



# **ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Под редакцией**

**В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева**



**МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО  
МОСКВА  
2005**

УДК 616-006

ББК 55.6

Д 44

Д 44

**Диагностика рака молочной железы** / Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. — 240 с.: ил.

ISBN 5-89481-364-6

Рак молочной железы — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Несмотря на все достижения хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения, смертность от рака молочной железы остается высокой. На современном этапе развития онкологии только лечение ранних форм заболевания может улучшить отдаленные результаты.

В книге, подготовленной авторским коллективом Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, изложены современные методы диагностики, позволяющие выявлять рак молочной железы на ранних стадиях; освещены вопросы клинической эпидемиологии, симптоматика заболевания, скрининга, первичной и уточняющей диагностики рака молочной железы, в том числе с использованием принципиально новых технологий.

Для онкологов, гинекологов, специалистов по рентгеновской и ультразвуковой диагностике, а также на врачей всех других специальностей, интересующихся данной проблемой.

УДК 616-006

ББК 55.6

ISBN 5-89481-364-6

© Хайленко В.А., Комов Д.В., Богатырев В.Н., 2005

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2005

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

# Оглавление

Список сокращений .....	5
Предисловие .....	6
<b>ГЛАВА 1. ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Л.А. Нелюбина) .....</b>	<b>7</b>
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Л.А. Нелюбина, В.А. Хайленко) .....</b>	<b>30</b>
<b>ГЛАВА 3. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Г.П. Корженкова) .....</b>	<b>45</b>
3.1. Методика чтения маммограмм .....	47
3.2. Рентгенологическая анатомия .....	48
3.3. Дифференциальная диагностика .....	67
3.4. Новые рентгенологические методы исследования .....	70
<b>ГЛАВА 4. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Г.Т. Синюкова) .....</b>	<b>73</b>
4.1. Методика ультразвукового исследования молочной железы и регионарных зон .....	74
<b>ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, В.А. Хайленко, В.В. Брюзгин, С.М. Портной) .....</b>	<b>101</b>
<b>ГЛАВА 6. ПЕРСПЕКТИВЫ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Э.А. Михайлов) .....</b>	<b>114</b>
<b>ГЛАВА 7. ВОЗМОЖНОСТИ СЦИНТИМАММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (А.А. Оджарова, С.В. Ширяев, В.А. Хайленко) .....</b>	<b>141</b>

**ГЛАВА 8. РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА****МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (А.Б. Лукьянченко, Н.Ю. Гурова) . . .150****ГЛАВА 9. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА****ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В.Н. Богатырев) . . . .161**

9.1. Введение . . . . .161

9.2. Применение метода ДНК-проточной цитофлуорометрии для цитологической диагностики заболеваний молочной железы . . . . .162

9.3. Оценка уровня рецепторов стероидных гормонов с помощью количественных параметров клеток рака молочной железы . . . . .171

9.4. Количественные параметры клеток рака молочной железы и его метастазов в регионарные лимфатические узлы . . . . .174

9.5. Использование количественных показателей клеток опухоли для объективизации степени выраженности лучевого и лекарственного патоморфоза . . . . .175

9.6. Прогностическое значение отдельных количественных параметров клеток рака молочной железы . . . . .181

9.7. Прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии и морфометрии при местно-распространенном раке молочной железы с учетом непосредственных и отдаленных результатов лечения . . . . .186

**ГЛАВА 10. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В.Д. Ермилова) . . . . .206****ЛИТЕРАТУРА . . . . .238**

## Список сокращений

BRCA 1,2	— ген рака молочной железы 1,2
DCIS	— протоковая карцинома in situ
LCIS	— дольковая карцинома in situ
RR	— относительный риск
ГЗТ	— гормонозаместительная терапия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИДНК	— индекса ДНК
ИП	— индекс пролиферации
ИПА	— индекс пролиферативной активности
ИР	— индекс резистивности
ИРНК	— индекс рибонуклеиновой кислоты
МГ	— маммография
МДС	— минимальная диастолическая скорость
МЖ	— молочная железа
МРРМЖ	— местно-распространенный рак молочной железы
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСС	— максимальная систолическая скорость
ПЭТ	— позитронная эмиссионная томография
РКТ	— рентгеновская компьютерная томография
РМЖ	— рак молочной железы
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РП	— рецепторы прогестерона
РФП	— радиофармпрепарат
РЭ	— рецепторы эстрогенов
РЯ	— рак яичников
СК	— скрининг
СОД	— суммарная очаговая доза
СОМЖ	— самообследование молочных желез
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФОМЖ	— физикальное обследование молочных желез
ЦДК	— цветное доплеровское картирование

## Предисловие

В последние два десятилетия отмечен значительный рост заболеваемости раком молочной железы как в России, так и в большинстве развитых стран, что делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

Рак молочной железы в нашей стране занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей у женщин. При этом в большинстве экономически развитых стран при растущей заболеваемости в последние годы показатели смертности начали снижаться.

Определяющим путем повышения эффективности терапии и снижения смертности при данной форме новообразования в современных условиях является улучшение ранней диагностики. Между тем в отечественной литературе эта проблема освещена недостаточно.

В данном руководстве представлены методы клинического обследования молочных желез, методы скрининга и уточняющей диагностики рака молочной железы. В книге отражены все современные научные достижения и технические возможности диагностики рака молочной железы, включая клинические, рентгенологические, компьютерную томографию, ультразвуковые, радионуклидные, рутинные и количественные морфологические методы исследования, а также генетические подходы. Авторами представлен системный анализ факторов, повышающих риск данного заболевания, рассмотрены методы оценки риска возникновения опухоли и возможности профилактики.

Материалы руководства основаны на многолетнем опыте работы ведущего онкологического учреждения страны — Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и на обобщении опыта зарубежных исследователей с использованием достоверных научных данных последних лет.

Знакомство с представленными материалами будет способствовать повышению квалификации специалистов и улучшению ранней диагностики рака молочной железы, что приведет к улучшению результатов лечения данного контингента больных.

*Академик РАН и РАМН,  
проф. М.И. Давыдов*

# ГЛАВА 1

## ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**С**огласно современной статистике, РМЖ представляет собой самую распространенную форму злокачественных опухолей в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин России. В 2001 г. в стране зарегистрировано более 45 тыс. новых случаев заболевания и 21,8 тыс. смертельных исходов [2, 3]. При этом заболеваемость продолжает расти, увеличиваясь ежегодно на 1–2 % (табл. 1.1) [2]. Подобная тенденция характерна и для большинства развитых стран. Каждый год от РМЖ в мире умирает 0,4 млн человек.

Увеличение числа заболевших происходит за счет общего роста населения мира. Возросла также абсолютная численность пожилых людей и их доля в общей численности населения Земли. За период с 1950 по 1990 г. народонаселение возросло более чем вдвое — с 2,5 до 5,3 млрд человек, составляя в настоящее время 5,8 млрд. Средняя продолжительность жизни за последние 50 лет увеличилась на 20 лет при снижении рождаемости [5]. В экономически развитых странах женщины живут в среднем 80 лет, в России — 73 года. Подсчитано, что при длительности жизни до 80 лет одна из вось-



**Таблица 1.1.** Динамика заболеваемости и смертности женского населения России при раке молочной железы за период 1990–1999 гг. (показатель стандартизован по мировому стандарту на 100000 населения)

Годы	Заболеваемость, %	Смертность, %
1990	28,9	14,0
1991	29,2	14,3
1992	31,3	15,1
1993	32,5	15,5
1994	33,2	16,1
1995	33,5	16,2
1996	34,6	16,5
1997	35,6	17,1
1998	37,2	17,2
1999	38,3	17,2
2000	38,3	17,2
2001	38,3	16,9

ми женщин в США рискует заболеть РМЖ в какой-то период жизни [7, 8, 30].

Этиология и обоснованное объяснение патогенеза большинства случаев РМЖ остаются неясными, отсутствуют эффективные пути первичной профилактики, поэтому рост заболеваемости находится вне реального контроля [61]. В то же время исследования последних лет позволили значительно продвинуться в понимании эпидемиологии и канцерогенеза опухоли. Уже известно довольно много причин и факторов, которые, как показано или предполагают, повышают вероятность заболевания. С позиций клеточной биологии опухолевая трансформация — это результат постепенного накопления генетических нарушений в клетках эпителия железы (которые могут быть также наследственными), затрагивающих разные регуляторные механизмы [1]. Опухоль возникает при взаимодействии внешних факторов с генетическим аппаратом клетки.

Выраженные географические различия в заболеваемости и смертности, а также прямая связь с отдельными факторами риска указывают на возможность в ряде случаев избежать развития опухоли. Даже если неясен механизм патогенеза, знание факторов риска расширяет возможности профилактики и лечения, поэтому очень важно для клиницистов в качестве основы для прогнозирования формирования групп высокого риска (что повышает эффективность скрининга) и правильное информирование пациентов.

В современных условиях основным реальным путем успешного излечения и снижения смертности от РМЖ является улучшение ранней диагностики. На это следует направить все возможные усилия. Установлено, что при локализованных стадиях 5-летняя выживаемость достигает 90 %, при вовлечении подмышечных лимфатических узлов — 68 %, а при наличии отдаленных метастазов — 18 % [61]. Ранняя диагностика опухоли в нашей стране, к сожалению, не улучшилась за последнее десятилетие, отмечается рост запущенных стадий — III–IV, которые составляют около 40 % [2]. РМЖ на поздних стадиях — это всегда неизлечимое заболевание. Общая 5-летняя выживаемость при данной форме опухоли в России менее 50 %, в отличие от США, где этот показатель равен 82 %.

Факторы риска не всегда являются причиной заболевания, но служат маркером, повышающим вероятность его развития. Факторы риска РМЖ, включая индивидуальные особенности организма и экзогенные воздействия, как видно из табл. 1.2, сгруппированы следующим образом: гормональные влияния; факторы образа жизни и окружающей среды; индивидуальный и семейный анамнез; предшествующие заболевания МЖ. У 70–80 % заболевших характерные факторы риска в анамнезе отсутствуют [47], поэтому уже только принадлежность к женскому полу можно считать фактором риска, особенно после 35 лет.

Связь между воздействием фактора и заболеванием представлена показателями относительного риска RR (relative risk) — отношением заболеваемости лиц, подвергавшихся и неподвергавшихся воздействию того или иного фактора риска [5].

### **Гормональные факторы**

*Эндогенные гормональные влияния.* Основную роль в развитии РМЖ играет эндогенная гиперэстрогения. Эстрогены спо-

**Таблица 1.2.** Факторы риска рака молочной железы

Гормональные факторы	Эндогенные Раннее менархе Поздняя менопауза Отсутствие родов в анамнезе или поздние первые роды Экзогенные Заместительная гормональная терапия Оральные контрацептивы
Факторы окружающей среды и образа жизни	Радиация Географическое расположение Питание Алкоголь
Индивидуальный анамнез	Возраст Ранее перенесенный рак молочной железы или рак яичников
Предшествующие заболевания молочной железы	Доброкачественные пролиферативные заболевания с атипией Карцинома in situ
Семейный анамнез	Рак у прямых родственников

способствуют росту и пролиферации протоков и, вероятно, могут повышать риск заболевания, стимулируя пролиферацию недифференцированных клеток. Прогестины вызывают рост и дифференцировку клеток железы, оказывая, таким образом, защитное действие. Андрогены и пролактин предположительно также несколько снижают риск. Данный вид опухоли не характерен для мужчин, составляя менее 1 % случаев всех заболевших. Важнейшую роль эстрогенов при РМЖ подтверждает анализ таких важных этапов репродуктивного анамнеза женщины, как время менархе, менопаузы и возраст во время первых родов.

Раннее менархе (до 12 лет) повышает риск [34]. Известно, что на этапе становления репродуктивной функции и начала циклического функционирования гонад большинство менструальных циклов ановуляторные; доля овуляторных циклов нарастает постепенно в течение ряда лет. По разным данным, в 13 лет их отмечают у 10–31 % девочек, в 14 — у 65 % [6]. Таким образом,

вероятность овуляторных циклов повышается с возрастом менархе. В работах последних лет повышение риска опухоли связывают не только с датой менархе, но и со временем становления регулярных овуляторных циклов. Удлинение периода изменений синтеза эстрогенов и прогестерона, характерного для подросткового возраста — периода формирования репродуктивной функции, в какой-то мере повышает риск. Позднее менархе — после 14 лет — снижает риск.

При поздней менопаузе — после 55 лет риск в 2 раза выше по сравнению с ее ранним наступлением — до 45 лет. Ранний климакс оказывает защитное действие на ткань МЖ; у женщин, подвергшихся в молодом возрасте двусторонней овариэктомии, риск снижен [25, 27].

В дополнение к значимости даты менархе и менопаузы при оценке риска важна общая продолжительность периода гормональной активности яичников, т. е. длительность эндогенного воздействия эстрогена. Отсутствие родов повышает риск: у нерожавших женщин  $RR = 1,4$  по сравнению с рожавшими. Как установлено, первые роды до 20 лет снижают риск по сравнению с нерожавшими [35]. Степень риска увеличивается с возрастом во время первых родов: у женщин, родивших первого ребенка после 30 лет, риск в 2–5 раз выше по сравнению с первородящими до 19 лет. Интервал между менархе и первыми родами считают решающим в оценке риска [27]. Убедительного объяснения биологии ассоциативной связи риска заболевания с датой первых родов пока нет. Предполагают, что доношенная беременность способна изменять скорость роста и дифференцировку клеток МЖ; ранняя первая доношенная беременность может подавлять пролиферацию эпителия, предотвращая возможную опухолевую трансформацию, а поздняя, напротив, — провоцировать гормональную стимуляцию и пролиферативную активность клеток.

Механизм влияния абортов на риск развития опухоли пока не выяснен. Ряд авторов отмечают, что аборт увеличивает  $RR$  до 1,5; увеличение риска отмечено при прерывании беременности до 18 или после 30 лет, а также при сроке до 8 недель [22].

**Экзогенные гормональные влияния.** Экзогенное влияние гормонов связано в основном с заместительной гормональной терапией в пери- и постменопаузе, а также применением оральных контрацептивов.

Заместительная терапия эстрогенами или комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, применяемая для смягчения осложнений возрастной утраты эстрогенной функции яичников, включая профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, в последнее десятилетие получила довольно широкое распространение в США, Западной Европе и в меньшей степени в России. При этом результаты исследований по их применению весьма противоречивы и неоднозначны.

В наиболее крупном по данной проблеме когортном исследовании Colditz с соавт. [15]<sup>1</sup> установлено увеличение RR до 1,3–1,6 у женщин, получавших какую бы то ни было гормонозаместительную терапию. Увеличение риска отмечено только вследствие регулярного продолжительного приема препаратов — в течение 5 лет и более. У женщин, не регулярно получавших гормональную терапию, даже после 5 лет увеличения риска не наблюдалось. Терапия прогестинами не снижает степень риска, как отмечалось рядом авторов. Другое исследование (случай—контроль)<sup>2</sup> также свидетельствует об увеличении риска, но связи с длительностью гормональной терапии не выявлено [57]. Некоторые авторы отмечают небольшое увеличение риска при ГЗТ у женщин сотягощенным семейным анамнезом, объясняя это большей опасностью приема эстрогенсодержащих препаратов в случае предрасположенности к развитию опухоли [50].

В целом заместительная гормональная терапия незначительно повышает риск РМЖ, снижая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — основной причины смерти населения и уменьшая осложнения остеопороза [7, 26]. Последнее дает основание обсуждать назначение эстрогенов женщинам в период пери- и постменопаузы при отсутствии у них высокого риска РМЖ. Вместе с тем исследования последних лет свидетельствуют о необходимости строго обоснованного назначения данной терапии с учетом онкологической настороженности и сопоставления риска последствий сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза с риском развития рака. От заместительной терапии лиц, лечившихся по поводу РМЖ, пока воздерживаются, опасаясь, что эстрогены могут спровоцировать рецидив опухоли или повысить риск рака второй железы. Кроме того, данные, свидетельствующие о безопасности эстрогенсодержащих препаратов для этой категории больных, отсутствуют.

<sup>1</sup> Наблюдение проводилось за 121,7 тыс. женщинами в течение 16 лет.

<sup>2</sup> Во время исследования наблюдения велись за 1369 женщинами в основной группе и 1645 — в группе контроля.

Наиболее широко применяемые комбинированные оральные контрацептивы содержат синтетические эстрогены (местранол или этинилэстрадиол), прогестерон и их производные. Опыт их применения не достаточен для оценки в связи с увеличением риска развития РМЖ. Обобщение и анализ результатов ряда крупных исследований, включавших 4711, 2116, 378 наблюдений из 1666755 женщин [55], не выявили связи между приемом оральных контрацептивов и увеличением степени риска заболеть (RR — 1,0; 1,12 и 1,07 соответственно). Тем не менее нежелательных последствий их применения в отдельных группах населения полностью исключить нельзя. Имеются данные о повышении риска при продолжительном приеме препаратов — 4 года и более до первых родов ( $R = 2,0$ ) или очень длительном использовании — более 10–15 лет (RR = 4,1), а также при носительстве унаследованных мутаций генов *BRCA 1/BRCA 2* [43, 53, 55, 56]. Длительный прием оральных контрацептивов связывают с повышением риска пременопаузального рака, но эта проблема требует дальнейшего изучения [54]. Другие исследования свидетельствуют об уменьшении риска РМЖ у женщин с атипической гиперплазией и при пролиферативных заболеваниях без атипии, как и у женщин с заболеваниями МЖ без пролиферации [40].

Нельзя не отметить положительные стороны столь надежного и удобного в применении вида контрацепции — уменьшение частоты нежелательной беременности, которая снижает осложнения после абортов и уменьшает материнскую смертность, а также снижает риск рака яичников и эндометрия [54]. Тем не менее пользу эффективных контрацептивов может превзойти риск последствий их приема. Необходимым тщательно продумывать назначение данных препаратов, особенно женщинам при наличии факторов риска в анамнезе, а также информировать пациентов о возможных нежелательных последствиях их приема.

### **Факторы окружающей среды и образа жизни**

**Географическое расположение и питание.** Показатели заболеваемости и смертности при РМЖ во всем мире характеризуются широкими географическими различиями. Смертность от РМЖ в России растет так же, как и в других странах Европы и США. При этом наиболее высоки темпы роста смертности в

Западной Европе и США, достигая максимальных показателей в Великобритании — 27,7 случая на 100 000 населения [58]. Самая низкая смертность в Китае и Японии — 4,9 и 6,6 на 100 000 населения [58].

Первоначально предполагали, что подобные различия обусловлены характерной генетической предрасположенностью к заболеванию. Однако, как показали обследования мигрантов из Японии в США, по мере адаптации к западному стилю жизни заболеваемость их достигла уровня коренного населения. Кроме того, частота РМЖ в Японии постепенно возросла после 50-х годов, когда страна стала более цивилизованной. Указанные наблюдения привели к заключению, что причина заболеваемости не в генетических различиях, а в факторах окружающей среды и образа жизни [30].

Основное различие между Японией и Западом состоит в характере питания. Жители Азии употребляют в пищу много риса и рыбы, а для западноевропейских стран характерно большое количество мяса и жиров. Отдельными исследованиями показана корреляция между ростом смертности и употреблением жиров на душу населения [30]. По результатам метаанализов выявлена зависимость между высококалорийным питанием с большим содержанием животных насыщенных жиров и повышенным риском РМЖ, но она полностью не подтверждена [10]. Данные других эпидемиологических исследований о роли жиров в возникновении данной опухоли также противоречивы [3].

При этом питание может быть косвенным маркером гормонального влияния на повышение риска РМЖ. Высококалорийное питание с большим содержанием жиров обычно приводит к ожирению. Андростендион в жировой ткани является источником избыточного образования эстрогенов, приводя к гиперэстрогении и развитию гиперпластических процессов в молочной железе. В одном исследовании сравнивали показатели эстрогенов в сыворотке женщин Китая (Шанхай) с традиционным для них питанием и женщин США (Лос-Анджелес): соответственно массе уровень эстрадиола у жительниц США был выше на 20,6 %, что подтверждает данное предположение. Заслуживают внимания работы, показывающие корреляцию роста и индекса массы тела у женщин в период менопаузы с повышением риска РМЖ; другие данные указывают на связь раннего менархе с высоким ростом и ожирением. Таким образом, возможная

зависимость излишне калорийного питания с большим содержанием жиров и повышением риска заболевания обусловлена влиянием питания на эндогенный гормональный фон [30].

В целом ограничение употребления с пищей жиров до 25% представляется целесообразным, поскольку служит профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза и способствует уменьшению риска РМЖ и эндометрия, рака прямой и ободочной кишки.

**Алкоголь.** Прямая и статистически достоверная связь между употреблением спиртных напитков и развитием РМЖ подтверждена многочисленными когортными исследованиями. Установлено повышение RR РМЖ на 30 % у женщин, употребляющих спиртные напитки, по сравнению с группой контроля [29, 33]. Ряд других работ демонстрируют аналогичные результаты [45, 51]. Остается не ясным вопрос о дозе алкоголя, существенно увеличивающей риск. Разные авторы приводят различные данные. В одних работах сообщается о повышении риска при ежедневном приеме двух доз алкоголя (1 доза алкоголя = 8 г спирта), влияния одной или менее дозы в день на степень риска не выявлено [33]. Другие авторы связывают повышение RR только при четырех дозах алкоголя в день [24]. Schatzkin с соавт. [45] показали, что даже однократная доза алкоголя в день повышает у них RR до 1,6.

Некоторыми авторами установлено повышение риска в зависимости от возраста: две дозы или более алкоголя в день, употребляемые до 30 лет, увеличивают RR от 1,7 до 2,0 независимо от приема алкоголя впоследствии. Предполагают, что доза алкоголя коррелирует со степенью риска в большей степени, чем длительность приема. Объяснения механизма канцерогенного действия алкоголя пока не найдено.

**Курение.** Установлено, что табакокурение является основной причиной возникновения многих форм злокачественных опухолей и причиной 20 % случаев смерти от рака.

Влияние курения на повышение риска заболевания РМЖ не установлено [31]. Результаты двух исследований, проведенных в Канаде и США, отмечают некоторую зависимость степени риска от возраста — повышение RR до 1,8 при курении до 16 лет. В этих же работах сообщается, что пока нет подтверждений того, что курение повышает риск развития РМЖ. Однако, учитывая неблагоприятное влияние курения на сердечно-сосудистую си-



стему и повышение риска различных опухолей, женщинам следует рекомендовать отказ от курения.

**Радиация.** Ионизирующая радиация — известный канцероген, при определенных обстоятельствах способный повышать риск РМЖ, что неоднократно показано эпидемиологическими исследованиями различных групп населения.

Так, установлено, что после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки РМЖ чаще заболевали женщины, получившие в возрасте до 30–35 лет дозу излучения более 9 рад; у подвергшихся радиации после 35 лет увеличения случаев рака не найдено [41]. В другой работе дан анализ результатов обследования лиц, лечившихся от туберкулеза в период с 1930 по 1954 г. с частым флюорографическим контролем, и получены аналогичные данные [41]. У 22 % женщин, облучавшихся с терапевтической целью при болезни Ходжкина с включением в поле облучения МЖ, через 15 лет после лечения выявлен синхронный или метакронный рак обеих МЖ [30]. Результаты исследований в Stanford University (США) показали наиболее высокий  $RR = 39$  у лиц, облученных в молодом и детском возрасте — от 10 до 29 лет; при облучении в 20–29 лет —  $RR = 15$ ; после облучения в 30 лет  $RR$  не повышается [60]. Приведенные данные наглядно демонстрируют изменяющуюся чувствительность железы к радиации в зависимости от возраста и, соответственно, меняющуюся степень риска заболевания. Несмотря на значительный относительный риск, абсолютный риск (заболеваемость), установленный при пересчете в отдельных возрастных группах, оказался невысоким. Так, после облучения в возрасте 10 лет рак может быть выявлен в 25 лет при среднем риске 0,04 % [48]. При развитии заболевания необходимо учитывать перенесенную ранее лучевую терапию, чтобы выработать правильную тактику лечения.

Приведенные данные также важны для информирования женщин о безопасности маммографического скрининга, так как дозы радиации при МГ низкие, а выполнение ее до 35 лет рекомендуется редко. После 35 лет железа достаточно устойчива к радиации, и женщин следует информировать о минимальном риске проводимого рентгенологического исследования.

### **Индивидуальный анамнез**

**Возраст.** Возраст — один из самых значимых факторов риска. Существует прямая зависимость между возрастом и повышен-

ным риском заболевания РМЖ. Только 6,5 % всех случаев опухоли диагностируется до 39 лет. Резко увеличивается заболеваемость в возрасте после 40 лет, достигая максимума к 64 годам. Частота заболевания в зависимости от возраста представлена в табл. 1.3 [2]. Как видно из таблицы, в возрасте 25–29 лет в Рос-

**Таблица 1.3.** Заболеваемость раком молочной железы населения России в соответствии с возрастом в 1999 г. (число больных с впервые установленным диагнозом на 100 000 человек)

Возраст, годы	Число больных	Возраст, годы	Число больных
25–29	3,6	55–59	129,2
30–34	4,6	60–64	131,3
35–39	32,5	65–69	126,5
40–44	65,4	70–74	129,0
45–49	102,8	старше 75	111,3
50–54	119,0		

сии в 1999 г. заболело 3,6 человека, а в возрасте 60–64 года — 131,3 на 100 000 населения.

Непрерывное повышение заболеваемости подтверждает необходимость проведения скрининга, поскольку ни в каком возрасте женщины не застрахованы от вероятности развития РМЖ.

**Ранее перенесенный рак молочной железы.** Установлено, что у лиц, лечившихся по поводу РМЖ, риск рака второй железы довольно высок и повышается на 0,5–1 % с каждым последующим годом жизни [11]. Этим женщинам необходимо наблюдать и регулярно обследовать в течение всей последующей жизни.

**Предопухолевые заболевания молочной железы.** Большинство женщин с мастопатией обеспокоены высоким риском заболевания РМЖ. Термин «фиброзно-кистозная мастопатия» объединяет широкий спектр доброкачественной патологии МЖ с характерными структурными изменениями эпителия и стромы. При этом в большинстве случаев риск рака невелик или отсутствует, и лишь отдельные морфологические варианты повышают его (табл. 1.4) [32, 40].

При непролиферативных заболеваниях риск минимален, при пролиферативном процессе без атипии риск умеренный [40]. Пропролиферативные заболевания с атипией повышают RR

**Таблица 1.4.** Относительный риск развития инвазивного рака молочной железы при различных вариантах предопухоловой патологии

Не повышают риск	Непролиферативные заболевания Метаплазия Эктазия протоков Мастит
Небольшое повышение риска (1,5–2 раза)	Пролиферативные заболевания без атипии Склерозирующий аденоз и фиброаденома (~1,7 раза) Гиперплазия эпителия протоков Внутрипротоковая папиллома Выраженные фиброзно-кистозные изменения
Умеренное повышение риска (4–5 раз)	Атипическая гиперплазия — протоковая, дольковая Гиперплазия эпителия протоков + + отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы
Высокий риск (8–10 раз)	Дольковая карцинома in situ Протоковая карцинома in situ Атипическая протоковая гиперплазия + отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы

до 1,6, при этом абсолютное увеличение риска — 4,3 %. Продолжительность жизни этих пациентов не отличается от таковой при непролиферативных заболеваниях. Таким образом, указанные состояния не вызывают клинически достоверное повышение риска развития РМЖ [32, 53]. Наибольший риск наблюдается при атипической гиперплазии, особенно в период менопаузы, а также у женщин с отягощенным семейным анамнезом [40].

В работе Page и соавт. представлен пересмотр 10542 случаев биопсийного материала и сопоставление гистологического диагноза с дальнейшим клиническим течением; при этом 3300 женщин прослежено на протяжении 17,5 года [39, 40]. Атипическая протоковая гиперплазия выявлена в 2,1% случаев, атипическая дольковая — в 1,6 %; RR при этом повышен — 4,3 и

4,2 соответственно. Несмотря на значительный RR, абсолютный риск не столь высок: при атипической протоковой гиперплазии — 12 %, при атипической дольковой — 13 %. Тем не менее больных с атипической протоковой гиперплазией нужно информировать о повышенной степени риска, рекомендовать наблюдение и регулярное обследование, включая маммографический скрининг.

Такие гистологические варианты, как протоковая карцинома *in situ* (DCIS) и дольковая карцинома *in situ* (LCIS), существенно повышают риск развития РМЖ.

Большинство исследователей расценивают DCIS как предопухоловое состояние: если ее оставить без лечения, то в 25 % случаев впоследствии разовьется инвазивный опухолевый рост [38]. В плане лечения DCIS предпочтение отдается органосохраняющим операциям — лампэктомии с последующим облучением области МЖ. При низкодифференцированной DCIS больших размеров — мастэктомия. Частота метастазов в лимфатических узлах при этом 0–2 %. Системная терапия не показана, так как процесс неинвазивный. Исследования по профилактике рака (NSABP) показали, что применение тамоксифена после лампэктомии и облучения у женщин с положительными рецепторами эстрогенов снижает риск рецидива и риск возникновения опухоли в контралатеральной железе [18].

В отличие от DCIS, LCIS относят не к предопухоловым состояниям, а к факторам, повышающим риск РМЖ. Это подтверждается тем фактом, что большинство инвазивных форм рака являются инфильтрирующими протоковыми (85–90 %), а не дольковыми, а также редким развитием инвазивного долькового рака в зоне LCIS. Риск инвазивного рака после биопсии по поводу LCIS — 15–20 % в течение последующих 20 лет, причем в половине случаев — двустороннего. При этом в контралатеральной железе может быть как дольковая, так и протоковая форма инвазивного рака [53, 52, 38]. Предпочтительная тактика при данной патологии — наблюдение и регулярное обследование 2 раза в год в течение 5 лет, затем ежегодно, включая МГ. Исследования NSABP показали снижение риска инвазивного РМЖ у женщин с LCIS примерно на 56 % при применении тамоксифена на протяжении 5 лет [18]. Как вариант ведения рассматривается двусторонняя профилактическая мастэктомия (особенно при наличии дополнительных факторов риска).

### **Семейный анамнез (наследственный рак)**

Из всех факторов риска семейный анамнез наиболее важен для оценки степени риска.

Выделяют два типа наследственного РМЖ: семейный, по-видимому, обусловленный комплексом генетических изменений в разнообразных генах, и наследуемый, причина которого в унаследованной мутации какого-то одного гена. Семейный рак встречается несколько чаще, характеризуется высокой частотой отдельных форм рака среди членов семьи и меньшим риском по сравнению с наследуемым раком, который встречается редко, но существенно повышает риск развития заболевания.

**Семейный рак молочной железы.** Риск заболевания возрастает соответственно числу родственников первой степени, таких как мать, родная сестра, дочь, болевших пременопаузным РМЖ в возрасте до 40 лет. Если у кого-то из ближайших родственников отмечен рак обеих МЖ или есть накопление случаев РМЖ в семье (более одного), то вероятность заболевания повышается в 8–10 раз [44]. Приведенные данные отчетливо демонстрируют важность семейного анамнеза в оценке индивидуального риска.

**Наследуемый рак молочной железы.** В последние годы отмечен значительный прогресс в области генетики РМЖ. Наследуемая форма рака встречается довольно редко — в 5–10 % всех случаев заболевания [13]. Под термином «наследуемый рак» понимают ряд характерных синдромов, каждый из которых ассоциируется с различными генами (табл. 1.5). Выделен ряд синдромов, при которых одним из проявлений является РМЖ. Это синдром Коудена (специфический ген пока не идентифицирован), проявляющийся сочетанием множественных гамартром и РМЖ; синдром Ли—Фраумени (обусловлен мутацией гена-супрессора опухолевого роста p53) — в данном случае наследственный рак, будучи гетерогенным, в кровном родстве сочетается с различными опухолями — с саркомами, опухолями головного мозга, лейкозом, карциномой коры надпочечников и опухолями гонад, которые могут выявляться у членов семьи в молодом возрасте; семейный синдром Линч II (связывают с геном HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome)) — характеризуется накоплением аденокарцином, преимущественно толстой кишки, включая РМЖ [1, 17]. Указанные синдромы, несмотря на редкость, можно довольно легко распознать по ха-

Таблица 1.5. Синдромы наследственного рака молочной железы

Синдром	Ген
Синдром Коудена	не идентифицирован
Ли—Фраумени	p53
Синдром Линч II	HNPCC
Атаксии-телеангиоэктазии	AT
Наследственный рак молочной железы и яичников	BRCA 1
Наследственный рак молочной железы	BRCA 2

рактерным опухолевым накоплениям в семье, как среди мужчин, так и среди женщин. В последнее время большое внимание исследователей привлекают гены атаксии-телеангиоэктазии, *BRCA 1* и *BRCA 2*, определяющие наследственную предрасположенность к РМЖ.

Аутосомно-рецессивный ген атаксии-телеангиоэктазии вызывает телеангиоэктазии кожи, центральную атаксию и повышенную чувствительность к радиации. Гетерозиготное носительство мутаций данного гена, встречающееся у 1–2 % населения, повышает риск РМЖ в 4–5,1 раза. Необходимы дальнейшие исследования в связи с риском маммографического скрининга у этих больных из-за повышенной чувствительности к радиации.

Ген *BRCA 1* — первый выделенный ген, с которым связано около 5 % случаев наследуемого рака [37]. У носительниц наследственных мутаций данного гена вероятность РМЖ достигает 75 % в возрасте до 50 лет, к 70 годам — до 85–90 % [19]. У этих женщин также высок риск РЯ. При заболевании РМЖ у них риск рака противоположной железы составляет 50 % в 50 лет и 65 % в 70 лет; риск РЯ — 29 % в возрасте до 50 лет и 44 % в 70 лет [19]. При мутациях данного гена у мужчин РМЖ развивается редко, однако, не заболев лично, мужчина может передать мутацию по отцовской линии. Мутации гена *BRCA 1* у мужчин умеренно повышают RR колоректального рака и рака предстательной железы — 4,1 и 3,3 соответственно.

Мутации гена *BRCA 2* значительно повышают вероятность РМЖ, как у мужчин, так и у женщин, но не увеличивает риск РЯ [36]. Мутации гена *BRCA 2* встречаются примерно в 2 раза реже мутаций *BRCA 1*. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на выяснение частоты мутаций данных генов в общей популяции и связанных с этим случаев рака.

Помимо специфических опухолевых ассоциаций, наследственный РМЖ отличает ранний возраст пациентов (в среднем 44 года, что на 16 лет моложе общепопуляционного — 60 лет), частота билатерального и полифокусного поражения, менделевские законы наследования [1, 4].

Достижения молекулярной генетики позволяют в настоящее время проводить раннюю (доклиническую) диагностику и профилактику наследственных форм РМЖ путем организации медико-генетического консультирования и применения генодиагностики для выявления лиц с особенно высоким риском. Генодиагностику в настоящее время целесообразно проводить только лицам с повышенным риском (на основании семейного анамнеза) и при наличии эффективных методов профилактики.

### **Оценка риска заболевания раком молочной железы и перспективы профилактики**

Степень риска у лиц без наследственной предрасположенности к РМЖ определяют по сумме всех факторов риска и возрасту в момент оценки. Индивидуальный риск меняется в течение жизни по мере изменения составляющих параметров. В табл. 1.6 представлены показатели *относительного риска* при отдельных факторах.

Предложен ряд моделей для выделения лиц с высоким риском заболевания. Одна из них, разработанная для оценки индивидуального риска — модель Gail [21], учитывает возраст менархе и возраст при первых родах, число диагностических биопсий МЖ, родственников первой степени, болевших РМЖ и возраст в момент оценки риска. Данная модель использована для отбора лиц с высоким риском в исследовании NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trail). Однако она не рассматривает ряд других важных факторов риска — возраст менопаузы, употребление алкоголя, заместительную гормональную терапию; учитывает лишь родственников первой степени, что недостаточно для выявления специфических синдромов; не принимается во

**Таблица 1.6.** Оценка риска развития рака молочной железы

<b>Факторы риска</b>	<b>Относительный риск</b>
<b>Семейный анамнез</b>	
Наследуемый рак молочной железы	20
Семейный рак	1,5–9,0
<b>Репродуктивный анамнез</b>	
Отсутствие родов	1,4
Первые роды после 30 лет	2,0–5,0
Менопауза до 45 лет	0,75
<i>Доброкачественные заболевания молочной железы</i>	
Пролиферативные заболевания	1,5–2,0
Атипичная гиперплазия	4,4–5,0
Дольковая карцинома in situ	9,0–12,0
<b>Индивидуальный анамнез</b>	
Первый рак после 50 лет	2,0
Первый рак до 50 лет	10,0

внимание одностороннее или двустороннее опухолевое поражение у ближайших родственников.

В системе профилактики основной задачей является выявление лиц с повышенным риском и формирование групп высокого риска. Последние включают контингент с наследственной предрасположенностью, дольковой карциномой in situ и РМЖ в анамнезе, а также с высоким риском по совокупности факторов риска. Очень важно правильное информирование женщин о степени риска. Лиц с высоким риском следует наблюдать в целях раннего выявления рака (возможно, до начала инвазивного роста) и раннего начала лечения. Большинство специалистов рекомендуют самообследование, регулярное — каждые полгода — обследование у онкомаммолога и маммографический скрининг после 35 лет [9–12]. В настоящее время изучается возможность химиопрофилактики для подавления развития РМЖ до начала инвазивного роста и профилактиче-



ской хирургии у здоровых женщин, входящих в категорию высокого риска.

Мета-анализ в рамках исследований NSABP по профилактическому применению тамоксифена — препарата с антиэстрогенным влиянием на МЖ лицами категории высокого риска (риск оценивали по модели Gail с дополнительным включением всех женщин после 60 лет и LCIS в анамнезе) показал его способность достоверно снижать риск инвазивных форм рака на 49 % ( $p < 0,00001$ ) за период наблюдения 69 месяцев [18, 20, 42]. Исследование включало 13388 здоровых женщин, рандомизированных на 2 группы, одна из которых в течение 5 лет получала тамоксифен (20 мг/сут), другая — плацебо. По результатам исследования установлено также статистически достоверное снижение частоты развития неинвазивных форм РМЖ — DCIS и LCIS на 50 % ( $p < 0,002$ ). Из осложнений длительного применения тамоксифена отмечено развитие рака эндометрия в 0,7 %, т. е. менее чем у 1 из 100 женщин (во всех случаях рак выявлен в I стадии; у 0,2–0,3 % женщин развился инсульт или тромбоз глубоких вен, у 0,2 % — эмболия легочной артерии). Отмечены также приливы жара и выделения из влагалища у принимавших препарат женщины.

Результаты проведенного исследования явились основанием для разрешения применения тамоксифена в США женщинам категории высокого риска для уменьшения риска инвазивных форм рака. Дальнейшие исследования позволят определить влияние профилактического приема тамоксифена на уменьшение смертности при РМЖ — основной клинической цели, а также ответить на ряд других вопросов.

В качестве профилактического средства изучаются ретиноиды — производные витамина А, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток эпителия МЖ [49]. Они являются иммуномодуляторами и способны вызывать апоптоз [56]. Фенретирид, применяемый и самостоятельно, и в сочетании с тамоксифеном, по результатам исследований, обладает профилактическим эффектом [14].

У женщин с особенно высоким риском — носителей наследственных мутаций генов *BRCA 1/BRCA 2* профилактическая двусторонняя мастэктомия снижает риск РМЖ более чем на 90 %, а двусторонняя овариэктомия — на 50–70 % [24, 16]. Указанные профилактические меры пока остаются предметом дис-

куссии, их можно проводить лишь в рамках клинических испытаний. Опухоли у данной категории женщин не содержат рецепторов эстрогенов, поэтому роль тамоксифена в плане профилактики не ясна.

Профилактические мероприятия, которыми мы располагаем в настоящее время (включая массовые обследования), не являются универсальными. Не ясно также, какие из них более эффективны. Тем не менее их применение позволяет снизить риск возникновения РМЖ и смертность от него и тем самым спасти многие жизни.

### Литература

1. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование // Вестник РАМН. 2001. № 9. С. 27–33.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2001 году. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. 281 с.
3. Заридзе Д.Г., Мень Т.Х. Приоритетные направления противораковой борьбы в России // Российский онкологический журнал. — 2001. № 5. С. 5–14.
4. Иванов В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы // Практическая онкология. — 2002. № 1. С. 1–5.
5. ООН: Основные факты. М.: Весь мир, 2000.
6. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 2000. 766 с.
7. Сметник В.П., Кулакова В.И. Руководство по климактерию. — М.: МИА, 2001. 686 с.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
9. American Society of Clinical Oncology: statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility// J Clin Oncol 1988; 14:1730–1736.
10. Boyd N., Martin L., Noffel M. et al. Meta-analysis of dietary fat and breast cancer risk// Br J Cancer 1993; 68:627–636.

11. Broet P., de la Rochefordiere A., Scholl S. et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters// *J Clin Oncol* 1995; 13:1578–1583.
12. Burke W., Daly M., Garber J. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA 1 and BRCA 2// *JAMA* 1997; 77:997–1003.
13. Claus E., Risch N., Thompson D. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study// *Am J Hum Genet* 1991; 48:232–242.
14. Cobleigh M., Dowlastshahi K., Deutsch T. et al. Phase I/II trial of tamoxifen with or without fenretinide, an analog of vitamin A, in women with metastatic breast cancer// *J Clin Oncol* 1993; 11:474–477.
15. Colditz G., Hankinson S., Hunter D. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women// *N Engl J Med* 1995; 332:1589–1593.
16. Dilimoria M., Morrow M. The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies// *CA* 1995; 45:263–278.
17. Eng C., Stratton M., Ponder B., Murday V., Easton D., Sacks N. et al. Familial cancer syndromes// *Lancet* 1994; 343:709–714.
18. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study// *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371–1388.
19. Ford D., Easton D., Bishop D. et al. Risks of cancer in BRCA 1 mutation carriers// *Lancet* 1994; 343:692–696.
20. Ford L., Brawley O., Perlman J. et al. The potential for hormonal prevention trails// *Cancer* 1994; 74:2726–2733.
21. Gail M., Brinton L., Byar D. et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually// *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879–1886.
22. Harris P., Eklund G., Meirik C. et al. Risk of cancer of breast after legal abortion during first trimester: a Swedish register study// *Br Med J* 1989; 299:1430-1432.
23. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J. et al. Clinical options for women at high risk for breast cancer// *Surgical Clinics of North America* 199; 79:1189-1206.
24. Hartmann L.C., Schaid D.J., Woods J.E. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer// *N Engl J Med* 340:77-84, 1999 [Abstract/Full Text].

25. Henderson B. Endogenous and exogenous endocrine factors// *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3:577-598.
26. Henderson B., Paganini-Hill A., Ross R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy// *Arch Intern Med* 1991; 151:75-78.
27. Henderson I. Risk factors for breast cancer development// *Cancer Suppl* 1993; 71:2127- 2140.
28. Hetelekidis S., Schnitt S., Morrow M. et al. Management of ductal carcinoma in situ// *CA* 1995; 45:244-25.
29. Howe G., Rohan T., Decarli A. et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies// *Int J Cancer* 1991; 47:707-710.
30. Hulka B. Dietary fat and breast cancer: case-control studies// *Prev Med* 1989; 18:180-193.
31. London S., Colditz G., Stampfer M. et al. Prospective study of smoking and the risk of breast cancer// *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1625-1631.
32. London S., Connolly J., Schnitt S. et al. A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer// *JAMA* 1992; 267:941-944.
33. Longnecker M., Berlin J., Orza M. et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer// *JAMA* 1988; 260:652-656.
34. MacMahon B., Cole P., Brown J. Etiology of human breast cancer: a review// *J. Natl Cancer Inst* 1973; 50:21-42.
35. MacMahon B., Cole P., Lin T. et al. Age at first birth and breast cancer risk// *Bull WHO* 1970; 43:29:221.
36. Narod S., Ford D., Devilee P. et al. Genetic heterogeneity of breast-ovarian cancer revisited// *Am J Hum Genet* 1995; 57:957-958.
37. Newman B., Austin M., Lee M. et al. Inheritance of human breast cancer; evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families// *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85:3044-3048.
38. Osborne M., Hoda S. Current management of lobular carcinoma in situ of the breast// *Oncology* 1994;8:45-54.
39. Page D., Dupont W., Rogers L. et al. Atypical hyperplastic lesions of female breast: a long-term follow-up study// *Cancer* 1985; 55:2698-2708.
40. Page D., Dupont W. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer// *Cancer* 1990;66:1326.
41. Pizzarello D., Roses D., Newall J. et al. The carcinogenicity of radiation therapy// *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:189-200.

