

На правах рукописи

Ван Шу

**Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных
опухолей молочной железы**

Специальность 14.01.12- онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2017

Работа выполнена на кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Семиглазов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Черенков Вячеслав Григорьевич -доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии по курсу онкологии института медицинского образования ФГБОУ ВПО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого Министерства образования и науки Российской Федерации.

Портной Сергей Михайлович - доктор медицинских наук, врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ.

Ведущее научное учреждение:

ФГНБУ Научно-исследовательский институт онкологии «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ ч на заседании Диссертационного совета Д208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68, на сайте <http://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Актуальность темы

Неэпителиальные злокачественные опухоли молочной железы относительно редкая, гетерогенная и наименее изученная группа заболеваний молочной железы. На их долю приходится приблизительно 2% от всех злокачественных новообразований молочной железы. К данной группе можно отнести как неэпителиальные, так и фиброэпителиальные опухоли, прежде всего филоидные опухоли и саркомы (Confavreux С., 2006). Филоидные (листовидные) опухоли (ФО) рассматриваются в данной группе в связи с тем, что эти новообразования морфологически неоднородны и включают как эпителиальный, так и мезенхимальный компоненты. Как правило, злокачественный потенциал опухоли определяется малигнизацией неэпителиального (мезенхимального) компонента. При этом малигнизации нередко подвергается сравнительно небольшая часть опухоли, в то время как остальная ее часть может иметь морфологические признаки доброкачественного процесса (Aranda F., 1994), что нередко приводит к ошибочному патоморфологическому заключению. Цитологическое исследование оказывается информативным лишь у трети больных с данным заболеванием (Deen S.,1999). Кроме того, отсутствие патогномичных рентгенологических и клинических симптомов также затрудняет первичную диагностику ФО (Lee A., 2007; Foxcroft L., 2007; Shahbahang M., 2002).

Пока не решены вопросы эффективного лечения ФО. В частности, нет единого подхода к тактике хирургического лечения. При доброкачественных вариантах некоторые авторы предлагают выполнять секторальную резекцию, а при злокачественных – ампутацию молочной железы (Chua С.L., 1989). Другие авторы настаивают на необходимости выполнения мастэктомии вне зависимости от морфологического варианта опухоли и ее размера, учитывая высокую частоту возникновения рецидивов при уменьшении объема операций (Mangi АА, 1999). В настоящее время продолжается поиск

клинических, морфологических и молекулярных факторов, влияющих на риск возникновения рецидива.

Саркомы молочной железы встречаются реже, чем филоидные опухоли, составляя не более 1% от всех злокачественных новообразований молочной железы. Саркомы молочной железы на ранних стадиях развития не имеют специфических клинических и лучевых диагностических признаков. Основным методом лечения таких пациентов считается хирургический. Данные опухоли, как правило, подлежат радикальной мастэктомии. Возможно выполнение и органосохраняющих операций. Однако сведения, касающиеся оптимального объема хирургического вмешательства, противоречивы (Callery С., 2005; Sher Т., 2007).

Пока еще недостаточно изучены клинические, морфологические и молекулярно-генетические факторы, способные предсказать прогноз, а также определить чувствительность неэпителиальных опухолей к лучевой терапии или системному лечению.

Таким образом, в настоящее время нет четких алгоритмов диагностики и лечения больных с неэпителиальными опухолями молочной железы.

Цель исследования

Улучшить качество ранней диагностики и определить пути улучшения результатов лечения больных с неэпителиальными злокачественными опухолями молочной железы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных методов лучевой диагностики и определить место соноэластографии и ультрасонографии с контрастным усилением в диагностике неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы. Сопоставить полученные при инструментальном исследовании характеристики опухоли с данными патоморфологического исследования.

2. Разработать алгоритм ранней диагностики неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы
3. Изучить отдаленные результаты лечения больных неэпителиальными опухолями в зависимости от объема хирургического вмешательства, морфологических и биологических характеристик опухолей.
4. Проанализировать экспрессию иммуногистохимических маркеров, характерных для сарком мягких тканей, и оценить их влияние на клиническое течение и прогноз при неэпителиальных злокачественных опухолях молочной железы.
5. Определить диагностическую ценность показателя клеточной плотности при различных вариантах филоидных опухолей и саркомах.

Научная новизна

Впервые изучена эффективность эластографии и ультрасонографии с контрастным усилением при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях молочной железы. На основании полученных результатов создан алгоритм лучевой диагностики данных заболеваний. Впервые в России изучена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров при различных вариантах филоидных опухолей и оценено их влияние на отдаленные результаты лечения. Проанализированы результаты хирургического лечения и предложен алгоритм выбора объема операции при ФО и саркомах.

Практическая значимость

Разработанный алгоритм лучевой диагностики позволяет дифференцировать злокачественные опухоли мезенхимального происхождения от фиброаденом, что крайне необходимо при планировании объема хирургического вмешательства. Выявленная в ходе исследования высокая экспрессия в опухолевой ткани нескольких иммуногистохимических маркеров свидетельствует о целесообразности поиска эффективной

таргетной терапии злокачественных вариантов ФО и сарком молочной железы.

Реализация результатов работы

Результаты работы используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и внедрены в учебный процесс кафедры онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Положения, выносимые на защиту

1. Включение в стандартный алгоритм диагностики опухолей молочной железы (пальпация, маммография, УЗИ) соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением увеличивает его диагностическую точность.

2. Автоматизированный подсчет клеточной плотности неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей позволяет получить дополнительную информацию при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных вариантов заболевания.

3. Для филлоидных опухолей характерно наличие экспрессии ряда ИГХ маркеров, свидетельствующих об их общем происхождении с саркомами мягких тканей.

