенограммы каждой пациентки оценивали по разработанным скиалогическим критериям с учетом состояния кожи, соска, ареолы, ткани МЖ, характера образования (плотность, размер, контуры, дополнительные включения), изменения сосудов, состояния регионарных лимфатических узлов.

УЗ-компьютерную томографию (УЗКТ) МЖ выполняли на аппаратах Sonoline Elegra, Antares (Siemens), Hitachi, оснащенных мультисекторными линейными датчиками с частотой 5,6–10

МГц. Комплексное УЗ-исследование (УЗИ), помимо исследования в реальном масштабе времени в В-режиме, включало применение режимов цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии, что позволяло определять наличие и характер кровотока в новообразовании.

Цитологическому исследованию был подвергнут материал, полученный при ТАБ под контролем УЗКТ у 34 (36,2%) больных. Кор-биопсия выполнена 8 (8,5%) пациенткам, биопсия со вспомогательным вакуумом — 52 (55,3%).

Распределение гистологических методов биопсии в зависимости от используемых средств визуализации представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение гистологических вариантов биопсии в зависимости от использования средств навигации

Метод гистологической верификации	ММГ		УЗКТ	
	абс.	%	абс.	%
Кор-биопсия (n = 8)	3	37,5	5	62,5
Биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 52)	48	92,31	4	7,69

Следует отметить, что в 28 случаях были выполнены 2 варианта биопсии: у 12 пациенток использовано сочетание ТАБ и кор-биопсии и у 16 — ТАБ и биопсии со вспомогательным вакуумом, что впоследствии позволило провести сравнительную оценку возможностей каждого из этих методов.

ТАБ выполняли при помощи обычного шприца объемом 20 мл тонкой иглой.

Получение материала для гистологического исследования осуществляли автоматическими пружинными пистолетами с режущим механизмом различных систем: MDTECH, BARD, SOMATOM. Длину иглы выбирали в зависимости от глубины расположения микрокальцинатов, диаметр для получения наиболее полного объема материала предпочтительно находился в интервале 14 (2,1 мм) — 18 (1,2 мм) G.

Для биопсии со вспомогательным вакуумом были использованы системы Mammotome (Johnson & Johnson) и EnCor (SenoRx) с размерами игл 8, 10, 11 и 14 G.

Стереотаксическую биопсию осуществляли с применением вертикальной приставки, оснащенной программой OpDima (Siemens), и стола для стереотаксической биопсии Mammotest (Fischer Imaging).

Показанием для выполнения манипуляции под контролем сонографии являлась отчетливая визуализация при УЗИ зоны скопления микрокальцинатов.

Использование в качестве навигации УЗКТ имеет ряд бесспорных преимуществ (отсутствие в ходе процедуры риска ионизирующего облучения, возможность контролировать этапы биопсии в режиме реального времени). Кроме того, для манипуляции под контролем сонографии доступны отделы МЖ, расположенные близко к аксиллярной области.

Показанием для проведения биопсии под рентгенологическим контролем считалось наличие микрокальцинатов, определяемых только при выполнении ММГ.

Согласно методике, при выполнении биопсии со вспомогательным вакуумом под стереотаксическим контролем в период нахождения в зоне скопления кальцинатов за 2 оборота зонда по 360° необходимо получение 12 образцов ткани. В конце процедуры обязательно проводили рентгенографию образцов для подтверждения наличия в них микрообызвествлений. После выполнения биопсии с использованием системы Mammotome перед извлечением зонда в зоне манипуляции устанавливали металлическую клипсу-маркер для возможности осуществления динамического наблюдения за участком микрообызвествлений или в качестве ориентира при последующей предоперационной разметке.

После верификации диагноза с помощью цитологических и гистологических методов биопсии 72 больным были выполнены операции на МЖ в различном объеме. Данные, касающиеся вида и числа оперативных вмешательств, представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от вида хирургического лечения

Вид операции	Число больных	
	абс.	%
Радикальная резекция	18	25
Радикальная мастэктомия	30	41,67
Секторальная резекция	24	33,33
Всего	72	100

У остальных 22 пациенток хирургическое вмешательство было признано нецелесообразным, в том числе у 19 — по причине доброкачественного характера патологических изменений (у 14 — фиброзно-кистозная болезнь — ФКБ, 3 — фибро-

аденомы, 1 — хронический мастит, 1 — ксантогранулема), у 3 — в связи с наличием неоперабельного РМЖ.