42. Powels T., Eeles R., Ashley S. et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trail// *Lancet* 1998; 352:98-101 [Medline].
43. Romieu I., Berlin J., Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer// *Cancer* 1990; 66:2253-2263.
44. Sattin R., Rubin G., Webster L. et al. Family history and the risk of breast cancer// *JAMA* 1985; 253:1908-1913.
45. Schatzkin A., Jones Y., Hoover R. et al. Alcohol consumption and breast cancer in epidemiologic follow-up study of the First National Health Nutrition Examination Survey// *N Engl J Med* 1987; 316:1169-1173.
46. Schrag D., Kuntz K.M., Garber J.E. et al. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA 1 and BRCA 2 mutations// *JAMA* 2000; 283:617-624 [Medline].
47. Seidman H., Stellman S.D., Mushinski M.H. A different perspective on breast cancer risk factors: some implications of the non-attributable risk// *CA* 1982; 32:301-313.
48. Shapiro C., Mauch P. Radiation-associated breast cancer after Hodgkin's disease: risks and screening in perspective// *J Clin Oncol* 1992; 10:1662-16.
49. Smith M., Parkinson D., Cheson B. et al. Retinoids in cancer therapy// *J Clin Oncol* 1992; 10:839-864.
50. Steinberg K., Thacker S., Smith S. et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer// *JAMA* 1991; 265:1985-1990.
51. Steinberg J., Goodwin P. Alcohol and breast cancer risk - putting the current controversy into perspective// *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19:221-231.
52. Swain S. Lobular carcinoma in situ - incidence, presentation, guidelines to treatment// *Oncology*, 1989; 3:35-51.
53. Tavossoli F. Atypical hyperplasia: a morphologic risk factor for subsequent development of invasive breast carcinoma// *Cancer Invest* 1992; 10:433-441.
54. The Cancer and Steroid Hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer// *JAMA* 1987; 257:796-800.
55. Thomas D., Noman E. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives// *Br J Cancer* 1990; 61:110-119.

56. Ursin G., Henderson B., Haile R. et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA 1/BRCA 2 mutations more than in other women?// *Cancer Res* 57:3678-3681; 1997.
57. Wingo P., Layde P., Lee N. et al. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy// *JAMA* 1987; 257:209-215.
58. Wingo P.A. Cancer statistics, 1998// *CA* 1998; 48:6-29.
59. Yahalom J., Petrek J., Biddinger P. et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients// *J Clin Oncol* 1992;10:1674-1681.
60. Yancock S., Horning S., Toppe R. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease// *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:157 (abst).
61. Young J.L., Percy C.L., Asire A.J. Surveillance, epidemiology, and end results: incidence and mortality data 1973-1977. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute Monograph 57, 1981.

## ГЛАВА 2

# КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Н**а современном этапе знаний, когда более точных данных о факторах риска пока нет, отсутствуют снижающая вероятность заболеть химиопрофилактика и эффективные методы лечения, единственное, что реально может способствовать снижению смертности от РМЖ — это ранняя диагностика опухоли.

### Методы диагностики

*Анамнез и симптоматика.* Обследование пациентов обычно начинают с тщательного сбора анамнеза и оценки риска заболеть с учетом всех его факторов.

Следует внимательно проследить историю развития любой патологии МЖ и изучить симптоматику. Необходимо уточнить ее продолжительность, локализацию, изменения, произошедшие с момента возникновения, и связь с менструальным циклом. Далее выяснить наличие таких симптомов, как напряжение, боль в железах, изменения соска и ареолы, выделения из соска и их характер.

Обследуемые могут не предъявлять никаких жалоб при наличии тех или иных симптомов заболевания. При этом самой распространенной жалобой является боль. До 30–40 % менструи-

рующих женщин отмечают боль в МЖ в лютеиновую фазу цикла, которая проходит с началом менструации. Подобная симптоматика характерна для мастопатии. Наиболее частой причиной болевых ощущений в железах являются их кисты. Для РМЖ боль, к сожалению, не характерна. При этом боль или дискомфорт не исключает злокачественный процесс. Одной из причин несвоевременной диагностики рака служит недооценка данных симптомов. Боль при наличии уплотнения в железе может свидетельствовать о злокачественной опухоли.

**Осмотр молочных желез.** Наиболее благоприятным временем для осмотра женщин детородного возраста считается 5–7-й день после начала менструации, когда изменения в ткани МЖ, обусловленные гормональными влияниями, минимальны.

Существуют различные способы исследования МЖ. Обязательные элементы осмотра:

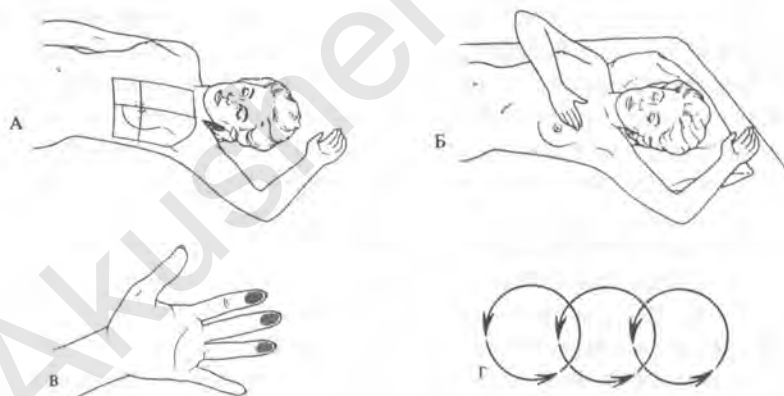
- 1) обследование следует проводить в спокойной обстановке, не спеша, без посторонних лиц и при хорошем освещении;
- 2) молочные железы и регионарные зоны осматривают последовательно. Пациента следует осмотреть в двух позициях — стоя и лежа. Во время осмотра руки пациента вначале должны быть подняты за голову, после этого опущены, а затем опираться на бедра (рис. 2.1, 2.2). Необходимо оценить симметричность, упругость желез, а также состояние кожных покровов. Изменения кожи могут проявляться эритемой, отеком или утолщением. Втяжение кожи на каком-то участке может быть обусловлено наличием злокачественной опухоли в ткани железы. Следует методично провести пальпацию всей железы как радиально, так и по окружности, стараясь не пропустить никакой патологии;
- 3) любые найденные уплотнения должны быть подробно описаны. Необходимо указать их расположение, консистенцию, подвижность, очертания и размер, определенный при помощи линейки. Опухоли обычно отличаются от окружающих тканей, ощущаются как объемные трехмерные образования, асимметричные по отношению к противоположной стороне;
- 4) большинство злокачественных опухолей представляют собой плотные узловые образования без четких границ, спаянные с окружающими тканями. Обычно они односторонние и безболезненные, но могут быть и чувствительными. Следует отметить любые изменения кожи, а также состояние сосков (сократимость, шелушение, втяжение). Втяжение соска (неврожден-



ное) может быть подозрительно в отношении рака. Для болезни Педжета характерны сухие, чешуйчатые, экзематозные изменения или изъязвления в области соска и ареолы;



**Рисунок 2.1.** Клиническое обследование молочных желез: А — осмотр в положении стоя; Б — руки подняты за голову; В — руки на бедрах



**Рисунок 2.2.** Клиническое обследование (продолжение): А — границы области на передней грудной стенке, подлежащей пальпации во время клинического осмотра и самообследования; Б — самообследование молочных желез; В — подушечки трех средних пальцев, используемые для пальпации; Г — траектория круговых движений при пальпации

5) каждый сосок следует слегка сжать, чтобы выявить выделения. При наличии выделений их следует охарактеризовать — водянистые, серозные, кровянистые или сукровичные. Различают также самопроизвольные, одно- и двусторонние, одно- или многоканальные выделения. При этом важно учитывать возраст женщины. Подозрительными считают самопроизвольные, постоянные, односторонние выделения из одного и того же протока;

б) лимфатические узлы в подмышечных, надключичных и подключичных областях должны быть исследованы и описаны, даже если они не представляются измененными (нормальных размеров, подвижные, эластичные). Если лимфатические узлы подозрительны на метастатическое поражение — нечеткие, фиксированные, плотные, следует указать их консистенцию и количество (единичные или множественные), размер, подвижность или фиксированность друг к другу и к окружающим тканям.

РМЖ в виде подмышечной лимфаденопатии при не визуализируемой в железе опухоли встречается менее чем в 1 % случаев. Следует учитывать возможность метастазирования в подмышечные лимфатические узлы не только РМЖ, но и рака кожи, щитовидной железы, почки, легкого, желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы [22]. Метастазы из этих органов обычно имеют свою симптоматику.

Результат исследования молочных желез и лимфатических узлов регионарных зон следует подробно описать, даже если их состояние соответствует норме.

Как известно, РМЖ имеет разнообразные клинические проявления. Поскольку доброкачественные и злокачественные опухоли во многом схожи по внешним проявлениям, то одного клинического осмотра недостаточно, чтобы исключить злокачественное поражение.

### **Методы скрининга**

РМЖ — одна из немногих опухолей, когда СК — обследование в целях выявления заболевания на ранней стадии позволяет увеличить выживаемость.

Основные составляющие скрининга:

- 1) самообследование МЖ;
- 2) клиническое обследование у специалиста-маммолога;
- 3) МГ.

Поскольку заболеваемость и смертность при данной патологии увеличиваются с возрастом, то рекомендации по частоте обследования основаны на возрасте [19]. Единого мнения в вопросе подбора возрастных групп для скрининга пока нет. В соответствии с рекомендациями Американского общества онкологов [21] ежемесячное самообследование рекомендуется всем женщинам после 20 лет; клиническое обследование у специалиста-маммолога — каждые 3 года для женщин в возрасте от 20 до 40 лет и каждый год — после 40 лет с ежегодной МГ в этом возрасте.

**Самообследование и клиническое обследование молочных желез.** Женщин следует обучать самообследованию МЖ (рис. 2.2) и выполнять его желательно всем женщинам после 20 лет. Результаты некоторых исследований подтверждают его эффективность: среди лиц, регулярно выполнявших самообследование, случаи РМЖ наблюдались реже, а опухоли чаще выявлялись в локализованной стадии по сравнению с женщинами, не применявшими данный метод [11].

Клиническое обследование у специалиста-маммолога также необходимо (см. рис. 2.1, 2.2). Регулярное клиническое обследование способствует выявлению злокачественных опухолей на ранних стадиях [20]. Женщинам в возрасте от 20 до 40 лет оно рекомендуется каждые 3 года, после 40 лет — ежегодно.

Следует отметить, что эффективность самообследования и клинического обследования зависит от их регулярности и профессионализма. Указанные методы следует рассматривать как дополнение к МГ.

**Маммография.** Снижение уровня смертности при РМЖ в США, впервые отмеченное в начале 90-х годов XX века, связано прежде всего с улучшением ранней диагностики опухоли в результате маммографического скрининга [3].

МГ в целях скрининга выполняется при отсутствии каких-либо симптомов заболевания, чтобы выявить непальпируемую патологию в МЖ. Обычно производят два стандартных снимка каждой железы — вид сбоку и вид сверху.

Анализ результатов многочисленных исследований позволяет утверждать, что смертность среди женщин старше 50 лет, ежегодно выполнявших МГ, снижается на 25–30 %. В возрастной группе 40–50 лет результаты почти столь же благоприятны. Скрининг в молодом возрасте оправдан лишь в случаях высокого риска заболевания.

Частота маммографического скрининга определяется прежде всего возрастом пациентов, при этом учитывается степень риска заболевания. Результаты большинства научных исследований указывают на необходимость выполнения МГ в целях скрининга женщинам в возрасте 40–49 лет каждые 1–2 года; в возрастной группе 50–74 лет — ежегодно. Женщинам моложе 30 лет МГ не рекомендуется из-за редких случаев рака и малой информативности данного метода в указанной возрастной группе ввиду повышенной плотности ткани железы. В этом возрасте предпочтительно УЗИ (исключение составляют лица с повышенным риском заболевания).

Отдельными исследованиями показано, что при регулярном клиническом обследовании и маммографическом контроле у 86 % пациентов с диагнозом РМЖ средняя продолжительность жизни составила 19,7 года. Среди женщин с непальпируемой опухолью выживаемость составила 95,1 %, а при прощупываемой опухоли — 78 % [7]. Процент выявления преинвазивной протоковой карциномы и локализованных форм рака значительно выше при маммографическом скрининге [17].

#### **Уточняющие методы исследования**

*Диагностическая маммография* выполняется всем женщинам после 30 лет при выявлении в МЖ какой-либо патологии в процессе обследования. Основная цель маммографического исследования у женщин с пальпируемой опухолью — оценить состояние окружающих тканей железы и исключить возможную дополнительную патологию.

МГ может помочь установить характер пальпируемого опухолевого образования, но никогда не должна быть окончательным методом диагностики. Около 10–15 % случаев РМЖ не определяются на маммограммах, поэтому независимо от данных МГ при пальпируемой патологии в железе необходима биопсия [12].

Цитологическое заключение возможно при пункционной биопсии, гистологическое — после прицельной или открытой инцизионной биопсии. Все три вида можно использовать в случаях пальпируемой патологии; в остальных случаях необходима стереотаксическая биопсия с маммографическим или ультразвуковым контролем.

*Ультразвуковая томография.* УЗИ имеет ограниченное применение в диагностике патологии МЖ. Основная диагностиче-

ская ценность метода состоит в возможности дифференцировать солидные опухоли и кисты. В 96–100 % случаев при его помощи определяют кисты [12]. В диагностике солидных опухолей ультразвук менее эффективен.

Вероятность обнаружить непальпируемую и невыявленную при МГ злокачественную опухоль при помощи эхографии очень низка — 1,8 % [8]. Ультразвуковая томография не пригодна для диагностики ранних стадий РМЖ, так как данным методом не удастся визуализировать микрокальцинаты, характерные для начальных форм опухоли. Сонография не информативна также для дифференцирования доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ, так как в обоих случаях дает сходное изображение.

Ультразвук можно использовать как вспомогательное средство для идентификации патологического очага при пункционной или прицельной биопсии.

#### **Прочие методы исследования**

Роль *термографии* в уточняющей диагностике РМЖ не ясна. Значение магнитно-резонансной, компьютерной и эмиссионной томографии и других методов для диагностики патологии МЖ не установлена. Ни один из перечисленных методов в настоящее время не показан для применения, за исключением МРТ. Последний используют для диагностики разрывов силиконовых имплантатов, что выявить другими методами невозможно. МРТ можно успешно использовать для определения мультифокального поражения МЖ — в 20–37 % случаях при отсутствии клинических и маммографических данных [18].

**Пункционная биопсия.** При наличии любого пальпируемого опухолевого образования в МЖ необходима пункционная биопсия. Выполнение ее предусматривает одновременно две цели:

- 1) определить характер опухолевой массы — киста или солидная опухоль;
- 2) получить образец клеток для последующего цитологического исследования и определения дальнейшей тактики наблюдения или лечения.

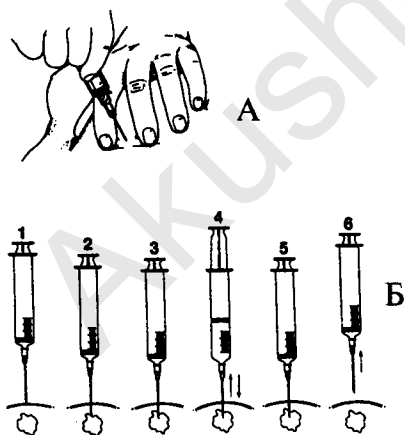
В первом случае она представляется альтернативой ультразвуковому методу, но в отличие от него является инвазивным методом с незначительными болевыми ощущениями. Преимущество пункционной биопсии состоит в том, что дает возмож-

ность быстро определить характер опухоли и получить образец клеток для микроскопического исследования. При этом в случае кисты аспирация является одновременно диагностической и лечебной процедурой, позволяющей эвакуировать содержимое кистозной полости, оценить его характер и произвести цитологическое исследование.

Для получения материала используют 10- или 20-миллиграммовый шприц с тонкой иглой. Опухоль фиксируют между двумя пальцами, кожу обрабатывают спиртом. Последовательность выполнения процедуры представлена на рис. 2.3. Полученный аспират помещают на предметное стекло и дают высохнуть перед последующим окрашиванием и микроскопическим исследованием. Сложные для исследования опухоли — очень маленьких размеров, подвижные, расположенные глубоко в ткани железы или множественные предпочтительнее пунктировать под контролем ультразвука.

**Цитологическое исследование.** Цитологический метод диагностики позволяет определить клеточный состав содержимого кист, солидных опухолей и выделений из соска.

Цитологический анализ кистозной жидкости имеет незначительную ценность, так



как при отсутствии примеси крови патологические изменения в ней мало вероятны. Это подтверждает и исследование S. Ciatto и соавт., показавших на большом материале, что в 6747 случаях при отсутствии крови в содержимом кист подозрительной цитологии не наблюдалось [4]. Внутрикистозные разрастания отмечены только в кистах с кровянистым содержимым. Кисты, содержащие кровь или внутрикистозные разрастания, подлежат хирургическому удалению, так как риск развития рака в

**Рисунок 2.3 (А, Б).**  
Последовательность выполнения пункционной биопсии

них составляет 15 %. Атипия и другие подозрительные изменения в кистозной жидкости является показанием для эксцизионной биопсии.

Высокий процент ложноотрицательного ответа при цитологическом исследовании выделений из соска — от 16,4 до 45 % — снижает его ценность [15]. Отсутствие подозрительных клеток в мазке при клинически сомнительном характере выделений не исключает необходимости выполнения биопсии, так же как и в случаях визуально доброкачественных выделений при подозрительном цитологическом заключении.

Аспирационная биопсия солидных опухолей с последующим цитологическим исследованием является нехирургической альтернативой инцизионной биопсии. Это достаточно точный метод диагностики, но уступающий гистологическому исследованию. Существует вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов, частота последних достигает 15–20 %. Цитологический метод не позволяет также определить степень распространенности опухолевого процесса и отличить инвазивный рак от карциномы *in situ*. Это ограничивает его применение, так как необходимость мышечной лимфодиссекции при органосохраняющих операциях зависит от того, является опухоль инвазивной или неинвазивной. В случае клинически явного РМЖ цитологический метод позволяет перейти непосредственно к лечению. Это особенно удобно в случаях местнораспространенного процесса или в случае, когда не планируется органосохраняющая операция.

Для повышения точности нехирургической диагностики опухолей МЖ применяют тактику тройного исследования. При этом оценивают результаты клинического обследования, данные МГ и цитологии. В том случае, если любой из этих компонентов окажется подозрительным, рекомендуется биопсия, позволяющая получить материал для гистологического исследования. Данные по тактике тройного исследования [6, 16, 14] свидетельствуют о вероятности ложноотрицательных заключений в 0,7 % и ложноположительных — в 38 % случаев. Результат считали положительным при наличии позитивного ответа в одном из трех компонентов исследования. Если результаты всех трех методов свидетельствуют о доброкачественном характере патологии, то рекомендуется наблюдение, учиты-

вая низкий процент ложнонегативных результатов [9]. Другие авторы считают необходимой инцизионную биопсию и гистологическое исследование во всех случаях пальпируемой патологии в МЖ, так как вероятность рака не равна нулю при отрицательных результатах даже тройного исследования [6]. Тройная тактика дает минимальный процент ложноотрицательных результатов и достаточно чувствительна за счет высокого уровня ложноположительных ответов.

Подтверждающая открытая биопсия становится необходимой при положительных результатах тройного исследования — почти в 40 % случаев.

**Прицельная биопсия.** Появление менее инвазивных технологий способствует уменьшению числа травматичных открытых биопсий. Прицельная или соче-биопсия является разновидностью инцизионной и применяется в тех случаях, когда можно избежать открытой биопсии. При помощи специальной трубчатой иглы с режущим краем получают небольшой столбик ткани из зоны патологии для последующего гистологического исследования — основы определения тактики лечения.

Роль и эффективность прицельной биопсии еще полностью не определена. Беспорядочное ее применение при любых выявленных на маммограммах изменениях в МЖ не оправдано.

Чаще всего соче-биопсию применяют при наблюдении за какой-либо патологией МЖ в случае ее отрицательной динамики — увеличении размеров или количества микрокальцинатов. При выявлении атипичных клеток показана открытая биопсия, чтобы исключить начальные формы рака.

Непальпируемые патологические очаги можно исследовать при помощи специальной иглы с режущим краем стереотаксическим методом при МГ или под контролем ультразвука в зависимости от того, при каком исследовании та или иная патология лучше визуализируется. Данный метод используется также для исследования пальпируемых опухолей.

Одна из областей применения прицельной биопсии — при подозрительных скоплениях микрокальцинатов. Риск рака в подобных очагах составляет 20 % и половина из них — это карцинома *in situ*. После биопсии, при которой получают несколько кусочков ткани, следует немедленно выполнить МГ, чтобы убедиться в удалении нескольких кальцинатов из зоны их скопления.



При данной биопсии возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Ложноотрицательные результаты чаще наблюдаются в материале из зоны скопления микрокальцинатов, чем из солидных опухолей. В 0,2 % случаев при данной технике отмечены осложнения: гематома или инфицирование.

У пациентов с подозрительной на рак патологией в МЖ, которым планируется органосохраняющая операция, предпочтительна открытая биопсия. Она более информативна для определения показаний к данной операции, позволяя оценить размер опухоли, гистологический вариант, наличие внутрипротокового компонента и состояние краев.

Как при пункционной, так и при прицельной биопсии опухолевый материал может не попасть в образец, что не исключает злокачественного процесса. В работе L. E. Hernandez и соавт. установлено, что в 23 % случаев результаты прицельной биопсии неинформативны — отсутствовал материал или эпителий протоков [10].

**Открытая биопсия.** Открытая биопсия позволяет установить окончательный диагноз на основе гистологического исследования полученного материала. Различают два вида открытой, или хирургической, биопсии: инцизионная, когда иссекается только часть опухоли, и эксцизионная, при которой опухоль или зона патологии удаляется полностью. Инцизионная биопсия применяется преимущественно при опухолях больших размеров и в тех случаях, когда не планируется органосохраняющая операция. Биопсию опухоли, подозрительную на злокачественный рост, выполняют, захватывая 1 см нормальной ткани МЖ от края опухоли. Процедуру выполняют, как правило, под местной анестезией.

Эксцизионную биопсию можно применить в большинстве случаев. В случаях непальпируемой патологии, выявляемой при МГ или УЗИ, эксцизию следует производить после точной маркировки очага иглой. После морфологической верификации картины рака при срочном гистологическом исследовании операция может быть сразу же расширена до радикальной. Плановое исследование удаленного фрагмента или всей ткани МЖ с прилежащей клетчаткой при инвазивном раке должно содержать подробную гистологическую характеристику опухоли и регионарных лимфатических узлов, включая гистологическую форму рака, степень дифференцировки, размер, наличие или отсут-

ствии круглоклеточной инфильтрации по периферии узла или в самом узле, степень распространения по прилежащей ткани с указанием наличия или отсутствия инвазии кровеносных и/или лимфатических сосудов, а также состояние краев резекции (при органосохраняющих операциях), фоновые процессы [1].

Материал, получаемый данным методом, позволяет не только верифицировать злокачественный процесс, определить гистологическую форму рака, но и исследовать факторы прогноза — рецепторный статус, маркер пролиферативной активности опухолевых клеток и ряд других опухолевых маркеров.

Поскольку вероятность малигнизации пальпируемой опухоли возрастает соответственно увеличению возраста пациентов, то у пожилых женщин предпочтительнее открытая биопсия, чтобы уточнить диагноз и минимизировать ложноположительные результаты. У подростков РМЖ встречается крайне редко, поэтому биопсия до полного формирования железы может причинить вред. Биопсию солидных опухолей у подростков следует выполнять только в случае их быстрого роста или при подозрении на малигнизацию. Альтернативой является тактика тройного исследования.

### **Стадии рака молочной железы**

Стадия опухолевого процесса является самым важным фактором, позволяющим предсказать выживаемость больных. Тактика лечения определяется в соответствии со стадией РМЖ. При этом размеры первичной опухоли [5], вовлеченность и количество метастатических лимфатических узлов являются основными факторами прогноза.

### **Классификация по системе TNM**

Определение стадии РМЖ по системе TNM основано на анатомических критериях. При этом Т характеризует размер и параметры опухоли, N — состояние регионарных лимфатических узлов и M — наличие отдаленных метастазов. Определенные сочетания индексов T, N и M отражают стадию рака.

Система классификации TNM, разработанная Международным союзом борьбы против рака и Американским объединенным комитетом, чаще всего применяется в клинике.

*1 стадия.* Опухоль диаметром 2 см или меньше без метастазов в лимфатические узлы.

*II стадия.* Опухоль диаметром 2–5 см без метастазов в лимфатические узлы; опухоли до 5 см в диаметре с метастазами в мышечные лимфатические узлы на стороне поражения, при этом лимфатические узлы остаются подвижными.

*III стадия.* Опухоль более 5 см в диаметре с наличием или без метастазов в лимфатические узлы; любые опухоли с метастазами в мышечные лимфатические узлы, фиксированные друг к другу или окружающим тканям или клинически определяемые метастазы во внутренние лимфоузлы на стороне поражения, метастазы в подключичные или надключичные лимфоузлы на стороне поражения; любые опухоли, фиксированные к грудным мышцам или фасции.

*IV стадия.* Любая опухоль с прямым распространением на грудную стенку или кожу МЖ; любая опухоль с метастазами в надключичные, подключичные лимфатические узлы, отеком верхней конечности; любая опухоль с отдаленными метастазами.

### **Метастазы рака молочной железы и метастазы других органов в молочную железу**

РМЖ распространяется прежде всего лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы — мышечные, внутригрудные и подключичные. Вероятность поражения мышечных лимфатических узлов пропорциональна размеру опухоли. Отдаленные метастазы обычно поражают легкие, печень, кости, надпочечники, кожу и головной мозг [13].

Метастазы в МЖ из других органов встречаются редко. Тем не менее наблюдается метастазирование в МЖ из противоположной МЖ, а также метастазирование меланомы.

### **Литература**

1. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. № 1. С. 15–20.
2. Bassett L.W., Kimme-Smith C., Sutherland L.K. et al. Automated and hand-held breast US: effect on patient management// Radiology 1987; 165:103–108.
3. Cady B., Stone M.D., Schuler J.G. et al. The new era in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreases

- ing as a result of mammographic screening// Arch Surg 1996; 131:301–308.
4. Ciatto S., Cariaggi P., Bulgaresi P. The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids// Acta Cytol 1987; 31:301–304.
  5. Crowe J.P., Gordon N.H., Shenk R.R. et al. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival// Arch Surg 1992; 127:910.
  6. Donegan W.L. Evaluation of a palpable breast mass// N Engl J Med 1992; 327:937–942.
  7. Garfinkel L., Boring C.C., Heath C.W. Changing trends: an overview of breast cancer incidence and mortality// Cancer 1994; 74:222–227.
  8. Gordon P.B., Goldenberg S.L. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review// Cancer 1995; 76:626–630.
  9. Hermansen C., Poulsen H.S., Jensen J. et al. Diagnostic reliability of combined physical examination mammography, and fine-needle puncture («triple-test») in breast tumors// Cancer 1987; 60:1866–1871.
  10. Hernandez L.E., Connelly P.J., Strickler S.A. et al. Are stereotaxic breast biopsies adequate?// Surgery 1994; 116:610–615.
  11. Hill D., White V., Jolley D. et al. Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self examinations and extent of disease in patients with breast cancer// Br Med J 1988; 297:271–275.
  12. Homer M.J. Breast imaging: pitfalls, controversies, and some practical thoughts// Radiol Clin North Am 1985; 23:459–472.
  13. Jain S., Fisher C., Smith P. et al. Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type// Eur J Cancer 1993; 29: 2155.
  14. Kaufman Z., Shpitz B., Shapiro M. et al. Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: combined physical examination, mammography, and fine-needle aspiration// J Surg Oncol 1994; 56:254–257.
  15. Knight D.C., Lowell D.M., Heimann A. et al. Aspiration of the breast and nipple discharge cytology// Surg Gynecol Obstet 1986; 163:415–420.
  16. Layfield L.J., Glasgow B.J., Cramer H. Fine-needle aspiration in the management of breast masses// Pathol Annu 1989; 24:23–62.
  17. Letton A.N., Mason E.M., Ramshaw B.J. Twenty-year revive of a breast cancer screening project. Ninety-five percent survival of patients with nonpalpable cancers// Cancer 1996; 77:104–106.

18. Orel S.G., Schnall M.D., Powel C.M. et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy// *Radiology* 1995; 196:115–122.
19. Ries L.A.G., Hankey B.F., Miller B.A. et al. *Cancer Statistics Review, 1973–1988*. National Institutes of Health publication No. 91–2789. National Cancer Institute, 1991.
20. Senie R.T., Lesser M., Kinne D.W. et al. Method of tumor detection influences disease-free survival of women with breast carcinoma// *Cancer* 1994; 73:1666–1672.
21. Statement, American Cancer Society Workshop on Guidelines for Breast Cancer Detection, Chicago, IL, March 6–9, 1997.
22. Tench D.W., Page D.L. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy// *The breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 1041–1045.

Akusher-Lib.ru

## ГЛАВА 3

# РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Б**ольшое значение рентгенографии МЖ в распознавании и дифференциальной диагностике заболеваний МЖ общепризнанно. Особенно велика роль метода в обнаружении непальпируемых опухолей, в так называемой доклинической фазе их развития, в связи с чем МГ стала неотъемлемой частью массовых профилактических обследований в целях выявления ранней стадии РМЖ [2].

Рентгенологическое исследование МЖ выполняет следующие задачи:

- 1) выявить опухоли, недоступные другим методам исследования, в том числе пальпации;
- 2) выявить злокачественные опухоли на фоне диффузной и узловой доброкачественной гиперплазии;
- 3) провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных процессов;
- 4) уточнить локализацию процесса;
- 5) оценить степень распространенности процесса;
- 6) оценить динамику процесса.

Для обследования МЖ существует множество диагностических методов — клиническое обследование, традиционное рентгенологическое и интервенционные рентгенологические лечебно-диагностические вмешательства, стандартная соногра-

фия и с доплером, с инвазивным вмешательством и без хирургических манипуляций. Реже используются рентгеновская и магнитно-резонансная томография, крайне редко — дигитальная и лазерная МГ.

Несмотря на значительный технический прогресс в области усовершенствования методов диагностики заболеваний МЖ, среди указанных методов вне конкуренции остается рентгеновская МГ.

Основные достоинства метода:

- самая высокая информативность при исследовании МЖ;
- возможность полипозиционного изображения органа;
- возможность визуализации непальпируемых образований с различными проявлениями: в виде узла, в виде скопления микрокальцинатов размером от 50 микрон, в виде локальной тяжистой перестройки структуры, внутрипротоковый рак размером в 1–3 мм;
- возможность дифференциальной диагностики узловых и диффузных заболеваний;
- широкий спектр неинвазивных и инвазивных методик, одновременно диагностических и лечебных: дуктография, искусственное контрастирование млечных протоков с точным выявлением причин патологической секреции в 96 %;
- контролируемая пункция кист с диагностической целью и возможность одновременного их склерозирования;
- контролируемая пункция патологических образований солидных размеров с возможностью получить цитологический и гистологический материал;
- предоперационная внутритканевая маркировка непальпируемых образований;
- рентгенография удаленного сектора в целях определения полноты хирургического вмешательства;
- при помощи МГ можно оценить степень распространенности процесса;
- определить характер роста опухоли — моноцентрический или мультицентрический, оценить состояние второй МЖ, что чрезвычайно важно для выбора оптимальной лечебной тактики;
- это единственный метод дифференциальной и топической диагностики внутрипротоковых заболеваний;
- неопределимая возможность сравнительного анализа снимков в динамике в целях выявления самых начальных признаков болезни.

К недостаткам метода относится дозовая нагрузка, хотя она и ничтожно мала. Кроме того, МГ требует сравнительно дорогостоящих расходных материалов, а ее мобильное использование — наличия помещений для фотолаборатории и специального оборудования.

Информативность МГ снижается при плотном фоне МЖ, что в 1,8–6 % не исключает случаев рентгенонегативного рака.

Вышесказанное привело к необходимости использовать дополнительные методы, и в частности УЗИ [2; 4].

МГ облегчает выявление патологических процессов в МЖ, и прежде всего злокачественных опухолей. Имеются также определенные ограничения, обусловленные пределом возможностей метода. Разумеется, качество диагностики зависит от врачебной квалификации, качества маммограмм, технической оснащенности рентгеновского кабинета, существуют и объективные причины, обусловленные особенностями структуры нормальной и патологически измененной железы.

При МГ уверенно распознается раковые опухоли размером более 1 см у женщин с достаточно выраженными инволютивными изменениями, т. е. старше 40 лет. В молодом возрасте при хорошо развитой, плотной железистой паренхиме возможность выявления рака заметно снижается. К счастью, заболеваемость РМЖ в возрасте до 35 лет сравнительно низка.

Стандартная МГ выполняется в двух проекциях: прямой — кранио-каудальной и медио-латеральной косой — с ходом пучка излучения под 45° градусов с целью получить максимальную информацию о состоянии МЖ за счет захвата ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы. В большинстве случаев двух стандартных проекций достаточно для оценки характера процесса (его локализации и распространения). Для анализа состояния подмышечных лимфатических узлов используется дополнительный снимок мягких тканей подмышечной области. Оценить состояние отдельных участков опухолевого узла: характер контуров, структуры, визуализацию мельчайших известковых включений — помогает прицельная рентгенография.

### **3.1. Методика чтения маммограмм**

Объем информации, получаемой на рентгенограммах, существенно зависит от методики анализа рентгенологической кар-



тины. Несмотря на то что МЖ являются кожным образованием, функционально они настолько тесно связаны с деятельностью органов внутренней секреции, и прежде всего половых желез, что их нельзя рассматривать в отрыве от эндокринной системы. Существует совершенно четкая зависимость строения МЖ от возраста и общего гормонального фона организма, от фазы циклической деятельности органов женской половой сферы. На протяжении всей жизни женщины МЖ претерпевает непрерывные изменения, подвергаясь глубокой структурной перестройке, поэтому нет статичной рентгеноанатомии МЖ, есть динамичная возрастная и функциональная рентгеноанатомия (рис. 3.1).



**Рисунок 3.1.** Схема строения молочной железы

### 3.2. Рентгенологическая анатомия

Рентгенологическое изображение неизмененных МЖ чрезвычайно многообразно и, по высказыванию французского маммолога Gros (1963), также индивидуально, как и лицо женщины.

МЖ — орган чрезвычайно лабильный; так же как и матка, подвергается циклическим изменениям. Перед менструацией

происходит пролиферация железистых элементов, ткани набухают, МЖ рыхлая, отечная. После менструации эти явления регрессируют.

В соответствии с функциональными возрастными периодами выделяются три типа МЖ.

1. Железа девушки или молодой женщины (до 20–25 лет). Структура железы почти однородна, млечные протоки не видны, ширина премаммарного пространства не превышает 5 мм. Возникающие в такой железе опухолевые образования на рентгенограммах практически не различимы. В связи с этим бесконтрастная МГ МЖ у женщин в возрасте до 25 лет нецелесообразна.

2. Функционально активная железа. В возрасте от 20–25 до 35–40 лет млечные ходы, представляющие до этого узкие трубки, выстланные довольно высоким эпителием, разрастаются, просвет их значительно увеличивается, на стенках появляются многочисленные веточки с обилием концевых секреторных пузырьков. Концевые отделы (ацинусы) в этот период приобретают гроздевидный характер, напоминая легочные ацинусы. Соединительная ткань подвергается обратному развитию, превращаясь в тонкие прослойки, в которых проходят кровеносные сосуды, питающие железу. Вследствие разрастания железистой паренхимы контур железистого треугольника, обращенный в сторону премаммарного пространства, становится неровным, а структура железистой паренхимы не столь однородна, как в более молодом возрасте.

Строение желез периодически меняется в соответствии с циклическими изменениями в матке и яичниках. В предменструальном периоде происходит гиперплазия железистых пузырьков и расширение млечных ходов, внутридольковая соединительная ткань как бы отекает и разрыхляется. В период менструации отмеченные изменения достигают максимального развития: железистый треугольник становится плотным, однородным, патологические образования (очаги дисгормональной гиперплазии, опухоли и кисты) в такой железе увидеть трудно. Поэтому клиническое и рентгенологическое исследование МЖ необходимо производить в межменструальном периоде. По окончании менструации отек и клеточная инфильтрация соединительной ткани постепенно убывают, просвет железистых пузырьков и млечных ходов уменьшается.

МЖ в пременопаузе также имеет некоторые особенности. Железистая ткань рассеяна в железистом треугольнике в виде мелких плотных островков, разделенных широкими полями жировой ткани. Островки железистой паренхимы располагаются компактнее в верхненаружном квадранте МЖ, где сохраняются дольше, чем в других отделах. Железистая и жировая ткани симметричны в обеих железах. Млечные протоки, окруженные соединительнотканными прослойками, видны на всем протяжении железистого треугольника — от соска до основания железы. С возрастом количество железистой паренхимы становится все меньше, промежутки между трабекулами, заполненные жировой тканью, расширяются, структура МЖ становится более широкопетливой. Фиброзная ткань также подвергается атрофии, вследствие чего трабекулы становятся более тонкими.

3. Инволютивная жировая железа женщины в постклимактерическом периоде. В менопаузе редуцированные изменения преобладают и становятся необратимыми. Полностью исчезает железистая ткань, замещаясь жировой. В околососковой зоне можно видеть остатки млечных протоков. Хорошо видны сосуды, в особенности обызвествленные. Малейшие изменения структуры в такой железе распознаются без особого труда.

Возраст является основным фактором, определяющим структурный тип МЖ. Тем не менее существует широкая индивидуальная вариабельность в сроках развития и редукции железистых элементов, определяемых эндокринными, алиментарными и прочими факторами.

При чтении маммограмм различают: кожу, сосок, ареолу, подкожную жировую клетчатку, железистую ткань, соединительнотканые структуры (рис. 3.2).

Кожа на МГ нормальной МЖ видна в виде ровной однородной затемненной полоски, окаймляющей железу. На качественных маммограммах видны четкие и ровные контуры наружной и внутренней поверхности кожи. От железистой ткани кожа отделена светлой полосой подкожной жировой клетчатки — так называемым премаммарным пространством. Толщина нормальной кожи составляет 1–2 мм. Абсолютная толщина кожи имеет сравнительно малую ценность, поскольку она подвержена широкой вариабельности. Чтобы правильно трактовать состояние кожи, необходимо сравнивать соответствующие сегменты обеих МЖ. От кожи в премаммарное пространство идут нежные линейные и треугольные по-



**Рисунок 3.2.** Нормальная рентгеновская анатомия молочной железы (выражен железистый треугольник, хорошо визуализируются куперовы связки)

лоски затенения, отображающие связки Купера.

В переднем отделе МЖ, в наиболее выступающей ее части, кожа постепенно утолщается, переходя без четкой границы в ареолу. В области ареолы дерма толще; в ней заложены рудиментарные МЖ (*granulae areolares*). Кожа в области ареолы имеет складчатое строение. Вследствие этого толщина ее в области ареолы несколько больше, чем на остальных участках МЖ.

Между кожей и железистой тканью находится слой жировой клетчатки. В силу того, что плотность жира низкая, клетчатка на маммограммах выглядит более прозрачной, чем кожа и железистая ткань. В молодом возрасте толщина подкожной клетчатки не более 2 см, а по

мере нарастания инволютивных изменений она увеличивается; при полной инволюции сливается с основной массой железы. На фоне жировой ткани хорошо видны тени вен. Артерии различимы при отложении в их стенках солей кальция.

Собственно железистая часть МЖ имеет вид выпуклого кпереди конуса или диска, основание которого прилежит к грудной фасции, а вершина заканчивается соском. Железистая ткань сгруппирована в 15–20 долек, имеющих вид пирамидок, направленных вершиной к соску и разделенных прослойками соединительной ткани. Каждая доля делится в свою очередь на дольки. Основной структурной единицей МЖ является ацинус — группа мелких млечных ходов с концевыми пузырьками.

На бесконтрастных маммограммах ни доли, ни дольки, ни протоки не воспринимаются дифференцированно. При хорошо развитой МЖ до 25-летнего возраста фиброзная и железистая ткань сливается в одну сплошную массивную тень

треугольной формы, называемую железистым треугольником. В период инволюции железистая ткань постепенно замещается жировой и железистый диск разделяется жировой тканью на отдельные массивы. При этом становятся видимыми млечные ходы, которые вместе с окружающей фиброзной тканью образуют груботрабекулярную, широкопетлистую структуры МЖ. В глубине железы трабекулы направлены беспорядочно. В передних отделах, особенно в субареолярной зоне, протоки постепенно располагаются однонаправленно радиально к соску. Иногда на маммограмме рельефно выделяются млечные протоки, расположенные симметрично с обеих сторон.

Любой патологический процесс продуктивного или экссудативного порядка в МЖ, будь то воспаление, фиброзно-мастопатическая пролиферация, доброкачественная опухоль или киста, рак или саркома и т. д., всегда в рентгеновском изображении дает симптом затенения. Характер затенения, его локализация, форма, размеры, контуры, структура, состояние окружающих тканей МЖ в этом изображении настолько различны и своеобразны, что в большинстве случаев позволяют если не категорично, то с большой вероятностью предполагать тот или иной патологический процесс.

Из всех опухолевых и опухолевидных процессов только липома может выглядеть более прозрачной по сравнению с окружающим фоном железы, и то лишь в тех случаях, когда она развивается в юношеской фиброзной либо в гормонально активной железе молодых женщин с хорошо выраженной железистой тканью, либо на фоне диффузной мастопатии. В инволюционной «прозрачной» железе интенсивность тени липомы равна окружающей ее жировой ткани или даже выше ее.

РМЖ распознается уверенно по рентгенограммам только тогда, когда опухоль достигает диаметра 0,5–1 см. К этому времени опухоль уже можно нередко обнаружить при квалифицированной пальпации.

РМЖ может быть как односторонним, так и двухсторонним (3–15 % случаев). Различают рак ткани МЖ и рак соска (или болезнь Педжета).

Рак ткани МЖ по распространенности подразделяется на узловую и диффузную форму. По характеру роста узловая форма рака может быть: местноинфильтрирующей и ограниченно растущей. Возможен мультицентрический рост опухоли, и тогда

имеется несколько опухолевых узлов различной формы и величины.

