

Клинико-радиологическая оценка вариантов первично-множественного рака молочной железы

Н.И. Рожкова, И.М. Фролов

ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Игорь Михайлович Фролов FrolovIM@rambler.ru

Введение. В последние десятилетия отмечен рост частоты случаев развития первично-множественного рака (ПМР), в том числе и молочной железы (МЖ), в связи с чем возникает необходимость в более глубоком анализе его проявлений.

Материалы и методы. Работа основана на результатах комплексного лучевого и патоморфологического обследования 120 женщин с различными вариантами ПМР МЖ (ПМРМЖ) и 6 — с метастатическим поражением МЖ.

Результаты. Усовершенствована методика проведения лучевого и патоморфологического исследований при ПМРМЖ, разработан оптимальный диагностический комплекс, уточнена лучевая семиотика различных вариантов ПМРМЖ.

Заключение. В целом комплексный подход к обследованию, которое проводит один специалист, владеющий широким спектром различных методик и ориентирующийся в возможностях смежных специальностей, позволил определить объективные критерии ПМРМЖ.

Ключевые слова: синхронный, метакронный, мультицентрический рак, метастатическое поражение молочной железы

Clinical and radiological evaluation of breast polyneoplasms

N.I. Rozhkova, I.M. Frolov

Russian Radiology Research Center, Moscow

Background. The past decades have been marked by a rise in the incidence of polyneoplasia (PNP), including that of the breast, which necessitates a more in-depth analysis of its manifestations.

Materials and methods. The study was based on the results of a complex radiological and postmortem examination in 120 women with different types of breast PNP (BPNP) and 6 with metastatic breast lesion.

Results. The procedure for radiological and postmortem studies in BPNP was improved; the optimal diagnostic complex developed; and the radiation semiotics of different types of BPNP clarified.

Conclusion. Overall, the comprehensive approach to the examination to be made by one specialist who can use a broad spectrum of various procedures and competent in allied specialties has allowed the objective criteria for BPNP to be defined.

Key words: synchronous, metachronic, multicentric carcinoma, metastatic breast lesion

Введение

Новые возможности радиологических и молекулярно-биологических технологий в корне меняют как алгоритмы диагностики, так и тактику выбора лечебных мероприятий.

В последние десятилетия отмечен рост частоты случаев развития первично-множественного рака — ПМР (раковой болезни), в том числе и молочной железы (МЖ) [1–5], в связи с чем возникает необходимость в более глубоком анализе его проявлений.

Результаты лечения ПМР МЖ (ПМРМЖ) в значительной степени зависят как от ранней диагностики, так и от выбора оптимального способа терапии с применением комбинированного или комплексного методов [6–10].

Цель исследования — изучение особенностей клинических, лучевых и патоморфологических проявлений различных вариантов ПМРМЖ.

Материалы и методы

Работа основана на результатах комплексного лучевого и патоморфологического обследования, проведенного у 491 больной раком МЖ (РМЖ). У 120 (24,4%) из них был диагностирован ПМР и у 6 (1,2%) — метастатическое поражение МЖ.

По характеру роста и срокам появления опухоли больные ПМРМЖ были распределены на 4 группы: с синхронным ($n=24$; 19%), метакронным ($n=46$; 36,5%), мультицентрическим ($n=50$; 39,7%) раком и метастатическим поражением МЖ ($n=6$; 4,8%).

Для выявления особенностей проявления и сравнения диагностической эффективности клинического, лучевых и патоморфологического методов исследования проанализированы данные 100 больных РМЖ контрольной группы при сроке наблюдения >10 лет.

ПМРМЖ диагностирован у женщин в возрасте 40–49 лет в 30,2% случаев и >60 лет – в 33,3%. В контрольной группе РМЖ обнаружен у $65 \pm 5\%$ [11] пациенток в возрасте 40–59 лет.

Под динамическим комплексным наблюдением находились 87 (72,5%) больных, у которых впоследствии был выявлен ПМРМЖ: до лечения – у 18 (15%), после – у 69 (57,5%) пациенток.

