

УДК 618.19-006.327.03-06:616-006.6-037

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-13-19

Для цитирования: Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В. Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 13–19

Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни

Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В.

НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ)
Российской академии наук (РАН)

Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – разработать оптимальный рентгенологический симптомокомплекс «малого» рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) с помощью многомерных методов статистики.

Материал и методы. Проведен подробный анализ рентгенологических признаков «малого» рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни у 100 больных с гистологически верифицированным диагнозом.

Результаты. Показано, что стандартный подход к анализу маммограмм у данного контингента больных, основанный на выявлении первичных, вторичных и косвенных рентгенологических симптомов злокачественного процесса, обладает недостаточной эффективностью – чувствительность маммографии составляет 62%. Отмечено, что визуализацию на маммограммах «малых» форм рака в наибольшей степени ухудшает наличие в молочных железах фиброзной формы ФКБ и склерозирующего аденоза средней и тяжелой степени выраженности. Углубленный анализ маммограмм позволил выделить дополнительно часто встречаемые проявления «малых» форм рака молочной железы на фоне мастопатии, которые могут указывать на наличие злокачественного процесса. На их основе разработана программа для ЭВМ, позволяющая оценить вероятность наличия «малых» форм рака молочной железы, а также предложен диагностический алгоритм, который повышает эффективность выявления «малых» раков до 92%.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, рентгенологические симптомы «малых» раков на фоне фиброзно-кистозной болезни.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) по данным Всемирной организации здравоохранения занимает первое место в структуре заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран. Высокая заболеваемость определяет стратегию борьбы, которая ориентирована на сокращение смертности и улучшение качества жизни больных злокачественными новообразова-

ниями молочных желез. Не менее важно и то, что более чем в 1/3 случаев РМЖ диагностируется на III и IV стадиях процесса, когда прогноз для жизни становится крайне неблагоприятным [1].

В Томской области, как и в России, РМЖ лидирует по показателям заболеваемости и смертности среди женского населения, а показатель запущенности составляет 36,9% [1]. В связи с низкими показателями выживаемости у данного контингента больных выявление злокачественных новообразований молочных желез на ранних

✉ Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru.

стадиях является необходимым для улучшения прогноза заболевания [2].

Рентгеновская маммография (РМГ) на сегодняшний день является «золотым» стандартом скрининга РМЖ, поскольку это быстрый, недорогой, легко воспроизводимый, объективный, операторо-независимый метод, который позволяет выявлять доклинические формы рака [3, 4]. Однако регистрируемое омоложение РМЖ и высокая частота его диагностики именно в рентгенологически плотных железах создает трудности в выявлении опухолей из-за наличия у большинства женщин репродуктивного возраста (60–80%) фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), которая осложняет визуализацию и интерпретацию патологических процессов [5, 6]. В связи с этим особую актуальность приобретает детальное изучение наиболее информативных начальных проявлений РМЖ на фоне ФКБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 больных с гистологически верифицированным РМЖ на фоне ФКБ в возрасте 35–60 лет с опухолевыми узлами до 10 мм в диаметре и отсутствием метастатического поражения основных лимфатических коллекторов. Отбор больных проводился на основании послеоперационного гистологического заключения.

Рентгеновская маммография выполнялась на пленочном маммографе Mammodignost UC (Phillips, Япония) и цифровом маммографическом комплексе в прямой и косой проекциях под углом 45°; технические параметры маммографии устанавливались в автоматическом режиме. Ультразвуковое исследование молочных желез и

