

Кальцинаты типа фрагментированных слепков как потенциальный независимый фактор прогноза при протоковой карциноме in situ молочной железы

О. С. Пучкова^{*,1}, В. Е. Сеницын², С. Ю. Богомазова⁴, Е. А. Мершина³,
В. П. Широкий⁴, Д. А. Баженова³, Е. В. Ненайденко²

¹ Ильинская больница

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»,
МНОЦ «Университетская клиника»

⁴ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России

Fragmented Casting Calcifications as a Potential Independent Prognostic Factor in Ductal Adenocarcinoma in Situ of the Breast

O. S. Puchkova^{*,1}, V. E. Sinitsyn², S. Yu. Bogomazova⁴, V. P. Shirokiy⁴,
E. A. Meršina³, D. A. Bazhenova³, E. V. Nenaydenko²

¹ Il'inskiy Hospital

² Lomonosov Moscow State University

³ University Clinic, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University

⁴ Federal Center of Medicine and Rehabilitation, Ministry of Healthcare of Russia

Реферат

Целью исследования явилась оценка потенциальной возможности использования рентгенологической семиотики рака молочной железы (РМЖ) как предиктора отдаленных результатов лечения.

В настоящем исследовании приняли участие 112 пациенток в возрасте 29–89 лет с протоковой карциномой молочной железы. Пациенты были выделены в группу на основании современной рентген-гистологической классификации РМЖ и рентгенологического типа строения молочной железы, предложенных Л. Табаром. Всем пациентам была выполнена трепанобиопсия с последующим гистологическим исследованием. В предоперационном периоде выполнялось МРТ молочной железы с контрастным усилением. Был проведен анализ данных и поиск корреляций между рентгенологическими характеристиками протокового РМЖ, степенью злокачественности, возрастом, наличием перипухолевого отека при МР-маммографии.

* Пучкова Ольга Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Ильинская больница.
Адрес: 143421, Московская обл., Поселение Ильинское, ул. Рублевское предместье д. 2, корп. 2.
Тел.: +7 (903) 273-02-17. Электронная почта: helgasoul@yandex.ru

Puchkova Ol'ga Sergeevna, Radiologist of Department of Radiology, Il'inskiy Hospital.
Address: 2/2, Rublevskoe Predmest'e str., poselenie Il'inskoe, Moscow region, 143421.
Тел.: +7 (903) 273-02-17. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Согласно проведенному анализу, наиболее молодой возраст в группе протоковых карцином определялся при кальцинатах типа фрагментированного слепка — 29 лет. В 33 % клинических наблюдений встречался 4-й тип рентгенологического строения, 80 % из которых были представлены на рентгенограммах кальцинатами типа фрагментированных слепков. В 11 % клинических наблюдений был выявлен 5-й тип рентгенологического строения молочной железы. Доля пациенток с высокой степенью злокачественности в группе пациенток с кальцинатами типа фрагментированного слепка составляла 80%. Только в группе пациентов с кальцинатами типа фрагментированных слепков в 51 % наблюдений отмечался перипухолевый отек на МР-маммографии. В других группах зависимость между рентгенологическими характеристиками опухоли и наличием отека выявлена не была.

Таким образом, кальцинаты типа фрагментированного слепка (fragmented casting type) являются патогномичным признаком низкодифференцированного протокового РМЖ, возникающего в более молодом возрасте, ассоциированного с 4-м типом строения молочной железы, а также являются предиктором наличия перипухолевого отека при МР-маммографии и могут быть рассмотрены как потенциальный независимый отрицательный прогностический фактор прогноза.

Ключевые слова: рентгенологическая плотность структуры, маммография, протоковая карцинома in situ, перипухолевый отек.

Abstract

The aim of this study was to determine the potential role of mammographic features of breast cancer, as a possible predictor of long-term outcome.

112 breast cancer patients were included in the study. Pathologic findings on mammography were assessed using the modern classification of L. Tabar. All patients underwent a core biopsy with subsequent histological examination. In the preoperative period, breast MRI with contrast enhancement was performed. An analysis of the data and the search for correlations between the radiographic characteristics breast cancer, the tumor grade and presence of peritumoral edema on breast MRI was performed. According to the analysis, the youngest age in the group of ductal adenocarcinomas was determined in patients with fragmented casting calcifications — 29 years.

