СТАТЬЯ

УДК 616-006.66-07

ДИАГНОСТИКА РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Осомбаева А.М.

Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР, Бишкек, e-mail: aosombaeva@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой в медицине. Это обусловлено тем, что РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Показатели смертности также занимают лидирующие позиции. Причем такая тенденция наблюдается практически во всем мире. Высокие уровни смертности от РМЖ обусловлены недостаточным уровнем развития здравоохранения, биологическими особенностями опухоли, низкой частотой ранних форм, поздним обращением пациенток и некоторыми другими. В статье изучены клинико-диагностические особенности ранних форм РМЖ в двух центрах – Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. Герцена (МНИОИ) (г. Москва, Россия) и Национальном центре онкологии и гематологии (НЦОГ) (г. Бишкек, Кыргызстан). В данном ретроспективном когортном исследовании приняли участие 108 пациенток из МНИОИ и 110 больных из НЦОГ с ранними формами РМЖ (T0, T1J2a). Всем пациенткам диагноз злокачественной опухоли молочной железы был установлен морфологически или гистологически верифицирован. Пациентки РМЖ отвечали всем критериям включения/исключения. Средний возраст пациенток в МНИОИ и НЦОГ был примерно одинаковым – $52,3 \pm 8,1$ лет и $55,6 \pm 8,25$ лет, соответственно. Проведено сравнительное исследование данных ультразвуковых и маммографических методов в двух центрах. Карцинома *in situ* достоверно чаще диагностировалась в МНИОИ, чем в НЦОГ. Чувствительность УЗИ и маммографии была примерно одинаковой в двух центрах и колебалась от 60% до 80%.

Ключевые слова: рак молочной железы, ранние стадии, УЗИ, маммография

DIAGNOSIS OF EARLY FORMS OF BREAST CANCER

Osombaeva A.M.

National center of Oncology and Hematology of the Ministry of health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: aosombaeva@mail.ru

Breast cancer (BC) is an urgent problem in medicine. This is due to the fact that breast cancer occupies the first place in the structure of cancer incidence among women. Mortality rates also occupy a leading position. Moreover, this trend is observed almost all over the world. High rates of death from breast cancer are due to insufficient level of health care development, biological features of the tumor, low frequency of early forms, late treatment of patients, and some others. The article examines the clinical and diagnostic features of early forms of breast cancer in two centers – the Moscow research Institute of Oncology named after Herzen (MROI) (Moscow, Russia) and the National center of Oncology and Hematology (NCOG) (Bishkek, Kyrgyzstan). This retrospective cohort study involved 108 patients from MROI and 110 patients from NCOG with early forms of breast cancer (T0, T1-2a). All patients were diagnosed with a malignant breast tumor morphologically or histologically verified. Breast cancer patients met all the criteria for inclusion/exclusion. The average age of patients in the MROI and NCOG was approximately the same – 52.3 ± 8.1 years and 55.6 ± 8.25 years, respectively. A comparative study of the data of ultrasound and mammography methods in two centers was conducted. *In situ* carcinoma was significantly more frequently diagnosed in the MROI than in the NCOG. The sensitivity of ultrasound and mammography was approximately the same in the two centers and ranged from 60% to 80%.

Keyword: breast cancer, early stages, ultrasound, mammography

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре женской онкологической заболеваемости практически во всем мире [1–3]. Начальный РМЖ, по данным разных авторов, встречается в 15–25% случаев [4, 5]. Активный скрининг РМЖ с помощью маммографического исследования за последние годы привел к учащению диагностики преинвазивного рака [6]. Одним из самых характерных рентгенологических критериев преинвазивного протокового рака являются выявляемые на маммограммах микрокальцинаты (50–87%), либо характерная тень уплотнения, что в 50% соответствует морфологии долькового рака *in situ* или «рака на месте» [7]. Карцинома *in situ* классифицируется либо

как внутрипротоковая карцинома *in situ*, возникающая из эпителия протоков, либо как дольковая карцинома *in situ*, возникающая из эпителия долек [8]. Если раньше считалось, что чаще встречается дольковый преинвазивный рак, то в последних работах показано соотношение долькового и протокового рака как 1:5 [9]. Средний возраст больных колеблется в пределах 51–59 лет, крайне редко встречается у мужчин (7%).