регионарных лимфатических узлов проводилось на аппарате Aloka SSD-5500 (Япония) высококачественным датчиком 13 мГц в серошкальном режиме и режиме цветного доплеровского картирования. По показаниям были использованы методики интервенционной радиологии: автоматическая пистолетная биопсия на стереотаксической приставке высокочастотного рентгенологического маммографа «Маммо-МТ» (Россия) или под контролем ультразвука. Проводилось цитологическое и гистологическое исследование полученного материала. Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием лицензионного пакета программ SPSS-115 for Windows, Statistica 6.0. Применительно к проблематике исследования использован новый диагностический подход с комплексной оценкой совокупности рентгенологической семиотики РМЖ и проявлений фоновой патологии по данным маммографии и методов математического моделирования. Для установления диагноза РМЖ традиционно учитывалось наличие первичных, вторичных и косвенных рентгенологических признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ретроспективного анализа маммограмм сформировано три группы вариантов «малых» раков (рис. 1). Так, у 62 женщин из 100 (I группа) диагноз опухоли после маммографии не вызывал сомнений, у 20 (II группа) очаговые образования имели только отдельные диагностические критерии РМЖ, что требовало их уточнения, у 18 (III группа) отсутствовали изменения, характерные для РМЖ.

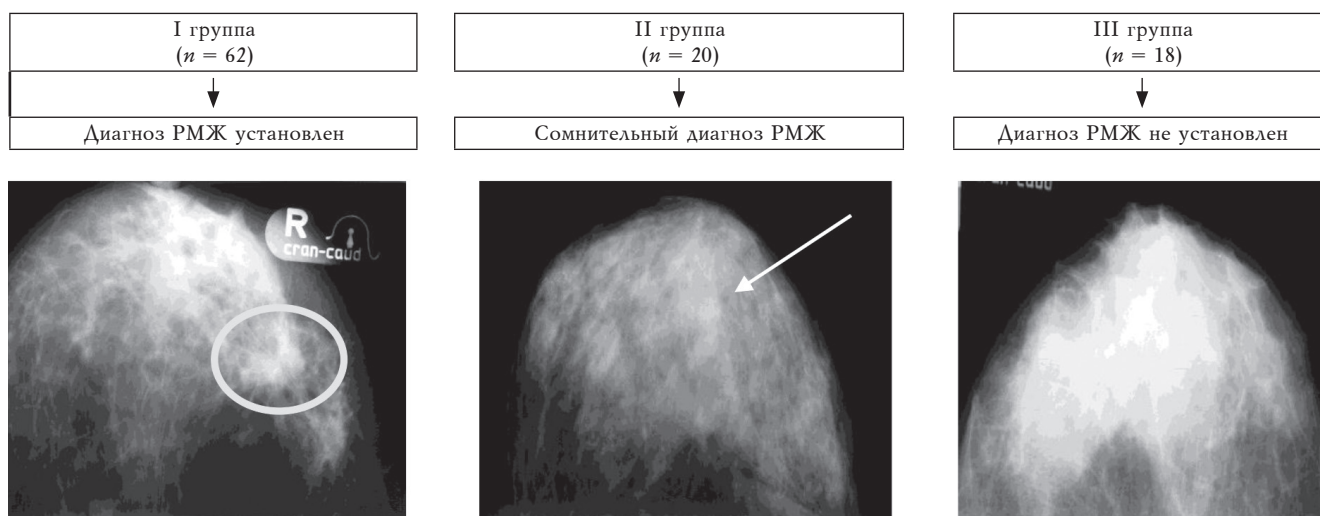


Рис. 1. Группы «малых» форм РМЖ

Т а б л и ц а 1

Показатель	Частота встречаемости	
	Группа	
	I (n = 62)	II (n = 20)
Узловое образование	92,3*	82,4
Неоднородная структура	46,8*	18,8
Неправильная форма	48,3*	23,1
Неровные контуры	93,1	90,3
Симптом лучистости	51,7*	23,1

* $p = 0,05$.

В I группе выявлялась преимущественно легкая и средняя степени выраженности мастопатии (77,4%) с преобладанием форм, наиболее благоприятных для визуализации РМЖ на маммограммах (фиброзная и кистозная формы). Во II группе достоверно чаще имела место средняя и тяжелая степень ФКБ (55 и 30% соответственно). В III группе 61,1% женщин имели тяжелую степень ФКБ. Кроме того, прослеживалась тенденция к возрастанию удельного веса тех форм ФКБ, которые создают дополнительные трудности для диагностики «малых» форм РМЖ (склерозирующий аденоз, смешанная форма мастопатии), что стало одной из причин низкой эффективности выявления «малых» форм РМЖ методом рентгеновской маммографии [7].