При использовании цифровой маммографии с радиологической информационной системой ИнтегрИС у 27 (22,5%) больных ПМР верифицированы непальпируемые формы опухоли МЖ, из них у 3 (2,5%) – с обеих сторон (синхронный рост).

Больным ПМР проводили комплексное обследование МЖ, в том числе клиническое, с применением лучевых методов исследования, неинвазивных и инвазивных технологий выполнения маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ), включая усовершенствованные методики осуществления биопсии и предоперационной внутритканевой маркировки непальпируемых образований, а также выполняли патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования. Кроме того, для оценки распространенности злокачественного процесса проводили радионуклидное исследование костей скелета, УЗИ органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение

Под синхронным РМЖ понимают одновременное выявление злокачественного процесса в обеих МЖ, либо диагностирование рака во второй МЖ по прошествии ≤ 1 года после выполнения первой операции при отсутствии отдаленных метастазов. В данной группе было 24 (4,9% всех случаев РМЖ) женщины: $67 \pm 3\%$ – в возрасте 40–49 лет и $33 \pm 10\%$ – >60 лет. В контрольную группу вошли больные в возрасте 50–59 лет ($65 \pm 5\%$).

При клиническом обследовании лишь у 9 ($38 \pm 10\%$) пациенток злокачественный процесс был выявлен одновременно в обеих МЖ, у 12 ($50 \pm 10\%$) – только в одной МЖ и у 3 ($12 \pm 6\%$) – злокачественного процесса с обеих сторон не обнаружено. Клиническая картина синхронного рака – без особенностей. Преобладали узловые формы. Метастатические подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) пальпировались только у 6 ($25 \pm 9\%$) больных.

При выполнении цифровой маммографии диагноз синхронного РМЖ был поставлен 22 (92,6%) пациенткам. У 15 ($62 \pm 10\%$) больных диагностированы непальпируемые формы рака: у 12 ($50 \pm 10\%$) – в одной МЖ и у 3 ($12 \pm 6\%$) – в обеих.

В группе больных синхронным раком «зеркальность» поражения МЖ встретились лишь в $14 \pm 8\%$ случаев.

При анализе маммографической картины отмечено преобладание узловых форм рака ($75 \pm 7\%$). Опухолевые узлы имели округлую или неправильно округлую форму с нечеткими, расплывчатыми или тяжистыми очертаниями. Размеры их колебались от 0,5 до 4 см в диаметре, при непальпируемых формах рака – от 0,5 до 1,5 см.

Существующая точка зрения о том, что РМЖ развивается на фоне фиброзно-кистозной мастопатии, у больных синхронным раком не подтвердилась. В 48,8% случаев злокачественный процесс диагностирован на фоне жировой инволюции, такая же картина наблюдалась и в контрольной группе больных, что свидетельствует о существовании других патогенетических механизмов возникновения и развития раковой опухоли в МЖ. Этот факт требует динамического наблюдения за женщинами в возрасте >40 лет, не предъявляющими жалоб.

При цитологическом исследовании пунктата во всех случаях пальпируемой опухоли были получены клетки рака. С помощью прицельной пункции непальпируемого рака, осуществляемой под контролем компьютерной приставки Цитогайд с системой пистолет – игла, а также под контролем УЗИ, в 10 ($80 \pm 7\%$) из 15 случаев были получены раковые клетки. Выполнение вакуумной аспирационной биопсии во всех случаях способствовало подтверждению диагноза.

Анализ морфологической структуры опухолей правой и левой МЖ при синхронном раке показал, что совпадение гистологического строения рака наблюдалось у $33 \pm 10\%$ пациенток. В 1 случае выявлен медуллярный рак, в 2 – инвазивный протоковый, еще в 2 – инвазивный дольковый и в 1 – смешанный тип рака.

В большинстве ($67 \pm 10\%$) наблюдений опухоли при синхронном раке имели разную морфологическую структуру. В правой МЖ у $19 \pm 10\%$ больных встречался инвазивный дольковый рак, по $14 \pm 8\%$ случаев – инвазивный протоковый и рак со скirroзным типом роста, у $10 \pm 7\%$ – смешанный тип рака. В левой МЖ у $24 \pm 10\%$ пациенток имел место смешанный тип рака, у $19 \pm 10\%$ – рак со скirroзным типом роста, по $10 \pm 7\%$ наблюдений – инвазивный протоковый и дольковый рак *in situ*.