Все данные окончательного планового гистологического исследования после проведенного хирургического лечения сравнивали с результатами биопсий, проведенных на дооперационном этапе. Цель сопоставления заключалась в оценке чувствительности, специфичности и точности каждого из методов биопсии.

Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики микрокальцинатов по результатам планового гистологического исследования представлено в табл. 3.

**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики патологических изменений

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
РМЖ	48	51,06
ФКБ	36	38,3
Фиброаденома	4	4,25
Хронический мастит	2	2,13
Плазмноклеточный мастит	3	3,19
Ксантогранулема	1	1,06
Всего	94	100

Распределение по стадиям среди пациенток с установленным злокачественным заболеванием представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, среди пациенток со злокачественным заболеванием преобладали больные с преинвазивным РМЖ.

**Таблица 4.** Распределение больных РМЖ по стадиям

Стадия	Число больных	
	абс.	%
TisN0M0	18	37,5
T1micN0M0	15	31,25
T1	12	25
T4	3	6,25
Всего	48	100

### Результаты

В ряде случаев при УЗКТ в зонах, соответствующих расположению групп микрокальцинатов на маммограммах, определялись участки патологических изменений. К ним относили зоны сниженной эхогенности с визуализацией на этом фоне микрокальцинатов и участки с активной васкуляризацией. Данные изменения трактовали как инвазивный компонент опухолевой ткани. Среди этой категории больных получение неинформативного результата ТАБ было зарегистрировано в 3 (15,78%) наблюдениях. В случае если при выполнении УЗКТ в ткани МЖ не удавалось выявить каких-либо изменений, число неинформативных данных ТАБ возрастало до 60%. В связи с этим целесообразно оценивать показатели информативности ТАБ только в группе пациенток с наличием инвазивного компонента.

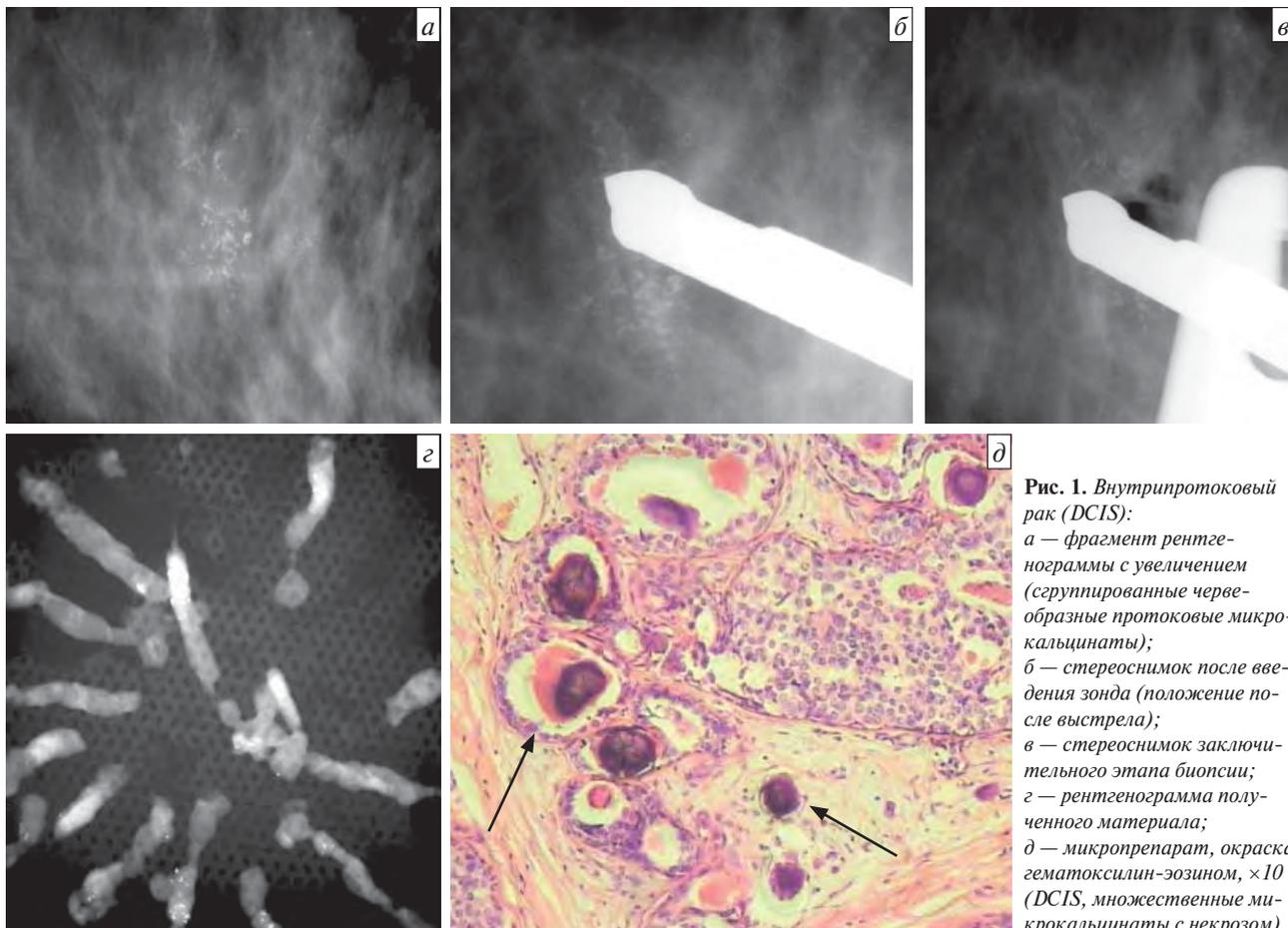
Сопоставление результатов биопсии образований, проявляющихся только наличием микрокальцинатов, отражено в табл. 5.