In the group of ductal carcinomas, in 33 % of cases were observed mammographic pattern 4 according to classification of L. Tabar and in 11 % of cases there was a pattern 5, while in the group of patients with fragmented casting calcifications pattern 4 was detected in 80 % of clinical observations. The proportion of patients with a high Grade tumors in the casting type was 80 %. Only in the group of patients with fragmented castings calcifications in 51 % of cases peritumoral edema on the breast MRI was observed. Fragmented casting type calcifications are a pathognomonic sign of a low-grade, ductal adenocarcinoma of the breast that occurs at a younger age and associated with the pattern 4 of breast structure by L. Tabar classification and also a predictor of peritumoral edema on breast MRI, thus can be an independent negative prognostic factor.

Key words: Breast Density, Mammography, Ductal Carcinoma in Situ, Peritumoral Oedema.

Актуальность

Показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) продолжают оставаться высокими. Ежегодно в мире регистрируется около 1 600 000 новых случаев и около 571 000 женщин умирают от РМЖ [5]. Современные технологии позволяют изучать РМЖ на генетическом и эпи-

генетическом уровнях, что приводит к разработке и внедрению в клиническую практику таргетных препаратов для лечения. Развивается биовизуализация опухолей, появляются новые контрастные вещества для МР-маммографии, трейсеры для ПЭТ, предоставляющие уникальную возможность изучать био-

логические особенности опухоли и прогноз предполагаемого лечения не инвазивным путем.

Маммография является основным методом диагностики РМЖ, который позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять РМЖ на раннем этапе развития [6]. Согласно теории Л. Табара, рентгенологические признаки РМЖ являются предиктором отдаленного результата лечения, что позволяет уже на этапе первичной маммографии оценить прогноз лечения, что подтверждается результатами других международных исследований [2]. Современный предоперационный алгоритм включает в себя ММГ, УЗИ и МРТ молочной железы. Таким образом, крайне интересным и актуальным является поиск дополнительных корреляций рентгенологической, гистологической и МР-картины при протоковой карциноме in situ.

Цель: оценка потенциальной возможности использования рентгенологической семиотики рака молочной железы как предиктора отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 112 женщин в возрасте 29–89 лет (в среднем — $52,9 \pm 12,69$ года) с протоковой карциномой in situ молочной железы. Пациентки были выделены в группу на основании современной рентгенологической классификации РМЖ Л. Табара [9]. Всем была выполнена трепанобиопсия с последующим гистологическим исследованием. В предоперационном периоде выполнялась МРТ молочной железы с контрастным усилением на оборудовании Siemens Aera 1,5 Т. Был проведен анализ данных и поиск корреляций между рентгенологическими характеристиками протокового рака in situ, степенью злокачественности, возрастом, наличием перипухолевого отека при МР-маммографии.

Результаты и их обсуждение

Для пациенток с протоковым раком in situ были определены варианты ММГ-картины. Соответствующая структура исследуемых представлена в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что среди исследуемых преобладали случаи

Таблица 1

Структура пациенток по вариантам ММГ-картины

Варианты ММГ-картины	Частота случаев	
	Абс.	%
Fragmented casting	59	63,4
Skiping Stones	14	15,1
Перестройка структуры	10	10,8
Dotted casting	5	5,4
Pearl	3	3,2
AAB + DAB	1	1,1
Не определяется	1	1,1
Итого	93	100

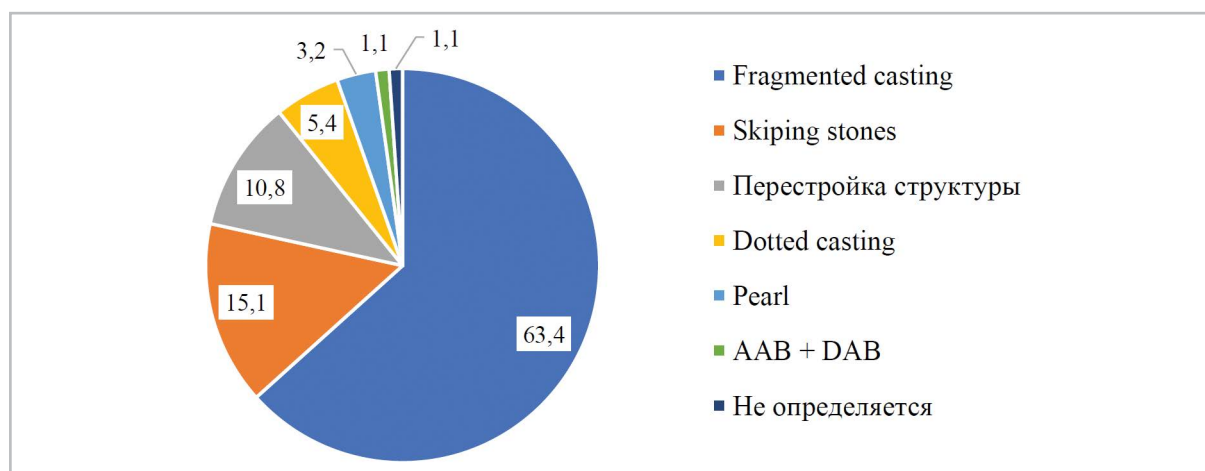


Рис. 1. Структура исследуемых по вариантам ММГ-картины, в %

варианта fragmented casting, доля которых составляла 63,4 %. Также отмечалась существенная доля пациенток с вариантами ММГ-картины skipping stones (15,1 %) и перестройкой структуры (10,8 %). Также структура исследуемых по вариантам ММГ-картины представлена на рис. 1.

Далее была проведена оценка распределения исследуемых по степени злокачественности в зависимости от результатов маммографии. В результате были получены следующие данные (табл. 2).

Исходя из полученных данных, среди женщин с вариантом ММГ-картины fragmented casting большинство составляли случаи высокой злокачественности опухоли — Grade 3 и Grade 2–3 (80 %), тогда как при остальных вариантах распределение по разным типам злокачественности было либо равным, либо наблюдалось превалирование степени Grade 1–2. Различия оказались статистически незначимыми, однако уровень значимости был весьма близок к критическому ($p = 0,067$), в связи с чем было дополнительно проведено сравне-

Таблица 2

Структура пациенток по вариантам ММГ-картины

Варианты ММГ-картины	Степень злокачественности			
	Grade 1 и Grade 2		Grade 3 и Grade 2–3	
	Абс.	%	Абс.	%
Fragmented casting	9	20	36	80
Skipping stones	3	50	3	50
Перестройка структуры	3	50	3	50
Dotted casting	2	66,7	1	33,3
Pearl	1	100	0	0,0
Итого	18	29,5	43	70,5

ние распределения случаев по степени злокачественности у пациенток с вариантом casting и другими вариантами. Полученные результаты представлены на рис. 2. Согласно проведенному анализу, доля пациенток с высокой сте-

пенью злокачественности при варианте casting составляла 80 %, при других вариантах — 43,8 %. Различия, оцененные с помощью точного критерия Фишера, были статистически значимы ($p = 0,011$).

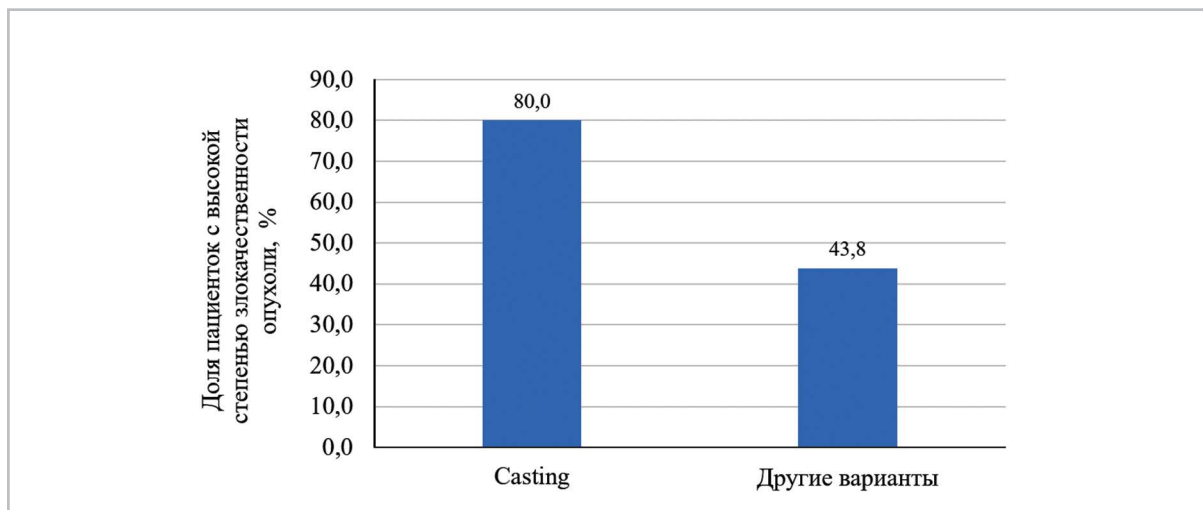


Рис. 2. Сравнение частоты случаев высокой злокачественности опухоли у пациенток с вариантом casting и другими вариантами

Таблица 3

Сравнение частоты выявления МР-симптомов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Симптом	Степень злокачественности				p*
	Grade 1–2		Grade 2–3		
	Абс.	%	Абс.	%	
Тип опухоли: AAB, multi					
Отек	3	33,3	7	63,6	0,37
Асимметрия сосудов	4	44,4	6	66,7	0,637
Гетеронакопление контраста	8	88,9	9	81,8	1,0
Тип опухоли: in situ/DAB, AAB и DAB					
Отек	2	33,3	8	44,4	1,0
Асимметрия сосудов	4	66,7	11	61,1	1,0
Гетеронакопление контраста	5	83,3	18	90	1,0

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p = 0,034$).

Изучение частоты МР-симптомов у пациенток с РМЖ в зависимости от степени злокачественности и размеров опухоли

Были оценены различия частоты выявления МР-симптомов РМЖ у исследуемых сравниваемых групп в зависимости от степени злокачественности опухоли. В результате были получены следующие данные (табл. 3).

В результате анализа, проведенного с помощью точного критерия Фишера, частота МР-симптомов не имела статистически значимой зависимости от степени злокачественности опухоли в

обеих группах ($p > 0,05$). При этом следует отметить некоторую тенденцию к увеличению частоты выявления отека с 33,3 до 63,6 % и асимметрии сосуда с 44,4 до 66,7 % у пациенток со степенью злокачественности Grade 2–3 по сравнению с Grade 1–2.

Частота симптомов сопоставлена в зависимости от степени злокачественности (рис. 3).

В табл. 4 представлены результаты сравнения исследуемых с вариантом casting и другими по частоте МРТ-симптомов: рестрикции, асимметрии сосудов и отека.

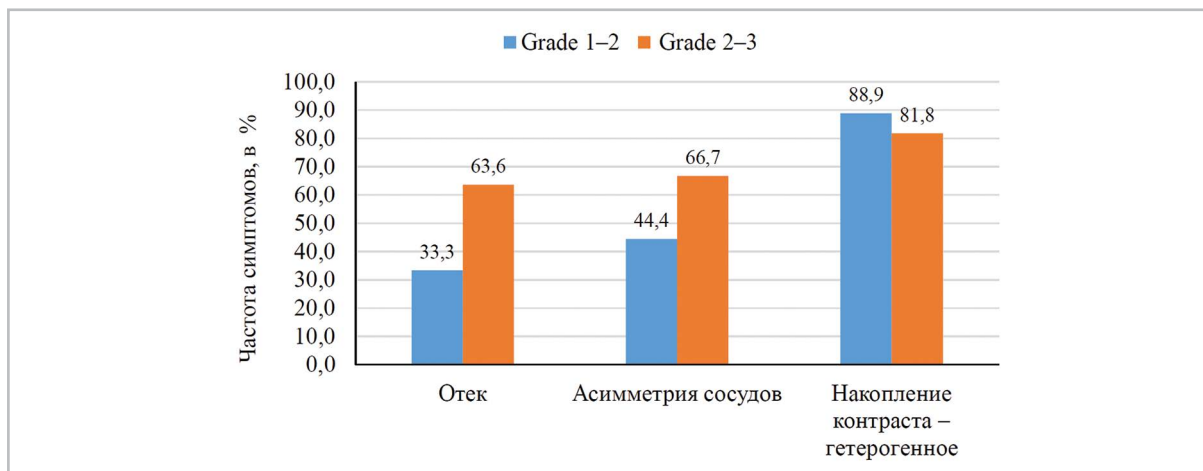


Рис. 3. Сравнение частоты МРТ-симптомов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Таблица 4

Распределение пациенток по частоте симптомов в зависимости от результатов маммографии

МРТ-симптом	Вариант ММГ-картины				p*
	Casting		Другие варианты		
	Абс.	%	Абс.	%	
Рестрикция	16	72,7	11	55	0,336
Асимметрия сосудов	11	73,3	4	36,4	0,109
Отек	8	53,3	1	9,1	0,036*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p = 0,034$).

В соответствии с полученными данными было установлено, что частота встречаемости всех исследуемых МР-характеристик была повышена среди пациентов с вариантом ММГ-картины casting. Однако статистически значимыми были различия только

в случае сравнения частоты отека, составившей при варианте casting 53,3 %, а при других вариантах — 9,1 % ($p = 0,036$).

Частота симптомов в зависимости от варианта ММГ-картины также сопоставлена на рис. 4.

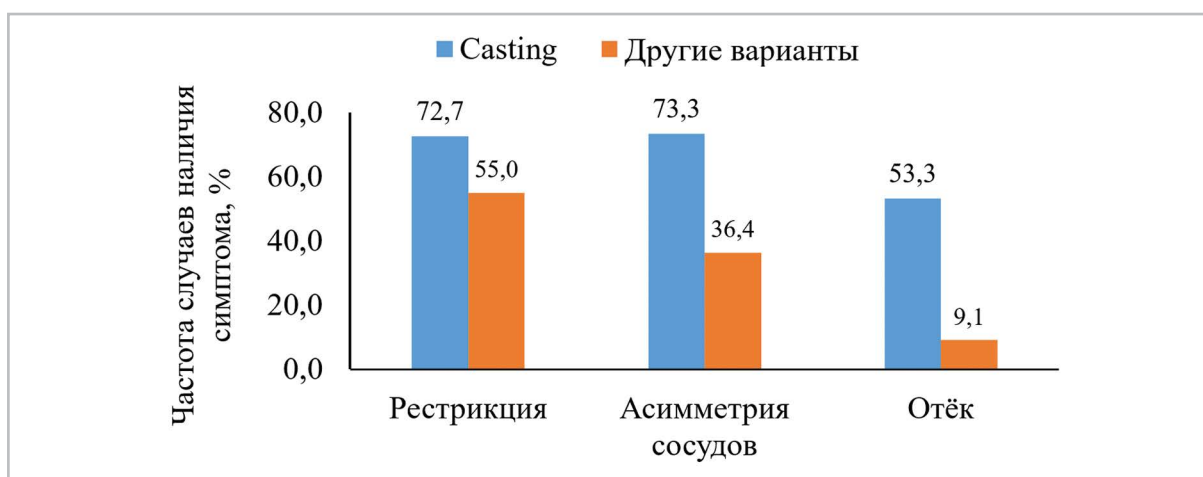


Рис. 4. Сравнение частоты случаев наличия определенных МРТ-симптомов у пациенток с вариантом casting и другими вариантами

Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании профессора Л. Табара (2011) на основании рентгеногистологической корреляции была выделена группа пациенток с высокими показателями летальности от РМЖ вне зависимости от вида проводимого лечения — протоковая карцинома, возникающая в магистральных протоках молочной железы [8]. Также была выделена ацинарная форма РМЖ, возникающая в терминальном секреторном отделе молочной железы, обладающая крайне благоприятным прогнозом [7].

Современная классификация злокачественных опухолей молочной железы ВОЗ относит оба подтипа РМЖ к протоковому РМЖ, не разделяя их, что создает значительные проблемы как в диагностике, так и в лечении РМЖ

[1]. Так, пациентки с унифокальным ацинарным РМЖ подвергаются более агрессивному лечению, в том числе лучевой терапии, в то время как истинно протоковые формы РМЖ, возникающие в магистральных протоках и обладающие более агрессивным течением, недооцениваются и остаются вне поля изучения молекулярными биологами, онкологами, химиотерапевтами и лучевыми терапевтами.

Результаты проведенного исследования показали, что истинно протоковая карцинома по классификации Л. Табара (2014) в 63,4 % клинических наблюдений проявляется кальцинатами типа фрагментированных слепков. Таким образом, кальцинаты типа фрагментированных слепков являются патогномичным признаком

протоковой карциномы *in situ*, возникающей в магистральных протоках молочной железы. Также в настоящем исследовании показано, что протоковая карцинома, имеющая отображение на рентгенограммах в виде кальцинатов типа фрагментированных слепков, ассоциирована с более ранним возрастом возникновения заболевания — 43 года, в сравнении с другими рентгенологическими подтипами. В 80 % клинических наблюдений кальцинаты типа фрагментированных слепков были ассоциированы с Grade 3, являясь независимым фактором прогноза, что соотносится с данными международных исследований [3]. Именно в группе пациенток с протоковой карциномой, возникающей в магистральных протоках молочной железы и проявляющейся кальцинатами типа фрагментированных слепков, в 80 % наблюдений определялся 4-й тип рентгенологического строения молочной железы по классификации Л. Табара (1997), являясь возможным фактором риска развития низкодифференцированной протоковой карциномы, возникающей в магистральных протоках молочной железы. Дополнительно показана корреляция в группе пациенток с кальцинатами типа фрагментированного слепка и наличием перипухолевого отека на МР-маммографии. В 51 % наблюдений регистрировался перипухолевый отек.

Результаты международных исследований показали, что перипухолевый отек является независимым отрицательным прогностическим фактором вне зависимости от локализации злокачественного новообразования [10]. Исследование J. Reszec (2015) показало, что перипухолевый отек при менинги-

омах коррелирует с уровнем экспрессии VGEF и MMP-9, являясь возможным предиктором отдаленного прогноза лечения, а также оценки ответа на лечение таргетными препаратами [4].

Заключение

Результаты проведенного статистического анализа показали, что кальцинаты типа фрагментированного слепка — патогномоничный признак низкодифференцированной протоковой карциномы *in situ*, возникающей в магистральных протоках молочной железы у женщин молодого возраста, а также предиктор наличия перипухолевого отека при МР-маммографии. Необходимо проведение дополнительных исследований, которые смогут оценить наличие корреляции перипухолевого отека и экспрессии VGEF и MMP-9 в молочной железе, что позволит в будущем использовать перипухолевый отек в качестве потенциального маркера для назначения таргетных препаратов, таких, как антиVGEF.

Список литературы / References

1. *Lakhani S., Ellis I., Schnitt S. et al.* WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
2. *McCann.* Mammographic prediction of early breast cancer survival // *J. Breast Cancer Res.* 2000. V. 2.
3. *Qi X., Chen A., Zhang P. et al.* Mammographic calcification can predict outcome in women with breast cancer treated with breast-conserving surgery // *Oncol. Lett.* 2017. V. 14. № 1. P. 79–88.
4. *Reszec J., Hermanowicz A., Rutkowski R., et al.* Expression of MMP-9 and VEGF in meningiomas and their correlation with peritumoral brain edema // *Biomed. Res. Int.* 2015. P. 8.

5. *Stewart B. W., Wild C. P. et al.* World cancer report 2014. Lyon: International agency for Research on Cancer, 2014.
6. *Tabar L., Chen T. H., Hsu C. Y. et al.* Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review // J. Med. Screen. 2016. V. 24. № 1. P. 27–33.
7. *Tabar L., Tot T., Peter B. D.* Prostate and Breast: Brother and Sister Organs V. I. 2014. 64 p.
8. *Tabar L., Tot T., Peter B. D.* Ductal adenocarcinoma of the breast (DAB) 2014. V. III. Part 1. 64 p.
9. *Tabar L., Dean P. B., Yen A. M. et al.* A proposal to unify the classification of breast and prostate cancers based on the anatomic site of cancer origin and on long-term patient outcome // Breast Cancer (Auckl). 2014. V. 8. P. 15–38.
10. *Wu C. X., Lin G. S., Lin Z. X., et al.* Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma // World J. Surg. Oncol. 2015. V. 13. P. 97.

Сведения об авторах

Пучкова Ольга Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Ильинская больница.
Адрес: 143421, Московская обл., ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2, Россия, поселение Ильинское
Тел.: +7 (903) 273-02-17. Электронная почта: helgasoul@yandex.ru

Puchkova Ol'ga Sergeevna, Radiologist, Department of Radilogy, Il'inskiy Hospital.
Address: 2/2, poselenie Il'inskoe, Rublevskoe Predmest'e str., Moscow region., 143421
Тел.: +7 (903) 273-02-17. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1.
Тел.: +7 (916) 655-24-64. Электронная почта: vsini@mail.ru

Sinitsyn Valentin Evgenyevich, M.D. Med., Professor, Head of Department of Radiology and Radiotherapy, Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University.
Address: 27 /1, pr-t Lomonosovskiy, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: +7 (916) 655-24-64. E-mail: vsini@mail.ru

Мершина Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенодиагностики, КТ и МРТ, МНОЦ «Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
Тел.: +7 (903) 965-50-76. Электронная почта: Elena_mershina@mail.ru

Mershina Elena Aleksandrovna, Ph. D. Med., Head of Department of Tomography, University clinic, Medical Research and Education Center Lomonosov Moscow State University.
Address: 27/10, pr-t Lomonosovskiy, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: +7 (903) 965-50-76. E-mail: Elena_mershina@mail.ru

Широкий Вячеслав Павлович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением Патологии молочной железы ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
Тел.: +7 (903) 240-03-09. Электронная почта: shirokiy_v@mail.ru

Shirokiy Vyacheslav Pavlovich, Ph. D., Med., Head of Breast center, Center of Radiation Diagnostics, Federal Center of Treatment and Rehabilitation Ministry of Healthcare.
Address: 3, sh. Ivankovskoe, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (903) 240-03-09. E-mail: shirokiy_v@mail.ru

Богомазова Светлана Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патоморфологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
Тел.: +7 (903) 000-88-66. Электронная почта: bogomazova@list.ru

Bogomazova Svetlena Yur'evna, Ph. D., Med., Head of Department of Pathomorphology, Center of Radiation Diagnostics, Federal Center of Treatment and Rehabilitation Ministry of Healthcare.
Address: 3, sh. Ivankovskoe, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (903) 000-88-66. E-mail: bogomazova@list.ru

Баженова Дарья Анатольевна, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, КТ и МРТ, МНОЦ «Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10.
Тел.: +7 (919) 964-71-28. Электронная почта: bazhenova.darya@gmail.com

Bazhenova Dar'ya Anatol'evna, Radiologist of Department of Tomography, University Clinic, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University.
Address: 27/10, pr-t Lomonosovskiy, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: +7 (919) 964-71-28. E-mail: bazhenova.darya@gmail.com

Ненайденко Елизавета Валентиновна, ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1.
Тел.: +7 (929) 908-01-73. Электронная почта: nenajdenko@gmail.com

Nenaydenko Elizaveta Valentinovna, Resident Chair of Radiology and Radiotherapy, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University.
Address: 27/1, pr-t Lomonosovskiy, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: +7 (929) 908-01-73. E-mail: nenajdenko@gmail.com

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.