В контрольной группе больных не зафиксировано ни одного случая возникновения инвазивного долькового рака. Можно предположить, что рак, развивающийся из дольки МЖ, чаще поражает обе МЖ.

Под метахронным раком понимают поражение оставшейся МЖ, развившееся в сроки ≥ 2 лет после лечения первой опухоли. Среди всех больных РМЖ было выявлено 46 (9,4%) пациенток с этим заболеванием, преимущественно в возрасте

от 50 до 59 лет (37,7%). Правая МЖ была поражена в $59 \pm 8\%$ случаев, левая – в $41 \pm 8\%$.

Рак во второй МЖ у $66 \pm 7\%$ больных был чаще диагностирован в сроки от 2 до 10 лет после выполнения первой операции, из них у $41 \pm 7\%$ – в сроки от 2 до 5 лет и у $84 \pm 9\%$ – в возрасте от 40 до 59 лет.

Таким образом, период времени от 2 до 5 лет после выполнения первой операции является наиболее опасным в плане развития метакронного рака, что служит основанием для проведения обследования и осуществления контроля у женщин в возрасте от 40 до 59 лет с оставшейся МЖ 2 раза в год в первые 5 лет после операции.

При пальпации метакронный РМЖ верифицирован в 34 ($74 \pm 7\%$) из 46 случаев и обычно имел вид опухолевого узла ($63 \pm 7\%$). У 12 ($26 \pm 7\%$) пациенток рак в оставшейся МЖ был непальпируемым. Метастатические подмышечные ЛУ удалось прощупать лишь у 11 ($24 \pm 6\%$) из 46 больных.

При выполнении цифровой маммографии метакронный рак обнаружен у 44 ($96 \pm 3\%$) из 46 больных, из них у 12 ($26 \pm 7\%$) – в доклинической стадии. У 2 пациенток клинически определяемые опухолевые узлы не нашли отражения на маммограммах: в одном случае – в связи с неправильной укладкой МЖ перед маммографией, в другом – из-за плотного фона, обусловленного наличием выраженной мастопатии. Однако при осуществлении УЗИ МЖ этих больных отмечена сонографическая картина, характерная для рака.

Метакронный рак, как пальпируемый, так и непальпируемый, проявлялся в виде опухолевого узла с нечеткими, неровными, местами тяжистыми очертаниями ($64 \pm 7\%$ наблюдений). В $9 \pm 4\%$ случаев данный вид рака имел вид отека и перестройки структуры ткани МЖ с диффузным утолщением кожи, что не отмечалось при синхронном раке. У $18 \pm 6\%$ пациенток были выявлены несколько опухолевых узлов (мультицентрический рост), что в 2 раза чаще, чем при синхронном раке. Данный факт скорее всего можно объяснить снижением сопротивляемости организма. Ни в одном случае при этой форме рака не выявлено микрокальцинатов – ни в опухолевом узле, ни локального их скопления.

Наличие инволютивных изменений в 25 ($57 \pm 8\%$) из 44 наблюдений служило фоном для диагностирования метакронного РМЖ.

В зависимости от локализации поражения чаще встречались в наружных квадрантах ($50 \pm 8\%$ случаев): в верхненаружном – у $36 \pm 7\%$ больных, на границе наружных квадрантов – у $14 \pm 5\%$.

Таким образом, при анализе лучевого отображения метакронного рака отмечено более часто встречающееся, по сравнению с контрольной группой и группой больных с синхронным поражением МЖ,

наличие мультицентричности, проявление в виде отека и перестройки структуры ткани МЖ с утолщением кожи, отсутствие микрокальцинатов.