**Рентгенологические признаки узловой формы рака молочной железы.** Узловой местноинфильтрирующий рак в рентгеновском изображении имеет наиболее характерную картину. Классическим признаком этой формы рака является узел неправильной формы — звездчатой, полигональной или амебовидной, с неровными и нечеткими контурами (рис. 3.3). В большинстве случаев узел одиночный, но нередко встречается первично-множественный рак. От опухоли во все стороны расходятся спиккулы. Структура этих опухолей на рентгенограммах обычно кажется неоднородной, что объясняется как неоднородностью гистологического строения, так и формой опухоли. При неправильной форме узла его тень на рентгенограмме выглядит неоднородной вследствие того, что на разные участки пленки проецируется разный массив опухоли. Интенсивность тени местноинфильтрирующей опухоли более значительна, чем опухоли медулярного строения, за счет развития фиброзной ткани. Для скirrosной опухоли очень характерны мелкоточечные обызвествле-

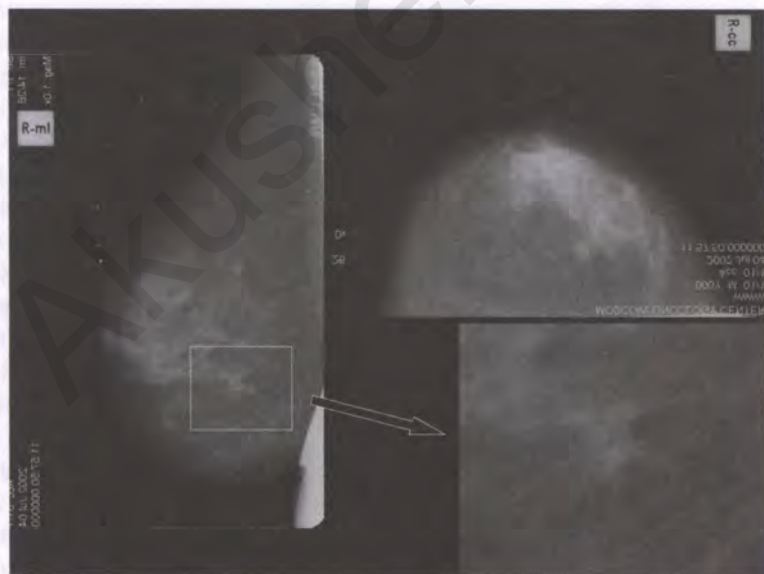


Рисунок 3.3. Рак молочной железы

ния, расположенные группами внутри или непосредственно вокруг опухоли.

Ограниченно растущий узловой рак медуллярного строения выглядит как узел округлой, овальной или неправильной формы с нечеткими неровными полициклическими контурами (рис. 3.4). Порой опухолевый узел бывает окутан фиброзной капсулой, что симулирует картину доброкачественного процесса. Структура окружающих тканей МЖ при ограниченно растущем узловом раке, как правило, не изменена. Только достигая значительных размеров, опухоль оттесняет соседние структуры МЖ. Лимфангит и, соответственно, дорожка к соску или коже обычно отсутствуют. Железистый треугольник, подкожный жировой слой премаммарного пространства, кожа и ареола с соском обычно не изменены, часто вблизи узла видна расширенная, штопорообразно извитая вена.

Разница между пальпаторно определяемым размером опухолевого узла и величиной опухоли на рентгенограммах незначительна. В целом картина ограниченно растущей узловой карциномы более характерна для доброкачественных опухолей, чем для рака.

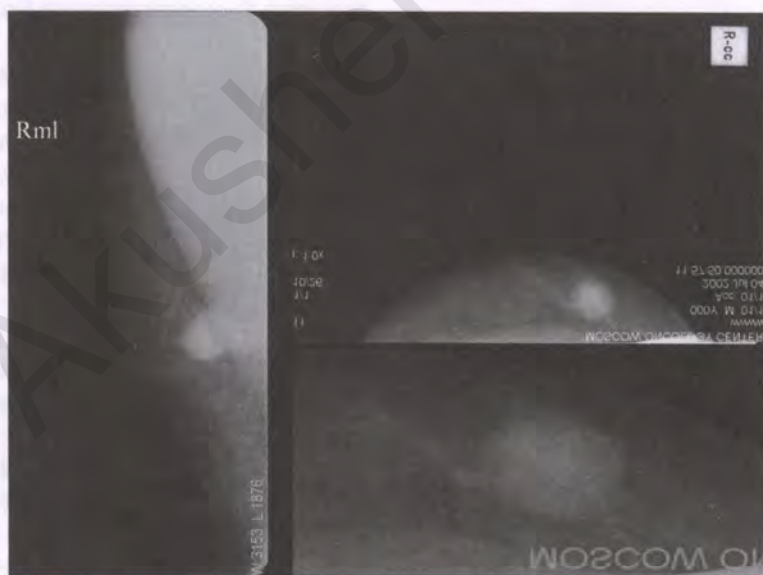


Рисунок 3.4. Фиброаденомы молочной железы

Структура медуллярной опухоли обычно однородная, микрокальцинаты в большинстве случаев отсутствуют [5].

При узловой форме РМЖ кожа может быть утолщена, инфильтрирована, втянута. Местное утолщение кожи может сочетаться с ее втяжением. Структура тканей молочной железы за пределами опухоли при местноинфильтрирующем раке, как правило, резко изменена. Фиброзная строма железы теряет свою радиальную ориентацию от основания железы в сторону соска. Рисунок деформируется и усиливается за счет отходящих от опухоли тяжистых спикурообразных теней.

Принято считать, что лучистость вокруг раковой опухоли образована тяжами раковых клеток, распространяющихся на окружающую ткань. Между тем рентгенологические сопоставления показывают, что в МЖ, пораженной раковой опухолью, следует выделять три патологические зоны:

- 1) ядро опухоли;
- 2) зона перифокальной опухолевой инфильтрации;
- 3) зона дистрофической и фиброзно-пластической перестройки структуры МЖ.

В изменении структуры МЖ при раке большое значение имеют сопутствующее воспаление и нарушение лимфооттока. По этой причине утолщаются окружающие тяжистые структуры. Одним из проявлений ракового лимфангита или лимфостаза служит частая при местноинфильтрирующем раке «раковая дорожка», или «раковый мостик», связывающая опухолевый узел с соском или кожей. Между опухолью и соском, а если опухоль располагается в поверхностных участках железы вдали от соска, то между ней и кожей, появляется тяжистая дорожка ракового лимфангита. Ширина и интенсивность дорожки варьируют. В ряде случаев небольшие опухолевые узлы сопровождаются широкой зоной ракового лимфангита, связывающего опухоль с кожей или соском. Премаммарное пространство вследствие этого суживается и теряет свою прозрачность.

Если имеется дорожка лимфангита, то, как правило, удается видеть изменения кожи, которая утолщается на ограниченном участке соответственно расположению опухоли. В основе утолщения кожи лежат явления лимфостаза или распространения опухоли на кожу. Вследствие утолщения куперовых связок внутренний контур опухоли становится неровным. При распространении раковой инфильтрации на субареолярную область происходит втяжение соска.



Клиницисты придают очень большое значение состоянию соска, втяжение которого, как известно, является довольно характерным признаком рака. На ранних этапах развития маммографии рентгенологи также уделяли серьезное внимание этому явлению. Производились даже снимки обязательно с натяжением МЖ за сосок. Однако очень скоро пришлось убедиться, что рентгенологическая оценка ретракции соска ненадежна, а в ряде случаев просто ошибочна. Дело в том, что проекцию соска далеко не всегда можно получить на контуре железы. При малейшем проекционном смещении соска с контура МЖ создается видимость его ретракции.

Вследствие гиперемии, венозного застоя и развития коллатералей в премаммарном пространстве пораженного сегмента железы происходит расширение венозных стволов. При расположении опухоли в глубине железы вблизи грудной стенки на рентгенограммах можно видеть сужение ретромаммарного пространства. При локализации узла в ретромаммарном пространстве он фиксируется к грудной стенке.

Несоответствие размеров опухоли при пальпации и рентгенографии является важным дифференциально-диагностическим признаком. Несоответствие пальпаторных данных фактическим размерам опухоли на маммограммах объясняется захватыванием при пальпации жировой и железистой ткани, а также часто сопровождающей рак мастопатией, сопутствующим отеком и воспалительной инфильтрацией окружающих опухоль тканей. Считается, что в основе этого явления немаловажную роль играет фиксация окружающих структур в единый блок, чего не происходит при доброкачественном процессе. Независимо от причины этого явления несоответствие пальпаторных и рентгенологических данных является важным признаком, свидетельствующим в пользу рака, причем, чем больше это различие, тем больше данных за злокачественный процесс.

Выявление плотных однородных лимфатических узлов подмышечных областей в ряде случаев также помогает дифференцировать злокачественный процесс и оценить степень его распространенности [6].

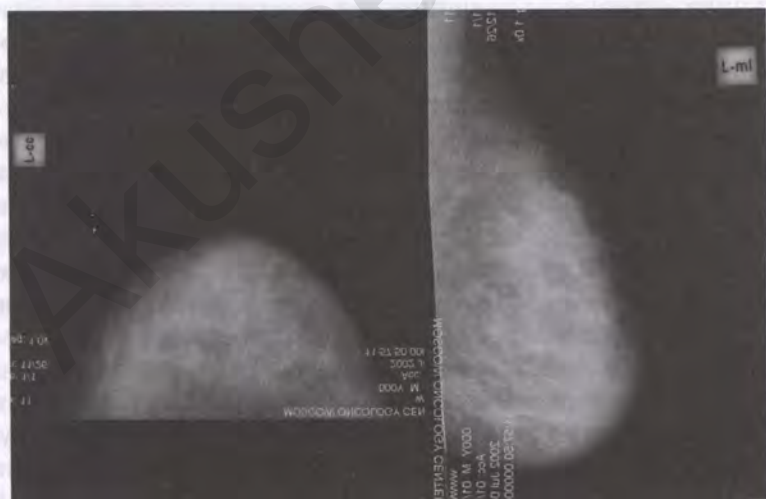
**Отечная форма рака** (диффузно-инфильтративная, маститоподобная) составляет 1—4 % всех случаев РМЖ. Отечный рак может быть с узлом или без узла в МЖ, но объем МЖ увеличен всегда. Диффузно-инфильтративный рак обычно распознается

поздно, когда уже имеется распространенное поражение МЖ. На рентгенограммах при этом обнаруживается обширное однородное понижение прозрачности железы. Границы опухоли нечеткие, напоминают языки пламени. Все структурные элементы железы утолщены. Премаммарное пространство сужено, прозрачность его понижена. Как правило, наблюдается ретракция соска. Диффузный рак часто сопровождается отеком, в связи с чем эта форма рака называется также отечной (рис. 3.5).

При отеке МЖ дифференциально-диагностические трудности значительно возрастают, изменяются все мягкотканые структуры органа — кожа, жировой слой, соединительнотканная строма и железистая ткань.

Утолщение кожи чаще всего диффузное и более выражено в зоне ареолы и вблизи патологического очага. Часто оно сопровождается расслоением ее внутренних слоев. При этом внутренний контур кожи нередко становится неровным, фестончатым или зубчатым и теряет четкость.

Нормальный рисунок подкожного жирового слоя сменяется более грубыми тяжистыми тенями, идущими параллельно, ко-со или перпендикулярно тени кожи, что обуславливает сетча-



**Рисунок 3.5.** Папиллярный рак в кисте (фрагмент рентгенограммы, пневмокистография, УЗИ, гистологический препарат)

тый, сетчато-ячеистый характер рисунка. На фоне этого рисунка нередко видны более грубые тяжистые образования, отходящие, наподобие отростков, от внутреннего контура кожи в глубь подкожного жирового слоя и являющиеся изображением утолщенных связок Купера. Значительные изменения выявляются в строме железистой части МЖ: образуется характерный структурный рисунок в виде его усиления и деформации. В одних случаях он приобретает вид грубых, хаотично переплетающихся между собой трабекулярно-тяжистых образований; в других наблюдается веретенообразный характер деформации. Этот тип деформации обусловлен изменением направления соединительнотканых элементов стромы, когда они идут не к соску, а к коже.

Деформация структуры стромы МЖ часто сопровождается потерей четкости контуров протоков, вследствие чего структурный рисунок становится нечетким, смазанным. Иногда заметно утолщаются стенки протоков, вследствие чего они приобретают вид более грубых, чем в норме, отчетливо видимых образований.

Изменяется и железистая часть МЖ. Выявляются равномерное уплотнение и деформация всей тени железистого треугольника — тень его увеличивается, контуры становятся более выпуклыми в сторону кожи, приобретают нечеткость и неровность (деформация во многом зависит от характера процесса и величины патологического очага).

В нормальных условиях тень МЖ неоднородна, что обусловлено различным изображением прозрачного и почти бесструктурного подкожного жирового слоя и конуса более плотной стромы железистой части. При отеке деформация этих двух структур, будучи, по существу, одинаковой, нивелирует эту разницу, вследствие чего отечная МЖ на рентгенограмме выглядит как тень более или менее однородной плотности.

Дифференцировать отечную форму рака от других заболеваний, сопровождающихся отеком, не всегда возможно. Отек и гиперемия кожи нередко заставляют предполагать воспалительную природу заболевания, поэтому при отрицательных результатах цитологического исследования пунктата целесообразен в сомнительных случаях рентгенологический контроль через 2 недели после интенсивного курса противовоспалительной терапии.

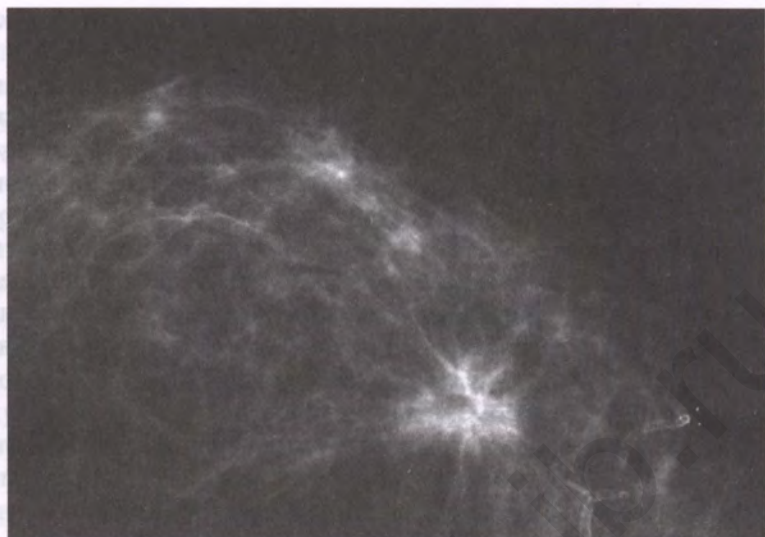
Положительная динамика свидетельствует о воспалительном процессе.

**Рак Педжета** (эпидермотропный рак). Одной из причин изменений соска является рак Педжета. У 50 % больных он поражает только кожу соска. У 40 % появляется на фоне пальпируемой опухоли и у 10 % лишь при цитологическом исследовании.

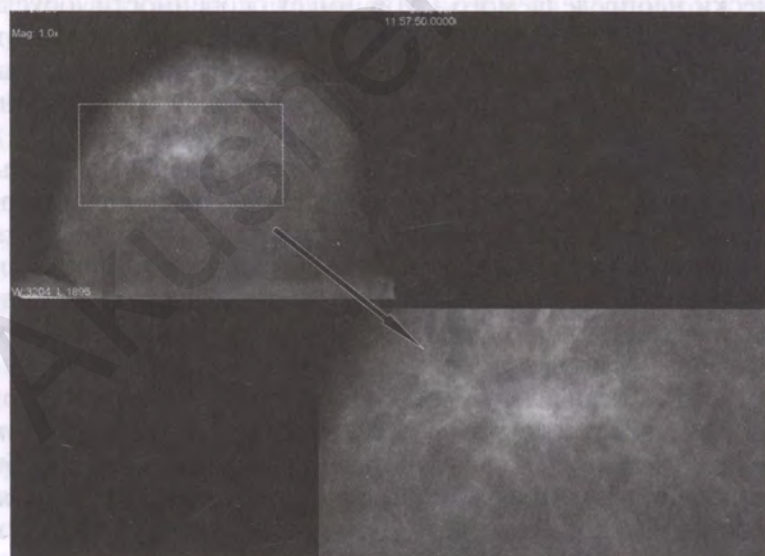
Рентгенологические проявления болезни без опухолевого узла неспецифичны, в связи с чем диагностика основывается на клинико-цитологических данных. Наличие отека соска и ареолы, обызвествления в протоках, опухолевого узла делают предоперационный диагноз более достоверным. Дифференцировать болезнь Педжета следует с поражением кожи соска экземой, аденоматозом, кератозом, меланомой и т. д.

Особое место занимает **непальпируемый рак молочной железы**, который в начальной стадии выявляется лишь рентгенологическим исследованием. Непальпируемый РМЖ соответствует 25–30 циклам клеточного удвоения. При размерах 0,5–1,5 см его очень трудно обнаружить клинически. Выявить доклиническую форму рака особенно важно, поскольку в этом случае прогноз наиболее благоприятен. Рентгенологическая картина клинически неопределяемого РМЖ имеет особенности, обусловленные малым размером опухоли: нет грубой тяжести по краям узла и гиперваскуляризации, структура окружающих тканей не перестроена. Наиболее важными признаками доклинической формы рака является лучистость контуров (рис. 3.6, 3.7) и наличие микрокальцинатов. В ряде случаев непальпируемый рак на рентгенограммах имеет вид участка локально перестроенной структуры МЖ (рис. 3.8). Этот вариант наиболее сложен для дифференциальной диагностики и рак нередко распознают лишь при динамическом наблюдении или во время операции с предоперационной внутритканевой маркировкой непальпируемого образования.

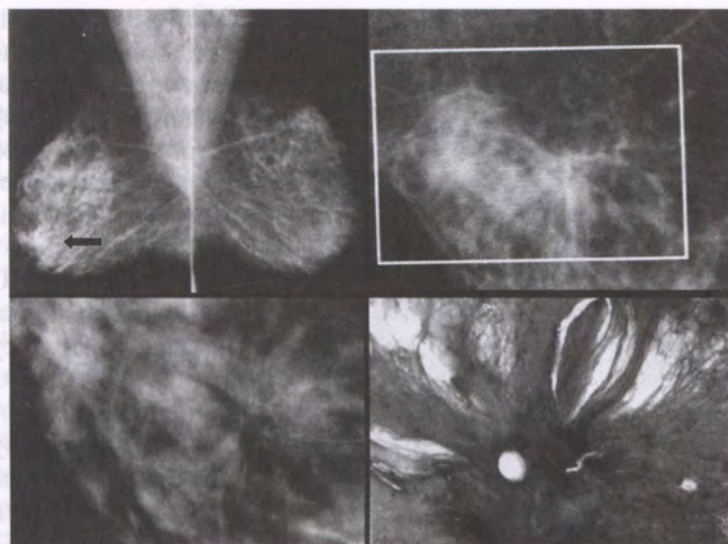
Нередко единственным рентгенологическим признаком, позволяющим заподозрить РМЖ, являются *микрокальцинаты* (рис. 3.9). По мнению большинства исследователей, микрообызвествления особенно часты при злокачественных опухолях. Морфологическим субстратом микрокальцинатов считается отложение извести в некротические участки опухоли. Форма, размер, количество и характер распределения микрокальцинатов отличается разнообразием (рис. 3.10).



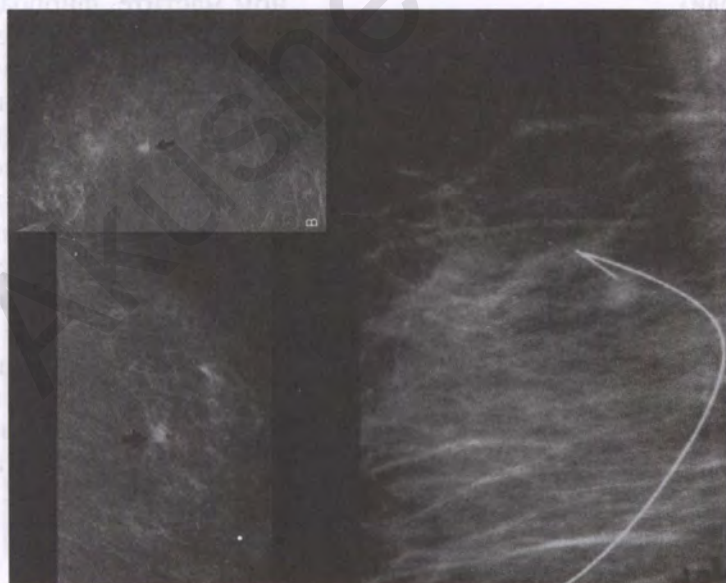
**Рисунок 3.6.** Узловой, отграниченно растущий рак молочной железы



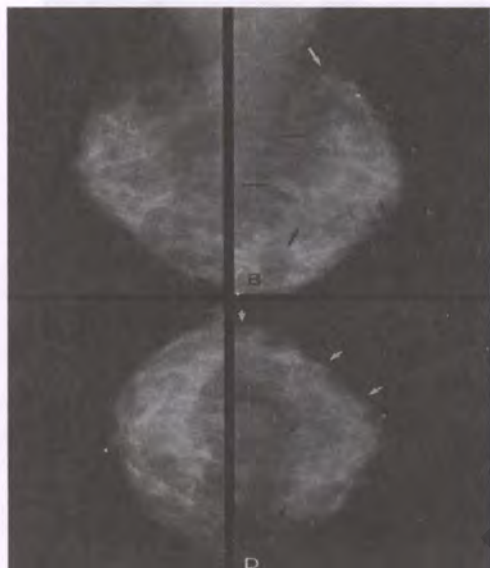
**Рисунок 3.7.** Первичный отечно-инфильтративный рак молочной железы



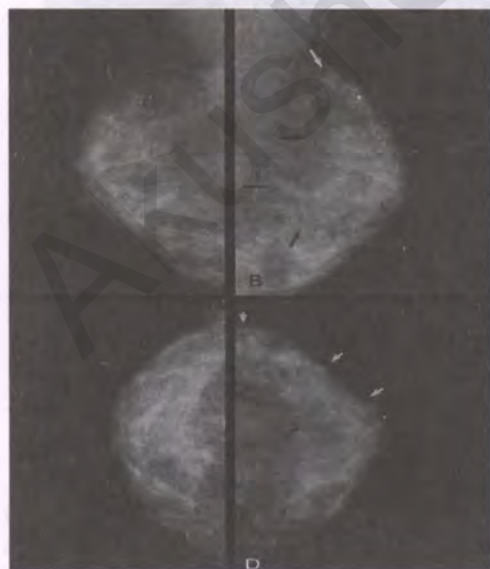
**Рисунок 3.8.** Фрагмент дуктографии (дефект наполнения в главном протоке с бугристыми контурами)



**Рисунок 3.9.** Рак молочной железы (лучистые контуры)



**Рисунок 3.10.** Непальпируемый рак молочной железы (пример маркировки опухоли)



Особенно большое значение имеют выявленные микрокальцинаты при развитии рака на фоне мастопатии, когда опухолевый узел маскируется обширными участками железисто-фиброзной гиперплазии и кистами. Обнаружение микрокальцинатов даже при отсутствии опухолевого узла весьма подозрительно на РМЖ. Однако следует помнить, что обызвествления встречаются также и при доброкачественных процессах — склерозирующем аденозе (авт. МКБ-10), плазмоцитарном мастите, фиброаденоме. Характер обызвествлений при доброкачественных процессах иной. При фиброаденоме, например, кальцинаты многочисленны, более крупные, бесформенные, глыбчатые, расположены в периферических участках опухоли (рис. 3.11).

Микрокальцинаты являются важным признаком в диагностике РМЖ. Множественные

**Рисунок 3.11.** Непальпируемый рак молочной железы (микрокальцинаты)

мелкоклеточные обызвествления в опухолевом узле чрезвычайно характерны для РМЖ. Однако полностью полагаться на характер микрокальцинатов все же нельзя, так как микрообызвествления при различных заболеваниях широко варьируют. Микрокальцинаты в МЖ следует считать признаком, подозрительным на рак, но не абсолютно патогномичным для него. Иногда микрокальцинаты встречаются в нормальной МЖ. При их обнаружении необходимо наблюдать пациентку в динамике.

Непальпируемые образования требуют применения ряда методик, выполняющихся как под рентгенологическим, так и под УЗИ-контролем: контролируемая прицельная пункция, внутритканевая маркировка непальпируемого образования перед операцией (см. рис. 3.9), рентгенография удаленного сектора МЖ. Отказ от указанных методик приводит к тактическим ошибкам, затрудняет поиск образований как на операционном столе, так и при патоморфологическом исследовании, не обеспечивает надлежащей полноты хирургического вмешательства и может привести к тому, что новообразование останется неудаленным.

**Рак в кисте** (рис. 3.12). В рентгеновском изображении киста — однородная тень округлой или овальной формы с четкими



**Рисунок 3.12.** Рак молочной железы (тяжистая перестройка структуры ткани с микрокальцинатами)



ровными контурами. В дифференцировании кист с опухолями решающее значение имеет методика пневмокистографии. Она заключается в том, что кисту пунктируют, жидкость удаляют, а затем, не вынимая иглы, в полость вводят газ соответственно объему удаленной жидкости.

Киста, заполненная газом, дает на рентгенограммах не затенение, а просветление, соответствующее размерам полости. При этом становятся отчетливо видными очертания внутренней поверхности кисты, дающие возможность выявить любую внутриполостную пролиферацию. Пневмокистография позволяет обнаружить папилломатозные разрастания в кисте. Следует подчеркнуть, что по маммограмме отличить кисту от другого солидного образования практически невозможно. Применение УЗИ как дополнительного метода позволяет диагностировать кисты любого размера и выявлять разрастания по внутренней поверхности капсулы.

**Рак в зоргиевской зоне.** При обследовании женщины можно выявить уплотнения в подмышечных областях, или в зоргиевской зоне: добавочную МЖ, а также рак в ней, увеличенные лимфатические узлы опухолевой и неопухолевой природы.

Добавочная подмышечная МЖ встречается в 3–6 % случаев и развивается из эмбриональных закладок по ходу «молочных линий». Морфологически она представлена той же тканью, что и МЖ, и ее не считают фактором риска. Женщин чаще оперируют из-за косметических соображений или механических неудобств. Иногда добавочная МЖ может симулировать патологическое образование. Типичное место ее расположения — передний край подмышечной впадины.

При пальпации отмечается уплотнение неопределенной формы, без четких границ, по консистенции соответствующее ткани МЖ.

На рентгенограмме добавочная железа представляет собой участок затенения малой интенсивности, нечетко отграниченный от окружающих тканей, нередко окруженный нежными тяжами по периферии, обусловленными соединительнотканными прослойками в окружающей жировой клетчатке.

Рак добавочной МЖ при клиническом обследовании имеет вид узла плотноэластической консистенции, без четких границ, не спаянного с кожей, но малоподвижного по отношению к подлежащим тканям. Учитывая, что для первичной опухоли та-

кая локализация необычна, при клиническом обследовании в первую очередь обычно предполагают метастатическое поражение лимфатических узлов.

При рентгенографии в нестандартной проекции со специальной укладкой картина рака довольно типична: опухолевый узел неоднородной структуры, с нечеткими, тяжистыми контурами, гиперваскуляризация и патологическая перестройка структуры окружающих тканей. Ведущим методом предоперационной дифференциальной диагностики является МГ, клиническое обследование позволяет лишь констатировать наличие уплотнения.

**Внутрипротоковый рак.** Выделения из соска нередко являются единственным признаком начинающегося внутрипротокового рака. Причиной сецернирования чаще всего служит мастопатия, внутрипротоковая папиллома, папилломатоз, рак. Контрастная МГ (синонимы: дуктография, галактография) — рентгенологическое исследование после введения контрастного вещества в млечные протоки. Эта методика применяется главным образом при сецернирующих МЖ, когда природу выделений простыми клиническими методами исследования и обычной МГ выявить не удастся.

Дуктография позволяет оценить состояние протоков (их калибр, направление, контуры), выявить внутрипротоковые пролифераты (папилломы или рак), судить о локализации, размерах и форме опухоли. До проведения дуктографии обязательно цитологическое исследование выделений протоков МЖ (наличие раковых клеток и воспалительных изменений является противопоказанием к дуктографии).

Техника дуктографии проста. После легкого массирования МЖ, когда появляются капельки секрета, отыскивают сецернирующий проток и через его наружное отверстие вставляют иглу с тупым концом на глубину 1–1,5 см. Иглу следует вводить свободно, без малейшего усилия, чтобы не повредить стенку протока. После отсасывания секрета через иглу медленно вводят от 0,5 до 3 мл водорастворимого контрастного вещества (уротраста или верографина). Введение прекращают, как только больная ощутит чувство давления в железе; болевых ощущений при правильной технике введения не должно быть.

Поскольку обычная дуктография не всегда позволяет оценить состояние внутренних стенок протоков, предложена методика *двойного контрастирования*, сущность которой заключается в

последовательном заполнении протоков сначала йодсодержащим препаратом, а затем после его удаления воздухом. Методика обеспечивает выявление самых начальных пристеночных изменений в протоках и в полости внутрипротоковых кист.

Дуктография обладает, наряду с диагностическими возможностями и целебным свойством: в 40 % случаев после дуктографии прекращается патологическая секреция из соска за счет промывания системы протоков йодсодержащими препаратами.

Диаметр протоков зависит от возраста и особенностей развития железистой ткани, связанных с гормональными циклами. Нормальные протоки равномерно распределяются в железистой ткани, дихотомически регулярно делятся, постепенно уменьшаясь в калибре. В области соска ширина протока составляет в среднем 2–3 мм. Осложнения редки, иногда возникает разрыв стенки мелкого протока.

Дифференциальная диагностика между злокачественной и доброкачественной природой образования сложна и основана на данных всего комплекса методов. О злокачественном процессе свидетельствуют кровянистое отделяемое, неровные, нечеткие очертания пристеночных разрастаний в полости протока. Рак, развившийся в полости внутрипротоковых кист, хорошо диагностируют при двойном контрастировании.

Основные признаки заболеваний МЖ: дефект заполнения округлой и овальной формы, ампутация, деформация протоков, их сужение или расширение, неровность контуров, смещение протока с хаотичным расположением более мелких ветвей, ригидность пораженного сегмента протока.

Доброкачественная папиллома представляет собой одиночное образование, локализующееся на глубине менее 5 см от соска, чаще в выводных протоках шириной в среднем 0,5 см. Основной рентгенологический признак папилломы — дефект заполнения размером до 1,5 см с четким, но чаще неровным, полициклическим контуром (рис. 3.13).

Внутрипротоковые опухоли как злокачественные, так и доброкачественные обычно располагаются в околососковой зоне на расстоянии не более 2 см от соска. При доброкачественной опухоли — папилломе дефект заполнения округлой или овальной формы с четкими, но не всегда ровными контурами. Внутрипротоковый рак характеризуется дефектом заполнения с нечеткими и неровными контурами, который обыч-



**Рисунок 3.13.** Локальная перестройка структуры ткани — рак молочной железы (маммограмма, прицельный снимок, снимок удаленного сектора, гистологический препарат)

но располагается не далее ветви третьего порядка, нередко одновременно поражается несколько протоков. Чаще всего дефект наполнения располагается центрально, но иногда он занимает краевое положение. Нередко возникает супрастенотическое расширение протока.

При цистозпителиомах, сообщающихся с протоком, контрастное вещество заполняет кистозные полости, внутри которых выявляются дефекты наполнения, обусловленные сосочковыми разрастаниями. Но чаще всего встречаются закрытые кисты. При этом контрастированные протоки, подходя к кисте, отклоняются, огибая ее. Если опухоль полностью обтурирует проток, возникает симптом ампутации или культы, при этом контур ампутированного протока нередко приобретает полулунный характер.

### 3.3. Дифференциальная диагностика

Ввиду многообразия морфологических форм РМЖ дифференциальная диагностика не может ограничиваться каким-то одним заболеванием. Для каждой формы рака имеется свой диф-

ференциально-диагностический ряд. Дифференцированию с карциномой подлежат практически все заболевания МЖ. Наибольшее значение имеют мастопатия, фиброаденома, мастит и кисты.

**Мастопатия** — большая группа различных по морфологическому строению заболеваний. Общим для всех мастопатий является нарушение гормонального баланса, и поэтому болезнь относят в группу дисгормональных гиперплазий. Основные морфологические элементы мастопатии — пролиферация фиброзной ткани и образование кист; железистая ткань, как правило, редуцируется.

Различают мастопатию узловую и диффузную. Диффузная мастопатия в рентгенологическом изображении характеризуется массивным уплотнением всей или значительной части железистой ткани. На фоне обширных полей фиброза выделяются грубые линейные тени резко утолщенных фиброно-измененных млечных ходов; архитектура их нарушается. Диффузную мастопатию следует распознавать с учетом возраста женщины и индивидуальной вариабельности строения МЖ и дифференцировать с инфильтративной формой РМЖ. Отличительные признаки мастопатии: отсутствие узловых образований, утолщения кожи, лимфангита и лимфостаза.

Узловая форма мастопатии характеризуется наличием одиночного или множественных фокусов уплотнения, расположенных в одной и реже в обеих МЖ; обычно они выявляются на фоне выраженной диффузной мастопатической перестройки МЖ. Фиброзные узлы при мастопатии имеют неправильную форму и неровные, нечеткие контуры. Узел без резких границ переходит в окружающую железистую ткань, что затрудняет его измерение.

Одно из наиболее характерных проявлений мастопатии — образование множественных кист, возникающих вследствие расширения млечных протоков. Наличие таких кист придает МЖ при пальпации сходство с мешком, наполненным дробью. В рентгенологическом изображении множественные кисты, суммируясь, создают картину зернистости.

Существует четкая зависимость между выявляемостью опухоли, ее размером и выраженностью мастопатии. Чем меньше размеры опухоли и чем больше выражена мастопатия, тем труднее распознать рак, особенно его инфильтративные формы.

**Фиброаденома** — доброкачественная опухоль фиброэпителиального строения. На маммограммах опухоль выглядит в виде узлового образования (затенения) округлой или овальной формы с ровными гладкими, иногда полициклическими, но всегда четкими контурами. Часто вокруг опухоли виден тонкий прозрачный ободок, называемый «ободком безопасности». Структура опухоли однородна. Обызвествления встречаются редко, они не столь многочисленны, более крупные (глыбчатые), бесформенные, чем при ограниченно растущем узловом раке (см. рис. 3.11).

**Киста.** В рентгеновском изображении киста дает однородную тень округлой или овальной формы с четкими ровными контурами. Размеры рентгенологически определяемой тени полностью соответствуют величине пальпируемого образования. В целом изображение кисты имеет много общего с фиброаденомой. Однако в отличие от фиброаденомы выглядит менее плотной. Киста редко обызвествляется, и поэтому структура образованной ею тени всегда однородна. В дифференцировании кист с опухолями решающее значение имеет пневмокистография и ультразвуковое исследование МЖ.

**Воспалительный процесс** в МЖ, как правило, наблюдается у женщин молодого возраста и связан с лактационным периодом, в связи с этим роль рентгенологического исследования в комплексном обследовании женщины сводится к минимуму, поскольку во время лактации дифференциальная диагностика изменений МЖ практически невозможна из-за плотного окружающего фона. Наиболее важный отличительный признак мастита от ракового процесса — это обратное развитие клинических проявлений и рентгенологической картины болезни через 2—4 недели после курса противовоспалительной терапии.

Отличительных рентгенологических признаков воспалительных заболеваний не существует, поскольку любой из них может наблюдаться как в той, так и в другой ситуации. Узловое образование в ткани МЖ может быть и при раке, и при воспалительном процессе. Не помогают в дифференциальной диагностике и увеличенные лимфатические узлы, поскольку они могут быть при обоих заболеваниях и имеют порой одинаковую плотность. Окончательный диагноз нередко устанавливают при цитологическом и даже гистологическом исследовании.

Отек кожных покровов МЖ встречается при системных заболеваниях (саркоидоз) в 0,6–3,1 % случаев при метастатическом поражении МЖ, лимфогранулематозе и т. д.

Рентгенологически пораженная МЖ выглядит более плотной по сравнению со здоровой, распространенное интенсивное затенение соответствует зоне инфильтрации тканей, контуры его нечеткие. Кожа, как правило, диффузно утолщена. При диагностике необходимо учитывать клинические и рентгенологические данные о состоянии МЖ, системное заболевание в анамнезе, динамику при специфическом лечении.

**Неэпителиальные опухоли молочной железы.** Саркома составляет от 0,5 до 4 % злокачественных опухолей МЖ. Рентгенологическая картина саркомы довольно типична: образование округлой или овальной формы с довольно четкими крупнобугристыми контурами, структура чаще однородная, однако в зависимости от гистологического строения могут наблюдаться участки остеогенной саркомы в виде спикүлоподобных формирований или кистоподобные образования. Особенность течения саркомы — она, как правило, не поражает лимфатические узлы. Опухоль характеризуется преимущественно быстрым экспансивным ростом, достигает больших размеров. Кожа над опухолью истончена, синюшна, венозный рисунок усилен. Дифференцировать саркому следует от листовидной опухоли и ограниченно растущего узлового рака. Необходимы дополнительное УЗИ, томография МЖ и сцинтимаммография с технетрилом ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

### 3.4. Новые рентгенологические методы исследования

#### Рентгенологическая компьютерная томография

Принцип послойного изображения обуславливает преимущества метода, включая возможность его реконструкции в нужной проекции, а также высокую способность к передаче низкоконтрастных объектов, значительно большую, чем у других методов построения рентгеновского изображения, что важно для такого мягкотканного органа, как МЖ.

В этой связи определенный интерес представляет РКТ с использованием динамического спиралевидного сканирования. Ее 100 %-ная чувствительность и 84 %-ная специфичность для РМЖ говорят о больших диагностических возможностях метода.

К достоинствам РКТ можно отнести следующее:

- визуализация всех отделов МЖ;
- визуализация ретромаммарного пространства;
- возможность определить распространенность процесса;
- выявление рецидивов;
- дифференциальная диагностика отечной формы РМЖ;
- возможность обнаружить метастазы в лимфатических узлах аксиллярной области.

Недостатки РКТ:

- дозовая нагрузка;
- невозможность визуализировать детально структуру МЖ;
- малая информативность при непальпируемых образованиях;
- низкая пропускная способность;
- высокая стоимость.

### **Магнитно-резонансная томография**

Преимущества метода в высокой разрешающей способности, контрастности объекта любой плотности даже без применения контрастных веществ, неинвазивности, возможности получить изображение в любой плоскости без механических перемещений, в отсутствии лучевой нагрузки. В этой связи МРТ нашла применение в исследовании такого мягкотканного органа, как молочная железа. Она позволяет выявлять различные заболевания, в том числе и непальпируемые.

Исследование МЖ проводится в горизонтальном положении больной, что исключает артефакты от дыхательных движений и позволяет получить стабильное изображение.

Наиболее часты исследования с контрастным веществом на основе гадолиния.

Злокачественная опухоль видна как участок усиленного контрастирования, однако начальный рак в виде скопления микрокальцинатов и локальной тяжистой перестройки структуры не выявляется. Достаточно велико число предположительных заключений. Нередко возникает необходимость в дополнительной маммографии для уточнения диагноза.

С учетом сказанного выше и высокой стоимости оборудования, МРТ с контрастированием показана при необходимости дифференцировать грубые рубцовые изменения со злокачественным процессом. При плотной МЖ чувствительность повы-



шается по сравнению с МГ с 55 % до 78 %, специфичность — с 49 % до 78 %. Контрастная МРТ чувствительнее маммографии при мультицентрическом раке, поскольку выявляет до 80 % всех фокусов.

Опыт применения МРТ для исследования МЖ показал несоответствие возможностей метода и его высокой стоимости.

Учитывая эти недостатки, продолжаются исследования по усовершенствованию МГ как наиболее информативного и экономичного метода.

### Литература

1. Линдбратен Л.Д. Успехи и тенденция развития лучевой маммологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1994. № 4. С. 68–71.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М: Медицина, 1993. 223 с.
3. Рожкова Н.И. Современная технология диагностики заболеваний молочной железы // Материалы Европейской школы по онкологии. Москва, 1999. С. 1–20.
4. Шевченко Е. П. Рентгеновское и ультразвуковая диагностика непальпируемых образований молочной железы: Дис. к.м.н. — М., 1997. 167 с.
5. Berg W.A., Hruban R.H., Kumar D. et al. Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy // Radiographics. 1996 Sep.; 16(5): 1111–30.
6. Cilotti A., Bagnolesi P., Campassi C. et al. [The diagnostic imaging of complex breast nodules] Diagnostica per immagini dei noduli complessi della mammella // Radiol—Med—(Torino); 1992 Sep.; 84(3); P. 198–203.

## ГЛАВА 4

# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**П**ервые исследования МЖ при помощи ультразвука начали проводить с 1951 г. До середины 70-х годов эхографию применяли только в качестве дополнения к рентгеновской МГ из-за низкой ее информативности. В 60–70-е годы возрастает качество получаемого ультразвукового изображения в связи с внедрением ультразвуковых аппаратов с использованием серой шкалы. В эти годы впервые дано эхографическое описание послойного строения мягких тканей МЖ. В 70–80-е годы накапливается опыт применения эхографии в диагностике различных состояний МЖ с разработкой дифференциально-диагностических критериев объемных образований МЖ, в том числе ультразвуковых признаков опухолей МЖ. Однако на практике УЗИ продолжают использовать в качестве вспомогательного метода для дифференциации жидкостных и солидных образований.

В последнее десятилетие ввиду развития ультразвуковой аппаратуры, появления высокочастотных датчиков (5–13 МГц) с динамической фокусировкой значительно возросли возможности ультразвуковой диагностики в маммологии, а применение новых технологий, таких как импульсно-волновая доплерография, ЦДК, тканевая гармоника, контрастное усиление и трехмерная реконструкция изображения, вывело метод на более высокий современный диагностический уровень.

#### 4.1. Методика ультразвукового исследования молочной железы и регионарных зон

Современные методики УЗИ МЖ в режиме реального времени позволяют получить оптимальный срез того или иного образования, адекватное представление о его форме, размерах и одновременно оценить состояние окружающих его тканей. Исследование проводят в положении больной на спине с поднятыми вверх руками. При большом объеме железы для лучшего осмотра положение пациентки изменяют — лежат на боку с отведенной назад рукой. МЖ осматривают поочередно, начиная с верхнего наружного квадранта, по направлению к соску. Это позволяет обследовать всю строму МЖ, железистые структуры, распределение жировой клетчатки, степень инволютивных процессов, состояние млечных протоков, не упуская каких-либо отдельных фрагментов железы. После осмотра всех квадрантов дополнительно осматривается область ареолы. Для лучшей визуализации позадисосковой области полипозиционно изменяют положение датчика с целью получить косонаправленные срезы.

При обнаружении объемного образования определяются:

- локализация по квадрантам;
- размеры в поперечной, передне-задней и продольной плоскостях;
- форма образования;
- контуры;
- границы;
- внутренняя структура;
- интенсивность отражений;
- дистальный эффект — ослабление или усиление отражений ультразвукового сигнала позади образования;
- распространение на окружающие ткани.

На следующем этапе исследуются зоны регионарного и отдаленного метастазирования, такие как подмышечные, подключичные, парастернальные и надключичные.

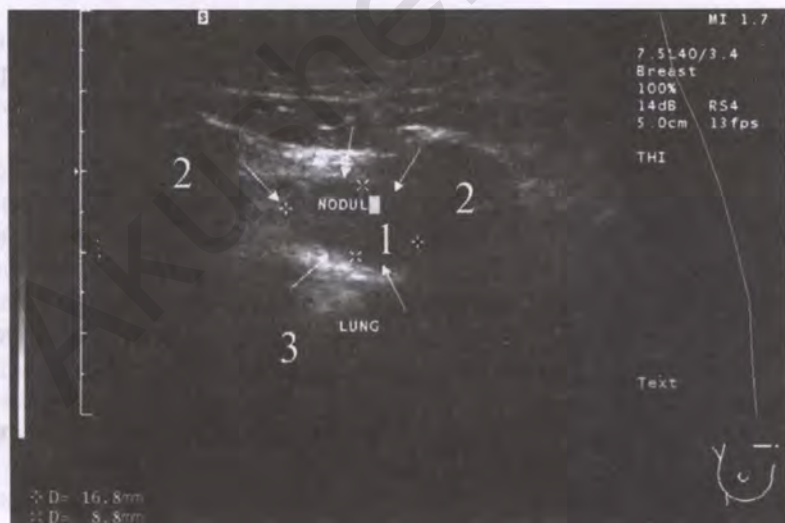
Известно, что к группе подмышечных лимфатических узлов, доступных обычному УЗИ, относятся лимфатические узлы, локализующиеся по наружному краю малой грудной мышцы; а также узлы вдоль аксиллярных сосудов и лимфоузлы, расположенные между большой и малой грудной мышцами. Условными ориентирами аксиллярной области считают латеральный край большой грудной мышцы, латеральный край широчайшей

мышцы спины и как бы заднюю стенку этой зоны — участок боковой поверхности грудной стенки.