4. Экспрессия маркеров клеточной пролиферации (Ki67 и Phh3) схожа при доброкачественном и пограничном вариантах ФО, но достоверно ниже, чем при злокачественном варианте. Целесообразно выделение только двух вариантов опухоли: доброкачественный и злокачественный.

5. Риск местного рецидива и общая выживаемость зависят от морфологического варианта неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей. Объем хирургического вмешательства достоверно влияет на показатели безрецидивной выживаемости.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертации представлены на LXXVI научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и

клинической медицины - 2015», VI международном молодежном медицинском конгрессе "Санкт-Петербургские научные чтения-2015», LXXVII ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2016», LXXVIII Научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017», на Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы», Москва, апрель 2017.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен набор ретроспективного и проспективного материала, прослежено выполнение всех диагностических и лечебных процедур больными проспективной группы, проанализирована информация о лечении больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы, выполнено иммуногистохимическое исследование большей части, включенных в исследование больных.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 22 таблицы и 47 рисунков. Список литературы состоит из 147 источников, в том числе 5 отечественных и 142 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных. Научное исследование проводилось на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова МЗ РФ». В исследование было включено 88 больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы, находившихся на лечении в институте в период с 2000 по 2016 г.

В основу работы были положены как проспективные, так и ретроспективные данные. Для анализа материала использованы данные амбулаторных карт, историй болезни и протоколы операций. Все больные разделены на две группы: 1. Фиброэпителиальные опухоли; 2. Неэпителиальные опухоли (табл.1). В группу фиброэпителиальных опухолей (ФО) включены больные с различными гистологическими вариантами филлоидных опухолей (73), в группу неэпителиальных опухолей (СА) – больные с саркомами молочной железы (15). Возраст больных с ФО на момент постановки диагноза варьировал в пределах 12 - 77 лет (средний возраст 44 г.), с саркомами – 20 - 68 лет (средний возраст 51 год).

Таблица 1. Общая характеристика больных

Параметр	Филлоидная опухоль		Саркома	
	N	%	N	%
Число больных	73		15	
Средний возраст	44.78		51.67	
Репродуктивный статус				
Репродуктивный период	45	61.6	8	53.3
Менопауза < 5 лет	7	9.6	1	6.7
Менопауза > 5 лет	21	28.88	6	40

На всех этапах исследования проводилось изучение и сравнение клинических, патоморфологических и иммуногистохимических характеристик и отдаленных результатов лечения трех вариантов филлоидных опухолей и сарком молочной железы. В контрольную группу вошли больные с фиброаденомами (N-14).

Учитывая большое количество ошибок на этапе амбулаторного обследования оценена точность стандартных методов лучевой диагностики: маммография и ультразвуковое исследование. В проспективной группе

больных кроме стандартных методов оценены новые для изучаемой патологии методы диагностики: эластография и УЗИ с контрастным усилением.

Маммография. Маммография проводилась всем пациенткам старше 40 лет, а также женщинам моложе данного возраста при подозрении на злокачественный процесс и отсутствии четкой эхографической картины. Процедура выполнялась всем больным с обеих сторон в двух проекциях.

Маммография выполнялась на маммографическом аппарате “Mammo Diagnost UC” фирмы “Philips”.

Ультрасонография. При анализе эхографической картины оценивали характеристики первичной опухоли и окружающих ее тканей, состояние регионарных лимфатических узлов и премаммарной клетчатки.

Всем больным (в проспективной группе) с подозрением на филоидную опухоль, предполагаемый доброкачественный процесс (фиброаденома) и саркому дополнительно выполнялась эластография и УЗИ с контрастным усилением.

Эластография. Эластографическая картина филоидных опухолей и сарком ранее не изучалась. При выполнении эластографии на исследуемую область молочной железы оказывается давление датчиком. При данной процедуре оценивается эластичность патологического очага и окружающих его тканей молочной железы. Эластичность, как правило, варьирует в широких пределах и зависит от морфологической структуры тканей и исследуемой опухоли. Оценка качественных и количественных характеристик данного параметра позволяет уточнить вариант выявленного новообразования. При качественной оценке используется цветовая шкала, которая позволяет определить эластотип образования. Каждый эластотип соответствует тому или иному патологическому процессу в молочной железе.

Классификация эластотипов Itoh: 0 эластотип (BGR)- трехслойная окраска – синей, зеленой, красной. Данный эластотип соответствует кистозному образованию; 1 эластотип – зеленый цвет, встречается при мягких эластичных образованиях типа липомы; 2 эластотип - мозаичное окрашивание, гетерогенная смесь синего и зеленого цветов, часто встречается при фиброаденах; 3 эластотип - синяя середина и зеленая периферия. Как правило встречается при доброкачественных процессах, однако при Str более 4 образование требует морфологической верификации; 4 эластотип -плотные образования, на эластограмме диффузно синие. Чаше встречается при раке; 5 эластотип - очаг и окружающие его ткани синего цвета, соответствует инвазивному раку молочной железы.

При количественно оценке определяется коэффициент жесткости исследуемой опухоли (StR). Пороговое значение данного коэффициента для злокачественных опухолей молочной железы равняется 4,0%. Превышение порогового значения говорит о высокой вероятности злокачественной природы исследуемого новообразования.

При выполнении эластографии анализировались данные УЗИ и оценивались оба параметра опухоли (качественный и количественный).

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. Для получения дополнительной информации о характере патологического процесса молочной железы использовано УЗИ с контрастным усилением. В качестве контраста использован препарат Соновью (2,5 мл). В ходе исследования оценивалась картина распределения контраста в опухолевом очаге и кинетика его вымывания из очага.

На основании этих данных построены кинетические кривые, оценка которых необходима для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов.