Заболеваемость неинвазивным РМЖ значительно возросла в последние годы. Jacklyn G. (2018 г.) описали временные тенденции в распространенности карциномы *in situ* молочной железы в Новом Южном Уэльсе, Австралия (с 1972 по 2012 г.). Карцинома *in situ* в доле всех видов РМЖ

составила 0,4% в период с 1972 по 1987 г. и 14,1% в 2006–2012 гг. Среди 10 810 женщин, которым был поставлен диагноз предрака, заболеваемость во всех возрастных группах возросла с 0,15 на 100 000 в 1972–1983 гг. до 16,81 в 2006–2012 гг., что представляет собой 100-кратный рост. Среди женщин целевой возрастной группы для скрининга (50–69 лет) заболеваемость за тот же период возросла с 0,27 до 51,96 на 100 000 [10].

Диагностирование ранних форм РМЖ с каждым десятилетием увеличивается. По данным Aidan T. Manning и др. (2015 г.) среди 339 пациенток (2000–2008 гг.) РМЖ у 29% пациенток была преинвазивная форма заболевания, у 36,5% – I стадия заболевания. Почти 40% всей группы наблюдались в течение 1 года, а 5-летняя общая выживаемость для всей группы составила 83% (95% ДИ 75–89%). По сравнению с предыдущим периодом наблюдения (1993–2000 гг.) частота преинвазивного рака увеличилась с 23% до 29%, а сами пальпируемые опухоли выявлялись меньше (45% против 67%) [3].

В США в 2013 г. было 232 340 новых случаев инвазивного РМЖ и 39 620 смертей от данного недуга (DeSantis С. и др., 2014 г.). Было подсчитано, что у одной из восьми женщин в США в течение жизни будет развиваться РМЖ. Показатели заболеваемости РМЖ несколько возросли среди афроамериканских женщин; снизились среди испаноязычных женщин и были стабильны среди белых, американцев азиатского происхождения, а также жителей тихоокеанских островов и американских индейцев/уроженцев Аляски [11].

Цель исследования: провести сравнительную оценку диагностических методов при раннем РМЖ в двух центрах – МНИОИ и НЦОГ.

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы были положены результаты клинического обследования 108 пациенток, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный Медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва) с 2015 по 2019 г., и 110 больных, получивших обследование и лечение в НЦОГ Минздрава Кыргызской Республики (г. Бишкек) по поводу ранних стадий РМЖ (с 2016 по 2019 г.). Все пациенты были с преинвазивными и начальными формами инвазивного (сT1-2NoMo) РМЖ. Исследование было ретроспективным, сплошным и нерандомизированным. Все больные, вошедшие в исследование, – женщины. Сведения о больных

получены из следующих источников: карты диспансерного наблюдения, истории болезни, операционные журналы, журналы регистрации исследований в патоморфологической лаборатории, данные личного обследования. Критериями включения в исследования в обеих группах больных явились: рак *in situ*, I и IIa стадии опухолевого процесса, морфологическое подтверждение диагноза, иммуногистохимическое исследование пациенток. Критериями исключения из исследования в обеих группах больных явились: возраст старше 90 лет, тяжелая соматическая патология, требующая длительной терапевтической коррекции (легочная, сердечная и почечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), сочетание с инвазивным РМЖ или злокачественной опухолью другой локализации, распространенный опухолевый процесс (III–IV стадии).

Использованы статистические методы исследования, используемые в биомедицине, в частности программа «SPSS-16». Для изучения достоверности использован критерий согласия Пирсона или критерий согласия (Хи-квадрат) – непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для выборок малых размеров использован точный тест Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным МНИОИ правая грудь несколько реже поражалась опухолью по сравнению в НЦОГ (значение z-критерия было равно 0,542, $p > 0,05$). При подсчете пропорции поражения опухолью левой стороны груди в двух центрах также было выявлено, что различия недостоверны.

Средний размер опухолей для всех стадий (T0, T1-2a) при ультразвуковой сонографии молочных желез в МНИОИ был равен $1,587 \pm 0,32$ см, тогда как в НЦОГ он был несколько больше и равен $2,126 \pm 0,45$ см, что было статистически достоверно значимым (табл. 1).