**Таблица 5.** Оценка операционных характеристик методов биопсии зон скопления микрокальцинатов в ткани МЖ

Показатель информативности	ТАБ (n = 19)	Кор-биопсия (n = 8)	Биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 52)
Ответ:			
истинно-положительный	9	3	26
истинно-отрицательный	4	2	25
ложно-отрицательный	3	3	1
ложно-положительный	3	0	0
Чувствительность, %	75	50	96,29
Специфичность, %	57,1	100	100
Точность, %	68,42	62,5	98,08

Данные исследования свидетельствуют о том, что для верификации микрокальцинатов биопсия со вспомогательным вакуумом благодаря своей эффективности является фактически методом выбора (рис. 1).

В 3 случаях имела место неполная оценка гистологической формы РМЖ, когда в результате биопсии был получен DCIS. У этих больных после планового гистологического исследования в МЖ были диагностированы участки инфильтрирующего рака. Для DCIS характерно распространение по протокам далеко за пределы основного очага, а также врастание в прилежащие дольки, которые сохра-



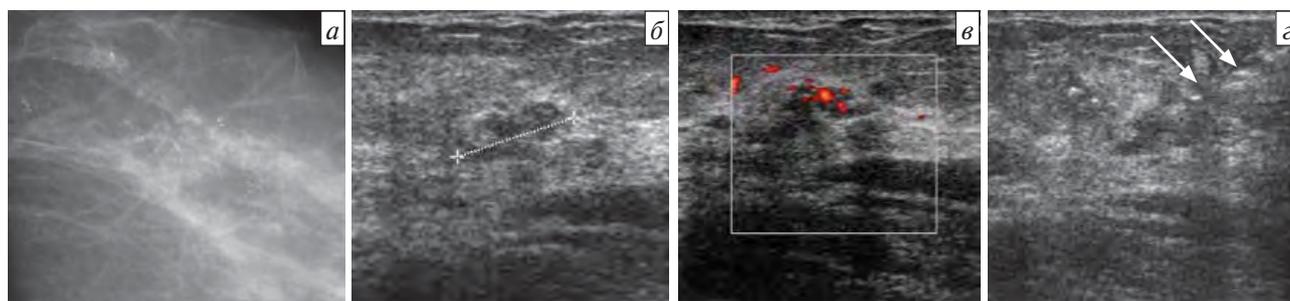
**Рис. 1.** Внутрипротоковый рак (DCIS):  
 а — фрагмент рентгенограммы с увеличением (сгруппированные червеобразные протоковые микрокальцинаты);  
 б — стереоснимок после введения зонда (положение после выстрела);  
 в — стереоснимок заключительного этапа биопсии;  
 г — рентгенограмма полученного материала;  
 д — микропрепарат, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 10$  (DCIS, множественные микрокальцинаты с некрозом)

няют свою архитектуру, но содержат в альвеолах резко полиморфные клетки рака. В работах большинства исследователей подчеркивается, что DCIS почти всегда сопровождается инвазивным ростом, но не всегда выявляется при исследовании отдельных участков. Изучение МЖ за пределами зоны биопсии позволяет обнаружить участки микроинвазии у 45–50 % больных [1].