В настоящее время выделено три типа кривых. I тип кривой - постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного периода времени (более 3 мин.); II тип кривой -линейное нарастание интенсивности сигнала в течение первых 1-2 минут после введения контрастного вещества с последующей продолжительной фазой плато; III тип кривой - интенсивность сигнала после достижения пика на 2-3-

й минуте начинает снижаться, отражая процесс быстрого вымывания контрастного вещества.

В ходе процедуры производилась оценка сосудистого рисунка, которая позволила выделить два типа распределения сосудов: 1.«Древовидный» паттерн. Характеризуется множественными микрососудами с одинаковым диаметром и равномерным распределением в структуре образования. Сосудистый рисунок напоминает веточки дерева; 2. «Спиралевидный» паттерн. Характеризуется множественными микрососудами с различным диаметром и неравномерным, асимметричным распределением. Сосудистый рисунок напоминает различные по диаметру спирали.

УЗИ, соноэластография и УЗИ с контрастным усилением выполнялись на ультразвуковом аппарате “Hi-vision 900” фирмы Hitachi.

Патоморфологическое исследование

Морфологическая оценка опухоли. На предоперационном этапе большинству больных выполнялась трепан-биопсия или аспирационная биопсия с последующим морфологическим и цитологическим исследованием. В послеоперационном периоде морфологическое исследование выполнено всем больным.

Тип ФО определялся на основании оценки ряда морфологических характеристик: клеточной атипии, края опухоли, количества митозов. В результате больные с ФО разделены на три группы: 1– доброкачественный вариант – 43 (59%); 2–пограничный вариант – 7 (9.5%); злокачественный – 23 (31.5%).

При выявлении саркомы определялся ее гистотип. Среди СА наибольшую часть составили ангиосаркомы (10 пациентов), меньшую недифференцированные полиморфноклеточные саркомы и лимфосаркома (4 и 1, соответственно).

Оценка клеточной плотности. Клеточная плотность оценена у всех больных с ФО, саркомами, фиброаденомами и метастатическим раком. В каждом случае выполнено по 1 срезу, который был окрашен гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты помещались в сканер

гистологических препаратов Pannoramic 250 (3DHISTECH). После сканирования во всех случаях получены цифровые изображения препаратов.

Используя оператор «marker» программы просмотра изображений Pannoramic Viewer, в каждом цифровом изображении локализовали опухолевые ткани и производился автоматический подсчет абсолютного числа опухолевых клеток в единице площади гистологического среза. Для каждого образца был исследован по крайней мере 1 мм² площади гистологического среза. После этого определено среднее значение количества клеток при различных вариантах ФО, саркомах, фиброаденомах и метапластическом раке.

Иммуногистохимическое исследование. Всеми больным дополнительно выполнялось иммуногистохимическое исследование, которое позволило определить экспрессию ряда иммуногистохимических маркеров, используемых в целях диагностики, дифференциальной диагностики и оценке прогноза при саркомах мягких тканей и некоторых других злокачественных новообразованиях (Десмин, EMA, CD34, EGFR, C-kit, CD10, SMA, Белок S-100, Ген p16, PNH3, AR, ER /PR, HER2, Ki67). Экспрессия данных маркеров была проанализирована при ФО и саркомах в эпителиальном, мезенхимальном и сосудистом компонентах.

Характеристика методов лечения

Все пациенты с ФО подвергались хирургическому лечению: органосохраняющие операции выполнены 51 больному, мастэктомии и ампутации молочной железы - 22-м.

При СА органосохраняющие операции выполнены только в 2 случаях (13%), остальные 13 (87%) больных подвергались ампутации или радикальной мастэктомии.

При определении объема оперативного вмешательства учитывался размер опухоли, размер молочной железы, статус регионарных лимфатических узлов, морфологический тип опухоли, вариант ФО (если он

был оценен на предоперационном этапе). В большинстве случаев выполнялись органосохраняющие операции: квадрантэктомия, сегментарная резекция, энуклеация (секторальная резекция).

В послеоперационном периоде 5 больных подвергались системному лечению и 7 больных – лучевой терапии. Оценка эффективности данных видов лечения не выполнялась ввиду небольшого количества наблюдений.

Общая и безрецидивная выживаемость оценены у 77 из 88 больных с ФО и СА. Время наблюдения составило от 3 до 132 месяцев.

2.8. Методы статистического исследования.

Для статистической обработки материала применялся пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 for Windows 6.0, статистический пакет R и табличный процессор Excel. В работе использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Помимо однофакторного, применялся и многофакторный анализ. Для этого использована модель пропорциональных рисков Кокса. Отдаленные результаты лечения (выживаемость) с учетом рассматриваемых факторов риска рассчитывались по методу Каплана-Мейера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-инструментальная характеристика неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей.

Эффективность клинико-инструментальных методов диагностики.

Физикальному осмотру на амбулаторном этапе обследования подвергались все больные, при этом правильный диагноз в группе больных с ФО был установлен лишь в 27 случаях (37%). С наибольшей частотой был поставлен ошибочный диагноз: фиброаденома - 22 больных (31%), рак молочной железы – 19 (26%), саркома – 4(5.5%) и цистаденопапиллома– 1 (1.4%).

Маммография была выполнена 55 больным. При клиническом подозрении на фиброаденому в некоторых случаях исследование не выполнялось. Ошибочный диагноз при маммографии был поставлен в 76% случаев, при этом злокачественный процесс заподозрен в 63.6% случаев. Наибольшая частота ошибок зарегистрирована при опухолях размером менее 2 см, особенно при доброкачественном варианте ФО (83.3%). При опухолях размером менее 2 см злокачественный процесс (без уточнения нозологического варианта опухоли) заподозрен в 33% случаев, в то время как при размере более 2 см – в 67%.