Ультразвуковое исследование при раннем раке молочной железы

Результаты УЗИ при первичном осмотре пациенток, т.е. до проведения трепанбиопсии или открытой биопсии, выглядели

следующим образом (табл. 2). По данным УЗИ однозначно диагноз «рак молочной железы» был выставлен в 58,3 % случаев в МНИОИ и в 53,5 % – в НЦОГ. Подозрение на злокачественную опухоль молочной железы определялось в двух центрах примерно с одинаковой частотой – 28,7 % в МНИОИ и в 26,4 % – в НЦОГ. Диагноз «фиброаденома» в два раза чаще устанавливался в НЦОГ (5,4 %), чем в институте им. Герцена (2,8 %), что было статистически достоверно значимым ($p < 0,001$). Выраженная разница в постановке предварительного диагноза была обнаружена при узловой мастопатии. Данная патология определялась в 2 (1,8 %) случаях в МНИОИ, тогда как в НЦОГ в 5,5 раз больше – 11 (10,0 %) случаев. В одном случае в НЦОГ был поставлен диагноз воспалительного процесса (мастит), тогда как в МНИОИ такого диагноза не было. По таким патологиям, как внутрипротоковая папиллома, внутрипротоковая карцинома или киста молочной железы, выраженных различий в двух центрах не было выявлено. Имелась значительная разница по такому диагнозу, как фиброзно-кистозная мастопатия, который достоверно чаще выставлялся в МНИОИ (6 или 5,6 %), по сравнению в НЦОГ – в 1 случае (0,9 %).

Таким образом, диагноз злокачественной опухоли или подозрение на РМЖ по результатам УЗИ, были выставлены в обоих центрах примерно с одинаковой частотой. Суммарно эти патологии были определе-

ны в 94 случаях (87,0 %) из 108 в МНИОИ и в 88 случаях (79,9 %) в НЦОГ. Следовательно, при первичном обследовании с помощью УЗИ, диагноз рака или подозрения на рак в МНИОИ выставлялся несколько чаще, чем в условиях НЦОГ (z -критерий = 1,399). Тем не менее определенная тенденция в пользу более частого установления диагноза рак в МНИОИ, по сравнению с НЦОГ, имеется.

Чувствительность сонографии в НЦОГ составила 79,9 %, а в МНИОИ – 87,0 %.

Маммография в диагностике раннего рака молочной железы

При маммографическом исследовании в НЦОГ были получены следующие результаты. Необходимо отметить, что данное обследование было проведено 43 пациенткам с ранним РМЖ из 110, что составило 39,1 %. В МНИОИ маммографическое исследование было проведено в 79 случаях из 108, что составило 73,1 %. При подсчете z -критерия было показано, что имеется значительная статистическая значимость при сравнении пропорций или соотношений маммографических исследований в двух центрах (табл. 3).

Значение показателя достоверности в виде z -критерия было равно 5,064, что выше 2, а вероятность как односледовая ($<0,001$), так и двухследовая ($<0,002$) были также статистически различимыми. Результаты маммографических заключений в обоих центрах были следующими (табл. 4).

Таблица 1

Средний размер опухолей при раннем раке молочной железы

Учреждения	Средний размер опухоли (см)	Достоверность Р
МНИОИ (n = 108)	1,587 ± 0,18	t = 2,31, p < 0,05
НЦОГ (n = 110)	2,226 ± 0,21	

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования при первичном осмотре

Данные УЗИ	МНИОИ	НЦОГ
Рак	63 (58,3 %)	59 (53,5 %)
«Suspicio» (подозрение на рак)	31 (28,7 %)	29 (26,4 %)
Фиброаденома	3 (2,8 %)	6 (5,4 %)
Узловая мастопатия	2 (1,8 %)	11 (10,0 %)
Мастит	0	1 (0,9 %)
Киста	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)
Внутрипротоковая папиллома	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Внутрипротоковая карцинома	0	1 (0,9 %)
Фиброзно-кистозная мастопатия	6 (5,6 %)	1 (0,9 %)
Всего	108 (100,0 %)	110 (100,0 %)

Таблица 3

Сравнение долей маммографических исследований в двух центрах

Маммография	МНИОИ	Маммография	НЦОГ
$k_a =$	43	$k_b =$	79
$n_a =$	110	$n_b =$	108
$p_a =$	0,3909	$p_b =$	0,7315
$pa-pb =$	-0,3406		
z – критерий	-5,064		
Probability (вероятность)	Односледовая		Двухследовая
	<0,001		<0,002

Примечание. k_a – число больных в одной выборке, k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число в одной группе, n_b – число больных во второй группе, $pa-pb$: разность между соотношениями, z -критерий.