Основным рентгенологическим признаком РМЖ было наличие визуализируемого узлового образования высокой плотности, который имел место у 92,3% больных I группы и 82,4% – II (рис. 2, табл. 1). У женщин III группы он не определялся. Характерными рентгенологическими симптомами злокачественного опухолевого узла являются неправильная форма, лучистость контуров, неоднородная структура.

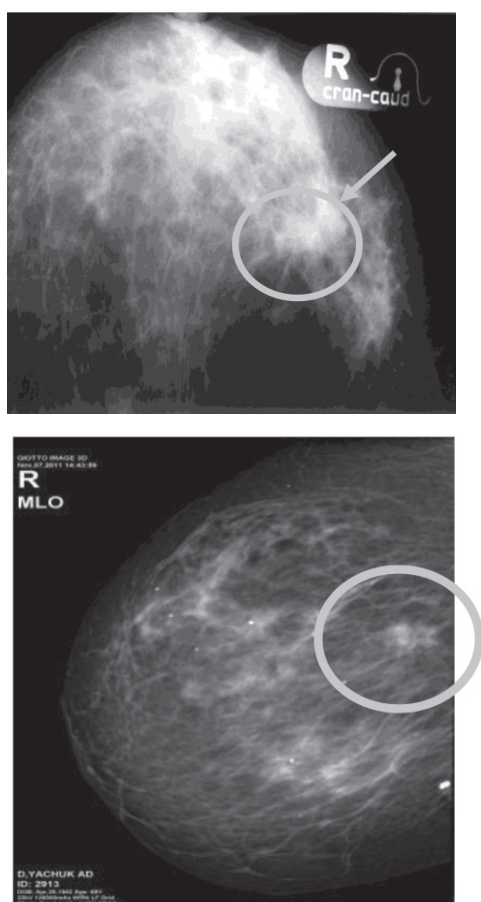


Рис. 2. Узел высокой плотности

В данном исследовании в отличие от классической семиотики опухолевого процесса неправильная форма опухоли и неоднородная структура встречались достоверно реже. Так, в I группе частота их определения составила 48,3 и 46,8%, во II группе – 23,1 и 18,8% соответственно. Традиционно считается, что опухолевый узел характеризуется неровностью и нечеткостью контуров [4, 5], однако в настоящем исследовании ровный и четкий контур образования имел место у 6,9% больных I группы и 9,7% пациенток II группы.

Установлено, что правильная форма и однородная структура узла с ровным четким контуром могут присутствовать среди рентгенологических симптомов «малых» форм РМЖ, развившихся на фоне ФКБ. Наличие на маммограммах данных симптомов требует дифференциальной и уточняющей диагностики.

Одним из наиболее патогномичных рентгенологических признаков злокачественного процесса является симптом лучистости контуров опухолевого узла, обусловленный инфильтративным характером роста. Однако частота его встречаемости при «малых» формах рака молочной железы у женщин I, II групп оказалась невысокой и составила 51,7 и 23,1%. Другим первичным рентгенологическим признаком РМЖ являются так называемые микрокальцинаты злокачественного типа – полиморфные микрокальцинаты диаметром менее 0,5 мм в виде отдельных локальных скоплений. Частота их визуализации на рентгенограммах также оказалась невысокой в I, II группах – 33,4 и 17%, в III группе они отсутствовали (рис. 3). Отмечено, что преобладающим при «малых» формах РМЖ является промежуточный тип кальцинатов, который имел место в 11,1% случаев у больных I группы, в 63,0% – II и 89,1% – III группе.