При ФО размером не более 5 см рентгенологическая картина в большинстве случаев соответствовала доброкачественному характеру новообразования. Как правило, узел имел гомогенную структуру, четкие контуры без признаков инфильтрации в окружающие ткани. Такие признаки не позволяли дифференцировать ФО с фиброаденомой. При крупных размерах контуры становились неровными, а структура неоднородной, полинодозной за счет кистозных или поликистозных включений, что способствовало более точной первичной диагностике, однако не позволяло определить вариант ФО.

Для оценки эффективности маммографии в первичной диагностике ФО использована ROC кривая. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.69, что говорит об удовлетворительной точности метода и возможности использования результатов МГ в целях первичной диагностики ФО. Кроме того, маммография позволяла объективно оценить скорость роста опухоли в случае динамического наблюдения.

УЗИ было выполнено 66 больным. Ошибочный диагноз при УЗИ был поставлен в 66% случаев, с тенденцией к увеличению числа ошибок при опухолях размером менее 5см. Чаще в данной группе филлоидные опухоли расценивались как фиброаденомы. При размере очага более 5 см в группе в

основном отмечена гипердиагностика – в 80% случаев предполагалось наличие злокачественных новообразований.

В отличие от маммографии при УЗИ филоидные опухоли имели более четкие лучевые признаки: неровные контуры, гетерогенная структура, в том числе кистозные включения щелевидной и листовидной формы. Возможность визуализации внутренней структуры образования позволяла по данным УЗИ более точно дифференцировать ФО от фиброаденом и крупных кист с внутрикистозным компонентом, в т.ч. рака в кисте. Однако дифференцировать различные варианты ФО по данным УЗИ без учета клинического течения было невозможно.

Для оценки эффективности УЗИ в первичной диагностике ФО использована ROC кривая.

Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.75, что говорит о хорошей информативности метода и возможности использования результатов УЗИ в целях первичной диагностики филоидных опухолей.

Соноэластография была выполнена 14 больным. При соноэластографии ошибки зафиксированы лишь у 30% больных. Частота ложных заключений практически не зависела от размера опухоли. В каждом случае оценивались качественные и количественные характеристики опухоли. При СЭГ солидных образований (рак молочной железы, фиброаденома), как правило, структура опухоли гомогенная, что позволяет четко определить эластотип образования. При филоидных опухолях структура гетерогенная и эластотип может варьировать в пределах одного и того же образования. Например, солидная часть картируется 2-3 эластотипом, а кистозная – 0 эластотипом. При анализе количественных характеристики выявлено преобладание высоких показателей коэффициента жесткости ($StR > 4$) при ФО по сравнению с фиброаденомами. Выявлено, что при ФО преобладает 3 и 4 эластотипы (78.6%), что соответствует подозрению на злокачественный процесс, в то время как при фиброаденомах

преобладает 2 эластотип (табл. 2), подтверждающий наличие доброкачественного процесса (71.4%).

Таблица 2. Соноэластография. Распределение больных по эластотипам.

Эластотип	Филлоидная опухоль		Фиброаденома	
	n	%	n	%
1	0		1(14)	7.14%
2	2(14)	14.29%	10(14)	71.43%
3	6(14)	42.86%	2(14)	14.26%
4	5(14)	35.71%	1(14)	7.14%
5	1(14)	7.14%		

Практически у всех больных с фиброаденомами StR (93%) был менее 4, что подтвердило доброкачественный характер образований. Только в одном случае данный показатель был выше 4 и это привело к ошибочному заключению. При ФО в 43% случаев StR был равен или выше 4, что позволило заподозрить злокачественный процесс (табл. 3).

Таблица 3. Соноэластография. Распределение больных по коэффициенту жесткости (StR).

Strain Ratio (StR)	Филлоидная опухоль		Фиброаденома	
	N	%	N	%
< 4	8(14)	57.14	13	93%
4	3(14)	21.43		
>4	3(14)	21.43	1	7%

Для оценки эффективности УЗИ с соноэластографией в первичной диагностике ФО использована ROC кривая. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.86, что говорит о хорошей информативности метода и возможности использования результатов УЗИ с соноэластографией в целях первичной диагностики филоидных опухолей.

УЗИ с контрастным усилением было выполнено 8 больным из проспективной группы и 4 больным с фиброаденомами. Анализ лучевой картины показал, что при ФО отмечалось неравномерное хаотичное контрастное усиление, с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества или с выходом на плато. При оценке характера кинетических кривых выявлено преобладание 3 типа кривых при ФО (4 из 4-х), в то время как при фиброаденомах чаще выявлялся 2 тип (3 из 4-х), что соответствовало доброкачественному процессу. При использовании УЗИ с контрастом диагностическая ошибка зарегистрирована в 1 случае. У данной пациентки размер опухоли превышал 5 см, Str>4 и выявлен 3 тип кривой (предоперационный морфологический диагноз – ФО), что и позволило заподозрить данное заболевание, однако при окончательном морфологическом исследовании выявлена фиброаденома.

Помимо анализа кинетики контрастного препарата в ходе процедуры производилась оценка сосудистого рисунка исследуемых новообразований, которая позволила выделить два типа распределения сосудов:

«Древовидный» тип. Данный тип сосудистого рисунка в сочетании с I и II типом кинетической кривой выявлен при фиброаденомах.

«Спиралевидный» тип. Данный тип сосудистого рисунка в сочетании с III типом кинетической кривой зарегистрирован при злокачественном варианте ФО, саркомах и метапластическом раке молочной железы.

Для оценки эффективности УЗИ с контрастным усилением в первичной диагностике ФО использована ROC кривая. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0.95, что говорит о хорошей информативности метода и

возможности использования результатов УЗИ с контрастным усилением в целях первичной диагностики ФО.