Местную распространенность метакронного РМЖ определяли в ходе выполнения УЗИ подмышечных ЛУ. С помощью этого метода в 35 ($79,5\%$) из 44 случаев удалось диагностировать метастазы размерами 1–2 см, имеющие типичную сонографическое отображение. Большая часть ЛУ не пальпировалась. Для выявления «краевых» метастазов целесообразно в комплексе с цитологическим исследованием использовать молекулярно-биологическое: определение экспрессии цитокератина-19, что позволяет с большей (95%) точностью установить наличие эпителиальных клеток в ЛУ, подтверждающее его метастатическое поражение.

В процессе осуществления аспирационной пункции пальпируемых опухолей в оставшейся МЖ были получены клетки рака. При непальпируемых опухолях выполнение прицельной пункционной биопсии с применением приставки Цитогайд в 10 из 12 случаев позволило получить не только клетки рака, но и определить его морфологическое строение.

Совпадение степени распространенности первого и второго рака зафиксировано только в $12 \pm 8\%$ наблюдений (T2N0M0).

Наличие непальпируемых форм первого рака не зарегистрировано ни в одном случае, что можно объяснить отсутствием системы проведения профилактического обследования и мониторинга женщин с использованием лучевых методов. Метакронный рак чаще встречался в стадии T2N0–1M0 ($50 \pm 13\%$ случаев).

Сроки возникновения метакронного рака после выполнения первой операции были напрямую связаны со стадией первого рака. Метакронное поражение, возникшее в первые 2–5 лет после осуществления операции, было верифицировано у $78 \pm 14\%$ больных со стадией первого рака T3 и у $75 \pm 16\%$ – при наличии у них метастазов в подмышечных ЛУ. Эта закономерность является основанием для проведения более тщательного обследования этих пациенток в первые 2–5 лет после выполнения операции в целях выявления ранних стадий рака в оставшейся МЖ.

При гистологическом исследовании установлено, что строение первого и второго рака у данной группы больных было идентичным в $36 \pm 13\%$ случаев, что почти не отличается от группы пациенток с синхронным раком. Мономорфное строение метакронного рака встречалось в $43 \pm 10\%$, а смешанное – в $54 \pm 10\%$ наблюдений. Такая же картина отмечена и в контрольной группе. Обычно метакронный рак имел солидное строение ($21 \pm 8\%$ наблюдений), что в 2 раза больше часто-

ты выявления случаев такого же строения в контрольной группе больных.

Для определения стадии метастатического рака по системе TNM до начала лечения необходимо оценить размер узла (категория T) и установить (например, посредством УЗИ) наличие или отсутствие метастазов в подмышечных ЛУ (категория N). После осуществления гистологического исследования происходит уточнение стадии.

Под мультицентрическим характером роста рака понимают наличие множественных опухолевых узлов в МЖ.

Широкое применение органосохраняющих операций на МЖ требует от врача-маммолога точных данных о характере роста злокачественной опухоли, поскольку при начальных стадиях рака показаны щадящие способы лечения, использование которых обеспечивает высокую продолжительность жизни, хороший функциональный показатель, более легкую переносимость в психологическом плане. В связи с этим нами изучены возможности комплексного обследования МЖ при выявлении мультицентрического рака у 50 (10,2%) пациенток, диагноз которых был подтвержден при гистологическом исследовании.

Эта форма рака обычно встречалась у женщин в возрасте от 40 до 49 ($32 \pm 6\%$ наблюдений) и старше 60 ($36 \pm 7\%$) лет. Поражение правой МЖ зафиксировано в $52 \pm 7\%$ случаев, левой – в $48 \pm 7\%$.

При пальпации МЖ у 39 ($78 \pm 6\%$) из 50 больных выявлен только 1 опухолевый узел, у 10 ($20 \pm 6\%$) – 2, у 1 – несколько узлов. Метастатические подмышечные ЛУ пальпировались у 13 ($26 \pm 6\%$) пациенток.

Таким образом, при проведении осмотра и пальпации МЖ в $78 \pm 6\%$ случаев имела место неправильная оценка степени распространенности злокачественного процесса при мультицентрическом раке. Ограничение использования метода связано в первую очередь с небольшими размерами опухолевых узлов, а также с наличием сопутствующей мастопатии, создающей из-за плотности фона препятствие для поиска других узлов.

По данным цифровой маммографии и УЗИ, преобладали узловые формы рака. Наличие 2 узлов опухоли дифференцировано у 32 ($64 \pm 7\%$) больных, 3 – у 12 ($24 \pm 5\%$), 4 – у 2 ($4 \pm 3\%$), множественных узлов – также у 2.

В целом благодаря применению лучевых методов диагностики в 48 ($96 \pm 5\%$) из 50 случаев имела место правильная оценка распространенности злокачественного процесса. В 6 ($12 \pm 5\%$) наблюдениях на цифровых маммограммах визуализировался только 1 опухолевый узел, что в основном было обусловлено плотным фоном, связанным с наличием мастопатии. При проведении дополнительной сонографии у 4 из 6 пациенток диагностированы до-

полнительные узлы с характерной ультразвуковой картиной злокачественного роста.

В $50 \pm 7\%$ наблюдений мультицентрический рак выявлен на фоне инволютивных изменений, происходящих в МЖ. В $10 \pm 4\%$ случаев злокачественному процессу сопутствовало наличие диффузной мастопатии, из них в $6 \pm 3\%$ наблюдений на рентгенограммах был виден только 1 опухолевый узел, в 2% – 3, еще в 2% – данных, подтверждающих наличие рака, не было.

У 19 ($46 \pm 8\%$) из 41 пациентки опухоли локализовались в разных квадрантах МЖ, у 22 ($54 \pm 8\%$) – в пределах одного квадранта. При выполнении анализа связи числа опухолевых узлов с объемом поражения МЖ продемонстрировано, что чем больше узлов, тем чаще они локализируются в пределах одного квадранта. По данным маммограмм, расположенные рядом опухолевые узлы в 18 ($82 \pm 8\%$) из 22 случаев связаны между собой тяжами, что в большей мере свидетельствует о пользе внутриорганного метастазирования. С учетом ограниченного объема поражения у этих больных возможно проведение органосохраняющих операций с применением впоследствии лучевой и лекарственной терапии.

При УЗИ подмышечной области в 40 ($80 \pm 6\%$) из 50 случаев выявлены метастатические ЛУ. Применение инвазивных радиологических технологий в комбинации с молекулярно-биологическими позволило повысить точность оценки распространенности процесса.

Пункционную биопсию проводили под контролем компьютерной приставки Цитогайд или УЗИ из большего по размерам опухолевого узла. При патоморфологическом исследовании полученного материала у $73 \pm 6\%$ пациенток были получены не только клетки рака, но и кусочек ткани, по которому определяли гистологическое строение опухоли и тканевые факторы прогноза.

По степени распространенности мультицентрического РМЖ (TNM) больные распределились следующим образом: $50 \pm 8\%$ – стадия T2N0–2M0, $9 \pm 4\%$ – стадия T1N0–1M0. Такой небольшой процент ранних стадий объясняется отсутствием дооперационного профилактического обследования женщин с использованием лучевых методов диагностики.

Метастазы в подмышечных ЛУ при патоморфологическом исследовании обнаружены в $85 \pm 8\%$ наблюдений – это чаще, чем в контрольной группе больных и у пациенток с метастатическим РМЖ, что свидетельствует о большей склонности к генерализации этой формы рака за счет дополнительных узлов, дренируемых разными лимфатическими коллекторами. С учетом этого мы считаем правильным, что при классификации мультицентрического РМЖ по системе TNM категория T должна учитывать раз-

мер большего узла по результатам УЗИ как объективного метода и указывать число всех опухолей в скобках со строчной буквой. Например: стадия T2(3м) N0M0. Это значит, что имеется 3 опухолевых узла, больший из которых равен 2–5 см в диаметре (T2).

При гистологическом исследовании одинаковое строение опухоли встретилось в $68 \pm 7\%$ наблюдений – значительно чаще, чем при других формах ПМР, разное – в $32 \pm 7\%$. Из гистологических форм преобладал инвазивный протоковый рак ($71 \pm 7\%$ случаев). По типу роста мультицентрический рак чаще был солидным ($28 \pm 7\%$ наблюдений) или скirroзным ($21 \pm 6\%$).

Таким образом, с учетом полученных данных под истинным мультицентрическим РМЖ следует понимать наличие нескольких опухолевых узлов, расположенных в разных квадрантах, независимо от гистологического строения. Все остальные случаи развития множественных узлов можно расценивать как внутриорганный метастазирование.

У 6 (1,2%) пациенток изменения в МЖ были расценены как метастатические, у 4 (0,8%) этих больных они возникли в оставшейся МЖ, что представляет особый интерес с точки зрения проведения дифференциальной диагностики при первичном поражении. Возраст 4 из 6 женщин был >50 лет.

В 3 из 4 случаев метастазы в оставшейся МЖ были выявлены в течение первых 2 лет после операции.

Клинико-лучевая картина у 3 из 4 пациенток проявлялась в виде диффузного отека, утолщения кожи с перестройкой структуры ткани оставшейся МЖ.

Одновременно с обнаруженными в МЖ изменениями также были выявлены метастазы в послеоперационном рубце, подмышечных ЛУ, внутренних органах. Этим больным проводили химиолучевое лечение.

В 1 из 6 наблюдений наличие метастазов в обеих МЖ у пациенток было диагностировано через 2 года после проведения им комбинированного лечения

по поводу меланомы кожи спины. Метастазы в данном случае определялись только при выполнении маммографии и УЗИ и проявлялись в виде множественных, округлой формы опухолевых узлов с ровными очертаниями размерами от 0,5 до 1 см в диаметре.

Таким образом, для метастатического поражения оставшейся МЖ характерно возникновение в ней патологических изменений в первые 2 года после операции. Клинико-лучевая картина при этом обычно характеризуется диффузно-уплотненной, отеочной МЖ с утолщенной кожей и перестройкой структуры ткани. Одновременно с этим у больных диагностируют наличие метастазов в послеоперационном рубце, регионарных ЛУ, внутренних органах. Морфологическая картина вторичных изменений МЖ соответствует таковой при первичной опухоли.

Заключение

На основании полученных данных определены объективные критерии различных форм ПМРМЖ при комплексном подходе к обследованию, которое проводит один специалист, владеющий широким спектром инвазивных и неинвазивных технологий и ориентирующийся в возможностях смежных специальностей.

Усовершенствована методика лучевого, патоморфологического исследования МЖ. Разработан оптимальный диагностический комплекс, позволяющий получить полную информацию о состоянии МЖ, подмышечных ЛУ. Уточнена лучевая семиотика синхронного, метахронного, мультицентрического рака, а также метастатического поражения МЖ. Изучена морфологическая основа лучевой семиотики различных форм ПМРМЖ. Доказана необходимость осуществления профилактического скрининга и мониторинга женщин для раннего выявления у них патологии МЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов Р.А. Возможности диагностики мультицентрического рака молочной железы. Маммология 2006;(4):15–21.
2. Селезнева Т.Д. Диагностика второй синхронной опухоли у больных раком молочной железы. Сборник тезисов. USRP 2008; 5–7.
3. Masao T., Hiroyoshi A., Katsunobu K. et al. Bilateral breast cancer. Acta Med Nagasak 1991;36:1–4:136–40.
4. Sofroni L. Aspecte etiopatogenetice ale cancerului primar-multiplu al organelor hormonodependente la femei. Teza de doctor habilitat în medicină. Chişinău, 2007.

5. Veloso V., Maia N., Gomes D. et al. Bilateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1992;11(Suppl):27.
6. Гуров С.Н. Результаты отдаленного наблюдения при первично-множественном раке молочной железы. В кн.: Тезисы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007; с. 6–7.
7. Керимов Р.А. Возможности диагностики мультицентрического рака молочной железы. Маммология 2006;(4):15–21.
8. Огнерубов Н.А., Поддубная И.В., Ермилова В.Д. Редкое сочетание синхронных билатеральных злокачественных

- опухолей молочных желез. Совр онкол 1999;1(2):10–3.
9. Catturich A., Canavese G., Vecchio C. et al. Bilateral breast cancers. Eur J Surg Oncol 1992;18(Suppl 1): 21.
10. Knauer M., Konstantiniuk P. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006;24(21):3374–80.
10. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967.