Вторичные рентгенологические признаки РМЖ, такие как втяжение соска, локальное утолщение кожи, уплотнение подкожно-жировой клетчатки и ретромаммарного пространства,

оказались практически неинформативными для диагностики «малых» форм РМЖ на фоне ФКБ (рис. 4, табл. 2). Наличие этих признаков отмечено только у пациенток I группы.

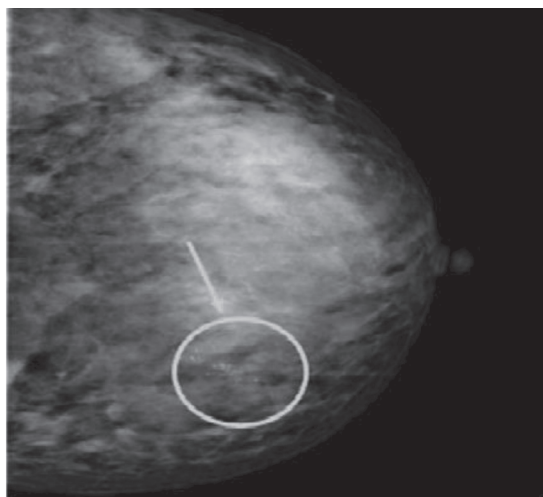


Рис. 3. Первичный рентгенологический симптом РМЖ – микрокальцинаты злокачественного типа

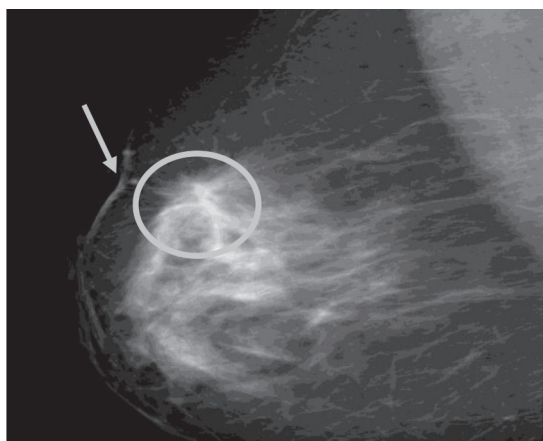


Рис. 4. Вторичные рентгенологические симптомы РМЖ у женщин с фиброзно-кистозной болезнью

го участка уплотнения ткани молочной железы звездчатого характера.

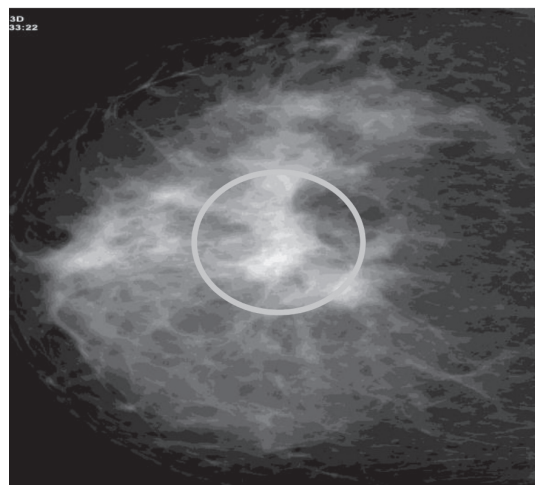


Рис. 5. Косвенные рентгенологические симптомы РМЖ у женщин с фиброзно-кистозной болезнью

Т а б л и ц а 3

Рентгенологический симптом	Частота встречаемости, %		
	Группа		
	I	II	III
Асимметричный участок уплотнения звездчатого характера	70*	86	81,6
Расширение и усиление сосудистого рисунка	38,2*	27,2*	34,5
Расширение млечных протоков	28,6	16,4	21,4

* $p < 0,05$

Т а б л и ц а 2

Симптом	Частота встречаемости, %		
	Группа		
	I (n = 62)	II (n = 20)	III (n = 18)
Втяжение соска	3,2	–	–
Локальное утолщение кожи и (или) ареолы	6,5	–	–
Инфильтрация премаммарного пространства	1,6	–	–

Примечательными, на наш взгляд, явились данные о частоте косвенных рентгенологических признаков РМЖ (рис. 5, табл. 3). Они наиболее часто диагностировались у пациенток всех групп, причем преобладало наличие ассиметрично-

Анализ стандартных первичных, вторичных и косвенных рентгенологических симптомов показал низкую эффективность в отношении выявления «малых» форм РМЖ на фоне ФКБ. Чувствительность маммографии составила 62%, что потребовало более детального изучения маммограмм с учетом часто встречаемых дополнительных проявлений, которые могут указывать на наличие злокачественного процесса.