На основании представленных выше данных лучевых методов визуализации разработан алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы (рис.1).

МГ-маммография, СЭГ-соноэластография, УЗИ- КУ -УЗИ с контрастным усилением, StR-коэффициент жесткости

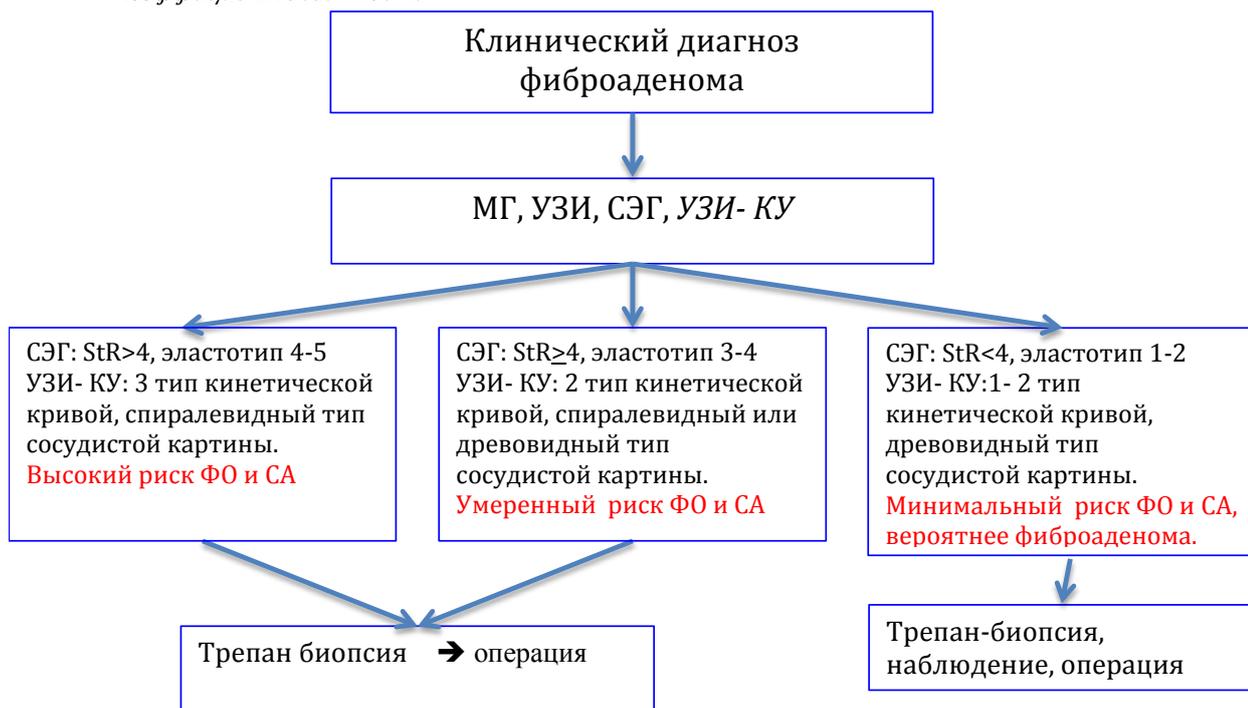


Рис. 1. Алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы

Клинические характеристики филлоидных опухолей

Средний возраст больных на момент начала лечения зависел от варианта опухоли. При доброкачественном он составил 42 года, при злокачественном – 52 года ($p=0.01$).

При анализе данных клинического осмотра и лучевых методов диагностики обнаружено преобладание ФО размером менее 5 см: при доброкачественном варианте -78% больных, пограничном -100% и при злокачественном варианте - 59%. Опухоли размером более 5 см чаще

встречались при злокачественном варианте ФО (41%). Средний размер доброкачественных вариантов ФО составил 39.23 ± 3.7 мм, а злокачественных – 56.09 ± 13.28 мм. Несмотря на разницу абсолютных и средних значений размера опухоли достоверных отличий между различными вариантами ФО не выявлено ($p=0.23$, $p>0.05$). Таким образом, размер опухоли не может быть надежным признаком злокачественного процесса, как это утверждается в некоторых работах.

При анализе клинического течения ФО отмечено три типа роста: медленный (отсутствие изменения размеров опухоли в течение более 4 месяцев), быстрый рост (увеличение размера опухоли независимо от времени обнаружения) и двухфазный (медленный рост сменяется быстрым ростом). 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.

Выявлено влияние скорости роста на показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. При медленном и двухфазном росте, что больше характерно для доброкачественного и пограничного вариантов, данный показатель составил 90% и 56%, соответственно, а при быстром росте, характерном для злокачественного варианта – 41%. Таким образом, скорость роста может быть клиническим диагностическим критерием при ФО ($p=0.01$).

Патоморфологическая характеристика филоидных опухолей

Морфологическое исследование выполнялось на догоспитальном этапе и в послеоперационном периоде. На предоперационном этапе морфологическое исследование было выполнено 45 больным с ФО: 6 (13%) случаев - материал неинформативен, 13 (29%) - ложноотрицательное заключение, 9 (20%) – ФО без уточнения варианта и 17 (38%) – ФО с

уточнением варианта. В 42.2% случаев не удалось установить правильный морфологический диагноз.

Оценка клеточной плотности. Произведена оценка клеточной плотности при различных вариантах ФО, саркомах, метапластическом раке молочной железы и фиброаденомах. При анализе показателей клеточной плотности у больных ФО наблюдалась достоверная корреляция варианта опухоли со средними значениями клеточной плотности. Минимальное значение показателя отмечено при доброкачественном варианте ФО- 2709 и максимальное при злокачественном – 4141. Самый низкий показатель клеточной плотности зарегистрирован при фиброаденомах – 1801. Среднее отличие показателей клеточной плотности фиброаденом и злокачественных опухолей составило 2000. Необходимо отметить, что показатели клеточной плотности при злокачественном варианте ФО, саркомах и метапластическом раке оказались схожими.