Подключичные лимфатические узлы располагаются вдоль подключичных сосудов, поэтому исследовать их начинают с медиального края ключицы продольным сканированием по направлению к аксиллярной области для полной визуализации подключичных сосудов, а также клетчатки, окружающей их. При выявлении патологических образований, подозрительных на метастатически измененный узел, производят поперечное сканирование для правильной интерпретации видимых изменений.

Парастернальные лимфатические узлы, расположенные вдоль грудины у места прикрепления ребер, можно визуализировать ультразвуковым методом, исследуя межреберные промежутки у грудины, только в случае, когда они находятся не за костной тканью (рис. 4.1, 4.2).

Обследование надключичной зоны проводят от медиальной ее части поперечным и продольным сканированием по направлению к акромиально-ключичному суставу, захватывая передне-внутренний край трапецевидной мышцы. Учитывая



**Рисунок 4.1.** Ультразвуковая томограмма метастаза опухоли молочной железы в парастернальный лимфатический узел. В-режим: 1 — метастаз; 2 — ребра; 3 — легкое



**Рисунок 4.2.** Ультразвуковая томограмма метастаза опухоли молочной железы в парастернальный лимфатический узел. Режим энергетического картирования: 1 — метастаз; 2 — ребра; 3 — легкое

сложное сосудистое строение этой зоны, необходимо визуализировать сначала основной сосудистый пучок, сонную артерию и яремную вену и затем осматривать окружающую сосуды клетчатку.

Метастатические узлы чаще визуализируются в проекции ножек кивательной мышцы. Надо добавить, что не следует ограничиваться исследованием только надключичной области, необходимо включить в осмотр и заднебоковую поверхность шеи. Для обнаружения заднешейных метастатических лимфатических узлов продольным и поперечным сканированием исследуют заднебоковую поверхность шеи и верхнемедиальный край трапецевидной мышцы.

Таким образом, УЗИ проводят в следующей последовательности:

1. Исследование МЖ и патологического образования в В-режиме.
2. Энергетическая доплерография опухолевого образования МЖ.
3. Спектральная доплерография внутриопухолевых сосудов.

4. Исследование надключичной, подключичной, подмышечной, парастеральной областей с обеих сторон в В-режиме.
5. Энергетическая доплерография лимфатических узлов.
6. Спектральная доплерография сосудов лимфатических узлов.

Указанную последовательность выполняют и при повторных исследованиях для динамического наблюдения при оценке эффективности проведенного лечения заболеваний МЖ.

Таким образом, УЗИ обладает целым рядом достоинств [3, 5, 10, 11]:

- метод неионизирующий, т. е. безвреден для больных;
- имеет высокую разрешающую способность;
- позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний МЖ;
- дает возможность выполнять прицельную пункционную биопсию под контролем;
- позволяет многократные динамические исследования;
- экономически выгодный;
- легко реализуемый в условиях любого лечебного учреждения.

#### **Ультразвуковое исследование неизменной молочной железы**

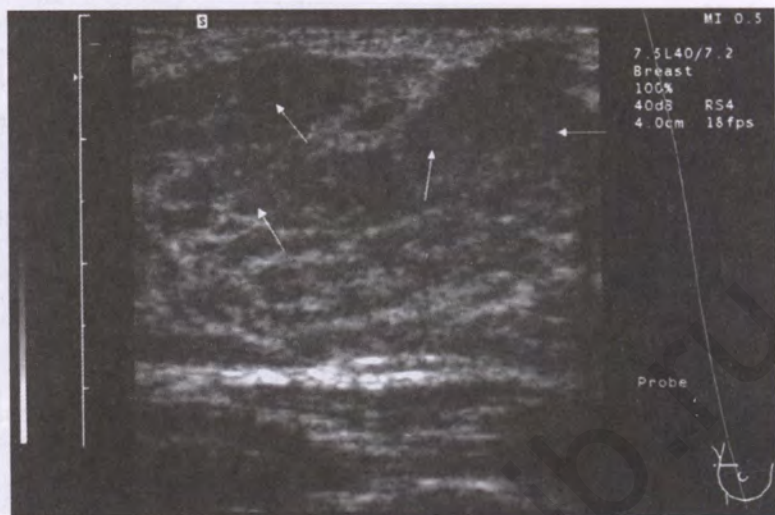
При УЗИ можно различить следующие анатомические структуры (рис. 4.3, 4.4):

- кожу в виде тонкой линии с отражением средней интенсивности;
- подкожную жировую клетчатку — как небольшое количество вытянутых структур пониженной интенсивности;
- собственно железистую ткань, представленную единым мелкозернистым пластом с линейным изображением млечных протоков пониженной интенсивности.

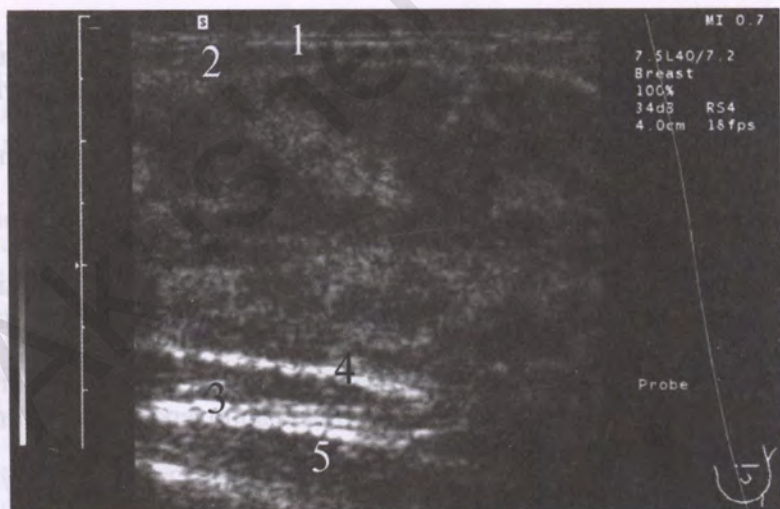
Сосуды в неизменной МЖ имеют линейную направленность, а средние показатели импульсно-волновой доплерографии в них, по данным различных авторов, составляют [5, 12]:

- максимальная систолическая скорость (МСС) — 10–13 см/с;
- минимальная диастолическая скорость (МДС) — 3–6 см/с;
- пульсационный индекс — 1,20;
- индекс резистивности (ИР) — 0,59.

За МЖ располагается ретромаммарное пространство, выполненное жировой тканью, имеющей пониженную интенсивность



**Рисунок 4.3.** Ультразвуковая томограмма неизменной молочной железы (детородный возраст): железистые дольки — обозначены стрелками



**Рисунок 4.4.** Ультразвуковая томограмма неизменной молочной железы (инволютивные изменения): 1 — кожа; 2 — подкожная жировая клетчатка; 3 — ретромаммарное пространство; 4 — листок грудной фасции; 5 — грудная мышца

отображений, отграничивающееся от окружающих тканей листками грудной фасции, которая визуализируется в виде параллельной коже линии с повышенной интенсивностью отражений. Далее следуют грудные мышцы — структуры сниженной интенсивности с разнонаправленным чередованием участков повышенной интенсивности (см. рис. 4.4).

При УЗИ можно осматривать и более глубоко расположенные структуры — ребра и межреберные мышцы (см. рис. 4.1, 4.2).

#### Ультразвуковое исследование доброкачественных заболеваний молочной железы

Среди доброкачественных узловых образований, которые наиболее часто приходится дифференцировать со злокачественными новообразованиями, выделяют:

- фиброаденому;
- кисты;
- липому;
- узловую форму фиброкистозной болезни.

К типичным признакам *фиброаденом* относятся четкие, ровные контуры, овальная форма, однородная структура с пониженной интенсивностью ультразвукового сигнала, нередко с усилением ультразвукового отражения за образованием. Сосуды в фиброаденоме чаще всего отсутствуют, особенно в узлах размером до 1,5 см, реже может визуализироваться 1–2 неизвитых сосуда с низким значением скоростных параметров: МСС составляет в среднем  $0,2 \pm 0,16$  м/с, МДС —  $0,06 \pm 0,04$  м/с, ИР —  $0,63 \pm 0,05$ , ИП —  $1,21 \pm 0,38$  (рис. 4.5, 4.6).

*Кисты* МЖ имеют округлую или овальную форму, четкие, ровные контуры, однородную структуру без отражений, с дорсальным усилением ультразвукового сигнала и боковые акустические тени. При компрессии часто изменяет свою форму. Сосудистый рисунок вокруг кист не усилен (рис. 4.7, 4.8).

*Липомы* определяются в виде округлых образований с четким, ровным контуром, с отражениями повышенной интенсивности без дорсального усиления или ослабления ультразвуковых волн (рис. 4.9, 4.10).

Узловая форма фиброкистозной болезни характеризуется участком уплотнения, обычно небольшого размера (менее 1 см) с нечеткими контурами, неоднородной структуры с отражениями различной интенсивности, признаки дорсального усиления



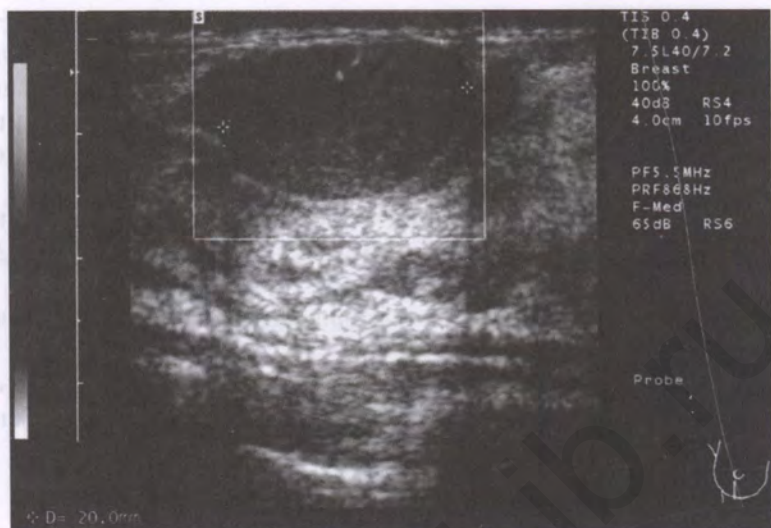


Рисунок 4.5. Ультразвуковая томограмма фиброаденомы

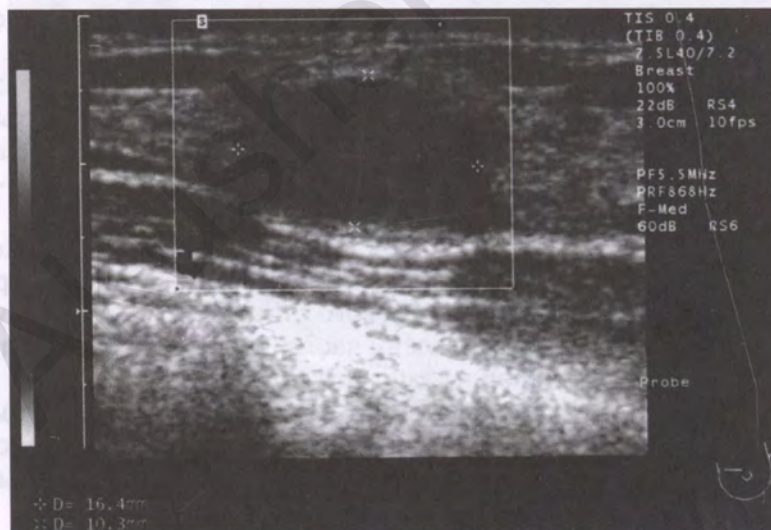


Рисунок 4.6. Ультразвуковая томограмма фиброаденомы

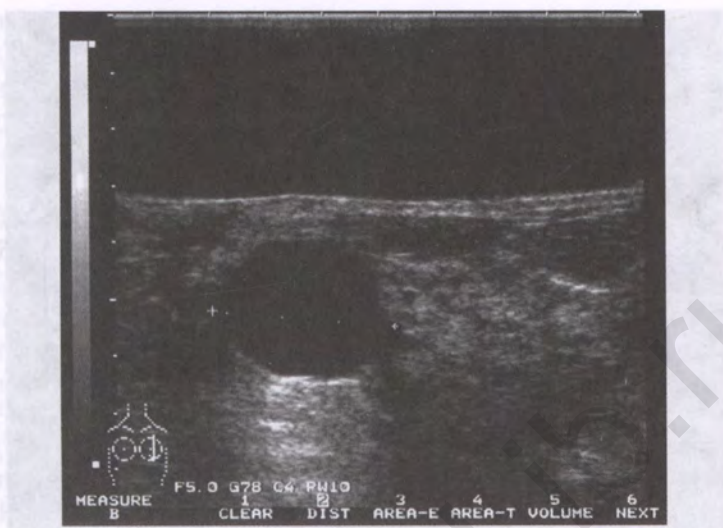


Рисунок 4.7. Ультразвуковая томограмма кисти



Рисунок 4.8. Ультразвуковая томограмма кисти



Рисунок 4.9. Ультразвуковая томограмма липомы

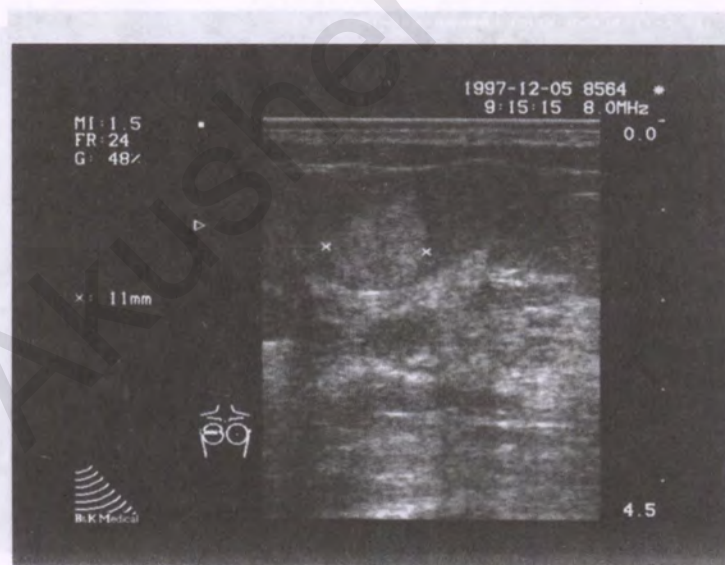


Рисунок 4.10. Ультразвуковая томограмма липомы

и боковые акустические тени не наблюдаются. При применении ЦДК сосуды имеют линейную направленность, отсутствует усиление или ослабление сосудистого рисунка. МСС составляет в среднем  $0,19 \pm 0,1$  м/с, МДС —  $0,07 \pm 0,04$  м/с; ИП —  $1,2 \pm 0,38$  и ИР —  $0,65 \pm 0,1$ .

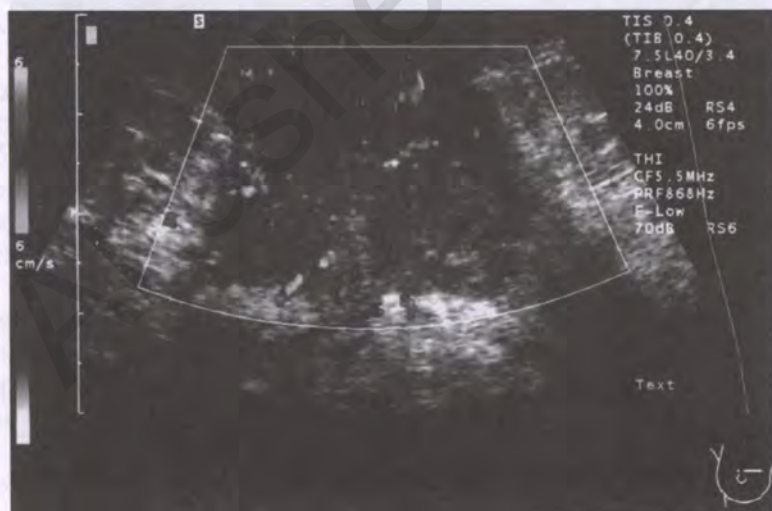
### Ультразвуковое исследование рака молочной железы

В настоящее время более раннее обнаружение опухоли в МЖ, в том числе в доклинических стадиях, связывают с использованием инструментальных методов диагностики. Широкое практическое применение в выявлении опухолей МЖ приобрел метод УЗИ.

Чувствительность УЗИ в диагностике опухолей МЖ варьирует, по данным различных авторов, от 58 % до 97,1 %, специфичность — от 65 % до 97 %, а точность — от 78 % до 94 % [1, 27].

К наиболее характерным ультразвуковым признакам РМЖ, по нашим данным и результатам исследований ряда авторов, относятся (рис. 4.11) [4, 9]:

- нечеткие, неровные границы опухоли (88 %);
- неправильная форма (90 %);

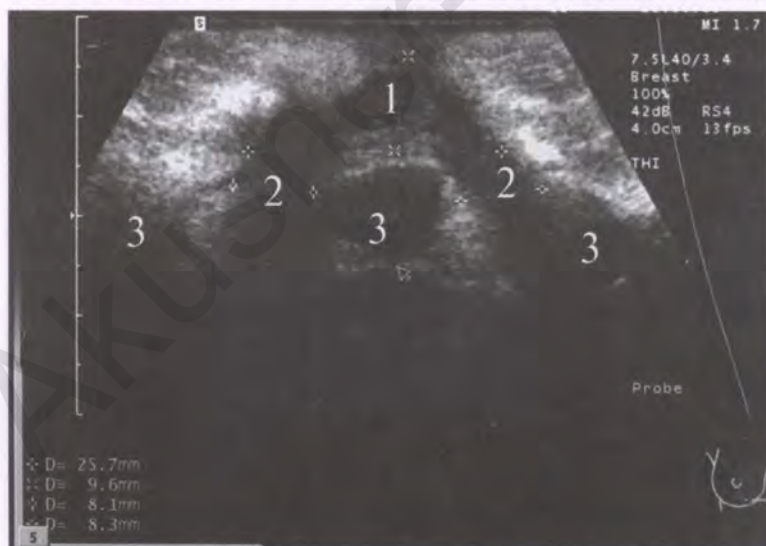


**Рисунок 4.11.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы. Режим цветного доплеровского картирования

- структура опухоли с отражением пониженной интенсивности (94 %);
- неоднородность внутренней структуры (85 %);
- наличие дистальных акустических теней (61 %);
- микрокальцинаты — один из важных диагностических признаков РМЖ, выявляются в 33 % наблюдений.

Использование стандартных методик УЗИ позволяет не только определить наличие опухолевого образования, но и в ряде случаев (60 %) выявить распространение опухоли на ретромаммарное пространство и ткани передней грудной стенки (рис. 4.12).

В последние годы для исследования МЖ применяют новые ультразвуковые доплеровские методики: цветное картирование скорости кровотока и спектральный анализ кровотока, позволяющие одновременно получать изображение интересующего объекта и сосудистой сети органа [2, 6, 13, 16]. Высокую степень васкуляризации опухоли, выявляемую этими методиками при ряде заболеваний МЖ, исследователи ассоциируют с агрессивным течением заболевания и высокой частотой метастазиро-



**Рисунок 4.12.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы. Распространение опухоли молочной железы на грудную мышцу. В-режим: 1 — опухоль; 2 — распространение опухоли на грудную стенку; 3 — ребро

вания, что очень важно для определения тактики лечения [12, 17, 18]. Характер васкуляризации опухоли связан с особенностями внутриопухолевых сосудов. Считается, что рост солидных опухолей зависит от формирования новых микрососудов с развитием собственной сосудистой сети. В новообразованных сосудах отсутствует гладкомышечный слой, стенки их истончены. Для них характерны хаотичное расположение, патологическая извитость, разнокалиберность, множественность и обилие артериовенозных шунтов, что и фиксируется методиками с использованием эффекта Допплера [19, 21].

К дополнительным критериям относят разнокалиберные интратуморальные и проникающие сосуды [20, 22, 23]. С применением доплеровских методик появилась возможность дифференцировать кисты от солидных узлов [24].

Для злокачественных новообразований более характерен кровоток с локальным усилением на отдельном участке вне зависимости от размеров образования, клинической стадии и морфологического типа. С увеличением размеров опухолевого узла количество определяемых сосудов возрастает — при опухолях до 1 см преобладает 1 сосуд в структуре (75 %), от 1 до 2 см — визуализируется 2–4 сосуда (65 %), в образованиях более 5 см — 5 сосудов и больше (74 %) (рис. 4.13, 4.14).

При изучении зависимости ЦДК от размеров опухоли обнаружено, что даже при опухоли, равной 1 см в диаметре, выявляется симптом гиперваскуляризации [19]. А V. Fiedler с соавт. [25] в своей работе пришли к выводу, что ценна ЦДК при опухолях, имеющих диаметр 1–2 см. В этом случае чувствительность составила 90 %, в то время как при размере опухоли менее 1 см сосуды обнаруживались в 41,7 % случаев.

J.M. Dixon с соавт. [26], С. Holcombe с соавт. [17], J. Britten с соавт. [14] обнаружили, что если узловое образование меньше 1,3 см в диаметре, то в случае фибroadеномы ЦДК не определяет кровоток у 100 % больных, а в случае РМЖ кровоток выявлялся у 71 % пациентов.

Размеры аваскулярных опухолей, по мнению T.C. Chao с соавт. [15], составляют  $1,9 \pm 0,1$  см в диаметре и они значительно меньше, чем опухоли с васкуляризацией —  $2,7 \pm 0,1$  см в диаметре.

Показатели гемодинамики в опухолевых сосудах находятся в прямой зависимости от объема образования: при его увеличе-



**Рисунок 4.13.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы размером до 1 см с единичным сосудом в структуре. Режим энергетического картирования



**Рисунок 4.14.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы размером более 5 см с множеством сосудов в структуре. Режим цветового картирования

нии повышаются значения спектральных характеристик. Средние значения кровотока составляют: МСС —  $43,0 \pm 1,8$  см/с, МДС —  $9,5 \pm 0,6$  см/с, систоло-диастолическое соотношение —  $6,7 \pm 0,6$ , пульсационный индекс —  $1,8 \pm 0,1$ , ИР —  $0,77 \pm 0,01$  (рис. 4.15, 4.16).

Согласно литературным данным имеется статически значимая корреляция между увеличением внутриопухолевого количества сосудов в злокачественном новообразовании МЖ и риском регионарного метастазирования [8]. Новообразование с одним сосудом метастазировало в 48 % случаев, а с наличием более 5 сосудов — в 82 % наблюдений. Также было выявлено, что при визуализации более 5 сосудов в опухоли в 2 раза увеличивается количество случаев метастазирования в подмышечную, подключичную, надключичную области — 82 %, 53 %, 26 % по сравнению с аналогичными показателями при наличии единственного сосуда в структуре — 48 %, 24 %, 10 % соответственно.

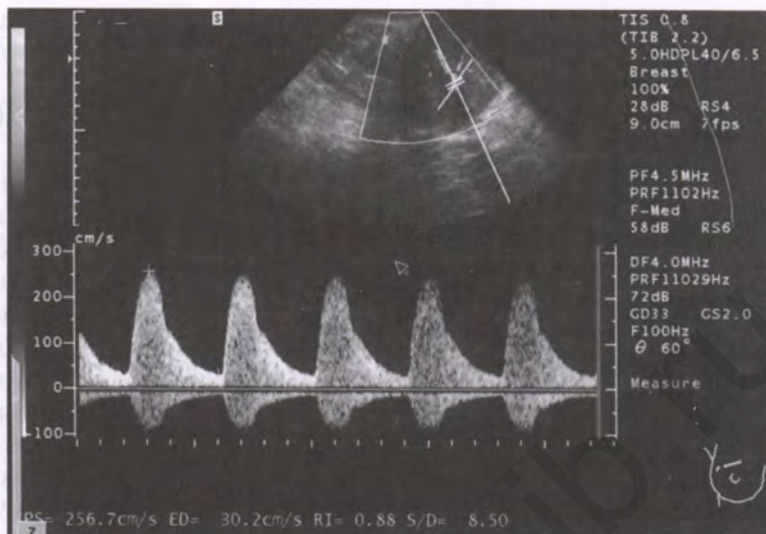
По форме метастатические лимфатические узлы могут быть округлыми либо продолговатыми с неравномерно утолщенным гипоехогенным ободком (рис. 4.17, 4.18, 4.19). При выходе опухолевого процесса за пределы капсулы лимфатического узла и объединении между собой нескольких узлов образуется их конгломерат, который может визуализироваться в виде образования неправильной формы с неровными, «бугристыми» контурами (рис. 4.20).

При ультразвуковой томографии метастатически измененных лимфатических узлов их отличительными признаками являются:

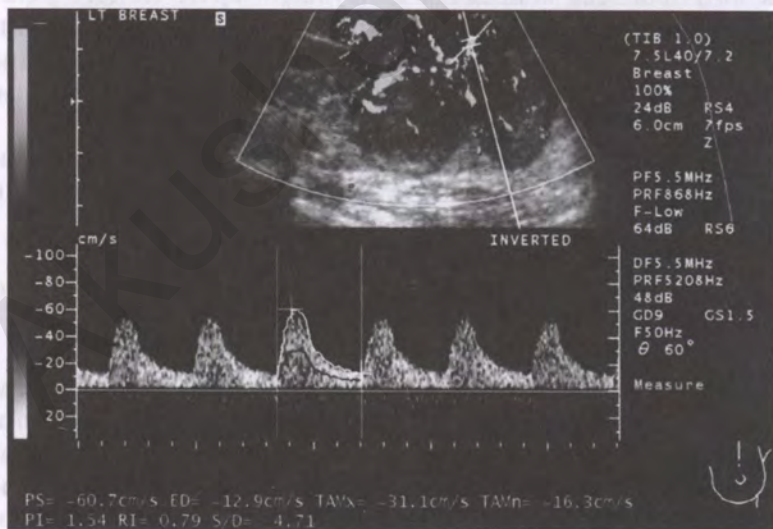
- округлая и неправильная форма (79 %);
- пониженная интенсивность ультразвуковых отражений от структуры узла (100 %);
- четкие контуры (86 %);

В режиме ЦДК кровотока в метастатически измененных лимфатических узлах визуализируется в 93 % наблюдений. При этом выявляются извитые, разнокалиберные, хаотично расположенные сосуды с различными показателями скорости кровотока на протяжении небольших отрезков. Средние показатели спектральной доплерографии представлены следующими значениями: МСС —  $42,8 \pm 2,5$  см/с, МДС —  $10,5 \pm 0,8$  см/с, систоло-диастолическое соотношение —  $5,4 \pm 0,4$ , пульсационный ин-

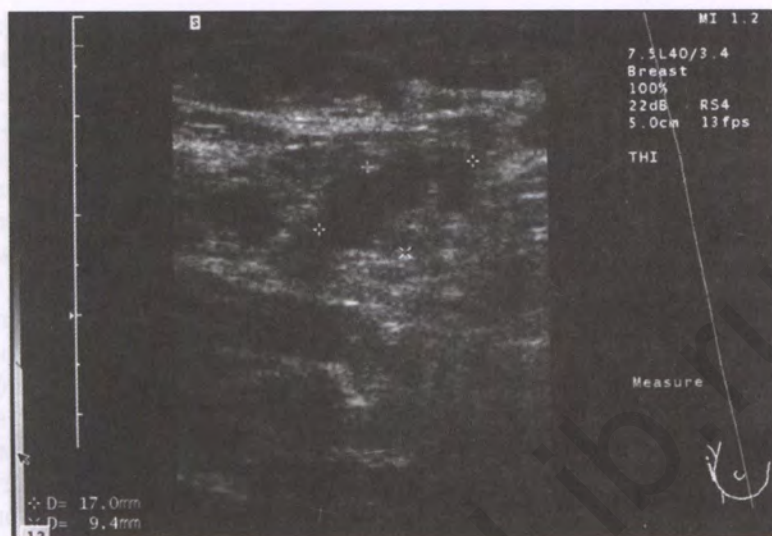




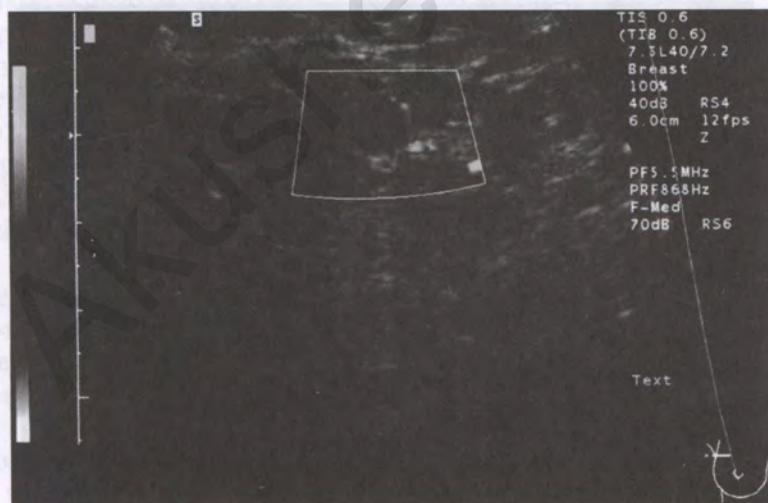
**Рисунок 4.15.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы. Спектрограмма внутриопухолевого кровотока с высокими значениями показателей МСС и МДС



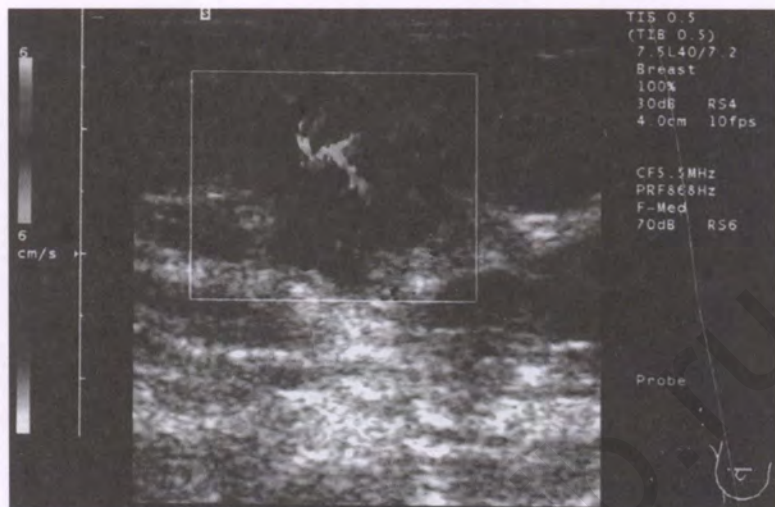
**Рисунок 4.16.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы. Импульсный режим



**Рисунок 4.17.** Ультразвуковая томограмма метастатически измененного лимфатического узла продолговатой формы с неравномерно утолщенным ободком. В-режим



**Рисунок 4.18.** Ультразвуковая томограмма метастатически измененного лимфатического узла округлой формы. Режим энергетического картирования



**Рисунок 4.19.** Ультразвуковая томограмма метастатически измененного лимфатического узла неправильной формы. Режим цветового доплеровского картирования



**Рисунок 4.20.** Ультразвуковая томограмма конгломерата метастатически измененных лимфатических узлов. Режим энергетического картирования

декс —  $1,6 \pm 0,06$ , ИР —  $0,75 \pm 0,01$ . Данные показатели сопоставимы с аналогичными значениями гемодинамики в опухолевых узлах молочной железы: МСС —  $41,64 \pm 1,7$  см/с, МДС —  $9,22 \pm 0,7$  см/с, СДС —  $5,8 \pm 0,96$ , ИП —  $1,54 \pm 0,11$ , ИР —  $0,75 \pm 0,02$ .

При определении диагностических показателей чувствительность ультразвуковой томографии в сочетании с доплерографией в выявлении метастазов в лимфатические узлы составила 91 %, точность — 72 %, специфичность — 57 %.

Лечение больных РМЖ по-прежнему является сложной проблемой. В связи с этим остается актуальной оценка изменений в опухоли как ответной реакции на схему первичного лечения. Помимо стандартного измерения размеров опухолевого образования, метод ультразвуковой томографии определяет качественные изменения, происходящие в процессе лечения. Известно, что одним из проявлений лечебного патоморфоза является замещение опухоли на соединительную ткань, т. е. развитие фиброзных изменений. Подобный феномен характеризуется на ультразвуковых томограммах повышением интенсивности отражений от опухоли.

При УЗИ выделена группа наиболее информативных признаков, которые позволяют судить об эффективности лечения. Критериями эффективности лечения, которые получены при помощи ультразвуковой томографии в В-режиме, являются: изменение размеров и интенсивности отражений от структуры опухоли, выраженность дорсального эффекта. Контур, границы и структура опухолевого образования МЖ не могут быть достоверными критериями оценки эффективности, так как они практически не изменяются в ходе лечения [3].

При положительном эффекте наблюдается уменьшение размеров (43 %), а повышение интенсивности отражений ультразвуковых волн от опухоли (61 %) и ослабление дорсального эффекта (47 %) возникает вследствие развития фиброзных изменений как проявление лечебного патоморфоза.

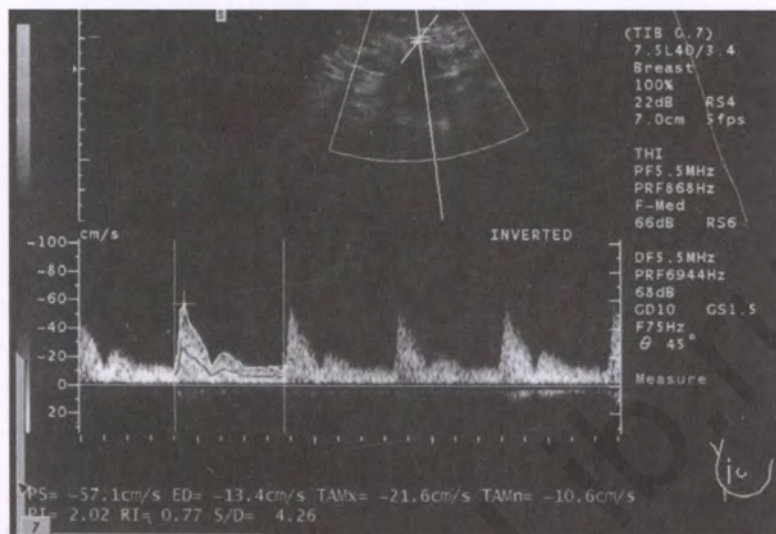
Применение спектральной и цветной доплерографии открывает новые возможности не только в диагностике РМЖ, но и в усовершенствовании оценки эффективности проводимой терапии, так как проявление патоморфоза характеризуется, как правило, развитием некроза, что приводит к склеротическим изменениям внутриопухолевых сосудов, их запустеванию, уменьшению количества шунтов, что в конечном счете оказывает

влияние на скоростные показатели и индексы периферического сопротивления. При положительной динамике отмечается уменьшение или отсутствие визуализации сосудов в опухоли. Таким образом, изменение характера васкуляризации может служить критерием эффективности лечения [7] (рис. 4.21–4.24). Спектральные характеристики кровотока коррелируют со степенью лечебного патоморфоза, а именно: чем более выражен лечебный эффект, тем ниже значения всех спектральных параметров (рис. 4.25–4.28).

В процессе лечения обязательно проводится динамическое наблюдение за изменениями ультразвуковых признаков метастазов в лимфатические узлы. При положительном эффекте узлы уменьшаются, контуры их становятся нечеткими и размытыми, интенсивность отражений от структуры узлов повышается. Уменьшается и васкуляризация метастазов, снижаются спектральные показатели кровотока, что коррелирует с изменениями аналогичных параметров в опухоли (рис. 4.29–4.32).



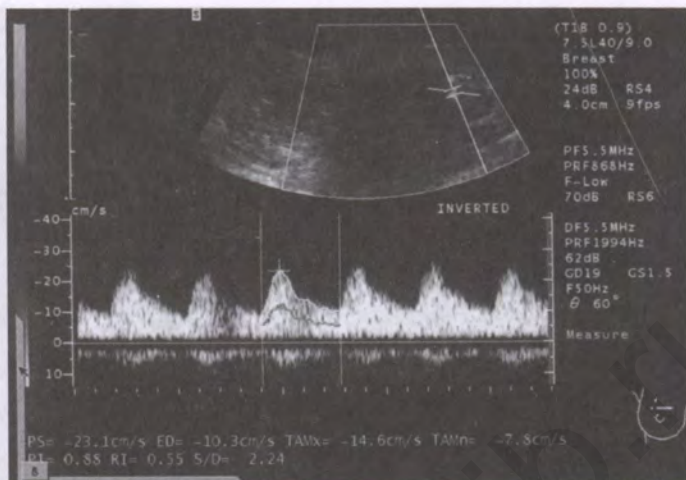
**Рисунок 4.21.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы в В-режиме до получения лекарственного лечения



**Рисунок 4.22.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы до лекарственного лечения. Импульсный режим



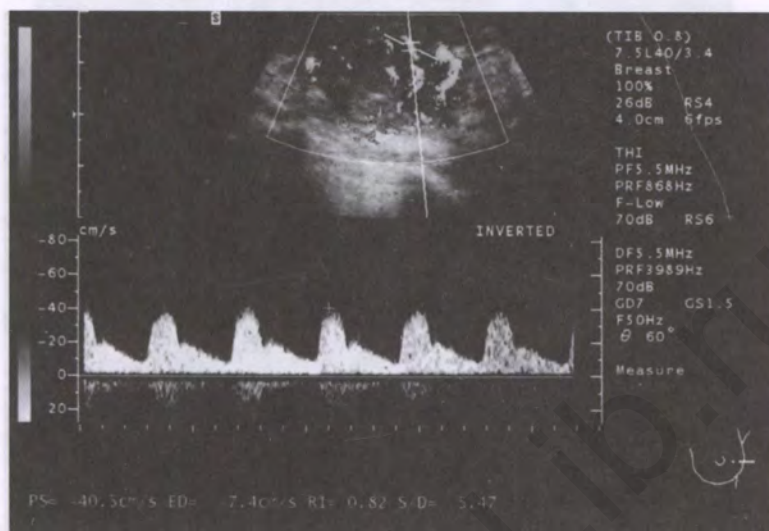
**Рисунок 4.23.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после 4 курсов химиотерапии. Уменьшение размеров и повышение интенсивности отражений от опухоли. В-режим. При морфологическом исследовании — выраженный патоморфоз (III степень)



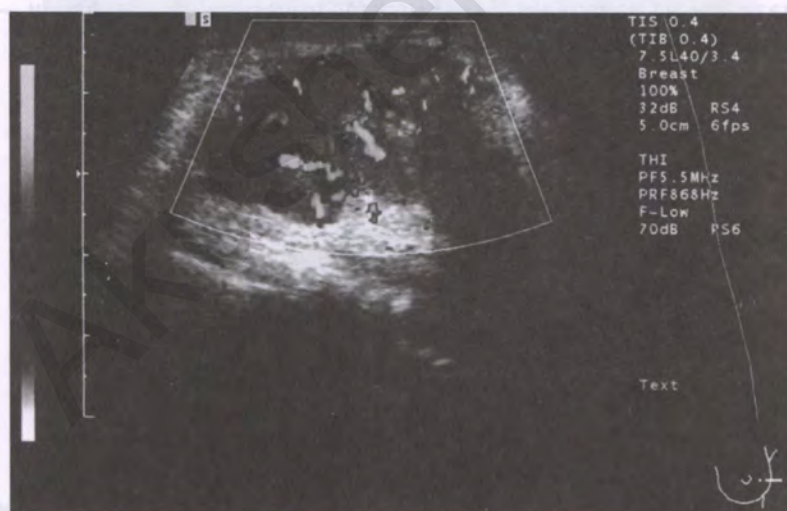
**Рисунок 4.24.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после 4 курсов химиотерапии. Уменьшение васкуляризации и спектральных характеристик опухоли. Импульсный режим. При морфологическом исследовании — выраженный патоморфоз (III степень)



**Рисунок 4.25.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы до лекарственного лечения с большим количеством сосудов. Режим энергетического картирования

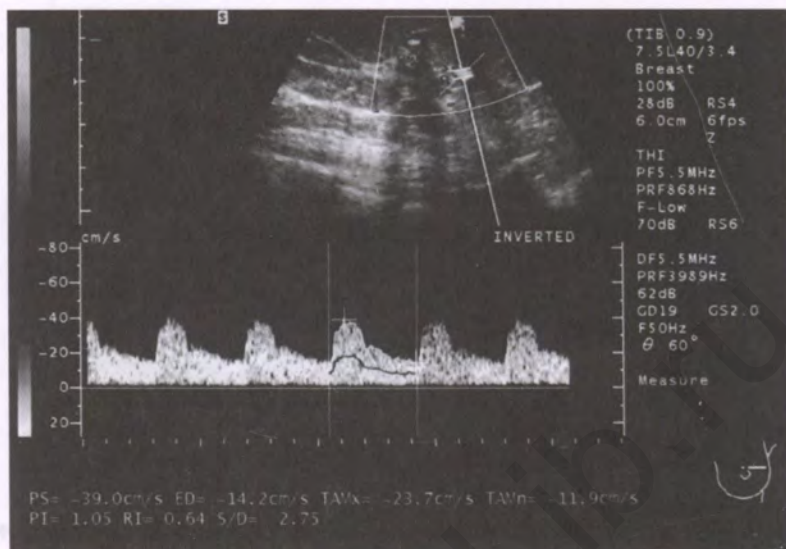


**Рисунок 4.26.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы до получения лекарственного лечения. Импульсный режим



**Рисунок 4.27.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после 2 курсов химиотерапии. Сохраняется большое количество внутриопухолевых сосудов. Режим энергетического картирования. При морфологическом исследовании — слабый патоморфоз (I степень)

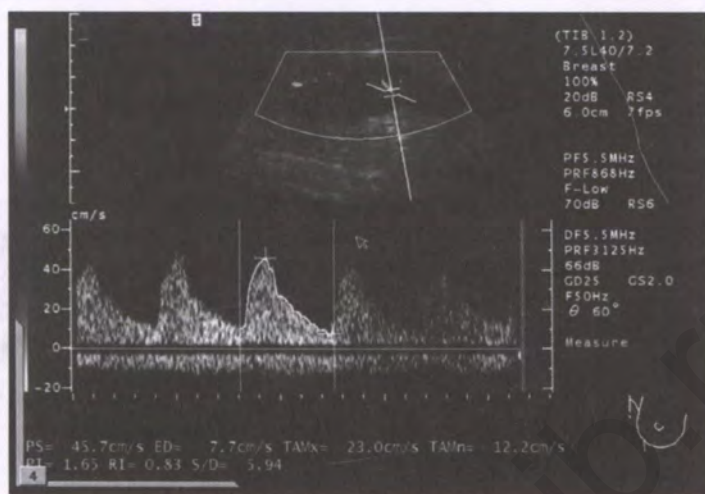




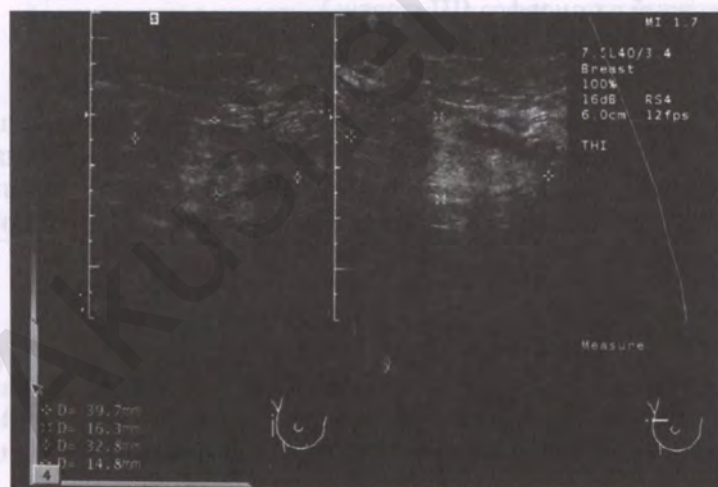
**Рисунок 4.28.** Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после 2 курсов химиотерапии. Импульсный режим. Спектральные показатели не изменились. При морфологическом исследовании — слабый патоморфоз (I степень)



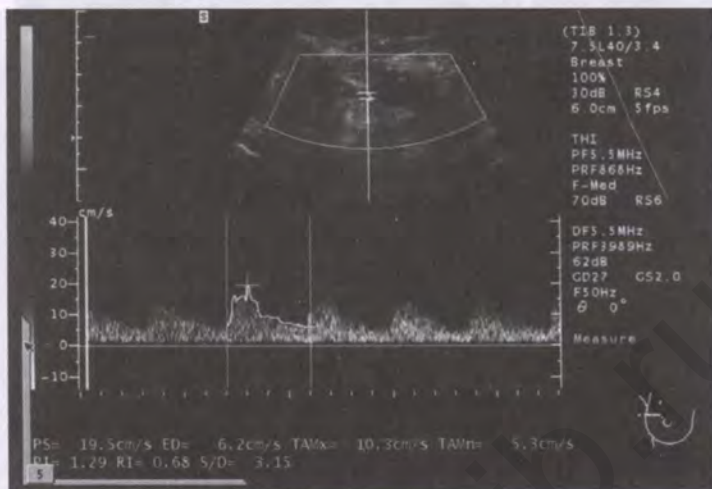
**Рисунок 4.29.** Ультразвуковая томограмма в В-режиме конгломерата метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов до лечения



**Рисунок 4.30.** Ультразвуковая томограмма конгломерата метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов в импульсном режиме до лечения



**Рисунок 4.31.** Ультразвуковая томограмма в В-режиме конгломерата лимфатических узлов после 4 курсов химиотерапии с изменениями контуров (размытые, неровные) и структуры (неоднородная, повышенной интенсивности). При морфологическом исследовании — выраженный патоморфоз (III степень)



**Рисунок 4.32.** Ультразвуковая томограмма конгломерата лимфатических узлов после 4 курсов химиотерапии с уменьшением васкуляризации и спектральных характеристик. При морфологическом исследовании — выраженный патоморфоз (III степень)

Современные ультразвуковые технологии в повседневной клинической практике позволяют улучшить дифференциальную диагностику заболеваний МЖ и объективируют результаты лечения РМЖ и метастатически измененных лимфатических узлов.