При использовании методов многомерной статистики показано, что значимыми диагностическими признаками «малого» рака на фоне фиброзно-кистозной болезни явились объемные образования высокой плотности, симптом лучистости контуров опухолевого узла, локальная перестройка ткани молочной железы на ограниченном участке, промежуточный тип кальцинатов, округлая форма и средний размер кальцинатов, а также сочетание этих признаков. Их информативность определяли с помощью методов математического моделирования. Рассчитывали численные значения симптомов, которые

затем добавлялись в формулу расчета дискриминантной функции. Ее значение позволяет определить вероятность наличия у пациентки «малого» рака молочной железы. Если дискриминантная функция $f > 0$, то можно с высокой вероятностью предполагать на основании анализа рентгенограммы наличие у пациентки «малого» рака молочной железы; если $f < 0$, то более вероятно его отсутствие.

С учетом полученных данных разработана программа для ЭВМ, представляющая собой автоматизированную систему расчета вероятности рентгенологического выявления рака молочной железы, которая позволяет на основе набора качественных параметров оценить риск выявления рака молочной железы. Ее чувствительность составила 87,9%; специфичность – 78,2%; доля правильного распознавания – 86,2%.

Программа для ЭВМ объединяет две математические модели в зависимости от присутствия ведущего симптома – узла высокой плотности.

Для оценки эффективности данной программы были использованы маммограммы 100 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы. Результаты проверки показали, что чувствительность метода рентгеновской маммографии в сочетании с программой для ЭВМ в отношении диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне различных форм ФКБ составила 92%.

При высоком риске наличия у пациентов «малого» рака необходимо выполнение стереотаксической биопсии опухолевого узла, анализа кальцинатов или участка локальной перестройки ткани молочной железы, при низком риске – дообследование с помощью ультразвукографии и последующее динамическое наблюдение (рис. 6). Программа для ЭВМ прошла государственную регистрацию, получен патент «Способ прогнозирования риска выявления «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни» (патент № 2547802, 2015) [8].



Рис. 6. Алгоритм диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне ФКБ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Визуализация на рентгенограммах у пациентов с ФКБ значимых рентгенологических симптомов, таких как объемное образование высокой плотности, лучистость контуров опухолевого узла, наличие промежуточного типа кальцинатов, кальцинатов среднего размера округлой формы и участков локальной деформации ткани молочной железы либо их сочетание, является показанием к использованию предлагаемой программы для ЭВМ с целью определения вероятности наличия «малого» рака молочной железы. Данный способ позволил повысить чувствительность рентгенологической диагностики с 62 до 92%.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Перед включением в исследование от каждого пациента и их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одо-

брено комитетом по этике НИИ онкологии, протокол № 1, дата заседания 19 января 2015 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И. Лучевая диагностика в маммологии: руководство для врачей. М.: Специздат, 2014: 128.
2. Одинцова И.Н. Эпидемиология рака молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока: автореферат ... д-ра мед. наук. Томск, 2011: 42.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М.: Центр информации технических и эпидемиологических исследований в области онкологии, 2012: 268.
4. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? // *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404–411.
5. Smetherman D., Fathi Gowharji L. Clinical images: Radial scar of the breast // *Ochsner J.* 2015; 15 (3): 219–222.
6. Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе // *Радиология – практика.* 2013; 2: 14–16.
7. Коа К., Нсуа Н., Юб Ж.-Ч. et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: Feature analysis and BI-RADS assessment // *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (1): 1–194.
8. Бухарин Д.Г., Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Толмачёв И.В. Патент на изобретение № 2547802 «Способ прогнозирования риска выявления «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни», 2015.