Таким образом, выявлены существенные отличия в показателях клеточной плотности между злокачественными и доброкачественными процессами, что позволяет использовать данный параметр как дополнительную опцию при дифференциальной диагностике этих процессов.

Иммуногистохимические маркеры. Оценена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров, которые используются с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения прогноза при саркомах мягких тканей и других злокачественных новообразованиях.

При анализе результатов ИГХ выявлено достоверное преобладание экспрессий ряда маркеров в мезенхимальном компоненте опухоли преимущественно при злокачественном варианте ФО. В частности при злокачественном варианте ФО по сравнению с доброкачественным чаще регистрировалось наличие таких маркеров как десмин (15% и 10%, соответственно), ЕМА (5% и 0%), CD117 (45% и 6.25%), CD10 (71.4% и 50%), S100 (42.9% и 15.6%), phh3 (91.1% и 71.9%).

Проанализировано влияние вышеуказанных ИГХ маркеров на прогноз при ФО молочной железы. При некоторых маркерах зарегистрировано достоверное влияние на показатели безрецидивной и/или общей выживаемости. В частности, в десмина позитивной группе показатели безрецидивной выживаемости достоверно ниже, чем в десмин-негативной (33% и 68.4%, соответственно, $p=0.046$). Наличие экспрессии CD117 в опухолевой ткани повлияло как на общую, так и безрецидивную выживаемость. При CD117-позитивных опухолях данные показатели составили 48.7% и 33%, соответственно, а при CD117-негативных, 93.8% и 78.8%, соответственно.

Таким образом, при злокачественном варианте ФО также выявлено наличие высоких экспрессий нескольких маркеров, характерных для сарком мягких тканей. Это говорит не только об их общем тканевом происхождении, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО.

Иммуногистохимическая оценка уровня митотической активности. Помимо оценки частоты экспрессии ИГХ маркеров, изучены уровни экспрессии маркеров митотической активности Ki67 и pHH3 в общей группе больных.

Уровень данных маркеров при злокачественном варианте ФО оказался самым высоким (29.34% и 8.12, соответственно) и достоверно отличался от доброкачественного (9.02% и 1.6, соответственно) и пограничного (7.0% и 0.93, соответственно) вариантов ФО. Следует отметить, что при анализе экспрессии указанных маркеров при доброкачественном и пограничном вариантах достоверных отличий в их уровнях не получено, что с учетом благоприятного клинического течения пограничного варианта позволяет отнести его к доброкачественному варианту. Иными словами, с точки зрения

оценки иммуногистохимических маркеров и клинического течения ФО, вместо 3 вариантов опухоли (объединив доброкачественный и пограничный вариант в одну группу) можно рассматривать лишь два варианта – доброкачественный и злокачественный.

Эффективность хирургического лечения при ФО молочной железы

При оценке эффективности лечения ФО выявлено, что на безрецидивную выживаемость достоверно влияет объем операции и вариант ФО. Частота местных рецидивов при доброкачественном варианте составила 9.5%, при пограничном и злокачественном вариантах 43% и 45.5%, соответственно ($p=0.006$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость после хирургического лечения в общей группе больных составила 62.6%, а в зависимости от варианта ФО равнялась 88.4%, 41.7% и 32.0% соответственно.

Показатели общей выживаемости зависели от варианта ФО и в среднем составили 79.3%.

Наиболее высокий показатель 5-летней общей выживаемости отмечен при доброкачественном (95.5%) и пограничном (100%) вариантах, а наиболее низкий – при злокачественном варианте ФО (45.2%).

При анализе влияния объема операции на отдаленные результаты лечения выявлено, что показатели безрецидивной выживаемости после мастэктомии (ампутации) выше, чем после органосохраняющих операций и составляют 74% и 62.7%, соответственно.

При этом частота рецидивов при различных вариантах оперативного вмешательства зависела от морфологического варианта ФО. В частности, при выполнении органосохраняющих операций частота рецидивов равнялась 29%: при доброкачественном варианте – 12.5%, при злокачественном – 70%. При выполнении мастэктомии местные рецидивы возникли у 13% больных. Все рецидивы отмечены только при злокачественном варианте ФО (100%).

Больные, подвергавшиеся сохранным операциям стратифицированы в две группы: 1. Группа – ширина края резекции менее 10 мм; 2 – ширина края – более 10 мм. Отмечена высокая частота развития местных рецидивов при ширине края резекции менее 10 мм (33%), по сравнению с шириной резекции более 10 мм (15.6%).

Наибольшая частота местных рецидивов зарегистрирована при сверхэкономных оперативных вмешательствах (энуклеация) по поводу предполагаемых доброкачественных опухолей (31%). Пятьдесят процентов местных рецидивов выявлено при доброкачественных вариантах ФО, которые на предоперационном этапе были расценены как фиброаденомы. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при выполнении сегментарных резекций и энуклеаций составили 74.3% и 52.7%, соответственно.

При оценке показателей общей выживаемости при различных объемах оперативного вмешательства не выявлено ухудшение прогноза при выполнении сохранных операций. Пятилетняя общая выживаемость при мастэктомиях и органосохраняющих операциях составила 84.8% и 76.4%, соответственно ($p=0.53$). Данный показатель при органосохраняющем лечении в объеме энуклеации и сегментарной резекции составил 72.5% и 81.3%, соответственно ($p=0.8$). Таким образом, объем операции не влиял на общую выживаемость больных ФО.