### Литература

1. Ветшев П.С., Кузнецов Н.С., Стручкова Т.Я. и др. Ультразвуковой метод в лечении и диагностике узловых образований молочной железы // Материалы 2-го съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. 1995. С. 115.
2. Вуфт Л.О. Характеристика новообразований молочной железы методом УЗИ по Допплеру // Тез. докл. конф. «Лучевая диагностика и лучевое лечение в медицине». М., 1991. С. 133.
3. Данзанова Т.Ю. Ультразвуковая томография и доплерография в оценке эффективности лекарственного лечения рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

4. Дашмир О.А. Ультразвуковая компьютерная маммография в диагностике новообразований молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
5. Заболотская Н.В. Новые технологии ультразвукового исследования в диагностике заболеваний молочных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
6. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Кислякова М.В. Контрастная эхография // Мед. визуализация. 1998. № 1. С. 2–34.
7. Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Данзанова Т.Ю. Ультразвуковая компьютерная томография и доплерография, как метод мониторинга при лечении рака молочной железы // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев (23–26 мая) 2000. № 973.
8. Синюкова Г.Т., Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. и др. Использование энергетической доплерографии опухолей молочной железы в прогнозировании поражения регионарных лимфоузлов // Тезисы II съезда онкологов Закавказских государств. Баку (19–21 мая) 2001. № 345. С. 158.
9. Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Данзанова Т.Ю. Оценка эффективности лекарственного лечения рака молочной железы с использованием ультразвуковой томографии // Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции. М., (27–29 ноября) 2001.
10. Трофимова Е.Ю. Комплексная ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
11. Фисенко Е.П., Ультразвуковая диагностика опухолевых поражений молочной железы в хирургической клинике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
12. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Зубовский Г.А. и др. Метод цветной доплерографии в диагностике заболеваний молочных желез // Визуализация в клинике. Вып. 1. № 3. 1993. С. 33–36.
13. Adlert D.D., Carson P.L., Rubin J.M. et al. Doppler ultrasound color flow imagin in the study of breast cancer: Preliminary findings // Ultrasound Med Biol. 1990. No 16. P. 553–559.
14. Brittenden J., Watmough D., Heys S.D. et al. Preliminary clinical evaluation of a combined optical Doppler ultrasound instrument for the detection of breast cancer // Br J Radiol 1995 Dec; 68(816): 1344–8.

15. Chao T.C., Lo Y.F., Chen S.C. et al. Color Doppler ultrasound in benign and malignant breast tumors // *Breast Cancer Res Treat* 1999 Sep.; 57(2): 193–9.
16. Possover M., Morawski A., Muller E. et al. New perspectives in color ultrasound in breast diagnosis // *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994 Aug.; 54(8): 432–6.
17. Holcombe C., Pugh N., Lyons K. et al. Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by color Doppler ultrasonography // *Br J Surg* 1995 Jun.; 82(6): 787–8.
18. Lee S.K., Lee T., Lee K.R. et al. Evaluation of breast tumors with color Doppler imaging: a comparison with image-directed Doppler ultrasound // *J Clin Ultrasound*. 1995. Vol. 23. No 6. P. 367–373.
19. Cosgrove D.O., Bamber J.C., Davey J.B. et al. Color Doppler Signals from Breast Tumors // *Radiology*. 1990. 176. P. 175–180.
20. Schroder R.J., Hadijuana J., Hidajat N. et al. Color-coded signal-enhanced duplex ultrasonography of space-occupying intramammary processes // *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998 May; 168(5): 444–50.
21. Schor A.M., Schor S.L. Tumor angiogenesis // *J Patol*. 1983. No 141. P. 385–413.
22. Ueno E. Breast ultrasound // *Gan To Kagaku Ryoho* 1996 Mar; 23 Suppl. 1:14–23.
23. Martinoli C., Pretolesi F., Crespi G. et al. Power Doppler sonography: clinical applications // *Eur J Radiol*. 1998 May; 27 Suppl. 2:S133–40.
24. Nightingale K.R., Kornguth P.J., Walker W.F. et al. A novel ultrasonic technique for differentiating cysts from solid lesions: preliminary results in the breast // *Ultrasound Med Biol* 1995; 21(6): 745–51.
25. Fiedler V., Neubauer K.D., Schneiders A. et al. Ranking of color-coded duplex ultrasonography (CCDU) in the staging of breast tumors // *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 1996 Aug.; 165(2): 159–65.
26. Dixon J.M., Walsh J., Paterson D. et al. Color Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions // *Br J Surg* 1992 Mar; 79(3): 259–60.
27. Yang W.T., Metreweli C. Color Doppler flow in normal axillary lymph nodes // *Br J Radiol* 1998 Apr; 71 (844): 381–3.

## ГЛАВА 5

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**С**реди злокачественных новообразований РМЖ является основной причиной смерти женщин репродуктивного возраста [1]. В последнее десятилетие решение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики РМЖ связывают с открытиями в области молекулярной генетики, благодаря которым появилась возможность выявлять гены, вовлеченные в процесс канцерогенеза и определяющие предрасположенность к данному заболеванию. На сегодняшний день мы уже можем дифференцировать наследственные и спорадические формы РМЖ в зависимости от того в какой клетке — герминальной или соматической — произошло повреждение генетического аппарата. В результате стало возможным детальное изучение наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, генетической гетерогенности рака этой локализации и на этой основе выявление лиц с потенциально высоким риском заболевания с последующим использованием эффективных профилактических и адекватных лечебных мер.

С 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых по меньшей мере одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. В 1982 г. W. Albano et al. [7] выделили особую нозологи-

ческую единицу — наследственный РМЖ, в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм и синдромов. Последующие исследования подтвердили, обосновав как формально-генетически, так и с помощью молекулярных методов, существование наследственных синдромов: органоспецифического РМЖ, сочетанных РМЖ/РЯ, синдрома Линч II, при котором в семьях наблюдается накопление злокачественных новообразований органов женской репродуктивной сферы и желудочно-кишечного тракта, синдрома Ли—Фраумени, в состав которого входят неоплазии различной локализации в сочетании с РМЖ, синдромы SBLA, CRAC, Гарднера, Пейтца—Егерса, атаксии-телеангиэктазии, основной составляющей которых является РМЖ. Критериями для постановки генетического диагноза наследственного РМЖ служат: наличие в семье двух и более родственников I—II степени родства, страдающих РМЖ, ранний возраст манифестации заболевания, двухстороннее поражение МЖ, первичная множественность новообразований у пробанда или его родственников, специфические опухолевые ассоциации [6].

В ранних работах на материале 200 датских родословных W. Williams и D. Anderson [34] с помощью сегрегационного, корреляционного и компонентного анализов установили, что наиболее приемлемой является модель аутосомно-доминантного наследования гена с возрастзависимой пенетрантностью. В. Newman et al. при сегрегационном анализе родословных показали, что частота гипотетического гена составила 0,006 в общей популяции, а его пенетрантность — 0,82 [28].

В более поздних работах E. Claus et al. [1991] и D. Easton с соавт. [1993], на основе проведения генетического анализа получили сходную частоту носительства гена и сделали вывод, что одна из 20 женщин с онкологически отягощенным анамнезом, страдающая РМЖ, является носителем наследственной предрасположенности. В общей популяции это соотношение составляет 1:200 [11, 17]. Такая частота гена (генов) относит генетическую предрасположенность к РМЖ к одной из самых широко распространенных и обосновывает актуальность ее ранней диагностики.

На сегодняшний день хорошо изучены высокопенетрантные гены BRCA 1 и BRCA 2 (BReast CAncer), играющие определенную роль при возникновении наследственного РМЖ. Герминаль-

ные мутации генов Tr 53, PTEN (Phosphates TENsin) и ATM являются этиологичными в отношении специфической индивидуальной и семейной предрасположенности — синдромам Ли—Фраумени, Каудена и атаксии-телангиэктазии. Существуют другие гены и полиморфизмы, имеющие отношение к наследственному предрасположению возникновения РМЖ (CHEK2, NBS1, CYP17, CYP19, NAT2), но их изменения связаны с меньшим риском развития РМЖ, по сравнению с генами BRCA [2, 3].

Ген BRCA 1 был идентифицирован с помощью позиционно-го клонирования в 1994 г. Y. Miki et al. на длинном плече 17 хромосомы [27]. Ген BRCA 2 был картирован на 13q хромосоме и выделен в 1995 г. S. Tavtigian et al. [31]. BRCA 1,2 гены являются супрессорными генами, с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. В совместном исследовании Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC 2003), включившем данные большого количества семей, наследующих герминальные мутации генов BRCA 1,2, было показано, что оба этих гена несут высокий 80–95 %-ный риск развития РМЖ у женщин в возрасте 80 лет, однако кривая пенетрантности для носителей мутаций гена BRCA 1 начинает возрастать в более раннем возрасте. Анализ данных продемонстрировал высокую вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, меланомы, при патологическом BRCA 1,2 генотипе, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и наблюдении пациентов-носителей. Риск развития двухстороннего РМЖ составляет 64 % для носителей мутаций гена BRCA 1 и 58 % для носителей мутаций BRCA 2 в возрасте 70 лет. Мутации генов BRCA 1,2 одновременно находят примерно в 80 % семей с четырьмя и более случаями РМЖ, диагностированным после 60 лет [9, 21].

Молекулярные исследования BRCA 1,2 генов, проведенные за последние годы, демонстрируют огромный спектр их мутаций. Breast Cancer Information Core (BIC) содержит свыше 800 различных вариантов мутаций генов BRCA 1,2, большинство которых относятся к делеторным. В результате структурные перестройки изменяют функциональность белкового продукта, что, в свою очередь, снижает способность клетки к репарации ДНК. Значительная часть — 34 % мутаций гена BRCA 1 и 38 % BRCA 2 гена является миссенс-мутациями. Описано большое ко-



личество однонуклеотидных полиморфных вариантов, клиническое значение которых на сегодняшний день не определено. В нашей совместной работе с Медико-генетическим научным центром РАМН по скринированию гена BRCA 1 у пациентов, страдающих РМЖ и/или РЯ, из семей с онкологически отягощенным анамнезом в 52,4 % случаев одна аллель гена BRCA 1 содержала 8 полиморфных вариантов, наследуемых в семье как целое [4].

В отношении оценок пенетрантности генов BRCA 1,2 также важно этническое происхождение пациентов-носителей. Изучение популяций исландцев и евреев ашкенази выявило низкую пенетрантность этих генов, а риск развития РМЖ на протяжении жизни составил 50–60 % и 37 % у ашкеназцев и исландцев соответственно. В этих популяциях только несколько мутаций являются ответственными за генетическую предрасположенность к РМЖ и/или РЯ. Они связаны с эффектом родоначальника, т. е. мутация, возникшая в одной из гамет предка, так называемая неомутация или мутация «de novo», в последствии передается из поколения в поколение. Интересно отметить, что из 14 пациентов-россиян, страдающих РМЖ и имеющих значимые делеторные мутации, у 11 (78,5 %) выявлена мутация 5382insC в 20 экзоне — у 7 русских и 4 евреек [6]. В предыдущей нашей совместной работе с Кембриджским университетом по изучению спектра мутаций гена BRCA 1 в российской популяции на долю мутации 5382insC пришлось 47 % случаев [19]. Предполагают, что семьи имеют общий гаплотип, который охватывает 1850 кБ гена BRCA 1, и что существуют определенные внутригенные маркерные аллели, наследуемые от общего предка.

Герминальные мутации редко встречаются при спорадическом РМЖ, хотя имеет место снижение экспрессии BRCA 1. Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированными и ненаследственными опухолями МЖ предполагают, что эти опухоли могут кардинальным образом отличаться по фенотипическим и прогностическим признакам. Многими группами исследователей отмечена фенотипическая гетерогенность РМЖ, обусловленная герминальными мутациями генов BRCA 1,2. Показано, что отсутствие пораженных регионарных лимфоузлов не снижает смертности у носителей мутаций этих генов. Опухоли, обусловленные герминальными мутациями гена BRCA 1, имеют более высокую степень злокачественности, большую ча-

стоту медуллярного рака, отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона [16, 25]. Оценки выживаемости спорны из-за различных методологических подходов. Результаты работы, проводимой в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, показали, что общая выживаемость больных, страдающих РМЖ, ассоциированным с мутациями гена BRCA 2, статистически достоверно лучше значений выживаемости у больных спорадическим РМЖ — 87,4 % и 71,0 % соответственно ( $p < 0,05$ ) [5].

Физиологическое состояние МЖ вносит свой вклад в развитие злокачественного процесса. Фиброзно-кистозная болезнь и РМЖ возникают и развиваются под влиянием одних и тех же эндогенных и экзогенных факторов.

Данные, заслуживающие особого интереса, были получены в исследовании W. Dupont и D. Page [14], наблюдавших 3303 женщин в течение 17 лет. Они показали, что наличие в семье больных родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, повышает риск развития этого заболевания в 2,5 раза как при наличии атипичной гиперплазии, так и без нее. С точки зрения авторов, отягощенный семейный анамнез незначительно повышает риск развития заболевания у женщин без пролиферативных изменений ткани МЖ, но наличие кальцинатов и отягощенный РМЖ семейный анамнез значительно повышает риск развития РМЖ, что и является основанием для включения таких женщин в группу риска. В этой же работе показано, что абсолютный риск РМЖ, ассоциированный с атипичной гиперплазией, составил 20 % в течение 15 лет после первичного биопсийного исследования. Этот уровень риска равен риску при карциноме *in situ*. Naadensen et al. продемонстрировали взаимосвязь РМЖ с кистозным изменением ткани МЖ. Эта группа исследователей сделала вывод, что наличие кист повышает риск развития РМЖ у женщин, имеющих родственниц I степени родства, страдающих аналогичным заболеванием. Такой ассоциации не отмечалось среди женщин без семейного отягощения [20]. При этом вклад доброкачественных эпителиальных опухолей также имеет существенное значение. Dupont et al. проследили судьбу 1950 пациенток с диагнозом фиброаденома и сочетанием фиброаденоматоза с фиброзно-кистозной болезнью. Контрольную группу составили сестры мужей этих женщин. Риск при одиночных фиброаденомах составил 2,17 и повышался до 3,1 у пациенток при наличии сочетанных фиброаденом и кист, фиброаденом и скле-

розирующего аденоза, кальцинатов или папилломатоза. Причем при отягощенном семейном анамнезе коммулятивный (накопленный) 25-летний риск составил 20 %. Две трети пациенток, имеющих единичные фиброаденомы и здоровых родственниц, рисковали заболеть РМЖ наравне с женщинами из общей популяции [15].

Генетический анализ, проведенный M. Skolnick et al., показал, что существует наследственная предрасположенность как к РМЖ, так и к пролиферативным доброкачественным изменениям ткани МЖ. 103 женщинам из 20 семей, в которых по крайней мере 2 родственницы I степени родства (мать, дочь или сестра) страдали РМЖ, и 31 женщине из контрольной группы было выполнено клиническое, рентгенологическое обследование и четырехквadrатичная биопсия обеих МЖ. Результаты такого исследования показали, что 35 % клинически здоровых женщин опытной группы по сравнению с 13 % контрольной имели цитологические признаки пролиферации эпителия. Из этого можно сделать вывод, что генетическая предрасположенность к РМЖ на первом этапе выражается доброкачественной дисплазией МЖ [30]. Это предположение подтверждено и в исследовании A. Baildam, в котором при патоморфологическом исследовании ткани МЖ, удаленной при профилактической двухсторонней мастэктомии у 43 женщин, в том числе носительниц генов BRCA 1,2, в 35 случаях (81 %) имела место доброкачественная дисплазия [8]. H. Cody et al., используя в скринирующем исследовании двухстороннюю биопсию у 871 пациентки, показали, что только один фактор — I степень родства в отношении больной РМЖ коррелировал с синхронным поражением МЖ. В результате проведенных исследований было выявлено 54 случая заболевания, из них 14 инвазивного рака и 40 рака *in situ*. Таким образом, выполнение двухсторонней биопсии у женщин с семейным накоплением РМЖ — вполне оправданная процедура [12].

Попытки выявить единые патобиологические механизмы проводились на хромосомном и молекулярном уровнях. M. Teixeira et al. в 5 из 6 образцов, полученных при профилактической двухсторонней мастэктомии, и в 1 образце карциномы *in situ*, выполненной у 4 женщин в связи с отягощенным семейным анамнезом цитогенетическим методом, выявили клональные хромосомные нарушения. Все образцы имели гистологи-

ческие признаки эпителиальной гиперплазии без атипии и карциному *in situ*. Делеция сегмента короткого плеча хромосомы 3 (p12-14) была определена при раке *in situ* в одном образце с гиперплазией. Признаки хромосомных aberrаций в профилактически удаленных тканях доказали, что неопластический процесс уже имел место [32]. При изучении аллельной потери хромосомной зоны 17q 12-21 (зона гена BRCA 1) 25 образцов доброкачественных и злокачественных опухолей женщин как из семей, отягощенных органспецифичным РМЖ, так и из семей с различной онкологической патологией P. Lalle et al. констатировали, что аллельная потеря встречается чаще в опухолях членов семей с органспецифичным РМЖ [26]. Таким образом, генетические изменения, происходящие в доброкачественных опухолях, подтверждают, что гиперплазия ткани представляет собой первую ступень в канцерогенезе в семьях с наследственным отягощением. С другой стороны, M. Kasami et al. в исследовании 25 образцов ДНК, выделенной из пролиферативно измененных тканей МЖ, включая внутриводяковые папилломы, на предмет потери гетерозиготности и микросателлитной нестабильности по 10 локусам, включая локус D 17S 579 (зона гена BRCA 1), выявили неполную корреляцию между генетическими изменениями и пролиферацией с атипией. Важным выводом этой работы стала констатация того факта, что генетические изменения могут иметь место и без четких клинических признаков, предшествующим злокачественным, и опираться в таких случаях следует на отягощенный семейный анамнез [24].

В клинической генетике существует несколько подходов для наблюдения мужчин и женщин—носителей мутаций генов BRCA 1,2. Они различны для больных и клинически здоровых пациентов из группы риска. При наблюдении больных—носителей патологического BRCA 1,2 генотипа на первый план выходят вопросы: отличается ли клиничко-морфологическая патология опухолей отягощенных пациентов, каковы оценки их выживаемости, какова чувствительность больных—носителей мутаций генов BRCA 1,2 к лучевой и химиотерапии, какие скринирующие методы должны использоваться для выявления вторых первичных опухолей, нужно ли проводить таким пациентам профилактические операции и какова их эффективность?

Для практически здоровых носителей мутаций наиболее актуальным является раннее выявление заболевания посредством скринирующих программ, изменение стиля жизни, химиопрофилактика и клинико-хирургические профилактические методы.

Показано, что во всех развитых странах маммографический СК снижает смертность от РМЖ на 20 %. Существует общая практика проводить ежегодное маммографическое обследование в возрасте 35–50 лет женщинам — носительницам герминальных мутаций BRCA 1,2 генов. Многие клиники продолжают настаивать на ежегодной МГ до 70 лет. Если в семье есть случаи РМЖ, возникшего до 30 лет, маммографический СК следует начинать в 30 лет, однако нельзя забывать о возможности возникновения индуцированных облучением опухолей. Альтернативным скринирующим методом для наблюдения здоровых носителей мутаций BRCA 1,2 и женщин с неизвестным мутантным статусом из отягощенных семей является ядерно-магнитный резонанс МЖ. Этот метод признан более чувствительным и безопасным. В пользу использования этого метода говорит также частота карциномы *in situ* у носителей мутаций BRCA 2, которую трудно определить при маммографическом исследовании.

Профилактическое применение тамоксифена в группах риска широко обсуждается. В основу предлагаемой на сегодняшний день гормонотерапии положены факты, представленные впервые в 1976 г. V. Jordan et al., свидетельствующие о том, что применение тамоксифена в 90 % случаев подавляет опухолевый рост при РМЖ [23]. Это позволило предположить, что применение тамоксифена возможно и с профилактической целью. Подробное изучение механизма действия препарата выявило, что тамоксифен блокирует фазу G<sub>1</sub> клеточного цикла и подавляет деление опухолевых клеток. С 1980 г. были проведены большие клинические рандомизированные исследования по определению эффективности профилактического применения тамоксифена у женщин с высоким риском развития РМЖ. Наиболее полные исследования были выполнены в 1986 г. в Англии (Royal Mansden Hospital) под руководством Т. Powles [29]. Подобные исследования начаты в 1992 г. группой Европейского института онкологии в Италии под руководством U. Veronesi et al. [33] и в США (North American Surgical Adumvant Breast and Bowel Project NSABP) под руководством Fisher et al. [18]. Обобщенные результаты этих исследовательских групп были опубликованы в 1998 г.

Рандомизированное исследование американцев включало 13 388 женщин, разделенных на группы, принимающих тамоксифен и плацебо в дозе 20 мг/в день в течение 5 лет. Участницы исследования были отобраны в связи с наличием факторов высокого риска развития РМЖ, который рассчитывался по алгоритму, учитывая возраст, число родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, отсутствие родов в анамнезе или возраст первых родов, число биопсийных исследований ткани МЖ, рак *in situ*, возраст менархе. Результаты этого исследования были представлены раньше предполагаемого срока, так как консультативным комитетом было определено, что выборка достаточно представительна и основным вывод, показывающий, что тамоксифен снижает кумулятивный риск инвазивного РМЖ на 49 % ( $p < 0,00001$ ), был аргументировано обоснован. Риск неинвазивного РМЖ был снижен на 50 % ( $p < 0,002$ ): 15,9 случая по сравнению 7,7 случая на 1000 женщин возникли в группах, принимавших плацебо и тамоксифен соответственно. Важно отметить, что в некоторых группах пациенток с диагнозом дольковый рак *in situ*, атипичной гиперплазией и отягощенным семейным анамнезом применение тамоксифена было особенно оправдано: 13,3 случая РМЖ возникло в группе больных, имеющих двух и более родственниц, страдающих РМЖ и принимавших плацебо, по сравнению с 7,5 случая РМЖ в группе женщин с отягощенным анамнезом и принимавших тамоксифен.

Итальянское исследование проводилось с 1992 по 1997 г. В него было включено 5408 женщин, которым ранее была выполнена экстирпация матки и/или удаление яичников по поводу доброкачественных опухолей. Группы были рандомизированы на получающих тамоксифен и плацебо в дозе 20 мг/в день в течение 5 лет. Средний период наблюдения составил 46 месяцев. В течение этого времени был выявлен 41 случай РМЖ: 22 — в группе получавших плацебо и 19 — в группе получавших тамоксифен. Кроме того, 14 % женщин получали дополнительно ГЗТ. Из 390 женщин, получавших ГЗТ и плацебо, у 8 пациенток развился РМЖ по сравнению с одним случаем РМЖ из 362 женщин, получавших ГЗТ и тамоксифен ( $p = 0,216$ ). Снижение риска при приеме тамоксифена и плацебо оказалось равным 22 % по сравнению с ожидаемыми 33 %. Сходные результаты были получены в исследовании англичан, включившем 2494 женщины с семейным анамнезом, отягощенным

РМЖ. Средний период наблюдения составил 54,6 месяца. Частота возникновения РМЖ была одинаковой в обеих группах — заболевание было отмечено у 36 женщин, принимавших плацебо, и у 34, принимавших тамоксифен. В этом исследовании 1030 женщин (41 %) параллельно принимали ГЗТ, но значительной разницы в риске развития РМЖ в этих группах также не было. Различия в результатах, полученных при клинических испытаниях в Америке, Англии и Италии, возможно, обусловлены тем, что тамоксифен принимался пациентками с различным генетическим риском.

Профилактическая мастэктомия является альтернативным методом профилактики у женщин с высоким риском развития РМЖ. Минимальный риск, при котором может быть рекомендована эта процедура, составляет 25 %, хотя некоторые европейские центры, использующие этот вид операций, учитывают только носительство герминальных мутаций генов BRCA 1,2, предрасполагающих к развитию РМЖ. В 10 европейских центрах всего выполнено 167 операций, в 42 случаях была проведена двухсторонняя профилактическая мастэктомия, из них 17 пациенток имели герминальные мутации генов BRCA 1,2. Ретроспективные данные показывают, что профилактическая мастэктомия на 90 % снижает смертность [22]. В Манчестерском госпитале (Англия) хирургом А. Baildam с 1995 г. профилактическая двухсторонняя мастэктомия была выполнена 43 женщинам. Важным фактом было то, что при гистологическом исследовании удаленных тканей в 8 случаях (18 %) были выявлены злокачественные изменения — 4 дольковых рака *insitu*, 2 протоковых рака *insitu*, и в 2 случаях — смешанный протоково-дольковый рак *insitu* [8]. Эффективность этой меры еще предстоит оценить, однако многие исследователи полагают, что профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 95 %.

Таким образом, генетические подходы к ранней диагностике и профилактике РМЖ объединяют формально-генетические, цитогенетические, молекулярные и клинические методы, направленные на создание специализированного клиничко-генетического регистра лиц — носителей патологического генотипа, организацию и координацию мониторинга за состоянием их здоровья, решение морально-этических и юридических проблем, связанных с доклинической диагностикой наследственной пре-

драсположенности к развитию РМЖ, а также использование у таких лиц лекарственной и хирургической профилактики.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М., 2004. С. 110.
2. Артамонов В.В., Любченко Л.Н., Шабанов М.А. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CYP19 и CYP17 со sporadическим раком молочной железы // Молекулярная биология. М., 2003. Т. 37 № 6. С. 975–982.
3. Артамонов В.В., Любченко Л.Н., Шабанов М.А. Ассоциация полиморфизма NAT2 со sporadическим раком молочной железы // Молекулярная биология., М., 2004. Т. 38 №. 3. С. 457–462.
4. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. Частоты одонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене BRCA1 при наследственно обусловленном раке молочной железы и/или раке яичников // Доклады Академии Наук (ДАН). 2002. Т. 383. № 5. С.1–4.
5. Любченко Л.Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед.наук М., 2002.
6. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф., Поспехова Н.И. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственной предрасположенности к раку молочной железы. // Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. 2003. С.44–47.
7. Albano W., Recabaren J., Lynch H. et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon // Cancer 1982; 50: 360–363.
8. Baildam A.D. The role of bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk of breast cancer. Abstract. Familial Breast Cancer Demonstration Project Symposium 1999, Heidelberg, Germany. P. 22
9. BCLC. Familial Cancer. 2003; vol. 2 No. 3–4; p.18–32.
10. Brunet J.S., Ghadirian P., Rebeck T.R. et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes // J Natl Cancer Inst 1998; 90: 761–765.



11. Claus E., Risch N., Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study // *AM J Hum Genet.* 1991; 48: 232.
12. Cody H.S. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979–1993 // *Ann Surg* 1997; 225: 370–376.
13. Chappuis P.O., Rosenblatt J., Foulkes W.D. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer // *Ann. Oncol* 1999; 10: 1163–1170.
14. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // *N Engl J Med* 1985; 312: 146–151.
15. Dupont W.D., Page D.L., Parl F.F. et al. Long-term breast cancer risk in women with fibroadenoma // *N Engl J Mtd* 1994; 331: 10–15.
16. Early Breast Cancer Trialists Collaborativ Group. Sistemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trals involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75000 women // *Lancet* 1992; 339: 71–85.
17. Easton D., Bishop D., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer // *Resalts from 214 families. Am J Hum Genet.* 1993; 52: 678.
18. Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 stady // *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1388.
19. Gayther S. et al. Frequently occring germline mutations of BRCA 1 gene // *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1013–20.
20. Haagensen C.D., Bodian C., Haagensen D.E. et al. Breast Cancer Risk and Detection. Philadelphia, WB Saunders, 1981: 70–75.
21. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Breast Cancer Linkage Concorcium. Genetic Geterogenety and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families // *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–689.
22. Hartmann L.C., Woods J.E., Crotty T.P. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer // *NEJ Med* 1999; 340 (2): 77–84.
23. Jordan V.C. Effect of tamoxifen on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma // *Eur J Cancer* 1976; 12: 419–424.
24. Kasami M., Vnencak-Jones C.L., Manning S. et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in breast hyperplasia // *Am J Pathol* 1997; 150: 1925–32.

25. Lakhani S., Sloane J.P., Gusterson B. et al. A detailed analysis of the morfological features associated with breast cancer in patients harbouring mutations in BRCA1 and BRCA2 predisposition genes // *J Natl Cancer Inst* 1999; 90: 1138–1145.
26. Lalle P., De Latour M., Rio P. et al. Detection of allelic losses on 17q12-q21 chromosomal region in benign lesions and malignant tumors occuring in familial context // *Oncogene* 1994; 9(2): 437–442.
27. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1 // *Science* 1994; 266: 66.
28. Newman B., Austin M., Lee, King M. Inheritance of human breast cancer. Evidance for autosomal dominant transmission in high-risk families // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1988; 85: 3044–3048.
29. Powles T., Eles R., Ashley S. et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized prevention trial // *Lancet* 1998; 352: 98–101.
30. Skolnic M.H., Cannon-Albright L.A., Goldar D.E. et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds // *Science* 1990; 250; 1715–1720
31. Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J. et al. The complete BRCA 2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds // *Nat genet* 1996; 12: 333.
32. Teixeira M., Pandis N., Gerdes L. *Breast Cancer Res Treat* 1996 38
33. Veronesi U., Maisonneuve P., Costa A. et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women // *Lancet* 1998; 352: 93–97.
34. Williams W., Anderson D. Genetic epidemiology of breast cancer analisis of 200 danish pedigrees // *Genet. Epidem.* 1984; 1: 7–20.

## ГЛАВА 6

# ПЕРСПЕКТИВЫ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В** последнее десятилетие получила приоритет и развитие стратегия раннего выявления опухолей, поскольку эффективность лечения находится в прямой зависимости от стадии заболевания к началу лечения.

В Российской Федерации РМЖ, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, составляет в настоящее время 18,2 % от общей заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями.

Только за последние 10 лет стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ в России увеличились на 42,0 %, а смертности — на 43,0 %, что не совпадает с мировой тенденцией и ситуацией в Северной Америке и Западной Европе, где с начала 90-х годов имеется тенденция к снижению смертности от РМЖ [2]. Многие годы в этих странах смертность составляет одну треть от заболеваемости, тогда как в России достигает половины, что объясняется отсутствием действенной вторичной профилактики, т. е. ранней выявляемости РМЖ.

Таким образом, РМЖ является одной из ведущих причин преждевременной смерти от злокачественных новообразований у женщин. Вообще же смертность от большинства наиболее распространенных локализаций рака, в том числе и РМЖ, в России растет быстрее, чем в других экономически развитых странах, и в перспективе избыточная смертность населения от рака может стать одним из главных факторов расширяющегося

разрыва между Россией и экономически развитыми странами по уровню ожидаемой продолжительности жизни населения [13]. Поэтому наиболее актуальным и перспективным представляется разработка и внедрение профилактических методов и технологий, позволяющих остановить рост заболеваемости и существенно уменьшить смертность от РМЖ.

Поскольку этиология РМЖ остается до настоящего времени неясной, возможности первичной профилактики этой болезни пока ограничены. В связи с этим активное и раннее выявление РМЖ, основанное на разработке и внедрении эффективных форм и методов массовых профилактических обследований населения, является наиболее реальным и перспективным направлением борьбы с этим заболеванием. Эта задача особенно актуальна для нашей страны, где доля больных с запущенными стадиями РМЖ составляет среди всех первично выявленных больных этой формой рака около 40 %, а смертность на первом году с момента установления диагноза составляла в 1985 г. 10 % и в 1996 г. — 12,4 % [10].

Среди различных форм профилактических осмотров наиболее рациональными и эффективными являются профосмотры по технологии СК (просеивания). СК — это первый отборочный этап профилактического обследования практически здорового населения в целях выявления лиц, имеющих скрыто протекающее заболевание. Основанные на массовом и регулярном обследовании практически здорового населения, скрининговые обследования являются весьма трудоемкими, сложными в организационном отношении и сопряженными с определенными условиями и требованиями.

Методы массового обследования практически здорового населения должны быть безопасными и нетравматичными, методически простыми, относительно дешевыми, иметь достаточную диагностическую чувствительность и специфичность.

Вполне определенные представления о патогенезе злокачественной опухоли, наличие приемлемых по специфичности и чувствительности диагностических средств, наличие эффективных методов лечения ранних стадий, возможность использовать скрининговые программы на популяционном уровне определяют успешность или невозможность проведения СК данной опухоли.

Важным предварительным условием при разработке скрининговых программ является проведение рандомизированного контролируемого исследования с целью установить возмож-

ность данного скринингового метода снизить смертность от РМЖ. После достижения такого результата следующим этапом является внедрение данного скринингового метода. М. Nakama [1986] в связи с этим отмечает, что различная эффективность внедрения СК по поводу РМЖ в разных странах связана с различиями в выборе методов СК, популяционных групп, средствах привлечения населения и штатным обеспечением его, организации информационных связей [34].

Имеется три обоснования для формирования подходов к разработке рекомендаций по проведению СК: научно-клиническое, исходящее из основной цели СК — сокращения смертности от РМЖ; общественное оздоровление, связанное с тем, что РМЖ является наиболее частым онкологическим заболеванием женщин; экономическое, предусматривающее СК женщин в возрастных группах, где он эффективен в целях уменьшения затрат на лечение [69].

Около 90 % опухолей МЖ выявляются самими женщинами, однако приблизительно 50 % из них к этому времени имеют значительные размеры и метастазы в лимфатические узлы. Раннее выявление и диагностика РМЖ при помощи так называемого агрессивного активного СК, по мнению М. Wertheimer с сотр. [79], могут изменить сложившуюся ситуацию. Раннее выявление базируется на использовании МГ как наиболее эффективного метода выявления непальпируемых опухолей молочных желез, физикальном исследовании МЖ, использовании СОМЖ и выявлении групп повышенного риска на основании возрастного фактора (80 % женщин болеет РМЖ в возрасте старше 40 лет), генетического фактора и наличия РМЖ в анамнезе.

Основными методами СК являются МГ, обследование МЖ врачом (ФОМЖ) или самой женщиной (СОМЖ).

Впервые МГ была произведена немецким патологом А. Салюпом в 1913 г. на ампутированных МЖ [60]. В последующие годы появились различные методики рентгенологического исследования МЖ.

С 1930 г. в США проводится стереорадиографическое исследование МЖ [78], и с этого времени МГ начинает внедряться в медицинскую практику.

В 1960 г. R. Egan разработал новую технику МГ. Высокая степень точности диагностики была достигнута при исследовании 1000 женщин с использованием серии снимков с высокой

разрешающей способностью [19]. Однако получение высококачественных маммограмм было затруднено из-за недостаточного качества пленки. В 70-е годы эти недостатки постепенно устранялись и метод совершенствовался. Стали использовать молибденовый анод, что позволило получить монохроматическое излучение. Использование компрессии МЖ и улучшение качества пленки привело к повышению чувствительности метода и снижению радиационной нагрузки [12]. Последнее позволило рекомендовать МГ как метод СК для выявления РМЖ при массовом обследовании.

В отношении методики обучения женщин СОМЖ нужно отметить, что впервые она была изложена С. Naagensen в монографии, изданной в США в 50-е годы. Автор отметил, что с точки зрения наиболее возможно раннего установления диагноза обучение женщин СОМЖ более важно, чем обучение врачей ФОМЖ, так как необходимо учитывать, что по крайней мере 98 % женщин обнаруживают опухоль сами [33].

Тогда же был создан сценарий учебного кинофильма по СОМЖ. В течение двух лет фильм просмотрело более 3 млн женщин, однако сведений об эффективности этой кампании не имеется. В течение последующих 25 лет в разных странах уделялось определенное внимание пропаганде СОМЖ (распространение брошюр, буклетов, демонстрация фильмов, телевизионных программ). В 80-е годы публикуется наибольшее количество работ о значении метода СОМЖ в диагностике РМЖ. Самообследование оценивается как самостоятельный метод и в сочетании с различными программами СК.

Физикальный клинический метод обследования МЖ при всей его распространенности и известности тем не менее до последнего времени не получил объективной оценки его эффективности при скрининге РМЖ. Имеются лишь отдельные исследования, говорящие об эффективности этого метода как скринингового [15, 20, 67].

В настоящее время СК-программы на раннее выявление РМЖ проводятся в различных странах мира.

В Англии последние 30 лет СК-программы на выявление РМЖ развиваются довольно интенсивно. В системе общенационального СК действует 96 центров, каждый из которых охватывает около 45 тыс. женщин. Эта государственная программа достаточно финансируется и действует в 14 регионах страны.

Программа, хотя и дает положительные результаты, подвергается критике в связи с дороговизной и определенным дискомфортом психологического воздействия на женщин [11, 42]. Критики считают необходимым и целесообразным сужение контингента группы риска, подлежащей СК с помощью МГ.

Особенностью этой программы является изначальная комбинация всех трех используемых СК-методов — СОМЖ, ФОМЖ и МГ.

В рамках этой программы были обучены СОМЖ 63 тыс. женщин. За 7 лет прослеживания не выявлено снижения смертности. Однако авторы этого исследования пришли к выводу, что при использовании СОМЖ в СК РМЖ возможно выявление ранних стадий РМЖ, хотя при этом возникают психологические проблемы, заключающиеся в страхе пропустить признаки опухоли, беспокойстве перед необходимостью установления характера патологического образования, выявленного при самопальпации [47].

От посещения занятий по обучению СОМЖ уклонялись женщины пожилого возраста, не состоящие в браке, с низким уровнем образования, происходящие из бедных семей. Обращалось внимание на низкий уровень осведомленности женщин о РМЖ и методах СОМЖ. Из всех опрошенных женщин 57 % пытались или регулярно проводили СОМЖ, но лишь небольшая часть из них пользовалась правильными методами и соблюдала четкую периодичность.

Высказывались и критические замечания о необходимости осторожности в широком пропагандировании СОМЖ без соответствующих доказательств его эффективности [51, 52].

Р. Skrabanik с сотр. (1988), анализируя результаты СК, базирующиеся на деятельности четырех центров, использующих физикальное обследование МЖ и МГ в двух из них и СОМЖ в двух других, не установили существенной пользы СК в снижении смертности от РМЖ по сравнению с контрольной группой. Р. Skrabanik считает неэтичным преувеличение роли МГ в СК, тем более что 13 % опухолей, выявленных при МГ, являются «Ca in situ», превращение которых в инвазивный рак необязательно. Кроме того, специфичность МГ составляет 95 %, ее использование в рамках национальной программы СК приведет к появлению 65 тыс. ложноположительных находок ежегодно [66].

В Нидерландах также до внедрения СК-программы на всеобщем уровне проводились локальные кратковременные ис-

следования с использованием МГ и физикального метода исследования МЖ. Указанные программы проводились в Утрехте (так называемый ДОМ-проект) и Неймегене.

Прослежена 15-летняя выживаемость после лечения РМЖ, выявленного при МГ, составившая 90 % в сравнении с 50 % у больных, не подвергшихся СК. Смертность от РМЖ в Утрехте не повысилась, тогда как в 17 других городах страны, где СК не проводился, отмечено ее повышение. Авторы программы отметили, что в финансовом отношении СК окупился.

В настоящее время национальная программа МГ СК РМЖ в Нидерландах, охватывающая период 1988–2015 годов, проводится среди женщин в возрасте 50–70 лет. Число приглашенных на СК составляет 1,6 млн женщин [44].

В **Финляндии** G. Gastrin с сотр. проводит скрининговую программу на выявление РМЖ. В основе ее лежит обучение женщин СОМЖ и последующая МГ. На предварительном этапе осуществления программы в исследование было включено 60 тыс. женщин. Контрольную группу составило все женское население страны по состоянию на первый год до начала изучения, что значительно снизило ценность проведенной работы, так как исторический контроль не может быть признан правомерным в подобном исследовании. Результатом осуществления этого этапа было снижение смертности от РМЖ на 29 % во всех возрастных группах, начиная с 25 лет [28].

Следующим этапом стало внедрение программы на 2,5 млн женщин Финляндии в виде официальной государственной программы по СК РМЖ, в организации которой широко используются добровольцы из общественных женских организаций. При этом отмечается, что особое внимание уделяется женщинам 50–64 лет [35].

В **Дании** регулярное СОМЖ проводили 46 % заболевших РМЖ (в основном замужние женщины, имеющие хорошее образование и работающие вне дома) [56]. Отмечено, что у них чаще выявлялись небольшие опухоли, реже встречалось поражение лимфоузлов.

В **Италии** в прошлые десятилетия отмечалось противоречивое отношение к СК РМЖ. Ряд исследователей считали организацию массового СК на РМЖ нереальным мероприятием из-за дороговизны метода и обратились к санитарному просвещению, используя средства массовой информации для разъяснения



общих сведений о РМЖ, значения раннего распознавания и методики СОМЖ. При этом отмечено увеличение обращаемости и выявляемости РМЖ на ранних стадиях [59].

Во **Франции** наиболее значительной СК-программой с использованием МГ является начатая в четырех крупных городах Франции и двух сельских районах программа с участием 232,5 тыс. женщин. Выявляемость РМЖ составила 5,1 на 1000 обследованных, в 30,7 % наблюдений диаметр опухоли составлял менее 1 см, в 69 % случаев метастазов в лимфатические узлы не обнаружено. Авторы отметили необходимость правильной организации СК РМЖ в целях контроля качества обследования [74].

В **Бельгии** проводится широкий СК РМЖ с применением МГ, при этом изучаются экономические аспекты СК путем анализа всего процесса до постановки диагноза [14]. Изучаются доступность и эффективность использования с этой целью частных и государственных учреждений. Разрабатываются мероприятия и стратегии для увеличения посещаемости и поддержки СК, определяется вклад клинического обследования и СОМЖ в дополнение к МГ с коррекцией по возрасту и интервалу обследования. В стране изучаются также отдаленные результаты по снижению смертности.