Диагностическая ценность кор-биопсии при микрокальцинатах значительно снижена. Точность этой методики в нашем исследовании не превышала 62,5%. Выполнение кор-биопсии под рентгеноло-

гическим контролем сопровождается более высокой дозовой нагрузкой для пациентки, поскольку перед получением каждого образца ткани необходимо проводить позиционирование иглы с использованием стереотаксических снимков. Следовательно, в случае если микрокальцинаты определяются только при ММГ, получение материала из зоны интереса целесообразнее осуществлять при помощи других более совершенных методик (например, вакуумной биопсии).

В тех ситуациях, когда при УЗКТ визуализируются зоны патологических изменений, соответ-



**Рис. 2.** DCIS: а — фрагмент рентгенограммы с увеличением (злокачественные микрокальцинаты по типу битого камня); б — сонограмма, В-режим (участки сниженной эхогенности); в — сонограмма с использованием режима энергетической доплерографии; г — сонограмма в момент проведения кор-биопсии (позиционирование иглы перед выстрелом)

ствующих расположению микрокальцинатов на маммограммах, для их верификации возможно применение кор-биопсии (рис. 2).

Выполнение ТАБ с целью верификации зон скопления микрокальцинатов практически лишено смысла из-за низких показателей ее информативности. Даже в тех случаях, когда имеется инвазивный компонент опухоли, вероятность получения неинформативного или ложного результата не позволяет рассчитывать на достоверность цитологического заключения.

### Заключение

С учетом представленных сведений о сравнительных возможностях различных видов биопсии

микрокальцинатов МЖ в дооперационной верификации диагноза можно предложить следующий алгоритм обследования:

1) для верификации микрокальцинатов необходимо использовать биопсию со вспомогательным вакуумом со стереотаксической навигацией;

2) в случае если при выполнении УЗКТ удастся отчетливо визуализировать микрообызвествления соответственно расположению их на маммограммах, для верификации диагноза возможно применение кор-биопсии;

3) использование ТАБ для верификации микрокальцинатов считается нецелесообразным из-за высокой вероятности получения неинформативных и ложных результатов.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Тематический сборник. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: СТРОМ, 2005; с. 97–138.
2. Lee C.H., Egglin T.K., Philpotts L.E. et al. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997;202:849–54.
3. Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol* 2003;44(4):387–91.
4. Liberman L., Dershaw D.D., Rosen P.P. et al. Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1998;206:711–5.
5. Parker S.H., Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 1996;200:11–20.
6. Simon J.R., Kalbhen C.L., Cooper R.A. et al. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. *Radiology* 2000;215:694–7.
7. Meyer J.E., Smith D.N., Di Piro P.J. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. *Radiology* 1997;204:575–6.
8. Reynolds H.E., Poon C.M., Goulet R.J. et al. Biopsy of breast microcalcification using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *Am J Roentgenol* 1998;171:611–3.
9. Philpotts L.E., Hooley R.J., Lee C.H. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *Am J Roentgenol* 2003;180(2):347–51.
10. Hoortjje L.E., Peeters P.H., Mali W.P. et al. Is stereotactic large-core needle biopsy beneficial prior to surgical treatment in BI-RADS 5 lesions? *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(2):191.
11. Siegmann K.C., Wörsebe A., Fischmann A. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: success, histologic accuracy, patient acceptance and optimizing the BIRADS TM — correlated indication. *Rofo* 2003;175(1):99–104.
12. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: СТРОМ, 2004.
13. Фишер У., Баум Ф., Люфтер-Нагель С. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез. Практическое руководство. Под ред. Б.И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
14. Ермилова В.Д. Патоморфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 17–48.