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 месяцев (в среднем 27 мес) после лечения, при пограничном - через 16–38 месяцев (в среднем 26 мес), а при злокачественном - через 1–27 месяцев (в среднем 12 мес) ($p<0.05$).

Особенности диагностики и лечения сарком молочной железы

Эффективность лучевых методов диагностики. На первом этапе работы проанализирована эффективность лучевых методов диагностики при саркомах молочной железы. В данную группу вошло 15 пациентов.

В 80% случаев при клиническом осмотре, маммографии и УЗИ был поставлен диагноз саркома (40%) или подозрение (40%) на злокачественную опухоль и только в 20% случаев был поставлен диагноз фиброаденома или киста.

При СА прямой зависимости частоты ошибок от размера опухоли не выявлено. Практически во всех случаях (15 больных) размер опухоли превышал 2 см, т.е. был доступен для полноценной пальпации.

Помимо стандартного обследования, включающего маммографию и УЗИ, в проспективной группе больных выполнена соноэластография (3 случая) и УЗИ с контрастным усилением (4 случая).

Учитывая небольшое количество наблюдений достоверно оценить эффективность соноэластографии в диагностике сарком сложно. Однако преобладание 4 эластотипа и значение коэффициента жесткости (StR) выше 4 единиц указывало на злокачественный процесс во всех случаях (табл.4, 5).

Таблица 4. Соноэластография. Распределение больных саркомами по эластотипам.

Эластотип	Саркома	
	N	%
1	-	-
2	-	-
3	1(3)	33.33
4	2(3)	66.67
5	-	-

Таблица 5. Соноэластография. Распределение больных по коэффициенту жесткости (StR).

Strain Ratio (StR)	Саркома	
	N	%
< 4	-	-
4	-	-
>4	3	100%

УЗИ с контрастным усилением выполнено 4 больным. Во всех случаях зарегистрирован третий тип кинетической кривой и «спиралевидный» тип сосудистой картины (паттерн), что характерно для злокачественных процессов.

При использовании соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением в группе больных с саркомами молочной железы диагностических ошибок не зарегистрировано, что говорит о возможности дальнейшего изучения эффективности данных методик при первичной диагностике мезенхимальных опухолей молочной железы.

Морфологические и иммуногистохимические характеристики сарком молочной железы. Морфологическое исследование на предоперационном этапе было выполнено 7 больным. Правильный диагноз установлен в 4 случаях (57%). В послеоперационном периоде морфологическое исследование выполнено во всех случаях. По итогам исследования наибольшую часть составили ангиосаркомы (10 пациентов), в остальных случаях выявлены недифференцированные полиморфноклеточные саркомы и лимфосаркома (4 и 1 соответственно). Проанализированы гистологические характеристики сарком.

При анализе полученных данных выявлена достоверная разница в показателях митотического индекса в общей группе больных по сравнению с группой больных с рецидивом заболевания и метастазами (18.4 и 33.4;37.4,

соответственно). Кроме того, выявлены достоверные отличия и в показателях активности клеточной пролиферации: Ki67 – 24.72% и 37.4%; 39.4%, соответственно и Phh3 – 2.35 и 4.31;4.81, соответственно.

Таким образом, эти показатели могут служить дополнительными критериями оценки прогноза при лечении больных с саркомами молочной железы.

Иммуногистохимические маркеры.

При саркомах молочной железы выявлена экспрессия нескольких ИГХ маркеров: CD34-40%, EMA – 16.67%, EGFR-13.4%, ERG-66.7%, CD117-20%, CD10-40%, SMA 40%, S100-26.7%, Phh3 71.9%, Ki67-100%.

Таким образом, при саркомах молочной железы также выявлено наличие экспрессии нескольких маркеров, характерных для сарком мягких тканей. Это говорит не только об их общем тканевом происхождении, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах сарком молочной железы.

Эффективность хирургического лечения. Как указано выше хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения СА. При СА органосохраняющие операции выполнены лишь в двух случаях (13%), остальным 13 (87%) больным выполнены мастэктомии или ампутации.

При выполнении операций по поводу СА 5-летняя безрецидивная выживаемость в общей группе больных составила 37.7%. На отдаленные результаты лечения оказал влияние размер опухоли: при опухолях категории T1-2 безрецидивная выживаемость равнялась 57.7%, а при T3 -18.8%.

Сроки возникновения рецидива при СА составили 3-11 месяцев (в среднем 6 мес). Отдаленные метастазы выявлены у 8 больных в среднем через 9 мес после лечения. Таким образом, больные со злокачественным

вариантом ФО и саркомами нуждаются в тщательном динамическом наблюдении в связи с высоким риском раннего развития рецидива.

Показатель 5-летней общей выживаемости при СА равнялся 53.3% в общей группе и 44.4% у больных с размером опухоли более 50 мм.

Подозрение на поражение регионарных лимфатических узлов зафиксировано только у одной больной, однако при выполнении мастэктомии ни в одном случае метастазов не выявлено.

Таким образом, саркомы молочной железы имеют более четкие, чем ФО лучевые характеристики, которые позволяют по крайней мере в половине случаев поставить точный диагноз на предоперационном этапе. С другой стороны саркомы обладают схожими со злокачественным вариантом ФО иммуногистохимическими и клиническими характеристиками: преобладание высокой скорости роста опухоли, ранние сроки возникновения рецидива, преобладание опухолей размером более 5 см, крайне редкое поражение регионарных лимфатических узлов, высокая частота отдаленных метастазов с поражением легких. Эти данные, а также экспрессия схожих ИГХ маркеров позволяют говорить о возможности изучения эффективности системных видов терапии, применяемых при лечении диссеминированных форм сарком мягких тканей.