В **Германии** по нескольким СК-программам с использованием МГ достигнуто снижение смертности от РМЖ на 11 %, предотвращено 2100 смертей, стоимость каждой спасенной жизни составила 15–21 тыс. марок. Подчеркивается, что повышение финансирования программ национального СК на 20 % позволит существенно повысить его эффективность [77].

Другие авторы рекомендуют также использовать СОМЖ для женщин старше 25 лет и физикальное обследование, подчеркивая простоту, доступность и эффективность этих методов [43].

В **Швейцарии** также уделяют физикальному методу и СОМЖ большое внимание, так как считают, что МГ СК ограничен многими проблемами, как организационными, так и финансовыми [40].

В **Австралии** изучили эффективность кампании по пропаганде медицинских знаний о РМЖ с использованием телевидения и привлечением врачей для обучения женщин СОМЖ. Телевизионная кампания была относительно непродолжительной по времени (12 месяцев), тем не менее, 80 % женщин увидело эти передачи. Затем было проведено рандомизированное исследование по оценке эффекта кампании в основной популяции и в

группах гинекологических больных и больных РМЖ. При этом 13 % женщин в общей популяции и 6 % больных РМЖ сообщили о ежемесячном СОМЖ. Показатель проведения СОМЖ повысился с уровня 1 : 5 до 1 : 3. Такой успех представлялся авторам статистически достоверным. Проведение такой кампании оказалось сравнительно недорогим мероприятием: 8000 долл. в месяц на миллион женщин. В дальнейшем авторы отметили, что средства массовой информации и привлеченные к обучению СОМЖ участковые врачи достоверно повышали число обученных женщин. Однако через год отмечено, что телевизионные программы смотрят меньшинство, а большинство женщин использует полученные знания на практике. В районах, где проводилось обучение, количество женщин, сообщивших о регулярном проведении СОМЖ, повысилось с 21 % до 34 %, в то время как в районах, где просматривались только телепрограммы по СОМЖ, уровень повысился с 22 % до 25 % [37].

В Японии массовый СК РМЖ в сочетании со СК рака желудка, матки, легкого проводится в различных префектурах с использованием маммо- и термографии, а также физикального метода и СОМЖ. На первом этапе проводилось физикальное исследование и, при обнаружении патологических изменений, на втором этапе — МГ.

Частота выявления РМЖ при массовых обследованиях составляла 0,12 %. При этом опухоли размером менее 2 см в диаметре составляли 48 %, частота поражения лимфоузлов — 29 %, тогда как в диагностических центрах соответственно 33 % и 40 %, где обследовались больные по обращаемости с имеющимися жалобами.

При сравнении различных методов СК установлено, что более благоприятный прогноз наблюдался в группе, где применялся МГ-метод, по сравнению с группой, где использовалось СОМЖ [70].

В настоящее время СК при РМЖ получил в Японии всеобщее распространение. Пятилетняя выживаемость больных, выявленных при проведении СК, составила 91,7 %, остальных больных вне СК-программ — 85,6 % ( $p < 0,01$ ) [45]. Более высокая выживаемость по сравнению с другими группами женщин была в группе, проводившей самообследование.

В Канаде в 80-е годы уделялось большое внимание СОМЖ в плане использования его как скрининговой методики. Было уста-

новлено, что 72 % из опрошенных женщин проводили СОМЖ, однако только 12 % делали это регулярно и ежемесячно [38].

СОМЖ достоверно не влияло на стадию выявляемости опухолей. Размеры опухолей, выявляемых при врачебном обследовании, оказались значительно меньше. Однако оценить эффективность СОМЖ было трудно, так как только 10 % больных использовали правильную методику СОМЖ.

Было отмечено, что существует группа женщин, которые даже после повторного квалифицированного обучения и регулярного напоминания отказываются от проведения СОМЖ, выдвигая самые различные причины. Женщина, применяющая СОМЖ ежемесячно, ищет доказательства развития болезни, и если она их не обнаруживает, то это только означает, что она будет их искать в следующем месяце. Это, по мнению С. Baines, является серьезным психологическим недостатком этой методики, объясняющим, почему многие женщины ее не применяют [16]. В связи с этим при обучении женщин СОМЖ следует подчеркивать и внушать им, что важнейшая цель СОМЖ заключается в том, чтобы убедиться в отсутствии опухоли МЖ или при ее обнаружении настроиться на излечение при условии ранней диагностики.

В дальнейшем в связи с совершенствованием МГ стало больше внимания уделяться СК-программам с ее использованием. Была разработана и осуществляется до настоящего времени национальная СК-программа по РМЖ. Особое внимание в этой программе было уделено эффективности СК в разных возрастных группах женщин. Хотя при использовании МГ в возрастной группе 50–59 лет повышалась выявляемость преинвазивных и ранних инвазивных форм РМЖ, в течение семи лет наблюдений не было достигнуто уменьшения числа больных РМЖ в группе, обследованной с применением МГ, ФОМЖ и СОМЖ, по сравнению с группой, где использовались только ФОМЖ и СОМЖ [73]. При изучении эффективности СК с использованием всех трех вышеназванных методов в возрастной группе 40–49 лет не было отмечено никаких преимуществ.

При проведении канадской национальной программы СК РМЖ было признано целесообразным рекомендовать СК, включая МГ, в возрастной группе 50–59 лет. Оправдано также использование МГ в СК женщин 40–49 лет, но оно должно быть хорошо обосновано, учитывая относительно низкую чувствитель-

ность МГ в этой возрастной группе и увеличивающиеся доказательства эффективности СОМЖ [19].

При оценке метода СОМЖ в СК мнения и оценки были различны. Большинство авторов признает его ценным дополнением к МГ и ФОМЖ; меньшинство считает, что нет данных о влиянии СОМЖ на уменьшение смертности от РМЖ и дальнейшее проведение образовательных программ по обучению является рискованным, так как нет стандартизованных подходов и при этом создаются напряженные конфликтные ситуации [20, 29].

По результатам проведения канадской программы СК было решено продолжить повторные СК-раунды с использованием ФОМЖ, при использовании с этой целью МГ скринировать группы женщин старше 50 лет и в группе риска — 35–49 лет. Необходимо получать согласие женщины на повторные МГ, проводить после излечения РМЖ СК в течение 10 лет, оценить его эффективность в некоторых группах повышенного риска, возможность увеличения интервала между обследованиями и эффективность СК в возрасте 40–49 лет [16].

В США, так же как и в других экономически развитых странах, в 70-е годы проявляется интерес к маммологическому СК как методу ранней диагностики РМЖ. Здесь учитывалось, что за предшествующие 60 лет в стране не наблюдалось снижения смертности от РМЖ. Одновременно американским противораковым обществом в течение длительного времени с помощью ТВ, брошюр, рассылаемых по почте, плакатов широко пропагандировалось СОМЖ. Однако частота регулярного СОМЖ при этом не превышала 18 % [72].

В ряде исследований был проведен анализ эффективности СОМЖ у вновь выявленных больных РМЖ девяти различных клиник. Локальный процесс установили у 48 % женщин, постоянно проводивших СОМЖ, у 38 %, проводивших СОМЖ нерегулярно, и у 33 % женщин, не проводивших эту процедуру. Отдаленные метастазы к моменту установления диагноза имели 2,7 % больных, занимавшихся СОМЖ, и 14,6 % не проводивших его. Таким образом, опухоли, обнаруженные при СОМЖ, были выявлены на более ранней клинической стадии, чем найденные больными случайно. Выживаемость за 6 лет прослеживания составила в группе обученных СОМЖ женщин 73,1 %, в контрольной 66,1 %. За среднее время прослеживания 4,3 года смертность в группе женщин, проводивших

СОМЖ, составила 14 %, а в группе непроводящих СОМЖ — 26 % ( $p < 0,001$ ) [22].

Было установлено, что СОМЖ принимают и чаще выполняют женщины в возрасте 35–50 лет, замужние, с высшим и средним специальным образованием, считающие здоровье наивысшей ценностью. Определенное значение имеет уровень санпропаганды, общекультурный уровень населения, заболеваемость РМЖ в стране и регионах.

Аккуратность и правильность применения СОМЖ зависит скорее от степени изначальной уверенности женщины в необходимости и эффективности данной меры, а также от длительности курса обучения и частоты повторения посещения женщинами медицинского центра.

Всесторонне разрабатывались теория, практические стандарты, стратегия применения этого метода. Применялись занятия в группах, информационные сессии, обследования МЖ в клиниках, усилилась активность средств массовой информации.

Вместе с тем отмечалось, что для всесторонней оценки метода СОМЖ необходимо провести исследования на популяционном уровне. Используя математические модели, определили, что ежемесячное проведение СОМЖ может снизить смертность от РМЖ на 30 % [63].

Результаты подобных исследований следует оценивать осторожно, и с точки зрения современной теории СК они не могут быть признаны научно обоснованными в силу возможного влияния ряда факторов: искажений за счет продолжительности доклинической фазы опухоли, опережения установки диагноза и других.

Наряду с изучением метода СОМЖ проводилась оценка МГ для цели СК РМЖ.

В 29 онкоцентрах была проведена скоординированная программа по изучению роли МГ СК в виде так называемого демонстрационного показательного проекта, куда вошли 283 222 женщины, которым проводили ежегодное МГ и ФОМЖ, причем женщины 40–64 лет (31000 чел.) подвергались ежегодно трехкратному обследованию. Для контроля взяли группу женщин того же возраста и численности, получавших медицинскую помощь в обычном порядке. Было установлено, что информативность МГ у женщин в возрасте моложе 40 и старше 50 лет недостаточна. В целом 5-, 8- и 10-летняя выживаемость составила соответствен-

но 88 %, 83 % и 79 %. При сравнении группы СК с контрольной 5- и 8-летняя выживаемость в первой группе составила соответственно 87 % и 81 %, а во второй — 74 % и 65 %. Различия статистически достоверны и связаны с выявлением опухоли на более ранней стадии при СК. Расчеты 8-летней выживаемости показали, что при проведении СК от РМЖ умирает на 46 % женщин меньше. Авторы подчеркивают большое значение МГ в выявлении малого асимптоматичного РМЖ независимо от возраста больных [64].

Уделялось внимание экономическому аспекту. Установлено, что только при снижении стоимости одного исследования при МГ СК до 50 долл. оно становится экономически оправданным. Каждый случай РМЖ, выявленный при МГ СК, стоит 475 долл. Стоимость скрининга в целом составляет 6930–13413 долл. на один год сохраненной жизни [65].

G. Dodd (1989) выдвинул следующие условия оптимизации МГ СК: оптимальное качество изображения, точность его интерпретации, возможно низкая стоимость исследования. Был сделан вывод о том, что соблюдение этих условий в рамках страны может обеспечить ощутимое сокращение смертности от РМЖ [25, 65].

Интересным представляется исследование американскими учеными эффективности СК РМЖ с использованием СОМЖ в сравнении с МГ. A. Morrison (1991) считает, что при увеличивающемся распространении МГ роль СОМЖ автоматически уменьшается, так как при анализе данных с использованием рандомизации достоверного преимущества СОМЖ в сравнении с МГ не получено, хотя результаты всегда положительные. Однако так называемые интервальные раки чаще выявляются СОМЖ в период между раундами МГ СК. Автор считает, что отказ от СОМЖ снизит онкологическую настороженность женщин и они реже будут обращаться к врачу при выявлении уплотнений в МЖ, поэтому необходимо продолжить пропагандирование СОМЖ в широких слоях населения в качестве страховки [53]. Повторяет эту мысль и P. Newcomb (1991), отмечая, что в группе женщин, проводящих СОМЖ по инструкции с особой тщательностью, отмечено снижение частоты запущенного РМЖ на 35 % по сравнению с лицами, не применявшими этот метод [55].

Выдвигаются следующие аргументы в пользу СОМЖ: технические ограничения МГ, делающие проблематичным обнаружение

РМЖ у молодых женщин; в возрасте до 40 лет более 75 % больных выявлены с помощью СОМЖ и только 20 % — при МГ [41].

В связи с этим самообследование следует считать одним из трех компонентов диагностического процесса при выявлении РМЖ наряду с МГ и физикальным методом.

Самой значительной американской СК-программой стал так называемый НІР-проект, начатый в 1962 г. по плану страхования здоровья в Нью-Йорке как крупное популяционное исследование по определению ценности МГ для выявления ранних стадий РМЖ и снижения смертности от этого заболевания [68]. В этом исследовании участвовали 31 тыс. женщин в возрасте 40–64 года, разделенные методом рандомизации на изучаемую и контрольную группы. Проводилось 3 ежегодных СК-раунда. В 1-й группе в течение 3 лет проводили раунды с применением ФОМЖ и МГ, во 2-й группе — наблюдение врача общей практики. Через 10 лет наблюдения смертность от РМЖ в основной группе снизилась на 30 %, а через 18 лет на 23–25 % в сравнении с контрольной. В возрастной группе старше 50 лет выявлено уменьшение смертности в опытной маммографической группе на 25 %.

S. Shapiro (1996) отмечает по данным этой программы, что в возрастной группе 40–49 лет только физикальным методом было выявлено 57,5 % и только МГ — 25 % всех первичных больных РМЖ. При последующем проведении программы обе группы были увеличены до 30 тыс. каждая и предпринято 5-летнее прослеживание. Один из авторов этой программы, P. Strax (1987), отметил, что у 90 % обследованных женщин не обнаруживается патологии, и поэтому, чтобы женщина пришла повторно, необходимо обеспечить максимальный комфорт и безболезненность процедуры. В рассматриваемой программе 14-летняя выживаемость составила 83,4 %, при применении МГ — 90,9 %, при ФОМЖ — 79 % [21, 68].

Другой большой скрининговой программой стал демонстрационный проект под названием BCDDP, осуществленный в 80-е годы. Проведено обследование 280 тыс. женщин в возрасте старше 35 лет, из которых 60 тыс. наблюдались длительно [62]. При этом было выявлено 3557 случаев РМЖ, из которых 41,6 % были диагностированы при МГ (в НІР-проекте — 33,6 %). Среди женщин 40–49 лет МГ выявила РМЖ у 35,4 % (в НІР-проекте — 19,4 %). Треть всех выявленных опухолей приходилась на

пациенток моложе 50 лет. Разницы при изучении последующей выживаемости в возрастных группах 40–49 лет и старше 50 лет отмечено не было. После 10 лет прослеживания в целом в изучаемой группе отмечено снижение смертности на 40 % по сравнению с ожидаемой. К сожалению, в этой программе не была предусмотрена контрольная группа, что снижает ценность данного исследования [62].

Подводя итог характеристике скрининговых программ по выявлению РМЖ, проводимых в США, следует сказать, что до 1977 г. особых правил СК в стране не существовало. Позднее была утверждена первая программа раннего выявления, основанная на периодическом проведении МГ. В 1988 г. сделана попытка ввести универсальные правила СК. Было отмечено, что ФОМЖ и МГ являются взаимно дополняющими методами ранней диагностики. ФОМЖ следует начинать в возрасте 40 лет и проводить через 1–2 года, а с 50 лет его необходимо дополнять МГ 1 раз в год [25].

Принципы СК в США, где имеется наибольший опыт его применения при РМЖ, значительно отличались от рекомендаций ВОЗ и Европейской группы по МЖ. Американская коллегия радиологии (1982) и Американское противораковое общество (1983) рекомендовали выполнение базовой МГ в возрасте 35–40 лет, проведение МГ каждые 1–2 года в возрасте 40–49 лет и ежегодно начиная с 50-летнего возраста. Давались также рекомендации по ежемесячному проведению СОМЖ начиная с 20 лет [39]. В дальнейшем эти положения неоднократно пересматривались.

Обобщая все эти рекомендации, основные положения американской скрининговой программы можно свести к следующему:

- 1) женщины с возраста 20 лет и старше ежемесячно выполняют СОМЖ;
- 2) женщинам в возрасте 20–40 лет проводится ФОМЖ 1 раз в 3 года, старше 40 лет — ежегодно;
- 3) женщинам возраста 40–49 лет проводится МГ-исследование по показаниям (наличие симптомов заболеваний МЖ, факторов высокого риска развития РМЖ);
- 4) женщинам старше 50 лет МГ проводится ежегодно.

В СССР и РФ в 70-е годы проводилась в целях активного выявления РМЖ СК-программа с использованием крупнокадровой флюоромаммографии [4]. Применение этой методики вы-



звало ряд критических замечаний в связи с тем, что контролируемого исследования по оценке эффективности метода и расчета радиационного риска не проводилось. Широкое применение этой методики не привело к снижению или стабилизации смертности от РМЖ [9, 12].

Кроме этого, проводился ряд исследований, которые были названы авторами комплексным СК или СК и диспансеризацией в группах риска с использованием анкетирования [5]. Проводилось обследование небольших групп женщин, главным образом в организованных коллективах. При этом отмечалось улучшение выявляемости РМЖ, однако такие исследования нельзя назвать скрининговыми в подлинном смысле в связи с рядом методических погрешностей (использование маммографов для уточняющей диагностики, а не для СК, выборочные группы женщин, отсутствие технико-экономического обоснования и четкой системы организации).

Наряду с этим разрабатывался комплекс организационно-методических мероприятий для создания эффективной СК-программы выявления РМЖ в условиях обычной поликлинической сети. Отличительной особенностью этой программы, разработанной Московским областным научно-исследовательским клиническим институтом, является разделение ее на 2 этапа — этап автоматизированного отбора групп с риском возникновения РМЖ с проведением им МГ в условиях обычной поликлиники и этап уточняющей диагностики выявленной патологии МЖ в учреждениях онкологического профиля или в специально выделенных базовых поликлиниках обычной сети. Выделено 11 наиболее информативных факторов риска, по предложенной СК-программе проведено 8724 исследования. Выявлено 253 больных РМЖ, из них 13,9 % на ранних стадиях [1].

В.Ф. Левшин с сотр. (1997) провели сравнительное изучение эффективности различных методов МГ СК и установили, что наиболее адекватно и полноценно осуществляется метод ФОМЖ, а СОМЖ и МГ большинством женщин не выполнялись. Данные показывают, что для выполнения регулярных профосмотров в режиме СК необходим активный контроль периодичности визитов и при необходимости осуществление вызовов, напоминаний и мотивации в отношении обследований [3].

Наиболее значительная отечественная скрининговая программа — программа, проводимая с 80-х годов правительствен-

ным медицинским центром на основе профосмотров и диспансеризации небольших групп женщин, направленная на выявление ранних форм РМЖ.

На первых этапах исследования использовался физикальный метод исследования МЖ, затем на последующих этапах — МГ, ФОМЖ и цитологическое исследование пунктатов. Применение этой методики позволило активно выявить РМЖ I стадии у 54 %, II стадии — у 35 %, III–IV — у 12,6 % больных. При анализе причин запущенности установили, что в 44 % случаев это произошло из-за нарушения сроков и порядка проведения СК. 5- и 10-летняя выживаемость составила для I стадии соответственно 97 и 93 % и для II — 89 и 79 %, что свидетельствует о высокой эффективности программы [7].

Наконец, под эгидой ВОЗ в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Э.А. Михайловым и В.Ф. Семиглазовым с сотр. с 1985 г. изучается эффективность СОМЖ в снижении смертности от РМЖ в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании. Подобное исследование в значительном женском контингенте в целях установления роли СОМЖ в ранней диагностике РМЖ предпринято впервые.

В этом исследовании общая кумулятивная 5-летняя выживаемость больных РМЖ в группе женщин, обученных СОМЖ, составила 73,4 %, в контрольной группе — 69,8 %; 9-летняя — 65,4 и 54,8 % соответственно. Однако эти данные статистически недостоверны. Программа продолжается до 2005 г., когда предполагается получить более достоверные данные [6,8].

В связи с тем, что в России МГ СК в рамках государственной программы не осуществлялся, в проекте федеральной целевой программы «Онкология» на 1998–2008 гг. одной из главных задач названа «разработка и внедрение в практику здравоохранения медицинской технологии по раннему выявлению рака молочной железы (маммографический скрининг женского населения)».

Рассматривая проблему использования МГ СК в ранней диагностике и снижении смертности от РМЖ, необходимо остановиться еще на ряде спорных вопросов, и прежде всего на показаниях к МГ в возрастной группе 40–49 лет.

Ряд публикаций свидетельствует о статистически значимом сокращении смертности от РМЖ в этой возрастной груп-

пе при применении МГ СК на 24–49 % [27, 36]. Однако различия в смертности опытной и контрольной групп нельзя считать достоверными, так как число наблюдений было небольшим, во время наблюдения женщины становятся старше, вносятся изменения в выполнение программы, совершенствуются технические средства МГ.

В декабре 1993 г. национальный онкологический институт США объявил об отмене рекомендаций по проведению МГ СК РМЖ у женщин 40–49 лет в связи с его неэффективностью. Кроме того, многие исследователи утверждали, что смертность от РМЖ при МГ СК существенно не отличается от таковой среди женщин, которым проводился ФОМЖ [48].

На конференции учреждений здравоохранения США в 1997 г. не удалось выработать единых рекомендаций по проведению МГ СК женщинам до 50 лет. Отмечалось, что снижение смертности при проведении МГ СК в этих возрастных группах проявляется через 6–18 лет.

В пожилом возрасте этот эффект отмечается через 3–4 года. Возможно, стоит проводить МГ СК с интервалом 12–18 месяцев в целях выявления быстро растущих опухолей. После продолжительных дискуссий решено подождать окончания широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследований [58].

Большинство европейских авторов также высказывают сомнение в целесообразности МГ СК у молодых женщин. Однако в одной из международных комиссий по СК РМЖ у женщин в возрасте 40–49 лет прозвучала критика этой позиции, отмечено, что роль СК в этой возрастной группе недооценивается и что его следует внедрять [50].

Другим широко обсуждаемым вопросом является радиационная безопасность МГ.

Расчеты, проведенные для рентгенологических исследований, показали, что число заболеваний раком может достигнуть 40 тыс. в год, и облучение 1 млн женщин дозой 1 рад в течение 10 лет может привести к развитию 10 случаев радиационно индуцированного рака [17].

Более того, J. Gohagan с соавт. (1986) на основании данных о риске возникновения РМЖ у женщин в зависимости от дозы облучения и возраста, а также данных о дозах облучения при МГ рассчитали риск развития индуцированного рака. Ими было

установлено, что если следовать рекомендациям американского противоракового общества в отношении проведения ежегодной МГ женщинам после 40 лет и однократной МГ женщинам в возрасте 35–39 лет, то в популяции, составляющей 1 млн женщин, может возникнуть при применении высокодозной МГ от 150 до 1000 случаев радиогенного рака. Однако если исходить из предпосылок о частоте индуцированного излучением РМЖ как 6 случаев на 1 млн женщин в год при дозе 1 рад, то результаты таких расчетов свидетельствуют о значительном перевесе плюсов от раннего выявления заболевания над минусами возможного развития радиогенного рака [30].

В дальнейшем были предприняты конструктивные изменения в технологии МГ СК, которые увеличили чувствительность пленки, четкость изображения, как вариант стала применяться одна косая проекция, что привело к снижению поглощенной радиационной дозы до 0,25 рад. за одно исследование.

F. Mettler, A. Upton, C. Kelsey (1996), анализируя плюсы раннего обнаружения РМЖ и возможный радиационный риск при ежегодном МГ СК, показали, что в возрастной группе 50–75 лет преимущество предполагаемого снижения смертности от РМЖ в 100 раз превышает теоретический риск радиационного рака [49].

Таким образом, можно считать, что проблема радиационного риска при проведении МГ скрининговых программ в настоящее время разрешена.

Отмечается, что соотношение «польза/риск» при СК явно превалирует в пользу МГ-скрининга [27].

Другой существенной проблемой при проведении скрининговых программ является ощущение исследуемыми женщинами психологического дискомфорта, связанного с тревогой и страхом обнаружения опухоли в МЖ.

Этой теме посвящено большое количество работ, подробно исследующих проблему с позиций психологии и психиатрии. Остановимся на некоторых наиболее существенных исследованиях.

C. Dean с сотр. (1986) изучали возможность развития психических заболеваний после СК РМЖ. Было установлено, что частота психических нарушений и симптомов тревоги достоверно не отличались от сопоставимой контрольной выборки. У 20 % опрошенных женщин процедура СК усилила страх, однако 80 % были успокоены результатами исследования; у 7,6 % женщин после МГ СК усилилась канцерофобия и среди них чаще, чем в контро-

ле, встречались психические нарушения; 88 % женщин через полгода после СК проводили СОМЖ, при этом 29 % из них — чаще, чем рекомендовалось. Тем не менее на 90 % женщин исследование действовало успокаивающе. Авторы делают вывод, что полученные данные не подтверждают предположение, что СК увеличивает число психических заболеваний [23].

I. Gram с соавт. (1990) исследовали влияние ложноположительных находок на маммограмме на качество жизни. Примерно 40 % женщин этой группы в течение первого полугодия после МГ испытывали страх возможности развития у них РМЖ; 40 % женщин, которым была проведена биопсия МЖ, проявляли повышенную реакцию на незначительные стрессовые ситуации в период ожидания результатов, а 5 % из них расценивали свое моральное состояние в этот период как наибольший стресс в жизни. Однако при ретроспективной оценке большинство женщин с ложноположительными находками не отмечали нарушения качества жизни в дальнейшем или отрицательное психологическое воздействие было незначительным и женщины легко с ним справлялись [31].

Существуют определенные трудности в формировании контрольной группы при проведении подобных исследований. Ряд исследователей считает, что при высокой квалификации и высоком психологическом уровне подготовки медперсонала травмирующий эффект не проявляется [71].

N. Wald и др. (1994), подводя итоги проведения шести рандомизированных программ МГ СК и отмечая положительную роль таких исследований в снижении смертности от РМЖ, делают вывод, что соображения о психологическом дискомфорте, связанные с участием в СК, не следует принимать во внимание как серьезный аргумент против его проведения. Результаты работ свидетельствуют о необходимости СК как части программы общественного здоровья [75].

В отношении роли клинического или физикального метода обследования МЖ в снижении смертности от РМЖ следует отметить, что исследований в этой области значительно меньше, чем в отношении МГ и СОМЖ.

В 70-е годы были попытки оценить значимость ФОМЖ, и именно тогда исследователи сделали вывод о малой эффективности этого метода [26, 46]. Однако позже М. Moskowitz (1983) отметил, что доля больных РМЖ на ранних стадиях, выявленных слу-

чайно, при применении СОМЖ и при клиническом обследовании составила соответственно 27 %, 38 % и 54 %. Автор считает, что ФОМЖ может повысить выявляемость рака, но при условии высокой частоты биопсии, и подчеркивает, что МГ и ФОМЖ не заменяют друг друга, важно применять эти методы в сочетании.

При исключении из программы СК физикального обследования МЖ можно не распознать 16 % минимальных РМЖ, а при исключении МГ — 63 % [54].

S. Saltzstein (1984) и другие авторы при сравнении возможностей ФОМЖ и СОМЖ в ранней диагностике РМЖ не выявили различий или преимуществ одного из них, однако исследования не были контролируемы и возможно вмешательство в результаты вторичных факторов и обстоятельств [61].

Для СК пытались использовать другие методы исследования — инфракрасную и жидкокристаллическую термографию, телетермометрию, эхографию, микроволновое изображение, трансиллюминацию.

От термографии как скринингового метода вскоре отказались в виду его дороговизны и большого числа ложноотрицательных результатов (более 50 %) [18].

Некоторые авторы считали, что световое сканирование является многообещающим методом диагностики РМЖ, способным заменить МГ в СК [32]. Однако изучение результатов использования этого метода, а также эхографии, компьютерной томографии, ядерно-магнитного резонанса и других методов свидетельствуют, что они пока не имеют преимуществ перед МГ, которая остается ведущим методом в СК РМЖ.

В последнее время все большее внимание уделяется методам лабораторного СК посредством типологического анализа реакций некоторых показателей систем гомеостаза, анализа опухолевых маркеров и др. [76].

Анализируя результаты выполнения СК-программ в разных странах мира, можно проследить принципиальную схему его проведения.

Обычно в такие программы с применением МГ включаются женщины 50–64 лет. Женщины более пожилого и более молодого возраста активно не привлекались. Обследование включает ФОМЖ и МГ. Интервалы между обследованиями колеблются в разных программах от ежегодных до 1 раза в 3 года. На втором этапе, в зависимости от выявленной патологии, прово-

дят углубленное обследование с привлечением квалифицированных специалистов разного профиля. На третьем этапе проводится лечение выявленных больных.

СК РМЖ с применением МГ и ФОМЖ уменьшает смертность от этого заболевания у женщин 50 лет и старше. В возрастной группе 40—49 лет этот эффект менее выражен. Однако внедрение МГ в систему СК имеет свои трудности из-за значительных финансовых затрат, необходимости специального оснащения и привлечения обученного медперсонала. Все это по социально-экономическим причинам делает использование такой системы в большинстве стран крайне затруднительным. В то же время в этих странах раннее выявление РМЖ может быть достигнуто применением СОМЖ и ФОМЖ. Поэтому СК РМЖ в таких странах следует ограничить СОМЖ и клиническим исследованием МЖ, что может быть альтернативой МГ-скринингу [15].

Вместе с тем оценка СОМЖ неоднозначна. Этот метод некоторые исследователи относят к «низким технологиям», применяемым в эпоху высоких технологий. В этом состоит парадоксальность ситуации. Кроме того, СОМЖ на самом деле является сложным методом, требующим хорошей подготовки. Чувствительность и специфичность метода пока еще достоверно не определялись. Тем не менее интерес к СОМЖ не угасает. СОМЖ считается полезным методом выявления РМЖ в интервалах между периодическими клиническими исследованиями.

Отношение женщин к программам обучения самообследованию неоднозначное. Женщины, желающие проводить СОМЖ, должны иметь возможность получить полноценный инструктаж по этой методике. При этом с увеличением ответственности каждой женщины за сохранение своего здоровья роль и значение СОМЖ может возрастать.

Положительными сторонами метода является его доступность, естественность и дешевизна. Слабая сторона СОМЖ — выявление пальпируемых очаговых образований, а поэтому возможности обнаружения доклинических преинвазивных стадий РМЖ при нем ограничены. Главной методической особенностью СОМЖ является максимальная зависимость осуществления метода и качество его выполнения от пациента. Поэтому кардинальным моментом в осуществлении программы по обучению женщин СОМЖ является мотивация и подготовка женщин к выпол-

нению самообследования. Именно эти моменты являются решающими для реализации возможностей СК РМЖ.

### **Заключение**

Возможности ранней диагностики и вторичной профилактики РМЖ полностью не реализованы. Особенно это актуально для России, где до 40 % первичных больных РМЖ выявляется с III–IV стадиями заболевания. В настоящее время в развитых странах хорошо изучен и широко используется маммографический СК РМЖ, который для многих стран, включая Россию, является пока дорогим и малодоступным методом. В то же время широкое распространение и популяризация МГ в развитых странах существенно снизило интерес исследователей к объективному изучению возможностей такого доступного и относительно дешевого метода СК, как СОМЖ. Поэтому возможности этого метода изучены далеко не в полной мере. Положительными сторонами СОМЖ являются доступность, естественность и невысокая стоимость. Слабая сторона метода — ориентация на выявление пальпируемых очаговых образований, при этом ограничиваются возможности выявления доклинических, преинвазивных стадий заболевания. В то же время при СОМЖ практически исключаются ложноположительные хирургические биопсии. Главной методической особенностью СОМЖ является максимальная зависимость осуществления метода и качества его выполнения от пациента. Поэтому наиболее важным является мотивация и подготовка женщин к выполнению СОМЖ. Именно эти аспекты являются решающими для реализации возможностей метода СК РМЖ.

### **Литература**

1. Будникова Н.В., Портной Л.М., Рухлядко Е.Д. и др. Роль обычной поликлиники в выявлении рака молочной железы // Материалы I съезда онкологов СНГ. М., 1996. Ч. 2. С. 483–484.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика рака молочной железы в России // Вестник ОНЦ АМН России. 1994. № 1. С. 3–13.
3. Левшин В.Ф., Федичкина Т.П., Дрожжачих В.Г. и др. Исследование возможностей внедрения и эффективности различных видов маммографического скрининга // Маммология. 1997. № 4. С. 25–31.



4. Линденбратен Л.Д., Бухтеева Н.Ф., Зальцман И.Н. и др. Ранняя диагностика рака молочной железы при массовых проверочных обследованиях женского населения. М., 1975.
5. Маслова М.Г., Киселева С.М. Эпидемиологические исследования и организация раннего выявления рака молочной железы // Актуальные проблемы совр. онкологии. 1987. № 5. С. 193–196.
6. Михайлов Э.А. Возможности профилактики рака молочной железы: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000.
7. Николаев А.П. Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М., 1997.
8. Семиглазов В.Ф., Мусаев Б.Т., Моисеенко В.М. Проблемы участия женщин в программе раннего выявления рака молочной железы с помощью самообследования // Вопросы онкологии. 1992. № 4. С. 475–480.
9. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. СПб., 1992.
10. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. М., 1997.
11. Холин А.В. Национальная программа массового обследования молочных желез в Великобритании // Маммология. 1995. № 2. С. 9–11.
12. Цешковский М.С. Раннее выявление рака молочной железы // Вопросы онкологии. 1983. № 1. С. 77–84.
13. Школьников В.М., Милле Ф., Валлен Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970–1993 годах: анализ и прогноз. М., 1995. С. 57–59.
14. Autier P., Grivegnee A. Approche economique du depistage du cancer du sein en Belgique // Rev. Med. Bruxelles. 1995. No. 4. S. 326–329.
15. Baines C., Miller A., Bassett A. Physical examination: its role as a single screening modality in the Canadian national breast screening study // Cancer. 1989. No. 9. P. 1816–1822.
16. Baines C. The Canadian national breast screening study: why? what next? and so that? // Cancer. 1995. No. 10. Suppl. P. 2107–2112.
17. Beek W., Drexler B. Pro Jahr 40000 Karzinome? // Arjikulator. 1991. No. 34. S. 21.
18. Brenner R. X-ray mammography and diaphanography in screening for breast cancer // J. Reprod. Med. 1982. No. 11. P. 679–683.

19. Bryant H. Breast cancer screening initiative // Abstr. from World Conference on breast cancer. July 13–17, 1997. Kingston, Canada. 1997. P. 10.
20. Bruzzi P., Puntoni R., Toma S. Epidemiological issues in breast cancer screening // *Acta thermogr.* 1981. No. 1–3. P. 50–56.
21. Bryne C., Smart Ch., Chu K. et al. Survival advantage differences by age: evaluation of the extended follow-up of the breast cancer detection demonstration project // *Cancer.* 1994. No. 1. Suppl. P. 301–310.
22. Chilvers C. Controversies in cancer epidemiology // *Statist. Med.* 1995. No. 2. P. 151–159.
23. Dean C., Roberts M., French K. et al. Psychiatric morbidity after screening for breast cancer // *J. Epidemiol. and Commun. Health.* 1986. No. 1. P. 71–75.
24. Desprez-Curely J., Picard J., Markovits B. L'examen Radiologique Due Sein // *Gaz. Med. Fr.* 1959. S. 249.
25. Dodd G. American cancer society guidelines on screening for breast cancer: an overview // *Ca.* 1992. No. 3. P. 177–180.
26. Egan R., Goldstein G., McSweeney M. Conventional mammography, physical examination, thermography and xeroradiography in the detection of breast cancer // *Cancer.* 1977. No. 5. P. 1984–1992.
27. Feig S. Mammographic screening of women aged 40–49 years: benefit, risk and cost consideration // *Cancer.* 1995. No. 10. P. 2097–2106.
28. Gasrtin G. 25 years of breast cancer screening with BSE // First international meeting on advances in the knowledge of cancer management. Vienna. 1997. P. 43.
29. Giguere D. Breast self-examination teaching resources // Abstr. from the World Conf. on Breast Cancer. July 13–17, 1997. Kingston, Canada. 1997. P. 73.
30. Gohagan J., Darby W., Spitznagel E. Radiogenic breast cancer effect of mammographic screening // *J. Nat. Cancer Inst.* 1986. No. 1. P. 71–76.
31. Gram I., Lund E., Slenker S. Quality of life following a false positive mammogram // *Brit. J. Cancer.* 1990. No. 6. P. 1018–1022.
32. Greene F., Hicks C., Eddy V. et al. Mammography, sonomammography and diaphanography (lightscanning). A prospective, comparative study with histologic correlation // *The American Surg.* 1985. No. 1. P. 58–60.

33. Haagensen C. Carcinoma of the breast // Amer. Cancer Society Inc. N. Y. 1958. P. 25–30.
34. Hakama M. Scientific basis of screening in early detection // Cancer Detect. and Prev. 1986. No. 1–2. P. 139–143.
35. Hakama M. Effect of a mass screening programme on the risk of breast cancer // Dir. On-Going Res. Cancer Epidem. Lyon, 1994. P. 106.
36. Harris Rus. Breast cancer among women in their forties: toward a reasonable research agenda // J. Nat. Cancer Inst. 1994. No. 6. P. 410–412.
37. Hill D., Rassaby L., Gray N. Health education in the control of breast cancer // Austral. New. Zel. J. Surg. 1984. No. 3. P. 205–208.
38. Hislop T., Coldman A., Skippen D. Breast self-examination: importance of technique in early diagnosis // Canad. Med. Assoc. J. 1984. No. 11. P. 1349–1352.
39. Hoskins E. Screening for breast cancer // Lancet. 1987. 8539. P. 981.
40. Huguenin M., Gutzwiller M., Martin J. et al. Depistage du cancer du sein par l'examen physique: qui on beneficie? // Schweir. med. Wochenschr. 1990. No. 4. P. 98–104.
41. Kash K. Breast cancer detection methods: debate continues // J. Nat. Cancer Inst. 1992. No. 9. P. 725–726.
42. Kirkpatrick A. Controversies in breast cancer screening // Brit. J. Radiol. 1993. Suppl. P. 152.
43. Kloskowski S., Ebeling K. Zum nutren der jahrlichen arztlichen untersuchung der Brust fur die Fruherkennung des Mammakarzinoms // Z. Arzt. Fortbild. 1990. No. 9. S. 453–457.
44. Koning H., Fracheboud J., Beemsterboer P. et al. 5 year Nationwide Breast cancer screening in the Netherlands: support for breast-cancer mortality reduction // First Intern.meeting on advances in the knowledge of cancer management. Vienna. 1997. P. 43.
45. Kuroishi T., Tominaga S., Ota J. et al. The effect of mass screening for breast cancer: results of a multivariate analysis // Jap. J. Cancer Res. 1991. No. 1. P. 27–32.
46. Lundgren B. Efficiency of single-views mammography: rate of interval cancer cases // J. Natl. Cancer Inst. 1979. No. 4. P. 799–803.
47. Mant D. Breast self-examination // Brit. Med. Bull. 1991. No. 2. P. 455–461.
48. Maranto G. Should women in their 40s have mammograms? // Sci. Amer. 1996. No. 3. P. 79.
49. Mettler F., Upton A., Kelsey Ch. et al. Benefits versus risks from mammography: a critical reassessment // Cancer. 1996. No. 5. P. 903–909.

50. Monsees B. Assessment of the recent consensus development panel on screening women aged 40–49 for breast cancer // *Amer. J. Roentgenol.* 1997. No. 3. P. 625–626.
51. Moody C., Gorder A., Mullee M. et al. The impact of the first 3 years of breast cancer screening on the overall presentation of breast cancer // *J. Roy. Soc. Med.* 1994. No. 5. P. 259–262.
52. Moor F. Breast self-examination // *N. Engl. J. Med.* 1978. No. 6. P. 304–305.
53. Morrison A. In self-examination effective in screening for breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. No. 4. P. 226–227.
54. Moskowitz M. Screening for breast cancer: how effective are our tests? // *Ca.* 1983. No. 1. P. 26–39.
55. Newcomb P., Weiss N., Storer B. et al. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* 1991. No. 4. P. 260–265.
56. Poulsen T., Nielsen P., Hundahl-Villadsen J. et al. Patientrelateret diagnosoforsinkelse ved tumor mammae // *Ugesks. Laeger.* 1990. No. 18. P. 1301–1305.
57. Robbiati S., Kuel A., Sannicolo M. Programma di educazione sanitaria per l'insegnamento dell'autoesame del seno // *Riv. med. trent.* 1992. No. 1–2. P. 19–26.
58. Rowe P. Issue of mammography for younger women still unresolved // *Lancet.* 1997. No. 9048. P. 333.
59. Ruiz C., Tallada B., Ereza M. et al. Diagnostico temperano del cancer de mama. Importancia de la education sanitaria. // *Gine-dips.* 1991. No. 2. P. 91–100.
60. Salomon A. Beitrage Zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome // *Azch. Klin. Chir.* 1913–101. S. 573–668.
61. Saltzstein S. Potential limit of physical examination and breast self-examination in detecting small cancer of the breast // *Cancer (Philad).* 1984. P. 1443–1446.
62. Scherrer C., Hoover R., Brinton L. et al. Follow-up study of participants in the Breast Cancer Detection Demonstration Project // *Dir. On-Going Res. Cancer Epidemiol.* Lyon. 1994. P. 980.
63. Schwartz M. An analysis of the benefits of serial screening for breast cancer based upon a mathematical model of the disease // *Cancer.* 1978. P. 1550–1564.
64. Seidman H., Gelb S., Silverberg E. et al. Survival experience in the breast cancer detection demonstration project // *Ca.* 1987. No. 5. P. 258–290.

65. Sickles E., Weber W., Galvin B. Low-cost mammography screening. Practical considerations with emphasis on mobile operation // *Cancer*. 1987. No. 7. Suppl. P. 1688–1691.
66. Skrabanik P. Breast cancer screening: a UK showdow // *Brit. J. Hosp. Med.* 1988. No. 6. P. 419.
67. Strax Ph. Control of breast cancer through mass screening: from research to action // *Cancer*. 1989. No. 10. P. 1881–1187.
68. Strax Ph. Detection of breast cancer // *Cancer*. 1990. No. 6. Suppl. P. 1336–1340.
69. Swanson G. May we agree to disagree or how do we develop guidelines for breast cancer screening in women? // *J. Nat. Cancer Inst.* 1994. No. 12. P. 903–905.
70. Taguchi K., Takeda K., Watanabe K. et al. The utility of mass screening for breast cancer: comparison between breast cancer detected by mass screening and that in out-patient clinics // *J. Jap. Soc. Cancer Therapy*. 1994. No. 2. P. 522.
71. Taylor C., Trowbridge P., Chilvers C. Stress and cancer surveys: attitudes of participants in a case-control study // *J. Epidemiol. and Community Health*. 1991. No. 4. P. 317–320.
72. Taylor S. Breast self-examination among diagnosed breast cancer patients // *Cancer (Philad.)*. 1984–85. P. 2528–2532.
73. Von Ronnen J. Plain Roentgenography of the Breast // *Academic Press, N. Y.*, 1956. P. 19–22.
74. Wait S., Allemand H. The French breast cancer screening programme: epidemiological and economic results of the first round of screening // *Energ. sante / Serv. etud. Med.* 1996. No. 3. P. 524–525.
75. Wald N., Hackshaw A., Chamberlain J. // *Clin. Radiol.* 1994. No. 9. P. 592–593.
76. Walsh P., Baddeley H., Timms H. et al. An assessment of ultrasound mammography as an additional investigation for the diagnosis of breast disease // *Brit. J. Radiol.* 1985–88. P. 115–119.
77. Warmerdam P., De Konig H., Boor R. et al. Quantitative estimates of the impact of sensitivity and specificity in mammographic screening in Germany // *J. Epidem. and Commun. Health*. 1997. No. 2. P. 180–186.
78. Warren S. A roentgenologic study of the breast // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther.* 1930–31. P. 113–124.
79. Wertheimer M., Costanza M., Dodson T. et al. Increasing the effort toward breast cancer detection // *JAMA*. 1986. No. 10. P. 1311–1315.

## ГЛАВА 7 ВОЗМОЖНОСТИ СЦИНТИМММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**У**спешное лечение РМЖ требует развития методов визуализации, обеспечивающих раннюю и точную диагностику заболевания. На сегодняшний день наиболее точным методом диагностики является рентгеновская МГ. На чувствительность и специфичность скрининговой МГ при диагностике РМЖ влияют несколько факторов: возраст, плотность МЖ, наследственность (наличие в семье опухолей МЖ), качество маммографической техники, размер опухоли и стадия заболевания на момент диагностики. Благодаря увеличению чувствительности других диагностических процедур, имеется значительная область применения альтернативных или дополнительных методов, где наряду с успешным вкладом ультразвуковых методов радионуклидный метод может иметь особую клиническую значимость.

Проблемы диагностики при МГ в основном связаны с трудностями визуализации опухоли у больных с плотными МЖ, имплантатами, выраженными воспалительными изменениями, при наличии отека и фоновых заболеваний типа фиброаденоматоза [6]. Единственный метод точной диагностики в этих случаях — биопсия образований. Перечисленные факторы, ограничивающие широкое применение МГ для диагностики РМЖ,

обосновывают необходимость поиска других диагностических методов, способных дополнить, а в некоторых случаях и заменить рентгенологическое исследование МЖ [3, 7].

В настоящее время исследования МЖ — одна из интересных областей применения ядерной медицины. Основой для этого является продолжающееся технологическое развитие оборудования для проведения радионуклидных исследований и поиск новых РФП, содержащих специальные агенты.

Сцинтиграфическое исследование МЖ — сцинтимаммография — отнюдь не новый метод в ядерной медицине. Попытки диагностировать РМЖ с помощью коллоида золота-198 были сделаны еще в 1966 г. В последующие года исследовались возможности различных РФП, таких как блеомицин-индия-111, цитрат галлия-67, фосфора-32, пертехнетата технеция-99<sup>м</sup> и 99<sup>м</sup>Tc-DTPA, однако вследствие их низкой специфичности эти исследования не получили широкого клинического применения. В последние десятилетия изучались возможности многих других препаратов, которые изначально были разработаны и использовались для исследования других органов: хлорид таллия-201, различные агенты, меченые 99<sup>м</sup>-технецием, такие как метилендифосфонат, тетрофосмин и метаизобутилизонитрил (МИБИ) [1, 4, 10].

Хлорид таллия-201 широко применяется в кардиологии. Благодаря своим биологическим характеристикам, близким калию, таллий-201 интенсивно накапливается при всех пролиферативных состояниях. По данным ряда ученых чувствительность таллия-201 в диагностике РМЖ варьирует от 80 до 97 %, а специфичность от 91 до 96 %. Однако его чувствительность в определении метастазов в подмышечные лимфоузлы достигает только 27—40 %, что и ограничивает клиническое значение этого РФП в диагностике РМЖ.

Метилендифосфонат, меченый 99<sup>м</sup> технецием (<sup>99m</sup>Tc-MDP), применяется при исследовании скелета. Впервые сообщения об использовании этого препарата для диагностики РМЖ появились в 1973 г. Экспериментальные исследования показали, что 99<sup>м</sup>Tc-MDP связывается с клеточными мембранами опухолевых клеток в первые 10—15 минут и связь эта нестабильна. По результатам проведенных исследований чувствительность этого РФП в диагностике РМЖ составляла 90—92 %, а специфичность — 90 %. Одно из наиболее интересных клинических применений

этого препарата заключается в том, что при его использовании можно оценить состояние ткани МЖ при наличии кальцификатов при непальпируемых опухолях. Чувствительность метода в диагностике метастазов в подмышечные лимфоузлы низка и составляет приблизительно 40 %.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (отечественный РФП —  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил) и его аналоги ( $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -Q-12) широко применяются в кардиологии для исследования перфузии миокарда. Однако в течение последних нескольких лет была выявлена и всесторонне изучена их роль, как туморотропных РФП. Экспериментальными исследованиями показано, что  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, как катионный комплекс технеция, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу. Далее было установлено, что опухолевые клетки по сравнению с нормальными обладают более высоким трансмембранным потенциалом, чем и объясняется повышенное включение  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в опухоль. Наибольшая и практическая ценность  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI была установлена при диагностике опухолей МЖ.

Недавние исследования показали, что применение  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI дает возможность выявлять множественную лекарственную устойчивость у больных РМЖ до начала химиотерапии. Этот генетически закодированный фенотип, как известно, ассоциируется с повышенной экспрессией АТФ-зависимого трансмембранного протеина (Р-гликопротеина), регулирующего клеточную проницаемость и, таким образом, выполняющего функцию удаления многих химиотерапевтических агентов из опухолевой клетки. Было установлено, что скорость «вымывания»  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, как имитатора химиопрепарата, из опухолевого очага при динамическом сцинтиграфическом исследовании МЖ, прямо пропорциональна уровню содержания Р-гликопротеина в удаленной при операции опухолевой ткани. Поэтому результат исследования с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI может служить важным прогностическим критерием при обследовании больных РМЖ до начала химиотерапии [1].

ПЭТ — метод радионуклидной диагностики, основанный на использовании различных агентов (моносахаридов, жирных кислот, аминокислот, гормонов, антител, пептидов и т. д.), меченых позитрон-излучающими радиоизотопами.

Среди многообразия диагностических методов ядерной медицины ПЭТ предоставляет уникальную возможность визуализации результатов биологических процессов *in vivo* с вы-



соким пространственным разрешением. Первое использование ПЭТ для обследования больных РМЖ было основано на изучении утилизации кислорода опухолью исходя из того, что кровоснабжение опухоли в МЖ активнее и общее потребление кислорода выше, чем в здоровой ткани. В настоящее время наиболее популярным РФП для ПЭТ является  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), при использовании которой возможно определение повышенного потребления глюкозы раковыми клетками. Для широкого внедрения ПЭТ в повседневную клиническую практику существует ряд препятствий. Прежде всего  $^{18}\text{F}$  является короткоживущим нуклидом, и поэтому ПЭТ проводится только в медицинских центрах, расположенных достаточно близко от циклотронов, производящих позитронизлучающие РФП, а высокая дороговизна аппаратуры ставит под сомнение экономическую целесообразность данного исследования в повседневной клинической практике [1, 2].

Современным и наиболее доступным на сегодняшний день диагностическим методом исследований опухолей МЖ в ядерной медицине является сцинтимаммография с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутила-изонитрила (МИБИ) – отечественный препарат, имеет коммерческое название «технетрил».

О первом клиническом применении  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в визуализации опухолей впервые сообщили Muller и соавт. в 1987 г. [9]. Дальнейшие исследования показали, что сцинтимаммография может быть использована как дополнительная процедура у больных с пальпируемыми образованиями в МЖ, четко не определяемыми при рентгеновской МГ, в основном у пациентов с очень плотными МЖ, для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных изменений в МЖ [1, 5, 7, 10].

Поскольку наличие или отсутствие метастазов в аксиллярные лимфатические узлы является важным прогностическим фактором, почти каждому больному с инвазивным РМЖ проводят диссекцию аксиллярных лимфоузлов. Поэтому, конечно, создается необходимость поиска неинвазивной методики диагностики, которая бы позволила: дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения в МЖ, определять наличие метастазов в аксиллярные лимфоузлы при отрицательных клинических данных и подтверждать клинически определяемые изменения. Эта методика должна быть дополнительным мето-

дом к уже известным и широко распространенным методам диагностики [7].

Анализ предварительных результатов и дальнейших исследований показывают, что чувствительность и специфичность сцинтимаммографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ:

— в оценке первичной опухоли варьируют от 62 до 94 % и от 71 до 100 %, соответственно (табл. 7.1а);

**Таблица 7.1а**

Авторы	год	Число больных	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Kao et al.	1994	38	84	100
Khalkhali et al.	1994	147	92	89
Khalkhali et al.	1995	100	94	88
Clifford et al.	1996	147	84	95
Scopionario et al.	1997	420	85	90

— в определении метастазов в аксиллярные лимфатические узлы варьируют от 67 до 91 % и от 64 до 93 % соответственно (табл. 7.1б).

В настоящее время целесообразность использования различных методов исследования при первичной диагностике РМЖ несомненна. Предпочтение отдается наиболее доступным методам: рентгеновскому и ультразвуковому исследованиям.

При проведении сцинтимаммографии наиболее удачной является укладка пациентов в позиции «висящей» МЖ. Эта пози-

**Таблица 7.1б**

Авторы	Год	Число больных	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Kao et al.	1994	12	67	—
Taillefer et al.	1995	41	84	91
Schillachi et al.	1997	49	81	93
Taillefer et al.	1998	100	85	83

ция МЖ обеспечивает максимальное выделение тканей от миокарда при исследовании левой МЖ, и от печени при исследовании правой МЖ. Естественный контур железы и передней грудной стенки легко визуализируется на латеральных снимках, что позволяет определить анатомическое расположение опухоли в МЖ, а также оценивать состояние зон регионарного метастазирования (рис. 7.1). Статическая сцинтиграфия выполнялась в трех проекциях (передняя и две боковые) в положении «висящей» МЖ через 10–15 минут после внутривенного введения 555 МБк  $^{99m}\text{Tc}$  – технетрила (отечественного аналога МИБИ). Исследования осуществлялись на двухдетекторном эмиссионном томографе E. SAM фирмы Siemens. Набор импульсов на каждую проекцию составлял 800 000. Использовали коллиматор для низких энергий общего назначения, матрица 128 Ч 128. Окно дискриминатора шириной 15 % настраивалось на фотопик  $^{99m}\text{Tc}$  – 140 кэВ.

Интерпретация полученных сцинтиграмм заключалась в определении очага повышенного накопления РФП в МЖ и области лимфатических узлов регионарных зон. Диффузное по-

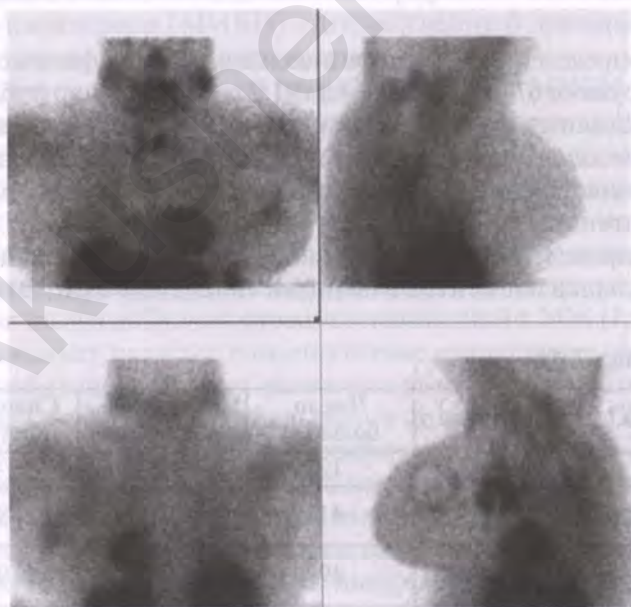


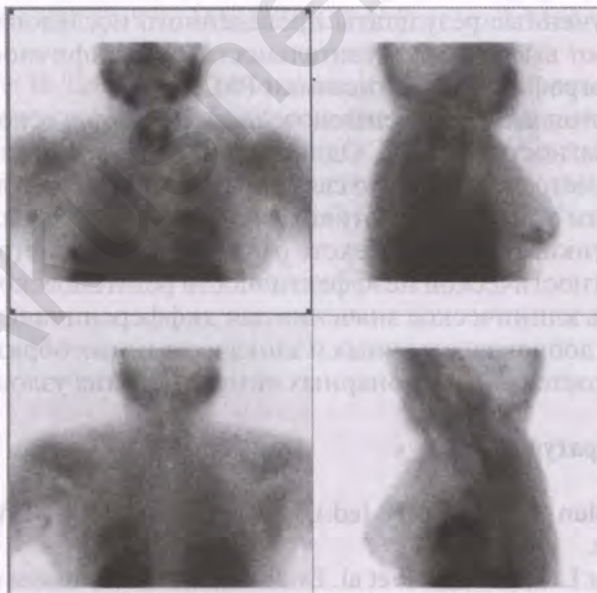
Рисунок 7.1.

вышение включения индикатора или его отсутствие считалось отрицательным тестом.

Среди обследованных 116 женщин в возрасте от 21 года до 79 лет (средний возраст 45 лет), у которых по данным клиники и рентгенологической МГ было выявлено наличие опухолевого образования в МЖ, у 92 определен рак. Морфологически диагноз верифицирован у всех больных. Из 116 пациенток полное совпадение результатов МГ, сцинтимаммографии и гистологических данных наблюдали в 90 случаях, из них у 90 был рак. В двух случаях результат был ложноотрицательным.

У 10 больных РМЖ по данным рентгеновской МГ результаты были сомнительными. Данные сцинтимаммографии у этих пациенток были положительные, после гистологического исследования послеоперационного материала у них подтвержден диагноз рака (рис. 7.2).

Таким образом, из 92 женщин с гистологически верифицированным РМЖ очаговое повышение накопления радиофармпрепарата в пораженной МЖ наблюдали у 90 женщин. У всех пациенток с гистологически верифицированными метастазами в



**Рисунок 7.2.**

аксиллярные лимфоузлы отмечалось повышенное включение РФП в соответствующей аксиллярной области (рис. 7.3).

Таким образом, чувствительность и специфичность сцинтимаммографии в нашей группе больных составили 92 % и 100 %, соответственно.

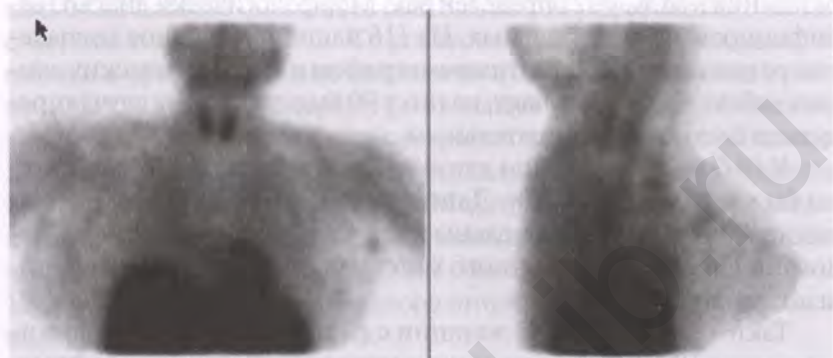


Рисунок 7.3.

Полученные результаты проведенного исследования подтверждают высокую чувствительность и специфичность сцинтимаммографии для диагностики РМЖ.

В настоящее время рентгеновская МГ остается основным методом диагностики РМЖ. Однако из-за возрастающего интереса к параметрам, напрямую связанным с прогнозом и лечением, необходим поиск альтернативных или дополнительных методов диагностики. В этом контексте радионуклидные методы в случаях диагностической неэффективности рентгеновской МГ могут иметь клиническое значение для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований и оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

### Литература

1. Actolun C., Tauxe W.N. (ed.). NUCLEAR ONCOLOGY. Springer, 1999.
2. Adler L.P., Crowe J.P. et al. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose (FDG) PET // Radiology. 187. 1993. 743.

3. Bird R.E., Wallace T.W., Yankansas B.C. Analysis of cancer missed at screening mammography // Radiology. 1992. 184. 613–617.
4. Breienhuber E., Umschaden H.W., Oman J. et al. Comparison of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate and Tc-99m-tetrofosmin scintimammography with contrast-enhanced MRI in patients with suspicious breast lesions // Acta. Med. Austr. No. 2.
5. Helbich T.H., Becherer A., Tratting S. et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR-imaging versus Tc-99m Sestamibi scintimammography // Radiology. 1997. 202. 421–429.
6. Joensuu H., Asola R., Holli K. et al. Delayed diagnosis and large size of breast cancer after false-negative mammogram // E. J. Nucl. Med. 1994. 30. 1299–1302.
7. Khalkhali I., Cutrone J.A., Mena I.G. et al. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma // Radiology. 1995. 196. 421–426.
8. Mansi L., Rambaldi P-F., Procaccini E. et al. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases // E. J. Nucl. Med. 1996. 23. 932–939.
9. Muller S.T., Guth-Tougelids B., Creutzig G.H. Imaging of malignant tumours with Tc-99m MIBI SPECT // E. J. Nucl. Med. 1987. 28. 562.
10. Taillefer R. The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis // Semin. Nucl. Med. 1999. 29. 16–40.

## **ГЛАВА 8**

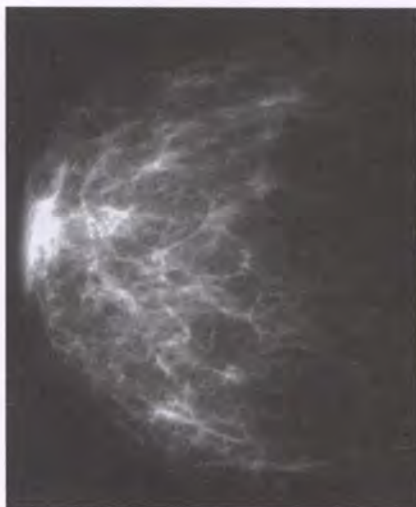
# **РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Р**ентгеновская компьютерная томография (РКТ) в диагностике первичных опухолей МЖ обычно играет вспомогательную роль, так как значительно уступает традиционной МГ в выявлении микрокальцинатов, внутрипротоковых разрастаний и атипичной фиброзной перестройки тканей (особенно на фоне диффузной фиброзно-кистозной мастопатии).

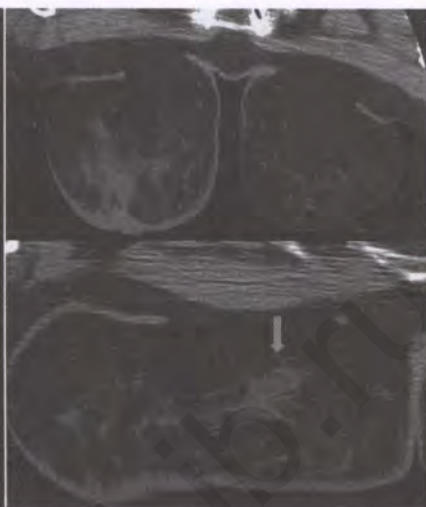
Однако в отдельных случаях РКТ может быть и основным методом диагностики:

а) при локализации пальпируемого узла в зонах, технически трудно доступных для МГ, в частности на границе внутренних квадрантов вблизи грудины;

б) при диффузных формах РМЖ (в том числе отечно-инfiltrативной форме), когда МГ и УЗИ могут быть мало информативны из-за высокой плотности структуры опухолевой ткани или фрагментарности отображения процесса (при УЗИ) (рис. 8.1–8.4).



**Рисунок 8.1а.** Прямая маммограмма правой молочной железы 62-летней П., 82 лет. На фоне мелкосетчатого фиброза узловых образований не определяется, но отмечается утолщение кожи до 3–5 мм



**Рисунок 8.1б.** Компьютерные томограммы правой молочной железы 62-летней П., 82 лет. На границе верхних квадрантов — узловое образование около 1,5 см в поперечнике, с тяжистыми контурами, неравномерно утолщенной кожей и втянутым соском — картина инфильтративно-отечной формы рака молочной железы

КТ-проявления опухолей МЖ, разумеется, в целом соответствуют их общеизвестной маммографической картине (узловые образования с нечеткими, тяжистыми контурами, локальная, тяжистая перестройка структуры, скопления микрокальцинатов и т.д.). Однако меньшее количество тонких деталей, получающих свое отображение при РКТ (особенно микрокальцинатов), значительно затрудняет распознавание истинного характера наблюдаемых изменений.

Применение РКТ можно и при необходимости нужно рекомендовать для уточнения местной распространенности крупных, несмещаемых опухолей, т. е. для оценки состояния смеж-





**Рисунок 8.2а.** Боковая маммограмма молочных желез б-ной Ф., 47 лет. Выраженное однородное уплотнение структуры всей левой молочной железы (без какой-либо видимой архитектоники)



**Рисунок 8.2б.** Компьютерная томограмма молочных желез б-ной Ф., 47 лет. Ткани железы замещены гомогенной опухолевой массой (мягкотканой плотности, с КА = 25–32 ед Н), тесно прилежащей к грудной стенке — *саркома молочной железы*

ных ребер, мышц, грудины, кожи и регионарных лимфатических узлов (аксиллярных, над- и подключичных, парастеральных). К признакам поражения последних относят: увеличение их размеров и количества, образование конгломератов, потерю четкости контуров (справедливости ради следует заметить, что оценивать состояние упомянутых лимфатических узлов значительно проще при УЗИ). Кроме того, РКТ можно рекомендовать для исключения (выявления) признаков генерализации опухолевого процесса в грудной клетке, брюшной полости и скелете (при наличии подозрений). В этих случаях результативность РКТ бывает вне конкуренции.

В целом же качество КТ-отображения тканей самой МЖ, даже на современных спиральных томографах высокого класса, с нашей точки зрения, представляется субоптимальным. При сравнении с изображениями, получаемыми на современной МГ, УЗ и МР аппаратуре, рентгеновские компьютерные томограм-



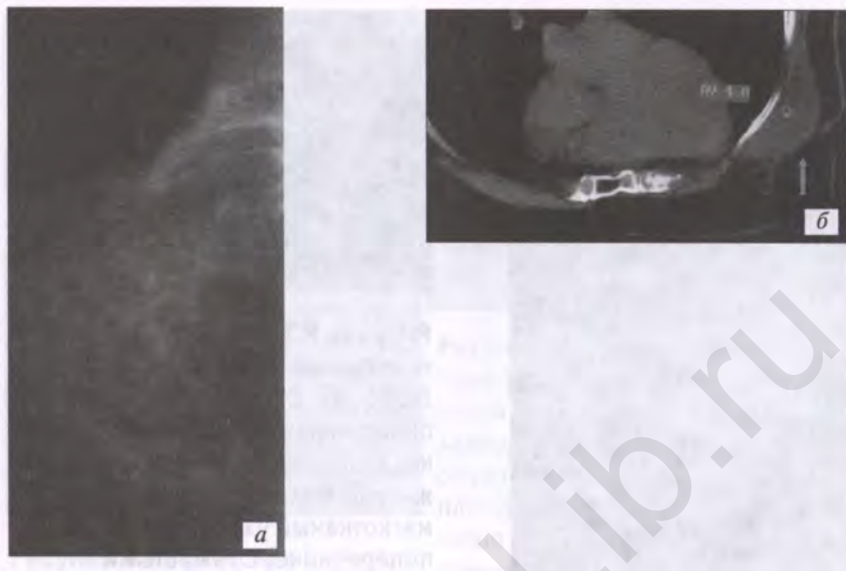
**Рисунок 8.3а.** Боковая маммограмма молочных желез 65-летней Л., 75 лет. Каких-либо узловых образований в тканях железы не определяется



**Рисунок 8.3б.** Компьютерная томограмма молочных желез 65-летней Л., 75 лет. В парастеральной области, на границе нижних квадрантов левой молочной железы выявляется бугристый мягкотканый узел (1,5 × 3,5 см в поперечнике) с тяжистыми контурами, тесно прилегающий к грудной стенке — *рак молочной железы*

мы обеспечивают меньшую контрастность, наглядность и детализацию патологических изменений именно в МЖ, в том числе за счет ограниченного позиционирования. Метод мало информативен при непальпируемых образованиях и выраженном уплотнении тканей МЖ. При планировании алгоритмов обследования целесообразно также помнить о значительно большей лучевой нагрузке на пациента (при РКТ, сравнительно с МГ) и о безвредности УЗИ и МРТ.

В отдельных наблюдениях результаты МГ и РКТ могут оставлять двойственное впечатление, а именно: обнаруживаемое «нечто» является реальностью или иллюзией? И если это «нечто» — реальность, нужна ли биопсия? Как известно, УЗИ может сыграть существенную роль в подобных ситуациях, но и оно не всегда результативно. В этих неясных случаях возможно применение МРТ, которая обладает высокой чувствительностью в выявлении злокачественных поражений МЖ в сочетании с точным опреде-



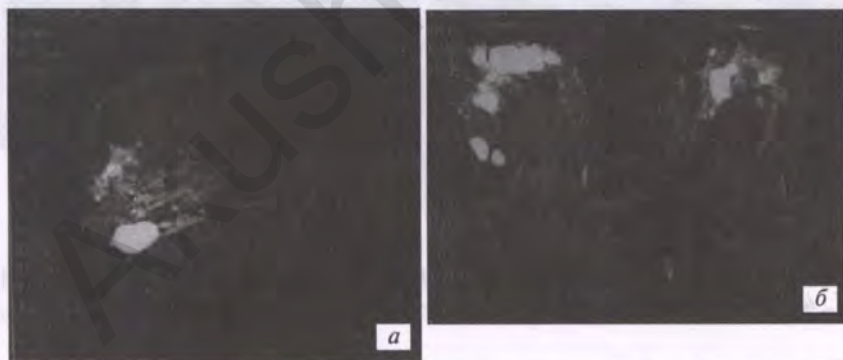
**Рисунок 8.4.** Состояние после секторальной резекции левой молочной железы по поводу рака (T2N0M0). В зоне рубца пальпируется "плотный отек": *а* — боковая маммограмма молочных желез б-ной Р., 75 лет. Рубцовая деформация железы в наружных ее отделах и фиброзная тяжистость в зоне рубца; *б* — компьютерная томограмма молочных желез б-ной Р., 75 лет. Латеральнее и выше рубца — кистозное образование (около 8 × 3,5 см) с выраженной капсулой, тесно прилежащее к грудной стенке. При пункции — *киста*

лением их пространственной локализации [2, 3, 4]. Следует помнить, что МРТ (в отличие от РКТ) может использоваться и в качестве метода диагностики доклинических форм РМЖ.

Оптимальным временем выполнения МР-исследования МЖ считается середина менструального цикла. Исследование выполняется в положении лежа на животе, при котором МЖ помещаются в особое пространство специальных устройств, так называемых «поверхностных катушек», где ткань желез может подвергаться дозированной компрессии. Проблемы возникают при большом объеме МЖ, когда они не соответствуют отверстиям поверхностных катушек.

По данным литературы, ситуации, в которых применение МРТ считается оправданным, довольно многочисленны, а именно:

- в случаях отчетливо определяемых (при МГ) изменений неясной клинической значимости;
- в случаях неотчетливо определяемых (при МГ) изменений, в частности при подозрении на наличие опухоли у молодых женщин, имеющих плотную структуру тканей МЖ;
- в случае уточнения причин локальной симптоматики (в МЖ);
- при выявлении на маммограммах участка или участков сгруппированных микрокальцинатов на фоне диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, фиброзно-жировой инволюции или склерозирующего аденоза при пальпируемой дольчатости;
- при диагностике и дифференциальной диагностике мультицентрических форм рака и диффузно-узловой формы фиброзно-кистозной мастопатии;
- при дифференциальной диагностике узловых форм рака и фиброзно-кистозной мастопатии, при категорическом отказе пациенток от пункционной биопсии (рис. 8.5);
- при поиске скрытых форм РМЖ у пациенток с множественными метастазами из не установленного первичного очага;

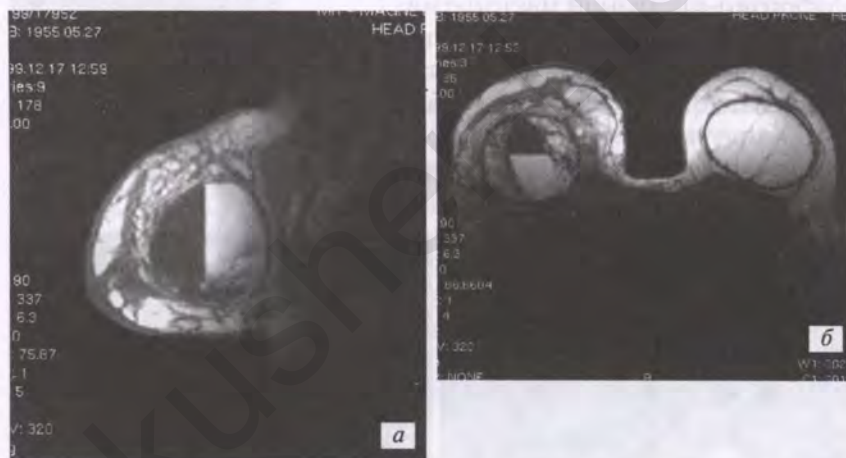


**Рисунок 8.5.** МР-томограмма (T2-протокол) молочных желез б-ной К., 49 лет. Множественные, различного размера образования (гиперинтенсивные в T2, гипоинтенсивные в T1) с четкими, ровными контурами — кисты: а — боковая проекция, б — аксиальная проекция

- при уточнении местной и регионарной распространенности РМЖ (включая оценку состояния элементов грудной стенки и ретромаммарных лимфатических узлов);
- при дифференциальной диагностике рецидивных опухолей и рубцовых/постлучевых изменениях у больных, перенесших оперативное вмешательство или лучевую терапию, в частности диагностике так называемого «рака в рубце»;
- при дифференциальной диагностике злокачественных опухолей и жирового некроза.

Кроме того, можно кратко упомянуть, что МРТ считается наиболее информативным методом диагностики узловых образований в тканях МЖ при наличии в них имплантатов, а также контроле состояния последних (рис. 8.6).

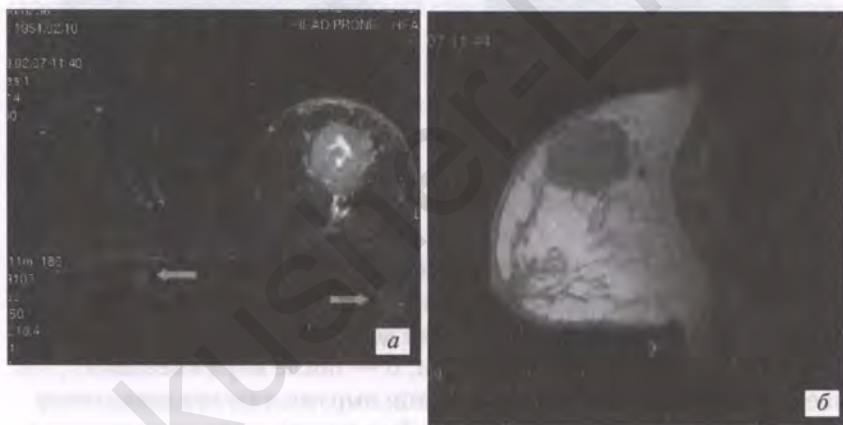
Высокие диагностические возможности МРТ объясняются несколькими причинами. Во-первых, данный метод позволяет



**Рисунок 8.6.** МР-томограммы (T2-протокол) молочных желез 42-летней пациентки: *а* — боковая проекция, *б* — аксиальная проекция

Предварительный клинический диагноз по данным ультразвукового исследования и маммографии — опухоль правой молочной железы у пациентки с эндопротезами. При магнитно-резонансной томографии: в центральных отделах правой железы — посттравматическое повреждение имплантата с выраженным воспалительным уплотнением окружающих мягких тканей и образованием горизонтального уровня жидкости внутри эндопротеза

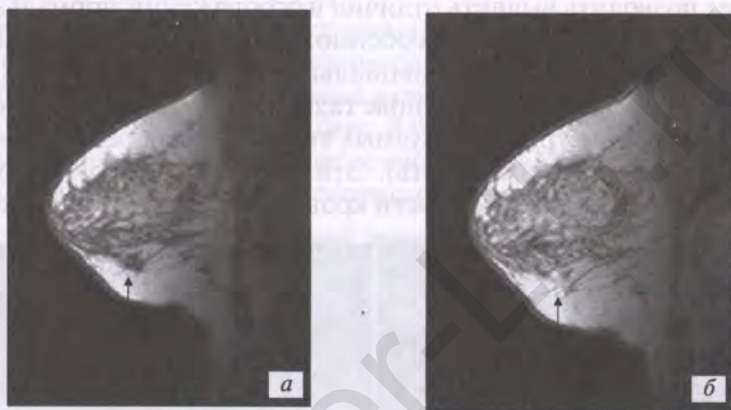
дифференцировать даже незначительное различие тканевых структур наилучшим образом (относительно других диагностических методов) (рис. 8.7). Идеология такого преимущества базируется на возможности построения МР-изображений на основе нескольких, совершенно различных физических параметров (в частности, протонной плотности, времен релаксации T1 и T2), что в сочетании с применением разнообразных импульсных последовательностей (протоколов исследования) почти всегда может позволить выявить отличия в отображении нормальных и патологических тканей, особенно, если применять методики внутривенного введения специальных, парамагнитных, контрастных препаратов (на основе гадолиния), изменяющих физические параметры исследуемых тканей (время релаксации и магнитную восприимчивость). Эти методики позволяют оценивать некоторые особенности кровоснабжения (степень кон-



**Рисунок 8.7.** МР-томограммы молочных желез 6-ной Ц., 50 лет: *а* — аксиальная проекция в T2FS, *б* — боковая проекция в T1

На границе верхних квадрантов левой железы, на фоне жировой инволюции — узловое образование округлой формы (около 4,5 см в диаметре), с бугристыми контурами, неоднородной структурой (за счет зоны некроза в центре) и неравномерным утолщением кожи. Узел гиперинтенсивен в T2FS и гипоинтенсивен в T1 — *рак молочной железы*. Стрелками обозначены пораженные лимфатические узлы в парастеральной и аксиллярной областях

трастирования) различных объемных формирований в тканях МЖ, что лежит в основе уточненного распознавания ее опухолевых и опухолевидных заболеваний. В частности, для злокачественных опухолей характерен очаговый тип контрастирования (усиления) в артериальную фазу (рис. 8.8), тогда как фибroadеномы и узловая фиброзно-кистозная мастопатия в артериаль-



**Рисунок 8.8** Боковая МР-томограмма (в T1) правой молочной железы б-ной П., 52 лет): *а* — до контрастирования: на границе нижних квадрантов — узловое образование до 15 мм в поперечнике с нечеткими, тяжистыми контурами; *б* — после внутривенного введения МР-контрастного препарата: выраженное его накопление в опухолевом узле (так называемое "усиление" узла), он становится плохо различимым на фоне жировой ткани — *рак молочной железы*

ную фазу контрастируются слабо, при дисгормональных гиперплазиях наблюдается «дуктальное», диффузное либо «сетчатое» усиление тканей МЖ. Однако в отдельных случаях фибroadеном и склерозирующего аденоза у молодых женщин отмечается быстрое, интенсивное накопление контраста аналогично злокачественным опухолям [1]. Кроме того, очаговое «усиление» может наблюдаться в пролиферирующих, фиброзно-кистозных или свежих рубцовых изменениях, при маститах и абсцессах.

Для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований общепринято проводятся 5–6 серийных исследований МЖ (в одной и той же проекции): первая серия – до внутривенного введения контрастного препарата (10–20 мл), остальные последовательные 4–5 серий – после упомянутого введения. В последующем, осуществляется так называемый «постпроцессинг», т. е. применяются специальные методики обработки полученных результатов. На рабочей станции или МР-томографе производят вычитание (субтракцию) интенсивности МР-томограмм тканей исследуемой МЖ до контрастирования из соответствующих томограмм, полученных в различные фазы контрастирования. На основе полученных таким образом серий изображений строят графики скорости накопления и выведения контрастного препарата в интересующих участках тканей МЖ. Высокая скорость накопления контрастного препарата считается характерной для злокачественных процессов.

В целом злокачественные опухоли МЖ отображаются как гипоинтенсивные (в T1) узловое образования, которые становятся гиперинтенсивными (в T1) после внутривенного контрастирования в течение примерно 1 минуты. В остальном их общая картина соответствует традиционным представлениям о новообразованиях МЖ по данным стандартной МГ.

**К общеизвестным МР-характеристикам** опухолевых и опухолевидных изменений МЖ относят следующие:

А) новообразование можно расценивать как доброкачественное, если:

- оно имеет четкие, ровные или волнистые контуры;
- не «усиливается» при контрастировании либо степень «усиления» меньше, чем у окружающих тканей;

– пальпаторно определяемое уплотнение не визуализируется;

Б) признаками злокачественного новообразования считаются:

- тяжистые (лучистые) контуры;
- умеренное или выраженное «усиление» узла при контрастировании, в частности по его периферии.

Разумеется, что все названные признаки нельзя абсолютизировать, так как доброкачественные процессы могут также иметь нечеткие (лучистые) контуры (например, так называемые «радиальные рубцы»), а злокачественные опухоли иногда имеют довольно ровные или волнистые контуры.



Одним из наиболее серьезных недостатков МР-маммографии, затрудняющих диагностику и дифференциальную диагностику новообразований МЖ следует считать невозможность выявления микрокальцинатов (по чисто физическим причинам).

К сдерживающим широкое применение МР-маммографии факторам следует отнести: ограниченную доступность к современным, высокопольным МР-томографам (с напряженностью магнитного поля 1,0–1,5 Т), оснащенным специальными поверхностными катушками для МГ, высокую стоимость парамагнитных контрастных препаратов.

Обобщая, можно сказать, что целесообразность применения МРТ у пациентов с подозрением на рак или неопределенными данными (качественно выполненными) традиционной маммографии и УЗИ зависит от степени активности хирургов-маммологов и степени агрессивности диагностического алгоритма, принятого в том или ином медицинском учреждении. Результаты МРТ могут служить дополнительным аргументом «за» или «против» выполнения более агрессивных диагностических процедур (пункций, биопсии и т. д.), если в этих аргументах кто-то нуждается. Применение МРТ представляется нецелесообразным при дисгормональных гиперплазиях тканей МЖ, так как соответствующая информативность традиционных МГ и УЗИ вполне достаточна.

### Литература

1. Bassett L.W., Jackson V.P., Jahan R. et al. Diagnosis of diseases of the breast. W.B. Saunders, 1997.
2. Bone B., Pentek Z., Perbeck L. et al. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 1238 histologically verified breast lesions // *Acta Radiol.* 1997; 38: 489–496.
3. Lee C.H., Smith R.C., Levine J.A. et al. Clinical usefulness of MR Imaging of the breast in the evaluation of the problematic mammogram // *AJR* 1999; 173:1323–1329.
4. Nunes L.W., Schnall M.D., Orel S.G. et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model // *RadioGraphics* 1999; 19:79–92.

# ГЛАВА 9 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## 9.1. Введение

«**Д**ля признания того или иного явления патологическим, — подчеркивал И.В. Давыдовский, — необходимо учесть структуру явления, время, место, пространственные отношения, то есть как качественную, так и количественную его сторону».

Несколько десятилетий назад были созданы первые приборы для объективизации морфологических исследований, последующее их совершенствование способствовало появлению и развитию нового направления — количественных методов исследования в морфологии. В настоящее время наибольшего разви-

тия из этого направления получили: проточная цитометрия и компьютерная морфоденситометрия (Image analysis). Опыт работы, накопленный в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, дает основание полагать, что с помощью количественных методов анализа можно объективизировать цитологические критерии, улучшить диагностику и дифференциальную диагностику опухолей и неопухолевых поражений МЖ, провести количественную оценку клеточных изменений, происходящих в результате лечения, изучая содержание ДНК, РНК в клетках, и получить надежные прогностические количественные показатели.

## **9.2. Применение метода ДНК-проточной цитофлуорометрии для цитологической диагностики заболеваний молочной железы**

В 50–80-е годы прошлого века Т. Caspersson и другими авторами было сообщено, что злокачественные клетки содержат больше ДНК, чем нормальные клетки [1, 13, 25, 35, 63]. Эти исследования проведены как с помощью одной из наиболее тщательно изученных гистохимических реакций по Фельгену и ее модификаций, так и посредством окрашивания флуорохромом — акридиновым оранжевым.

Метод проточной цитометрии (рис. 9.1) значительно облегчил изучение содержания ДНК в клетках нормальных и опухолевых тканей [2, 6, 14, 15, 54, 55].

Исследования в этом направлении проводятся до настоящего времени. При этом преследуются три основные цели:

- 1) установить различие между клетками нормальных и измененных тканей;
- 2) найти коррелятивные связи между особенностями ДНК, РНК-гистограмм в клеточных популяциях и клиническими проявлениями болезни;
- 3) изучить кинетику содержания ДНК в клетках опухоли при различных терапевтических воздействиях.

Исследования подобного рода сейчас выполняются на приборах, FACS, EPICS и др., в основе которых лежит метод проточной цитометрии, впервые описанный Кросландом—Тейлором и позволяющий получать ламинарный поток образца. Это обеспечивает высокую точность измерений и дает возможность анализировать десятки тысяч клеток за считанные секунды.



**Рисунок 9.1.** Один из первых промышленно выпускаемых в 70-е годы XX века проточных анализаторов ICP-11 (Phuwe, Германия)

В качестве источника излучения в анализаторах используются, как ртутно-кварцевые лампы высокого давления (FACS, Becton Dickinson, США), так и лазеры (FACScan, Becton Dickinson, США; EPICS-XL, США (рис. 9.2)), которые современнее и обладают рядом уникальных свойств: монохромностью, большой плотностью энергии и высокой коллимацией. Это дает возможность с помощью специальных компьютерных программ: MultiCycle (Phoenix Flow Systems, США); CellFIT (Becton Dickinson, США) — измерять на нужной длине волны флуоресценцию красителей, количественно связанных с нуклеиновыми кислотами, и с высокой точностью определять ploидность клеток опухоли, с одновременной оценкой их пропорции в различных фазах G 0/1, S, G2+M (рис. 9.3–9.6) клеточного цикла [54, 55, 56, 61, 64]. Стала возможной автоматическая оценка количества анеуплоидных опухолевых клеток и их индекса пролиферации, который соответствует проценту клеток в S и G2+M фазах клеточного цикла.