Поступила в редакцию 24.10.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Величко Светлана Андреевна, д-р мед. наук, профессор, гл. научный сотрудник отделения лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Слонимская Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Фролова Ирина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Бухарин Дмитрий Геннадьевич, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Дорошенко Артём Васильевич, канд. мед. наук, врач отделения общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

УДК 618.19-006.327.03-06:616-006.6-037

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-13-19

For citation: Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Bukharin D.G., Doroshenko A.V. Prognosis method to predict small-sized breast cancer affected by fibrocystic disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 13–19

Prognosis method to predict small-sized breast cancer affected by fibrocystic disease

Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Bukharin D.G., Doroshenko A.V.

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 12/a, Savinub Str., Tomsk, 634028, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of the study is to develop an effective radiological symptom-complex of small-sized breast cancer affected by fibrocystic breast disease by using multivariate statistical methods.

Materials and methods. Radiological findings of small-sized breast cancer affected by fibrocystic mastopathy were analyzed in 100 patients with histologically verified diagnosis.

Results. It was revealed that the conventional approach to the analysis of mammograms based on the detection of the primary, secondary and indirect mammographic signs of small-sized breast cancer is not effective enough - the sensitivity of mammography is only 62%. Fibrocystic disease and moderate-to-severe sclerosing adenosis make small-sized breast cancer hard to visualize by mammography. The detailed analysis of mammograms allowed us to identify the additional manifestations of small-sized breast cancer affected by mastopathy. The computer program allowing us to evaluate the risk of small-size breast cancer and the diagnostic algorithm for detecting small size breast cancer with sensitivity of 92% were developed.

Key words: : breast cancer, mammography, mammographic signs of small size breast cancer, fibrocystic disease.

REFERENCES

1. Rozhkova N.I. Luchevay diagnostica v mammologii [Diagnostic imaging of the breast]: rucovodstvo dla vrachey [Manual for Physicians]. M: Spezizdat Publ., 2014: 128 (in Russian).
2. Odintsova I.N. Epidimiologiy raca molochnoy gelezu v regione Sibiri i Dalnego Vostoca [Epidemiology of breast cancer in the region of Siberia and Russian Far East] // DSc thesis. Tomsk, 2011: 42 (in Russian).
3. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Novoobrazovaniy v Rossii (zabolevaemost I smertnost) [Cancer in Russia (incidence and mortality)]. M.: Center of information technologies and epidemiological studies in the field of oncology Publ., 2012: 268 (in Russian).
4. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? // *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404–411.
5. Smetherman D., Fathi Gowharji L. Clinical images: Radial scar of the breast // *Ochsner J.* 2015; 15 (3): 219–222.
6. Korzhenkova G.P. Verificaziynepalpiruemuh obrazovaniy molochnoy gelezu na dooperazionnom etape [Verification of non-palpable breast lesions in preoperative period] // *Radiolodiya – Practica – Radiology – Practice.* 2013; 2: 14–16 (in Russian).
7. Koa K., Hsua H., Yub J.-Ch. et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: Feature analysis and BI-RADS assessment // *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (1): 1–194.
8. Bukharin D.G., Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Tolmachev I.V. Patent № 2547802 Sposob prognozirovaniy risca vuyavleniya maluh form raca molochnoy gelezu na fone fibrozno-cistoznoy bolezni [The method for predicting the risk of small size breast cancer occurring concurrently with fibrocystic disease], 2015 (in Russian).

Received October 24.2016

Accepted December 19.2016

Velichko Svetlana A., DM, Professor, Principal Researcher, Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Slonimskaya Elena M., DM, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Frolova Irina G., DM, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Bukharin Dmitry G., PhD, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Doroshenko Artem V., PhD, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Velichko Svetlana A., e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru