

# ПЕРВИЧНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.В. Савостикова, А.Г. Кудайбергенова, Е.Ю. Фурминская**

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Цель исследования:** сравнить эффективность тонкоигольной аспирационной (ТИАБ) и core-биопсий в предоперационной первичной диагностике новообразований молочной железы.

**Материалы и методы:** в работе исследовано 519 ТИАБ и 439 core-биопсий от 432 пациентов с клиническим диагнозом рака молочной железы. Доступными для сопоставления были 368 исследований.

**Результаты:** цитологический материал был оценен как информативный в 412 исследованиях (79,38%), гистологический материал был информативным в 409 (93,16%). Гистологическое исследование core-биопсии на 13,78% чаще имело диагностическую ценность. В 98,64% заключений ТИАБ и core-биопсии совпадали, чувствительность ТИАБ составила 97%, специфичность — 92%, чувствительность и специфичность core-биопсии соответственно 100% и 92%. Среди совпадений доброкачественная патология составила 5,8%, злокачественная — 94,2%.

**Выводы:** при адекватном качестве материала цитологическое исследование может быть значимым дополнением в сочетании с маммографией и клиническим обследованием в морфологической верификации образований молочной железы как при первичной диагностике, так и при отсутствии возможности гистологического исследования. Однако высокий процент неинформативного (14,26%) и малоинформативного (6,36%) материала, наличие ложно-негативных (0,54%) и ложно-позитивных (0,82%) результатов требуют стандартного подхода в проведении ТИАБ, более дифференцированной морфологической оценки материала и комплексного учета клинических данных и данных маммографии.

**Ключевые слова:** тонкоигольная аспирационная биопсия, core-биопсия, образования молочной железы.

## PRIMARY MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS

**M.V.Savostikova, A.G.Kudaybergenova, E.Yu.Furminskaya**

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

**Objective of the study:** to compare the effectiveness of fine needle aspiration (FNA) and core biopsies in the pre-operative primary diagnosis of breast tumors.

**Materials and Methods:** the study examined 519 fine needle aspiration biopsies and 439 core biopsies obtained from 432 patients with clinical diagnosis of breast cancer. 368 samples were available for comparison.

**Results:** Cytological material was assessed as informative — in 412 examinations (79,38%), histological material was informative in 409 (93,16%). Histological examination of core biopsy had diagnostic value by up to 13,78% more frequently. In 98,64% of cases the conclusions of fine needle aspiration biopsies (FNAB) and core-biopsies coincided, sensitivity of fine needle aspiration biopsy (FNAB) was 97%, specificity — 92%, sensitivity and specificity of core biopsy made up 100% and 92% respectively. Among the cases of coincidence benign breast disease made up 5,8%, malignant pathology — 94,2%.

**Conclusions:** Based on an adequate quality of sampling material cytological examination can be a valuable addition in combination with mammography and clinical investigation in the morphological verification of breast tumors both in primary diagnosis and in the absence of the possibility to perform histological examination. However, a high percent of non-informative (14,26%) material and biopsies that yield little information (6,36%), the presence of false-negative (0,54%) and false-positive (0,82%) results require a standard approach in performing a fine needle aspiration biopsy (FNAB), more differentiated morphological assessment of the material and a comprehensive and systematic use of clinical data and mammography data.

**Key words:** fine needle aspiration biopsy, core biopsy, breast tumors

С момента первого использования в 1930 году Martin and Ellis тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) в диагностических исследованиях для оценки морфологии опухолей молочной железы [4, 17] этот метод нашел широкое применение в клинической практике. Однако недавние успехи скрининговой маммографии и развитие в последние десятилетия инновационных биопсийных устройств заставили изменить практику применения ТИАБ в пользу тканевой или core-биопсии. В настоящее время в хирургии рака молочной железы (РМЖ) выражена четкая тенденция к максимально сохраняющим операциям как при распространенных опухолях, так и при небольших карциномах. Это во многом обусловлено более глубоким пониманием биологии РМЖ, выделением групп опухолей с высоким и низким риском развития рецидива и пр. [2]. Вместе с тем в диагностике наблюдается прямо противоположная предрасположенность к максимально инвазивным диагностическим вмешательствам. Эта тенденция констатируется американским обществом цитопатологов, которые проанализировали данные 52 лабораторий, где было показано четкое снижение использования ТИАБ и преобладание использования core-биопсии [22].

Поскольку ТИАБ — тест недорогой, ее с успехом применяют в скрининговых программах в рамках «тройного теста». Считается, что клиническое обследование (пальпация) имеет диагностическую точность примерно 70–90%, маммография — 85–90%, ТИАБ — 90–99%. Однако совокупная диагностическая точность всех трех тестов, так называемый «тройной тест», достигает 100% [3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 18, 19]. Эта триада подобна столу на трех ножках, на котором основан клинический диагноз. Если одной из этих диагностических «ножек» нет, стол не стоит, а в нашем случае, соответственно, нет четкого диагноза. Если все три параметра из этой триады злокачественные (МММ — malignant), вероятность ошибки составляет менее 1% [8]. С другой стороны, если все три доброкачественные (ВВВ —

benign), существует 98%-я вероятность того, что опухоль доброкачественная и необходимо только клиническое наблюдение [3, 10]. При этом, по данным В.Е. Савелло с соавт., число пациенток с образованиями доброкачественного характера, требующих наблюдения и лечения, в 25–30 раз превышает число женщин, заболевших РМЖ [1]. Решению проблемы доброкачественных заболеваний молочной железы уделяется куда меньшее внимание, чем онкологическим, в значительном большинстве случаев диагноз доброкачественного заболевания остается без морфологического подтверждения.

Sanchez [21], Shah [20] и Masood [18] показали, что в центрах, где продолжается использование ТИАБ при диагностике опухолевых изменений и присутствует мультидисциплинарный подход, например, как трипл-тест, процветает ТИАБ, так как это недорогой метод, который обеспечивает немедленные результаты. Эта технология во многом зависит от уровня профессионализма и опыта как врача, производящего манипуляцию, так и цитопатолога.

**Цель исследования** — сравнить эффективность тонкоигольной аспирационной и core-биопсий в предоперационной первичной диагностике образований молочной железы.

**Материалы и методы.** Исследовано 519 ТИАБ и 439 core-биопсий от 432 пациентов с клиническим диагнозом рака молочной железы. Доступными для сопоставления было 368 исследований, в остальных наблюдениях сопоставить гистологический и цитологический материалы было невозможно: материал был неинформативен либо одно из исследований отсутствовало.

**Результаты и обсуждение.** Цитологический материал был оценен как информативный в 412 исследованиях (79,38%), в 33 — малоинформативный (6,36%) и в 74 наблюдениях (14,3%) — неинформативный (рис. 1, 2). Гистологический материал core-биопсии был информативен в 409 (93,16%) исследованиях, поэтому на 13,78% чаще имел диагностическую ценность. В 98,64% исследований

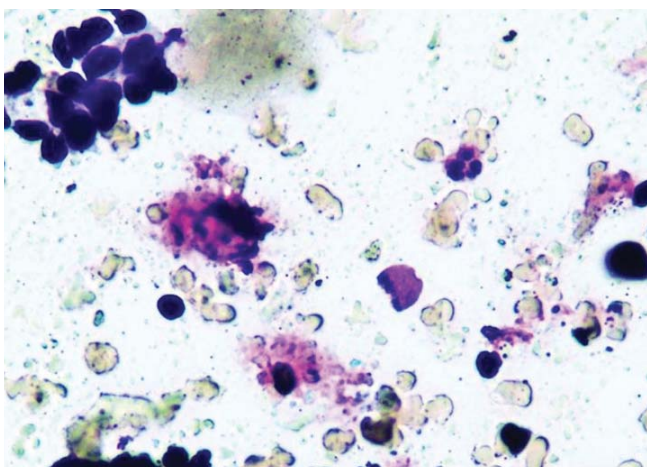


Рис. 1. Неинформативный материал

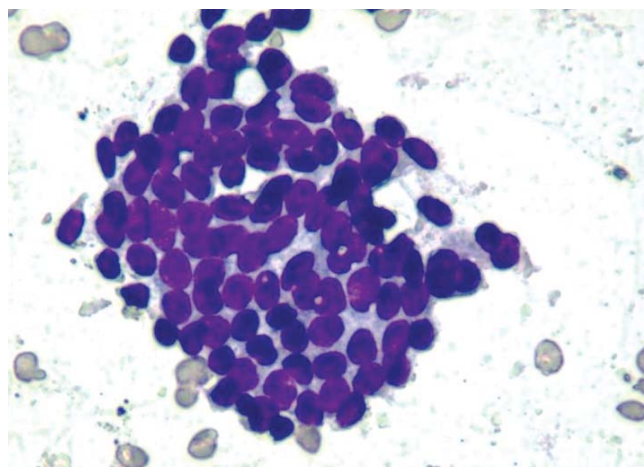


Рис. 2. Информативный материал

по материалу ТИАБ и сог-биопсии заключения совпали. Среди совпадений доброкачественная патология составила 5,8%, злокачественная — 94,2%.

Весь материал, полученный при ТИАБ образований молочной железы, с учетом диагностических критериев был ранжирован на определенные группы (С1–С5) (рис. 3):

- С1 — неинформативный материал;
- С2 — доброкачественный процесс;
- С3 — подозрение на доброкачественный процесс;
- С4 — подозрение на злокачественный процесс;
- С5 — злокачественный процесс.

Согласно критериям, изложенным в таблице 1, весь цитологический материал распределился следующим образом: С1 — неинформативный материал соста-

вил 14,3%, С2 — доброкачественные процессы 7,7%, С3 — подозрение на доброкачественный процесс 1,34%, С4 — подозрение на злокачественный процесс 3,9%, С5 — злокачественная опухоль 72,73%. Малоинформативный материал чаще распределялся в категориях С2–С4. При ТИАБ ложно-негативные заключения составили 2 (0,54%) наблюдения, ложно-позитивные — 3 (0,82%) наблюдения. При сог-биопсии ложно-негативные заключения составили 2 (0,48%) наблюдения.

Сравнение тонкоигольной и сог-биопсии проводили и другие исследователи. В частности, исследования Shah [20] с соавторами показали чувствительность при определении злокачественной опухоли 65,4% для ТИАБ и 88,7% для сог-биопсии. Garg [11] с соавторами при оценке пальпируемых и маммографически определяемых подозрительных новообразований молочной железы показали чувствительность 78% для ТИАБ и 96,5% для сог-биопсии соответственно, специфичность 94% для тонкоигольной и 100% для сог-биопсии. Однако в их исследовании сог-биопсия имеет больший процент неадекватно взятых препаратов — 8% для сог-биопсии и 0% для ТИАБ. Leifland K. [12, 13, 14, 15] и соавторы показали, что при диагностике непальпируемой опухоли молочной железы толстоигольная биопсия более точна, чем тонкоигольная, использующая тонкую иглу 14G. В этом исследовании специфичность

### Распределение цитологического материала по результатам заключений

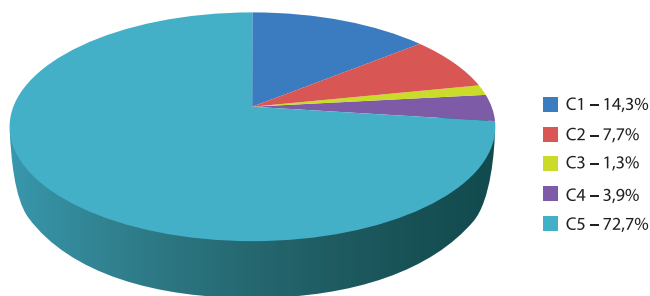


Рис. 3. Результаты цитологических исследований

**Общие морфологические критерии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований молочной железы**

| Критерий                              | Доброкачественный  | Злокачественный  |
|---------------------------------------|--|--|
| Клеточность                           | Обычно низкая или умеренная  | Как правило, высокая   |
| Межклеточные связи                    | Сохранены, в цитограмме отмечаются скопления и группы клеток                         | Утрачены; клетки, как правило, лежат разрозненно   |
| Взаиморасположение клеток             | Обычно в плоских пластах (монослой)  | Либо неправильное с нагромождением ядер и образованием 3d агрегатов, либо с усиленной архитектурой скопления |
| Клеточный тип                         | Смешанный: эпителиальный, миоэпителиальный и другие типы клеток с фрагментами стромы | Обычно однородная клеточная популяция  |
| Фон                                   | Обычно чистый, за исключением воспалительных изменений                               | Обычно с элементами некроза, иногда присутствуют элементы воспаления   |
| <b>Ядерные признаки</b>               |  |  |
| Размер относительно размера лимфоцита | Небольшой  | Полиморфный, обычно крупный, в зависимости от типа опухоли   |
| Полиморфизм                           | Не характерен  | Часто  |
| Ядерные мембраны                      | Гладкие  | Неровные, с зазубринами  |
| Ядрышки                               | Не определяются или мелкие, единичные  | Вариабельны, могут быть выраженные, крупные, неправильной формы и множественные                              |
| Хроматин                              | Нежный и тонкий  | Гиперхромный, неравномерный, глыбчатый   |
| Дополнительные детали                 | Апокриновая метаплазия, макрофаги, фиброциты, миоэпителий и т.д.                     | Муцин, внутрицитоплазматические включения, нередко признаки дегенерации                                      |

была сходна с чувствительностью для тонкоигольной биопсии и составила около 68 % по сравнению с 90% для сог-биопсии.

Противоположные находки отражены в исследованиях Berner A. [5] с соавторами, где они показали высокую диагностическую корреляцию между ТИАБ и сог-биопсией с похожей чувствительностью: 92,9% — для тонкоигольной против 94,5% для сог-биопсии, но неудовлетворительного качества мазки при ТИАБ по сравнению с сог-биопсией наблюдались значительно чаще — 19,1% против 1,1% соответственно. Наши данные также схожи с данными, полученными Berner A: неинформативный цитологический материал наблюдался в 14,26% против 6,84% при сог-биопсии. По данным нашего анализа, чувствительность ТИАБ составила 97%, а специфичность — 92%, чув-

ствительность и специфичность сог-биопсии соответственно 100% и 92%.

**Выводы.** При адекватном качестве материала цитологическое исследование может быть значимым дополнением в сочетании с маммографией и клиническим обследованием в морфологической верификации образований молочной железы как при первичной диагностике, так и при отсутствии возможности гистологического исследования. Однако высокий процент неинформативного материала (14,26%), наличие малоинформативного (6,36%), ложно-негативных (0,54%) и ложно-позитивных (0,82%) результатов требуют стандартного подхода в проведении ТИАБ, более дифференцированной морфологической оценки материала и комплексного учета клинических данных и данных маммографии.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Савелло В.Е., Алмазова Н.Б., Шумакова Т.А. Лучевой скрининг заболеваний молочных желез // Актуальные проблемы маммологии. — М., 2000. — С.15–16.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. Специальное издательство медицинских книг. 2014. — 352 с.
3. Abati A.D., Simsir A. Breast fine-needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices / Clinics In Laboratory Medicine. — 2005. — № 25:631–654.
4. Atamedede F.I., Isaacs J.H. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions / Gynecologic Oncology. — 1993. — №50: 159–163.
5. Berner A., Davidson B., Sigstad E., Risberg B. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. / Diagnostic Cytopathology. — 2003. — № 29:344–348.
6. Boquoi E., Kreuser G. Die stellung der Feindelbiopsie im rahmen der modernen Mammadiagnostik. [The importance of fine needle biopsy in modern breast diagnosis.] / Archiv Geschwulstforschung. — 1977. — № 47:616–623.
7. Bulgaresi P., Cariaggi P., Ciatto S., Houssami N. Positive predictive value of breast fine-needle aspiration cytology (FNAC) in combination with clinical and imaging findings: a series of 2,334 subjects with abnormal cytology. Breast Cancer Research and Treatment. — 2006. — № 97: 319–321.
8. Chew I., Tan Y., Tan P.H. Cytology is useful in breast screening: results and long-term follow-up of the Singapore breast screening pilot project. / Cytopathology. — 2006. — № 17: 227–232.
9. Donegan W.L. Evaluation of a palpable breast mass (current concepts, review article) / The New England Journal of Medicine. — 1992. — 327:937–942.
10. Gardecki T.I.M., Melcher D.H., Hogbin B.M., et al. Aspiration cytology in the preoperative management of breast cancer. — 1980. — The Lancet (ii) (8198):790–792.
11. Garg S., Mohan H., Bal A., Attri A.K., Kochhar S. A comparative analysis of core needle biopsy and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of palpable and mammographically detected suspicious breast lesions / Diagnostic Cytopathology — 2007. — № 35:681–689.
12. Giatto S., Rosselli Del Turco M., Ambrogetti D., et al. Solid nonpalpable breast lesions: success and failure of guided fine needle aspiration cytology in a consecutive series of 2,444 cases / Acta Radiologi. — 1997. — №38: 815–820.
13. Layfield L.J., Bentz J.S., Gopez E.V. Immediate on-site interpretation of fine-needle aspiration smears: a cost and compensation analysis / Cancer. — 2001. — № 93:319–322.
14. Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 nonpalpable breast lesions. Acta Radiologica. — 2003; № 44:387–391.
15. Leifland K., Lundquist H., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of preoperative simultaneous stereotactic fine-needle aspiration biopsy and stereotactic core needle biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. / Acta Radiologica. — 2003; № 44:213–217.
16. Leifland K., Lundquist H., Mare K., Erhardt K., Fernstad R. Pre-operative simultaneous stereotactic core biopsy and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of invasive lobular breast carcinoma. / Acta Radiologica. — 2000. — № 41:57–60.
17. Martin H.E., Ellis E.B. Biopsy of needle puncture and aspiration. / Annals of Surgery. — 1930; № 92:169–181.
18. Masood S. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy: are there similar sampling and diagnostic issues? / Clinics In Laboratory Medicine. — 2005; №25:679–688.
19. Negri S., Bonetti F., Capitanio A., et al. Preoperative diagnostic accuracy of fine needle aspiration in the management of breast lesions: comparison of specificity and sensitivity with clinical examination, mammography, echography in 249 patients./ Diagnostic Cytopathology. — 1994. — № 11:4–8.
20. Shah V., Raju U., Chitale D., et al. False-negative core needle biopsies of the breast. An analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. Cancer. — 2003; № 97:1824–1831.
21. Sanchez M.A., Stahl R.E. Fine needle aspiration biopsy of the breast. Obsolete or state of the art. / Cancer. — 2008. — № 114:65–66.
22. Tabbara S.O., Frost A.R., Stoler M.H., Sneige N., Sidawy M.K. Changing trends in breast fine-needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Survey / Diagnostic Cytopathology. — 2000. — № 22: 126–130.