Таблица 4

Результаты маммографических заключений в обоих центрах

Диагнозы	МНИОИ	НЦОГ	Всего
Рак	58 (73,4%)	29 (67,4%)	87 (71,3%)
Подозрение на рак	12 (15,2%)	7 (16,3%)	19 (15,6%)
Узловая мастопатия	–	3 (7,0%)	3 (2,5%)
Фиброаденома	–	4 (9,3%)	4 (3,3%)
Абсцесс	1 (1,3%)	–	1 (0,8%)
Фиброз	1 (1,3%)	–	1 (0,8%)
Микрокальцинаты	3 (3,8%)	–	3 (2,5%)
Внутрипротоковая папиллома	1 (1,3%)	–	1 (0,8%)
Патологии нет	3 (3,8%)	–	3 (2,5%)
Всего	79 (100,0%)	43 (100,0%)	122 (100,0%)

Таким образом, рак маммографически был выставлен 58 случаях из 79 в МНИОИ и в 29 случаях из 43 в НЦОГ. При сравнении полученных показателей с использованием z -критерия последний был равен 0,697, а вероятность больше 0,05 или 0,001 – односледовая (0,2429) и двухследовая (0,4858) соответственно.

Подозрение на рак при маммографическом исследовании устанавливалось в обоих центрах примерно в одинаковом количестве случаев – в 15,2% и 16,3%, в МНИОИ и НЦОГ соответственно. Критерий z был равен 0,159, различий нет.

Узловая мастопатия в качестве маммографического заключения в НЦОГ была установлена в 3 случаях, тогда как в МНИОИ этот диагноз не был выставлен. Также в НЦОГ в 4 случаях была диагностирована фиброаденома. В МНИОИ диагноз фиброаденомы или доброкачественного поражения молочной железы отсутствовал.

Однако в МНИОИ в нескольких случаях маммографически выставляли аб-

сцесс (1,3%), фиброз (1,3%), микрокальцинаты (3,8%) и внутрипротоковую папиллому (1,3%). Также в 3 случаях патология не была обнаружена. Из этих трех пациенток в одном случае пациентке был 61 год, размеры образования были равны 1,2 см, что было установлено при УЗИ. Гистологически далее было получено следующее заключение: Ц 36768–86/оп: на фоне внутрипротоковой папилломы – инфильтративный протоковый рак G2 (6 баллов) с кровоизлиянием по периферии узла, в семи лимфоузлах метастазов нет. В двух остальных случаях наблюдалась аналогичная ситуация. То есть внутрипротоковая папиллома была обнаружена только после гистологического исследования. В случае с абсцессом, который был выставлен маммографически, позже гистологически было обнаружено следующее – препарат Ц 6827-35: стенки кисты представлены тканью молочной железы с аденозом выраженной диффузно-очаговой воспалительной инфильтрацией стромы, пролифера-

цией и очагами атипической гиперплазии эпителия протоков до карциномы *in situ*. Сравнить достоверность и статистическую значимость этих маммографических заключений в отношении выставленных доброкачественных поражений в обоих центрах не представляется возможным из-за малого числа наблюдений.

В целом клинически по результатам общих методов исследования (пальпация, УЗИ и маммография) первая стадия была установлена в обоих центрах примерно с одинаковой частотой – в 43,1 % в МНАОИ и в 50,0 % – в НЦОГ. Разность не достоверна (z-критерий равен 0,959, $p > 0,05$). Клиническая стадия II была установлена также примерно в одинаковых случаях – в 39,4 % в МНАОИ и в 42,7 % случаев в НЦОГ (z-критерий = 0,437, $p > 0,05$). Статистически достоверная разница была получена при сравнении диагноза – карцинома *in situ* между двумя центрами. Критерий z был равен 2,14 ($p < 0,05$). Следовательно, можно достоверно утверждать, что диагноз рака *in situ* чаще устанавливался в МНАОИ, чем в НЦОГ.

Чувствительность маммографии составила в МНАОИ 73,4 % и 67,4 % в НЦОГ. При сравнении этих значений, разность была статистически не достоверной ($p > 0,05$).