Заключение

Большое количество ошибок при первичной диагностике неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей приводит к выбору неадекватной тактики лечения. В представленном исследовании доказано, что включение в алгоритм обследования данной группы больных соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением позволяет в большинстве случаев избежать диагностических ошибок и скорректировать план лечения.

Основным методом лечения первичных локальных форм неэпителиальных опухолей является хирургическое вмешательство. При определении оптимального объема оперативного вмешательства прежде

всего необходимо ориентироваться на морфологический вариант опухоли, который достоверно влияет на прогноз заболевания. Другие клинические и иммуногистохимические характеристики дают дополнительную информацию о характере опухолевого процесса. В частности, при неопределенном предоперационном морфологическом заключении на основании оценки скорости роста, размеров опухоли, активности клеточной пролиферации и экспрессии ИГХ маркеров можно относительно точно судить о степени злокачественности выявленной опухоли. Оценка пролиферативной активности на основании анализа уровней Ki67 и Pph3 в сочетании с расчетом клеточной плотности позволяет четко дифференцировать пограничный (доброкачественный) и злокачественный варианты в спорных случаях. При определении объема операции в любом случае необходимо ориентироваться как на размер молочной железы, так и размер опухоли.

В исследовании показано, что при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях недопустимо выполнение энуклеаций, которые сопровождаются высокой частотой рецидивов вне зависимости от морфологического варианта опухоли. Нежелательно выполнение органосохраняющих операций с шириной резекции менее 10 мм при злокачественном варианте ФО и саркомах, так как рецидивы возникают у 100% больных.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия целого ряда маркеров, характерных для злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, в первую очередь - сарком мягких тканей. В настоящее время для данного типа опухолей есть эффективные схемы химиотерапии и таргетной терапии. Это говорит о целесообразности изучения эффективности системной специфической терапии и при неэпителиальных опухолях молочной железы.

Выводы

1. Частота ошибочных заключений при диагностике филоидных опухолей достигает 76% при маммографии, 66% - при УЗИ, 40% - при предоперационном морфологическом исследовании материала трепан-биопсии. При диагностике сарком частота ошибок составила 55%, 48% и 43%, соответственно. Включение в стандартный диагностический алгоритм (пальпация, маммография, УЗИ) соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением позволило увеличить точность диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей на 28%.
2. Автоматизированный подсчет клеточной плотности неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей позволяет получить дополнительную информацию при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных подтипов заболевания. Показатель клеточной плотности при фиброаденомах равнялся-1801, при доброкачественном варианте ФО- 2709, при злокачественном-4141, при саркоме- 4608 ($p < 0.05$).
3. Для филоидных опухолей характерно наличие экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров: CD34 (46%), S100 (25.9%), CD117 (22%), десмин (10%). Это свидетельствует не только об их общем происхождении со стромальными саркомами, но и косвенно предполагает возможность изучения эффективности применения стандартных для сарком мягких тканей вариантов системного лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО.
4. Уровни экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki67 и Pih3 у пациентов с прогностически благоприятными доброкачественным (9.2% и 1.6, соответственно) и пограничным (7.0% и 0.93, соответственно) вариантами ФО практически идентичны и достоверно отличаются от уровня экспрессии данных маркеров у больных со злокачественным вариантом ФО (29.3% и 8.12, соответственно,

$p < 0.05$). Это позволяет выделить только два варианта ФО – злокачественный и доброкачественный.

5. Риск развития местного рецидива при хирургическом лечении ФО зависит от морфологического варианта опухоли. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при доброкачественном и злокачественном вариантах равняются 88.4% и 32.0%, соответственно, а показатели общей выживаемости равняются 95.5% и 45%, соответственно ($p < 0.05$).
6. Показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с вариантом хирургического вмешательства. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при выполнении сегментарной резекции равнялись 74.3%, энуклеации - 52.7% ($p < 0.05$).

Практические рекомендации

При выявлении с помощью УЗИ и маммографии доброкачественных опухолей молочной железы (прежде всего фиброаденом) рекомендуется дополнительное исследование, включающее соноэластографию и УЗИ с контрастным усилением, что позволит избежать диагностических ошибок и назначения неадекватного лечения.

В сомнительных случаях оценка клеточной плотности позволит дифференцировать доброкачественные и злокачественные варианты фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы.

При планировании хирургического лечения ФО следует отказаться от энуклеации, так как она сопровождается высокой частотой развития местных рецидивов вне зависимости от морфологического варианта ФО.

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Семиглазов В.В., Ван Шу, Табагуа Т.Т., Семиглазова Т.Ю Диагностика и лечение филоидных опухолей молочной железы//Вопр. онкологии.-2016.- N3. с. 552-559

2. Ван Шу, Артемьева А.С., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю. Проблемы диагностики и лечения филоидных опухолей молочной железы//Ученые записки.- 2016.-№4.- с.69-72.
3. Ван Шу, Артемьева А.С., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю. Проблемы диагностики и лечения фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы//Опухоли женской репродуктивной системы.- .2017-№1.- с. 10-13.
4. Ван Шу, Панайотти Л.Л., Лечение злокачественных филоидных опухолей молочной железы //Материалы LXXVI научно-практической конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» Спб.: Издательство ПСПбГМУ. - 2015. - С.83.
5. Натопкин А.А., Ван Шу, Ланков Т.С., клинические и патологические особенности неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы // Материалы LXXVII ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» Спб.: Издательство ПСПбГМУ.- 2016. -С110
6. Ван Шу, Егорова В.С., Диагностика филоидных опухолей молочной железы. //Материалы LXXVIII научно–практической конференции «актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» Спб.: Издательство ПСПбГМУ.- 2017. -С147.