Выводы

Средний возраст пациенток ранним РМЖ был практически одинаковым в обоих центрах. Правая и левая половина груди поражались опухолью также в одинаковых пропорциях в двух центрах. Средний размер опухолей для всех стадий (T0, T1-2a) при ультразвуковой сонографии молочных желез в МНАОИ был равен $1,587 \pm 0,32$ см., тогда как в НЦОГ он был несколько больше и равен $2,126 \pm 0,45$ см., что было статистически достоверно значимым. Среди диагностических методов исследования для выявления раннего РМЖ достаточной разрешающей способностью обладало УЗИ. Диагноз РМЖ или подозрение на злокачественный процесс был установлен в 85 % в МНАОИ и в 79,9 % в НЦОГ. Различия наблюдались при постановке диагноза фиброаденомы, узловой мастопатии, которые чаще устанавливали в НЦОГ. По другим патологиям, таким, как внутрипротоковая папиллома, внутрипротоковая карцинома или киста молочной железы, выраженных различий в двух центрах не было выявлено.

Маммография была проведена в 73,1 % в МНАОИ и только в 39,1 % в НЦОГ. Малая доля проведенных маммографий в НЦОГ объяснялась техническими проблемами (неисправность аппаратов) в данном учрежде-

нии. Однако при сравнении выставленных диагнозов заключения о злокачественном характере заболевания были практически одинаковыми и статистически не отличались. Так, в 88,6 % в МНАОИ и в 83,7 % диагноз рака или подозрения на рак был выставлен правильно, что было подтверждено позже при гистологическом исследовании. Отмечались некоторые различия при интерпретации маммографических снимков, в которых были установлены диагнозы доброкачественных поражений. Причины некоторых несовпадений маммографических и гистологических заключений можно объяснить особенностями ранних форм РМЖ. В нескольких случаях был установлен диагноз микрокальцинатов, а позже – внутрипротоковая папиллома.

Первая и вторая стадия РМЖ устанавливались в двух центрах практически одинаково. Статистически достоверная разница была получена при сравнении диагноза – карцинома *in situ* ($p < 0,05$). Это означало, что диагноз рака *in situ* чаще устанавливался в МНАОИ, чем в НЦОГ. Чувствительность маммографии в МНАОИ и НЦОГ составила 73,4 % и 67,4 % соответственно. Таким образом, чувствительность УЗИ была выше, чем маммографии, на 15 % в МНАОИ и на 8 % в НЦОГ.

Список литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. М.: Изд-во МНАОИ им. П.А. Герцена, 2013. 289 с.
2. Ahmad A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. Adv. Exp. Med. Biol. 2019. vol. 1. no. 152. P. 1–7.
3. Aidan T. Manning, Anne Eaton, Michelle Azu, Michelle Sampson, Sujata Patil, Diana Godfrey, Ayshe A. Beesen, Laura Liberman, and Mary L. Gemignani. Breast Cancer Screening at the Breast Examination Center of Harlem. Ann Surg Oncol. 2015. vol. 22 (6). P. 2026–2033.
4. Божок А.А. Оптимизация лечения раннего и местнораспространенного рака молочной железы: дис. ... докт. мед. наук. ВАК РФ 14.00.1 Санкт-Петербург, 2006. 220 с.
5. Donaldson A.R., McCarthy C., Goraya S., Pederson H.J., Sturgis C.D., Grobmyer S.R., Calhoun B.C. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. Cancer. 2018. vol. 1. no. 124 (3). P. 459–465.
6. Cutuli B. Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis. Presse Med. 2019. vol. 48 (10). P. 1112–1122.
7. Семиглазов В.В. Клиническая характеристика и лечение неинвазивных и минимальных инвазивных форм рака молочной железы. СПб.: «Эскулап», 2004. 47 с.
8. Doebar S.C., de Mony C., Stoop H., Rothbarth J., Willemsen S.P., van Deurzen C.H. Ductal carcinoma in situ diagnosed by breast needle biopsy: Predictors of invasion in the excision specimen. Breast. 2016. vol. 27. P. 15–21.
9. Dereere E., Papadimitriou K., Tjalma W., Altintas S. Ductal carcinoma in situ: a disease entity that merits more recognition. Minerva Chir. 2015. vol. 70 (4). P. 231–9.
10. Jacklyn G., Morrell S., McGeehan K., Houssami N., and Barratt A. Carcinoma in situ of the breast in New South Wales, Australia: Current status and trends over the last 40 year. Breast. 2018. vol. 37. P. 170–178.
11. DeSantis C.E., Ma J., Goding Sauer A., Newman L.A., Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA Cancer J. Clin. 2017. vol. 67 (6). P. 439–448.