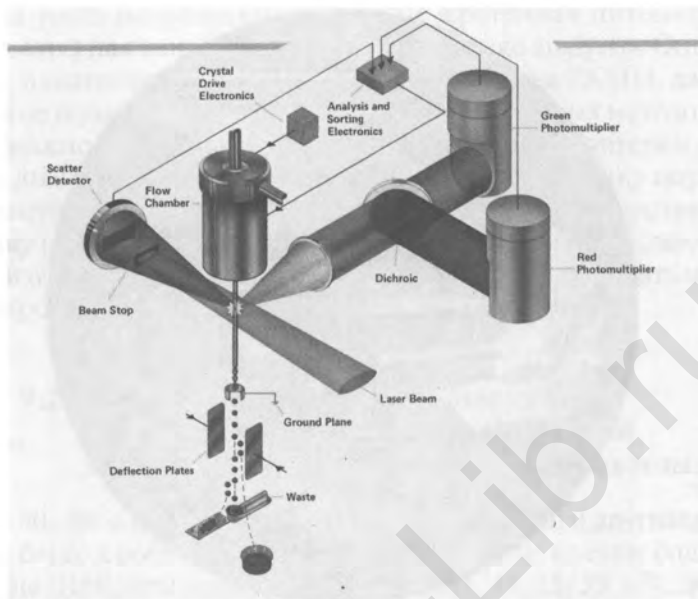


Рисунок 9.2. Схема метода проточной цитометрии



Рисунок 9.3. Современный многоканальный проточный анализатор EPICS-XL (Coulter, США)

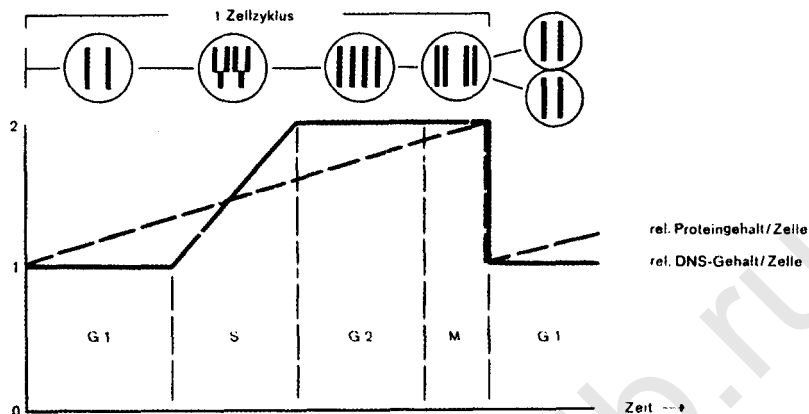


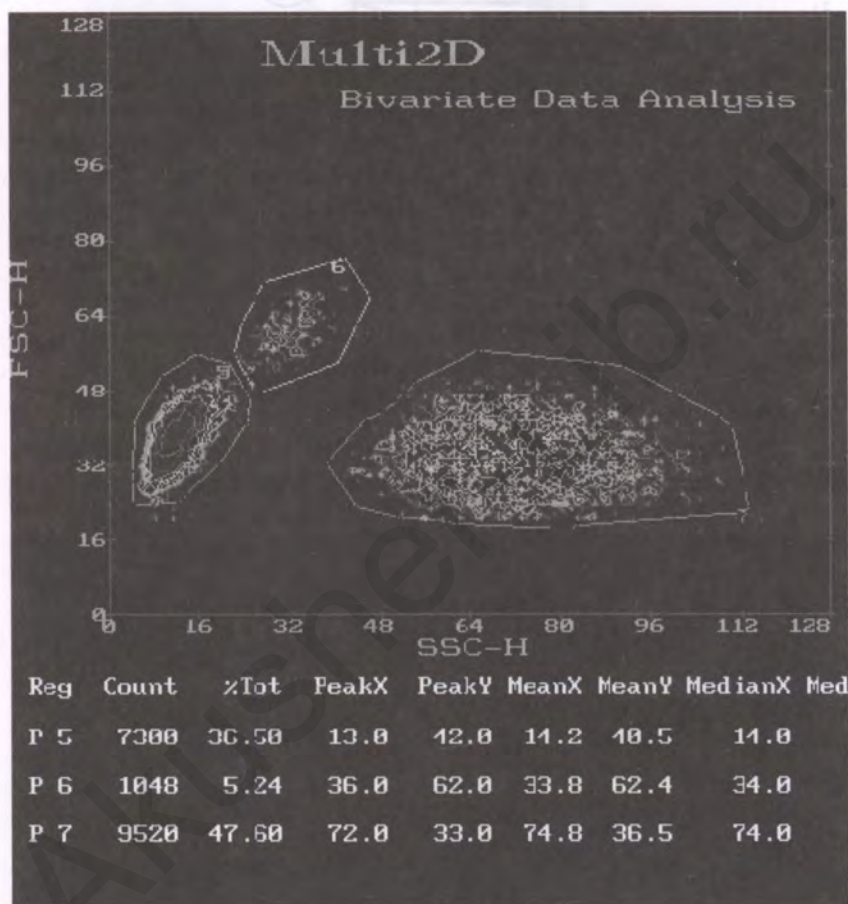
Рисунок 9.4. Фазы клеточного цикла ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M)

Для этого используются различные красители (флуорохромы): акридиновый оранжевый, этидий бромид, митрамицин, оливомицин, пропицидium йодид, диамино-фенил-индол (DAPI) [55, 61]. J. Zante и соавт. [76] модифицировали способ окраски клеток Н.А. Crissmann и R.A. Tobey этидий бромидом (ethidium bromide), добавляя к красителю флуоресцирующий противоопухолевый антибиотик митрамицин (mithramycin) или оливомицин, что существенно улучшило чувствительность метода. Выбор флуорохрома зависит от того, что нужно исследовать — ДНК, РНК (отдельно или вместе), и от способа окрашивания клеток [21, 55, 61].

Исследуемым материалом является только клеточная суспензия, которую, как правило, получают механическим или ферментным способом К. Ташкэ [18]. Для этой цели А.С. Петрова и соавт. [14], I.J.P. Robinson и соавт. [61] используют измельчение бритвой свежей опухолевой ткани с последующей фиксацией суспензии клеток этанолом (образцы при хранении в холодильнике при  $+4^{\circ}\text{C}$  пригодны для исследования в течение нескольких месяцев).

Z. Darzynkiewicz и соавт. [40], L.L. Vindelov и соавт. [71], S.E. Petersen [60] обрабатывают клеточную суспензию детергентом «тритон X-100», окрашивают флуорохромами и через полчаса с помощью проточных систем получают ДНК- и РНК-гистограм-

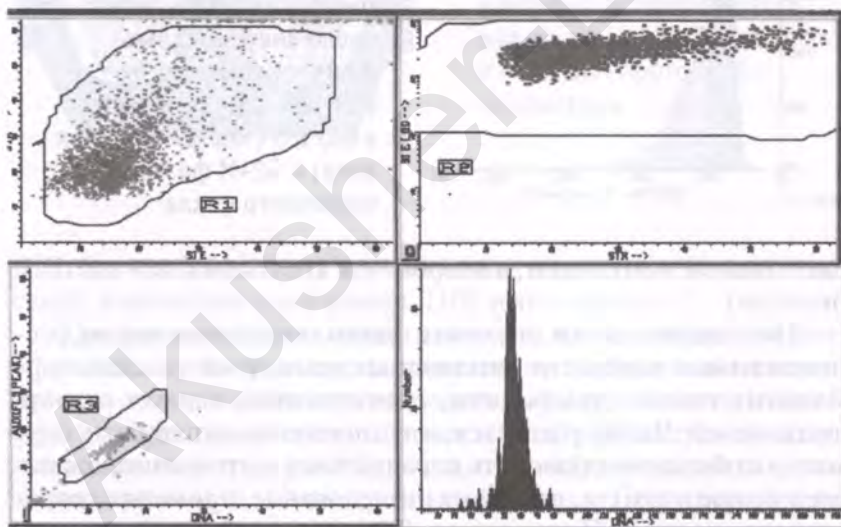
мы. В 1983 г. D.W. Hedley [48] показал возможность получения клеточной суспензии из хранившихся годами парафиновых блоков (рис. 9.5).



**Рисунок 9.5.** Анализ размеров и индекса гранулярности хроматина клеток опухоли (оценка ее гетерогенности) из материала, годами хранившегося в парафиновых блоках, что дает возможность post factum установить объективные количественные характеристики клеток опухоли

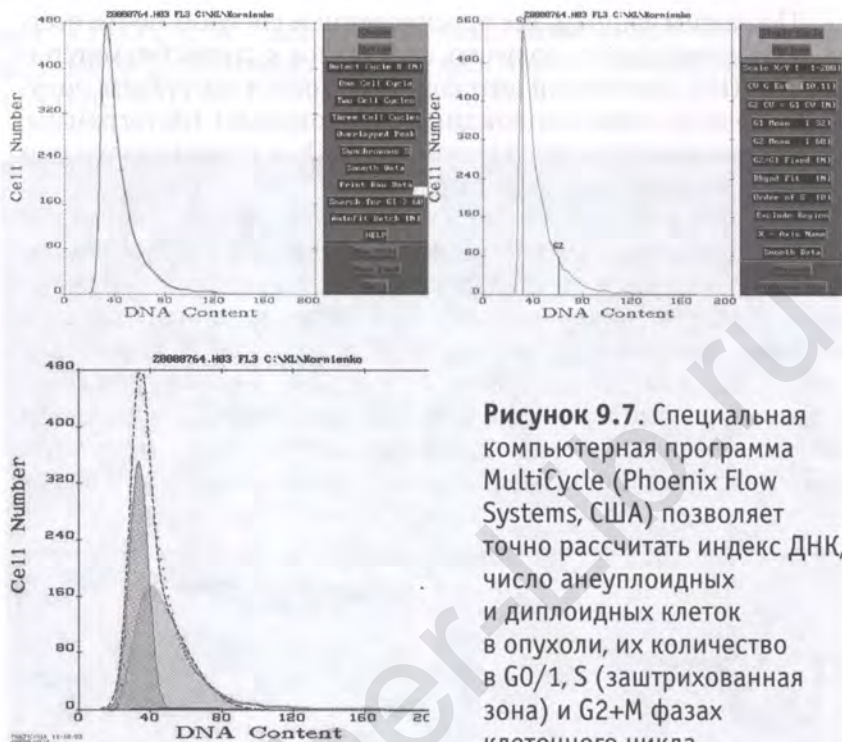
По нашим данным, все перечисленные способы почти всегда дают возможность получить адекватное количество материала для ДНК-проточной цитофлуориметрии и могут быть получены качественные диплоидные (эуплоидные) гистограммы, которые соответствуют содержанию ДНК в ядрах нормальных клеток и анеуплоидные гистограммы.

В любой клеточной суспензии, исследуемой на проточном анализаторе, есть доля клеток нормальной ткани либо элементов воспаления или стромы, первый пик в анеуплоидной ДНК-гистограмме, является результатом флуоресценции этих клеток и своего рода диплоидным стандартом. Поэтому W. Hiddemann [51], В. Barlogie [32], L.G. Koss и соавт. [54] рекомендуют говорить об анеуплоидии клеток опухоли при наличии двух четких пиков на ДНК-гистограмме, полученной без внесенного или с внесенным диплоидным стандартом (первый пик относится к



**Рисунок 9.6.** Современные методы компьютерной обработки данных проточной цитометрии: R1 — анализ клеток опухоли по размерам и структурным особенностям хроматина; R2 — анализ всех популяций клеток опухоли с учетом их гетерогенности; R3 — удаление обломков, детрита и конгломератов из клеток опухоли; R4 — анализ ДНК (и/или других количественных параметров) в каждой из клеток опухоли с учетом ее гетерогенности





**Рисунок 9.7.** Специальная компьютерная программа MultiCycle (Phoenix Flow Systems, США) позволяет точно рассчитать индекс ДНК, число анеуплоидных и диплоидных клеток в опухоли, их количество в G<sub>0</sub>/1, S (заштрихованная зона) и G<sub>2</sub>+M фазах клеточного цикла

диплоидной популяции, а второй — к анеуплоидным клеткам опухоли).

Популяцию клеток опухоли с одним модальным пиком, расположенным в области диплоидных стандартов (клетки нормальных тканей, лимфоциты, гранулоциты), следует считать диплоидной. Чтобы убедиться, что это именно диплоидная опухоль, необходимо проводить параллельное цитологическое исследование опухоли, взятой на исследование, применяя современную методику Cytospin (рис. 9.8).

С появлением первых проточных систем были предприняты попытки использовать их в клинической цитологии для диагностических целей. Предполагалось, что метод должен стать скрининговым, так как с его помощью можно было бы быстро и достаточно просто установить злокачественность процесса, большинство опухолей по данным J. Jsaacs [53], G. Harrison [47],



**Рисунок 9.8.** Способы контроля цитологического материала, анализируемого с помощью проточной цитометрии

C.C. Stewart [66] имеют хромосомные нарушения и, как следствие, изменение содержания ДНК в ядре клетки.

Полученные нами данные показали, что клеточная суспензия всегда состояла из смеси нормальных и опухолевых клеток, причем соотношение их в исследуемом материале различно. В случае, когда процент опухолевых клеток в исследуемой популяции незначителен ( $< 10\%$ ) и они диплоидные, выявить их методом проточной цитометрии невозможно. При достаточном их количестве и большем в них содержании ДНК (чем в нормальных клетках) всегда на гистограммах видна их доминирующая стволочная линия, которая имеет диагностическое значение.

Так, при доброкачественных заболеваниях МЖ в 97,9 % наблюдений клетки были диплоидные, и только в 2,1 % случаев предраковой пролиферации эпителия и при слоистой фибroadеноме выявлены анеуплоидные ДНК-гистограммы. Такие больные, особенно при сочетании анеуплоидии с большими, чем в

среднем по группе, основными морфометрическими параметрами клеток, должны быть дополнительно обследованы для исключения злокачественности процесса. В случае подтверждения доброкачественного характера новообразования за ними необходимо устанавливать тщательный динамический контроль.

Данные Н. Weiss и соавт. [73], С. Cornelisse и соавт. [39] свидетельствуют, что при РМЖ в 57–73 % случаев методом проточной цитометрии выявляются анеуплоидные опухоли.

Проведенное нами исследование показало, что при РМЖ (группа из 426 больных) 72,2 % опухолей — анеуплоидные и, соответственно, 27,8 % новообразований — диплоидные. В соответствии с плоидностью и пролиферативной активностью клеток изученных опухолей с учетом данных литературы предложена классификация ДНК-гистограмм. Выделено 5 основных их типов, а в большинстве из них в зависимости от пролиферативной активности и числа анеуплоидных клеток еще и подтипы:

I — диплоидные опухоли с низкими (подтип 1), умеренными (подтип 2) и высокими (подтип 3) показателями пролиферативной активности;

II — тетраплоидные опухоли (ИДНК от 1,85 до 2,15);

III — анеуплоидные новообразования с ИДНК от 1,1 до 1,84, которые в зависимости от показателей пролиферативной активности и числа анеуплоидных клеток в опухоли подразделялись на 7 подтипов;

IV — резко анеуплоидные опухоли с ИДНК  $> 2,15$  с низкой (подтип 1), умеренной (подтип 2) и высокой (подтип 3) пролиферативной активностью;

V — тип гистограмм, характерный для немногочисленной группы больных с многоклоновыми опухолями.

Доля диплоидных опухолей снижалась с повышением степени местно-регионарного распространения болезни: при раке  $T_1N_0M_0$  доля диплоидных опухолей составила 41 %, при раке  $T_2N_0M_0$  — 34 %, при раке  $T_{1-2}N_1M_0$  — 25 %, при раке  $T_{3-4}N_{0-2}M_0$  и  $T_{1-2}N_2M_0$  — 15 % [17]. Наличие часто встречаемого диплоидного рака и пусть редко, но выявляемой анеуплоидии при доброкачественных заболеваниях (2,1 % всех наблюдений) ограничивает, в отличие от морфометрии, диагностические возможности проточной цитофлуорометрии. В настоящее время существуют методики проточной цитометрии по распознаванию злокачественных и нормальных диплоидных клеток [66]. Особо

следует отметить, что на основании проведенных нами исследований было показано, что у больных с диплоидными опухолями пролиферативная активность клеток выше, чем при доброкачественных процессах, и ниже, чем при анеуплоидном РМЖ. Параллельно выполненный морфометрический анализ клеток показал, что полиморфизм клеток и ядер, размеры ядер при диплоидном раке достоверно меньше, чем в анеуплоидных опухолях. Эти данные подтверждает S. Nicholson и соавт. [59], которые отмечают корреляционную связь плоидности со средней ядерной площадью, указывая на то, что площадь ядер и коэффициент вариации площади ядер анеуплоидных опухолей значительно выше, чем диплоидных опухолей. При этом как при анеуплоидных, так и диплоидных опухолях не выявлено корреляции между площадью ядер и количеством клеток в S-фазе.

### **9.3. Оценка уровня рецепторов стероидных гормонов с помощью количественных параметров клеток рака молочной железы**

При РМЖ для отбора групп больных, которым показана гормональная терапия, широко используется количественная оценка РЭ и РП.

K. Antoniadou и соавт. [22], используя количественные методы, показали, что РЭ+ опухоли в гистологических срезах имеют меньший диаметр ядер, вне зависимости от гистологического типа опухоли. Однако Д.А. Плегере и соавт. [16] сделали противоположный вывод, так как при РМЖ в группах больных с наличием и отсутствием РЭ не было выявлено различия в средних величинах площади ядра. По данным J.P.A. Vaak и соавт. [27], у больных моложе 55 лет наибольший диаметр ядер клеток рака в гистологических препаратах довольно точно коррелирует с рецепторным статусом опухоли. Так, в 75 % РЭ– опухолей наибольшая ядерная ось всегда была больше 10 мкм, в то время как в РЭ+ опухолях ее значения были меньше 9 мкм. В случаях, где они были от 9 до 10 мкм (приблизительно 20 % всех опухолей), уровень РЭ не может быть определен. При значениях площади ядер меньше 60 мкм<sup>2</sup> опухоли обычно РЭ+, а при показателях больше 90 мкм<sup>2</sup> они РЭ–. T. Mattfeldt с соавт. [58] также показали, что площадь ядер в РЭ+ опухолях наименьшая. У пациентов старше 55 лет оценка рецепторного статуса еще менее точна. В более поздней

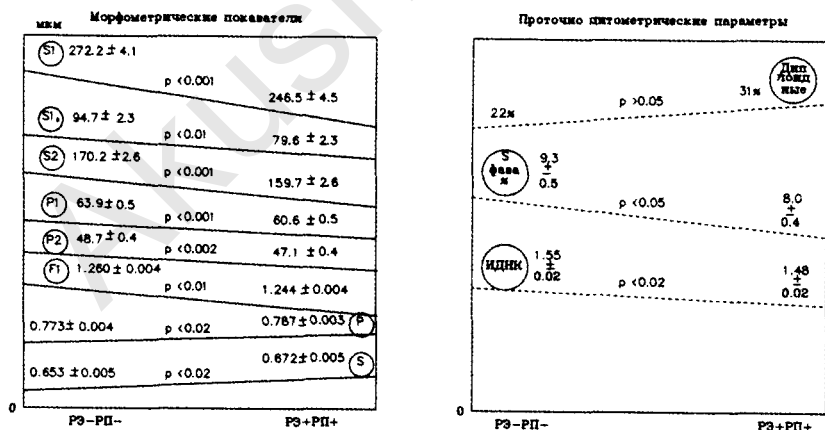
работе, опубликованной J.P.A. Vaak с соавт. [28], были исследованы уже 15 различных параметров для выяснения их способности (одного или в комбинации) установить у больных старше 50 лет РЭ статус опухоли. Исследование корреляции возраста, значений площади ядер клеток рака, статуса регионарных лимфатических узлов и уровня РЭ показало, что у пациентов с метастазами и без метастазов существует связь возраста и площади ядер с различиями в уровне РЭ. Исследования В.О. Maehle с соавт. [57], выполненное на гистологических срезах от 378 больных, показало, что низкие значения площади ядер опухолевых клеток наблюдаются в большинстве случаев в опухолях при высокой концентрации РЭ. Авторы подчеркивают, что эта зависимость слабее выражена в группе больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы. По данным Н.Е. Stegner с соавт. [65], площадь цитоплазмы клеток РМЖ коррелирует с концентрацией РЭ. При этом анеуплоидные опухоли более часто РЭ отрицательные, в то время как диплоидные опухоли имеют более высокий процент рецептор-позитивных опухолей [3, 5, 6]. Взаимоотношения между плоидностью опухоли и содержанием в ней рецепторов гормонов также анализируются и в других работах. Большинство авторов рассматривают отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли и анеуплоидию как взаимосвязанный процесс [33, 62]. Известно, что в ряде случаев больные с рецептороположительными опухолями МЖ не отвечают на гормональную терапию. Р. Bichel с соавт. [34] связывают это с анеуплоидией клеток и считают, что только комплексное определение всех показателей будет способствовать лучшему отбору больных для гормонотерапии. Эстрогенная стимуляция перед химиотерапией основывается на концепции, согласно которой эстрогены увеличивают процент клеток в S-фазе клеточного цикла и, следовательно, химиочувствительность опухоли.

Выполненное нами на цитологическом уровне изучение морфометрических особенностей клеток опухолей показало, что самые большие основные морфометрические параметры клеток и ядер были при РЭ– РП– РМЖ, а наименьшие в РЭ+ РП+ опухолях. Проведенный детальный статистический анализ с учетом возраста больных, их менструального статуса и величины уровня рецепторов стероидных гормонов подтвердил и дополнил первоначальные выводы: параметры клеток РМЖ, особенно морфометрические, могут быть использованы для ориентировочной оцен-

ки рецепторного статуса опухоли. У больных моложе 50 лет с сохраненной менструальной функцией и старше 60 лет в глубокой менопаузе клетки и ядра РЭ+ РП+ новообразований имеют наименьшую площадь, периметр и полиморфизм, а в РЭ- РП- опухолях наибольшие значения этих параметров. При анеуплоидном раке четкость этих различий менее выражена, чем при диплоидном. У пациенток в возрасте от 50 до 60 лет в климактерическом периоде определить даже ориентировочно, по количественным показателям, гормонозависимость опухоли трудно. Отличие количественных параметров клеток опухоли у больных при РЭ- РП- и РЭ+ РП+ РМЖ представлено на рис. 9.9.

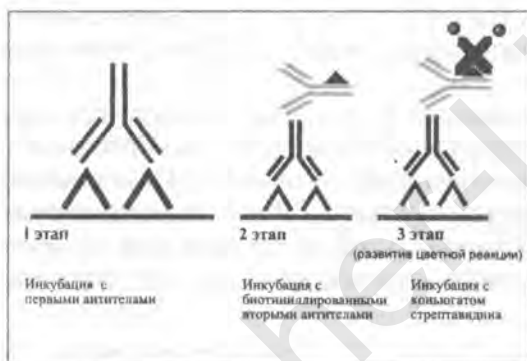
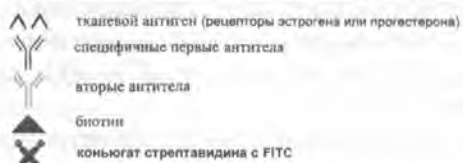
В последние годы, наряду с количественными параметрами клеток РМЖ, для определения экспрессии внутриклеточных биомаркеров, таких как РЭ и РП и другие, используются коммерческие моноклональные антитела (МКАТ, Dako, Novocastra Lab. и т.д.).

Исследование выполняется в несколько этапов. На первом этапе стекла для цитологических препаратов обрабатывают охлажденным 1 %-ным тритоном-Х-100 при +4°C в течение 5–10 минут, затем дважды отмывают в PBS. Далее цитопрепараты обрабатывают 5–10 %-ной козьей сывороткой или 1 %-ным BSA в течение 15–20 минут, стряхивают и наносят соответ-



**Рисунок 9.9.** Отличие количественных параметров клеток опухоли у больных при РЭ- РП- и РЭ+ РП+ раке молочной железы

ствующие МКАТ, согласно рабочему разведению. После 16–18-часовой инкубации в холоде при +4°C препараты отмывают дважды в PBS по 5–10 минут. В дальнейшем наносился рабочий раствор FITC-конъюгата по 20 мкл (инкубация 30 минут при +4°C), после чего трижды цитопрепараты отмывают в PBS по 5–10 минут, закапывают 50 %-ный глицерин по 20 мкл и оценивают реакцию на люминесцентном микроскопе (рис. 9.10).



**Рисунок 9.10.** Три последовательных этапа иммуноцитохимической реакции для оценки рецепторного статуса клеток рака молочной железы

современной проточной цитометрии (анализатор EPICS-XL, Coulter, США).

#### 9.4. Количественные параметры клеток рака молочной железы и его метастазов в регионарные лимфатические узлы

По нашим данным и данным D.W. Hedley с соавт. [50], наличие анеуплоидной опухоли коррелировало с наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах, отмечали корр-

Учет клеток осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа при увеличении  $\times 400$ . Реакцию в опухолевых клетках считали положительной при интенсивном свечении на 2+. Для каждого опухолевого образца проанализировали 2–3 цитологических препарата. На каждом препарате просчитывали не менее 300 опухолевых клеток [8, 12].

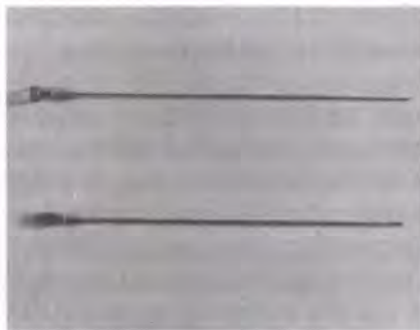
С небольшими изменениями (рис. 9.3) оценка реакции возможна и с помощью

ляцию ИДНК с Т и N. С.М. Портной [17] показал, что для анеуплоидных опухолей характерна большая частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У больных, имевших анеуплоидные, не тетраплоидные опухоли, частота поражения лимфатических узлов в 1,5 раза выше ( $p < 0,05$ ), а у больных с многоклоновыми опухолями — в 2,0 раза выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными, имевшими диплоидные опухоли. Ядерные морфометрические признаки (средняя площадь ядер, средний периметр ядер, максимальный и минимальный диаметры ядер клеток и другие параметры) имеют прогностическое значение в выявлении поражения аксиллярных лимфатических узлов. По нашим наблюдениям в 86,7 % случаев диплоидного и в 78,9 % анеуплоидного рака ИДНК метастазов соответствуют показателям первичных новообразований. В ряде случаев (13,3 %) диплоидные опухоли МЖ метастазируют клетками с околодиплоидным ИДНК. Клетки диплоидных метастазов меньше, и, соответственно, в них выше, чем в первичной диплоидной опухоли, ядерноклеточное соотношение и соотношение периметров, а их пролиферативная активность одинакова. Метастазы анеуплоидного рака по основным морфометрическим параметрам крупнее, полиморфнее и обладают большей пролиферативной активностью, чем клетки первичной анеуплоидной опухоли. На основании данных ДНК-проточной цитофлуорометрии И.Г. Комаровым [10] показано, что в метастазах РМЖ в лимфатические узлы отмечен неуклонный рост числа опухолевых клеток в S и G<sub>2</sub>+M фазах клеточного цикла и, как следствие, индекса пролиферации в ряду от благоприятного к неблагоприятному прогнозу у пациентов с метастазами злокачественной опухоли.

### **9.5. Использование количественных показателей клеток опухоли для объективизации степени выраженности лучевого и лекарственного патоморфоза**

Пункция опухолей специальными толстыми иглами или трепаном (рис. 9.11, 9.12) дает возможность получить до лечения необходимое количество материала, взятие его из новообразования после лечения, во время операции, позволяет изучать в динамике количественные параметры клеток у больных при РМЖ





**Рисунок 9.11.** Толстые иглы для пункции опухолей молочной железы



**Рисунок 9.12.** Игла-трепан для забора материала из опухолей молочной железы

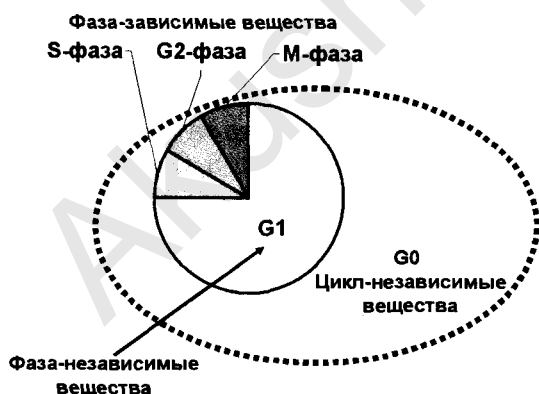
[72]. По данным O.D. Laegum с соавт. [55], терапевтический эффект предоперационной химиотерапии значительно связан с атипией ядер, степенью дифференцировки и митотическим индексом опухоли.

Важными показателями, отражающими темпы опухолевого роста, являются пролиферативные характеристики клеток опухоли: ее *плоидность* и *пролиферативный потенциал* (соотношение клеток в различных фазах клеточного цикла: фазах покоя и пресинтетической —  $G_{0/1}$ , синтетической —  $S$ , премитотической и митотической —  $G_2+M$ ) и опухоли. Оценка этих параметров сегодня возможна с помощью лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии, а их прогностическое значение уже доказано при многих злокачественных опухолях, в том числе и при РМЖ. Напомним, что количество ДНК в ядре пропорционально общему содержанию хромосомного материала. Плоидность ( $n$  — number) отражает кратность числа хромосом в клетке, т. е.  $2n$  соответствует диплоидному набору,  $3n$  — триплоидному,  $4n$  — тетраплоидному и т. д. Единица плоидности «с» (content) соответствует количеству ДНК в ядре клетки. Таким образом, диплоидное (эуплоидное) содержание ДНК ( $2c$ ) соответствует диплоидному набору хромосом в клетке, находящейся в  $G_{0/1}$  фазе клеточного цикла; в  $S$  фазе это значение равно  $3c$ , в фазе  $G_2+M$  —  $4c$ .

Диплоидные опухоли обладают, как правило, более низкими темпами деления, чем анеуплоидные. По нашим данным анализ количественных показателей клеток опухоли до и после

предоперационной лучевой терапии (7 Гр.  $\times$  2 = СОД 14 Гр. и 5 Гр.  $\times$  4 = СОД 20 Гр.) или лекарственной терапии позволил объективизировать, в основном с помощью морфометрических параметров, степень выраженности постлучевого и лекарственного патоморфоза. При резко выраженных изменениях морфометрические параметры клеток и ядер достоверно ( $p < 0,001$ ) больше параметров клеток при слабо и умеренно выраженном патоморфозе. Выявлено, что диплоидные опухоли хуже, чем анеуплоидные, поддавались лучевой терапии.

Аналізу прогностического значения пролиферативных маркеров при раннем РМЖ посвящены многие отечественные и зарубежные работы, однако влияние этих биологических характеристик опухоли на эффективность лекарственного лечения при диссеминированном процессе проанализировано недостаточно. Между тем хорошо известно, что большинство химиопрепаратов являются циклоспецифичными, т. е. убивают клетки, находящиеся в той или иной фазе клеточного цикла, при этом доля делящихся клеток, как правило, характеризует чувствительность опухоли к цитостатикам. Клетки в фазе G0 мало чувствительны к существующим препаратам, между тем некоторые ци-



**Рисунок 9.13.** Механизм действия химиопрепаратов с учетом фаз клеточного цикла опухоли

тостатики, не обладающие циклоспецифичностью (производные нитрозометилмочевины и др.), могут губительно действовать и на эту популяцию опухолевых клеток [7]. На рис. 9.13 и в табл. 9.1 представлены данные об активности некоторых цитостатиков в различных фазах клеточного цикла. Так как метод ДНК-проточной цито-

**Таблица 9.1.** Некоторые фазово-зависимые, фазово-независимые (цикло-зависимые) и циклонезависимые химиопрепараты

Фаза-зависимые химиопрепараты	Фазово-независимые (цикл-зависимые) химиопрепараты	Цикл-независимые химиопрепараты
<p>S-фаза</p> <p>Антиметаболиты: Метотрексат 5-фторурацил</p> <p>G<sub>2</sub>-фаза:</p> <p>Антибиотики: блеомицин митомицин</p> <p>M-фаза «Яды» митотического веретена: винкристин паклитаксел доцетаксел винорелбин Антитопоизомеразы: этопозид тенипозид</p>	<p>Алкилирующие:</p> <p>циклофосфамид цисплатин тио-тэф</p> <p>Интеркалирующие:</p> <p>доксорубицин эпирубицин митоксантрон</p>	<p>Производные нитрозомочевины: ломустин кармустин</p>

флуорометрии позволяет определить не только плоидность различных опухолевых клонов, но и соотношение опухолевых клеток в различных фазах клеточного цикла (G<sub>0</sub>/1, S, G<sub>2</sub>+M), то наряду с дополнительной информацией о темпах опухолевого роста позволяет косвенно помочь в выборе оптимального варианта лекарственного лечения [41].

В нашей работе пролиферативные маркеры изучены у 22 больных при проведении химиотерапии и у 20 больных при проведении гормонотерапии.

Группу больных, получавших химиотерапию, составили 6 пациенток с МРРМЖ и 16 больных с метастатическим процессом. Средний возраст пациенток составил 52 (27–75) года. Большинство больных (16 наблюдений) ранее не получали никакого противоопухолевого лечения, 4 больным в прошлом было выполнено оперативное вмешательство в сочетании с послеопе-

рационной лучевой (3 пациентки) и химиотерапией (2 пациентки); 2 больные ранее получали тамоксифен в качестве гормонотерапии первой линии.

Схема химиотерапии у 21 из 22 больных включала антрациклины, в частности 8 больных получали стандартный режим FAC, 8 больных — режим AC, 4 больных — комбинацию AT, 1 больная — монотерапию доксорубицином и 1 больная — режим CMF.

В результате проведенного лечения объективные противоопухолевые эффекты в виде частичных регрессий достигнуты у 12/22 (54,5 %) больных, стабилизация болезни наблюдалась у 4/22 (18,2 %) пациенток и прогрессирование — у 6/22 (27,3 %) больных.

Оценка с помощью ДНК-проточной цитометрии пloidности и числа клеток опухоли в каждой из фаз клеточного цикла показала, что у 7/22 (31,8 %) больных — диплоидные опухоли; у остальных 15/22 (68,2 %) пациенток — опухоли анеуплоидные с ИДНК от 0,7 до 2,0 и содержат от 15 до 100 % анеуплоидных клеток.

При сопоставлении результатов лечения с показателями числа клеток опухоли в различных фазах клеточного цикла оказалось, что объективные противоопухолевые эффекты регистрировались чаще у больных со значительной пролиферативной активностью (ИП > 20,0 %) опухолевых клеток (у 7/10 больных — 70 %) по сравнению с больными, у которых пролиферативная активность была невысокой, и ИП составлял < 20 % (у 5/12 больных — 41,7 %). Стабилизация и прогрессирование болезни, наоборот, чаще наблюдались у больных с невысоким пролиферативным потенциалом опухоли: у 7/12 (58,3 %) больных с ИП < 20 % и у 3/10 (30 %) больных с ИП > 20 %. Медиана продолжительности жизни у больных с диплоидными опухолями составила 30 (11–44) мес., а у больных с анеуплоидными — всего 16 (2–26) мес.

Проллиферативные маркеры были изучены также у 20 больных, получавших гормонотерапию. У 8/20 (40 %) была местнораспространенная (IIIб) и у 12/20 (60 %) — метастатическая стадия РМЖ; 13 из них (65 %) не получали ранее никакого противоопухолевого лечения, 7 больным в прошлом было проведено хирургическое лечение, в том числе 3 пациентки получали послеоперационную лучевую терапию, а 4 больных — адьювантную химиотерапию с использованием режима CMF.

У большинства больных (16/20 — 80 %) опухоли были положительными по РЭ и/или РП, у 4 пациенток информация о содержании в опухоли РЭ и РП отсутствовала. Все больные получали в качестве гормонотерапии первой линии тамоксифен.

При исследовании образцов опухолевой ткани с помощью метода ДНК-проточной цитометрии диплоидные опухоли были выявлены у 8/20 (40 %) больных, у остальных 12/20 (60 %) пациенток опухоли были анеуплоидными. Клинически значимые эффекты, включая длительную (> 6 мес.) стабилизацию на фоне гормонотерапии, были отмечены у 12/20 (60 %) больных; у 8/20 (40 %) пациенток эффект гормонотерапии был оценен как прогрессирование. Из 8 больных с прогрессированием на фоне гормонотерапии у 7 (88 %) человек опухоли были анеуплоидными, причем у 6 — положительными по РЭ и РП. Среди 12 больных с объективными эффектами и длительной стабилизацией на фоне гормонотерапии в 8 (67 %) случаях опухоли были диплоидными.

При химиотерапии с адриамицином плоидность опухоли не влияла на степень выраженности патоморфоза, но как в диплоидных, так и анеуплоидных новообразованиях лекарственные изменения были выше в опухолях с низким числом клеток в S фазе митотического цикла (< 7 %). То есть увеличение степени выраженности патоморфоза сопровождалось достоверным уменьшением пролиферативной активности клеток РМЖ. Полученные данные также свидетельствуют, что после 1–2 курсов эффективной лекарственной терапии по схемам VCAF и CMFA, при слабой и умеренной степени выраженности патоморфоза, уменьшается площадь клеток опухоли, периметр и площадь ядер, полиморфизм этих показателей, что объективно свидетельствует о возрастании степени дифференцировки новообразований. При этом особо следует отметить, что плоидность опухоли не влияет на степень выраженности лекарственного патоморфоза.

P.J. Van Diest и соавт. [70] изучали значение морфометрии для прогноза при адьювантной химиотерапии по схеме CMF у больных РМЖ, находящихся в пременопаузе с поражением регионарных лимфатических узлов. Авторы приходят к выводу, что морфометрические параметры могут быть важными факторами для идентификации больных, которые ответят или не ответят на адьювантную химиотерапию.

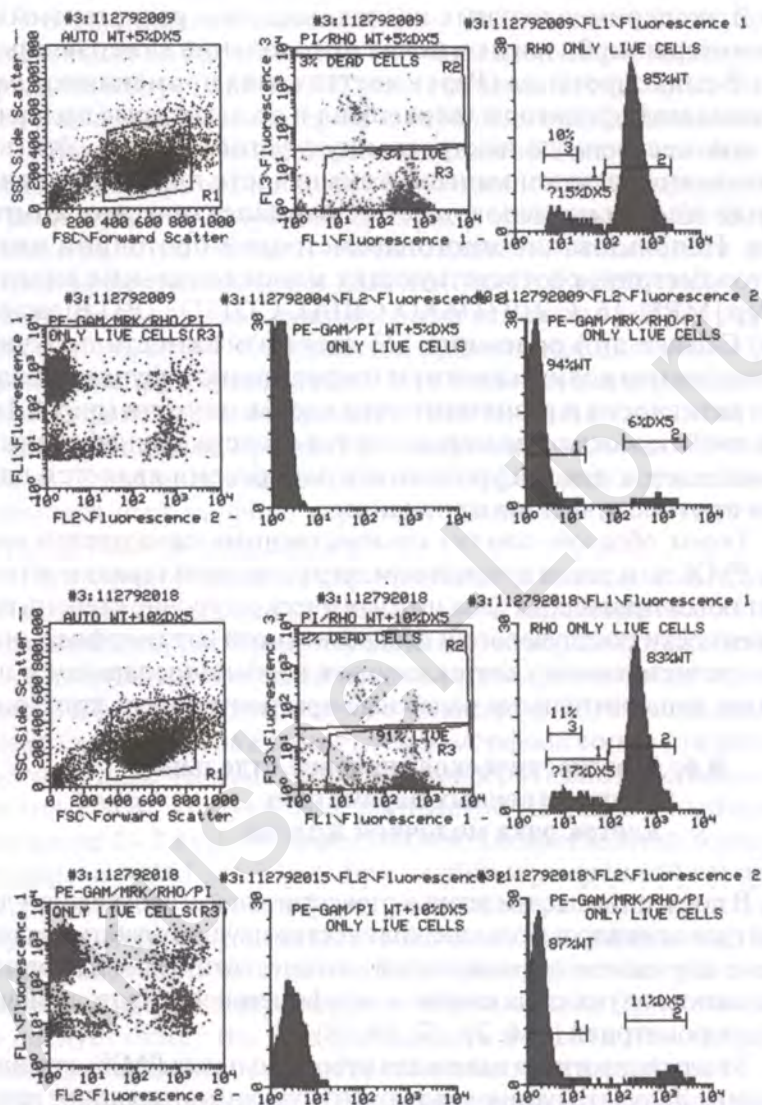
В экспериментальных исследованиях у резистентных к химиотерапии больных в целях преодоления гиперэкспрессии Р-гликопротеина (Pgp) в клетках рака применяются различные модификаторы (верапамил и др.), которые подавляют множественную лекарственную устойчивость. Эти исследования из-за клинической значимости привлекают внимание многих исследователей и фармацевтические компании. Использование многопараметровой проточной цитофлуорометрии, соответствующих моноклональных антител к Pgp [MRK-16, C 219 (ДАКО, США), CD15D3 (BD Biosciences, США и др.) родомина 123 дает возможность получить объективную количественную информацию о функциональной активности и резистентности клеток опухоли (рис. 9.14). Часто экспрессия Pgp определяется степенью дифференцировки клеток рака, и уровень его экспрессии является плохим прогностическим признаком.

Таким образом, анализ количественных показателей клеток РМЖ до и после лучевой или лекарственной терапии позволяет объективизировать на цитологическом уровне степень выраженности постлучевого и лекарственного патоморфоза, оценить резистентность клеток опухоли к химиопрепаратам и получить дополнительные надежные прогностические критерии.

### **9.6. Прогностическое значение отдельных количественных параметров клеток рака молочной железы**

В последние десятилетия в отечественной и зарубежной литературе появилось большое количество научных работ, связанных с изучением возможностей количественных методов исследования опухолевых клеток — морфометрией и проточной цитофлуорометрией [3, 6, 26, 27, 29, 38].

Точность прогноза важна для отбора больных РМЖ, которые должны получать раннюю адъювантную химиотерапию, предназначенную для предотвращения дальнейшего роста опухоли и отдаленного метастазирования [36, 37]. Частота анеуплоидных опухолей прямо пропорционально зависела от размера опухоли. Одновременно отмечено увеличение недифференцированного компонента опухоли с увеличением ее размера, что, вероятно, отражает изменения биологических свойств новообразования в



**Рисунок 9.14.** Исследование множественной лекарственной устойчивости (MRK-16) и функциональной активности (родомина 123) клеток рака молочной железы с помощью многопараметровой проточной цитометрии

течение его роста в сторону гистопатологической дедифференцировки и увеличения пролиферирующей фракции клеток опухоли. Высокий уровень пролиферативной активности определяется большим числом клеток опухоли в S-фазе и часто свидетельствует о плохой выживаемости больных РМЖ независимо от состояния подмышечных лимфатических узлов [38]. Обычно наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным фактором для назначения адъювантной лекарственной терапии [45]. Однако точность этого прогностического критерия недостаточно надежна, что ведет при РМЖ к неадекватному лечению пациентов.

Давно известно, что морфологические, и в частности ядерные, признаки [74] коррелируют с прогнозом, при этом градации различных патологов являются субъективными и не дают точного предсказания развития заболевания. Тем не менее морфологические особенности первичной опухоли содержат значительную прогностическую информацию, и объективные количественные методы могут существенно повысить значение гистологического и цитологического исследования. Различные группы исследователей независимо друг от друга показали очевидную прогностическую значимость морфометрических параметров как в цитологии [75], так и в гистологии [29]. Современные ретроспективные и проспективные исследования J.P.A. Vaak и соавт. [27, 28, 29], A.M. Uyterlinde и соавт. [69], A. Такака и соавт. [67] показали, что морфометрические признаки являются более показательными, чем классические, такие как поражение лимфатических узлов, размер опухоли и даже содержание стероидных рецепторов. По мнению авторов, более точна объективная количественная оценка злокачественности процесса, так как при морфометрически выделенной III степени злокачественности в 71 % случаев выявляются метастазы в регионарные лимфатические узлы, в то время как при визуальной оценке они обнаруживаются только в 48 %.

Из других работ известно, что поведение злокачественной опухоли связано не только с морфометрическими характеристиками ее клеток, но и с их пролиферативной активностью и плоидностью [11, 29, 50]. Ранее E. Thorud и соавт. была показана связь плоидности с размером опухоли: небольшие опухоли были преимущественно диплоидными, а опухоли больших размеров — анеуплоидными [68]. Диплоидные опухоли чаще обнару-



живались у больных с местно-распространенной формой заболевания [42]. Ранние и более поздние работы В. Varlogie с соавт. [30, 31], D.W. Hedley с соавт. [48, 49, 50] указывают на возможность использования данных, полученных методом проточной цитометрии, в качестве отдельных прогностических критериев. Плоидность первичной опухоли является одним из важных прогностических факторов для 5-летней выживаемости [38, 50], однако более информативным прогностическим критерием, по нашему мнению, является не плоидность опухоли, а число клеток в S-фазе клеточного цикла. Одновременная оценка этих двух критериев делает прогноз еще более достоверным [3, 4, 5, 6]. При этом большинство диплоидных опухолей обладает более низкими темпами деления, чем анеуплоидные, пролиферативная активность которых бывает очень высокой. По данным S.V. Ewers с соавт. [44], процент клеток в S-фазе клеточного цикла является прогностическим фактором для общей выживаемости и безрецидивной выживаемости и имеет существенную прогностическую значимость. D. Нааg с соавт. [46], L. Dressler с соавт. [42] пришли к выводу, что у больных РМЖ без метастазов в регионарные лимфатические узлы высокая пролиферативная активность опухоли (большое число клеток в S-фазе) является независимым, неблагоприятным фактором прогноза. Комбинация числа клеток в S-фазе и количества анеуплоидных клеток в опухоли является важным прогностическим фактором как для общей, так и для безрецидивной выживаемости у больных с I и II стадиями РМЖ [6]. Определение числа S-фазных клеток, а также плоидности опухоли в сочетании с данными рецепторов стероидных гормонов должно стать рутинным методом обследования больных.

Наши данные [3, 6], данные Г.Н. Зубрихиной [9], D. Hedley с соавт. [50], E. Thørud с соавт. [68] свидетельствуют о прямой корреляции плоидности и степени злокачественности опухолей. Так, анеуплоидные новообразования чаще бывают при III степени злокачественности, а диплоидные при I и II степени. По нашим данным и D.W. Hedley с соавт. [50], опухоли уже с первой степенью злокачественности чаще анеуплоидные и при увеличении степени злокачественности опухоли возрастает частота встречаемости анеуплоидных новообразований. Отмечается статистически значимая связь между степенью злокачественности опухоли, особенно степенью дифференцировки ядер, и количе-

ством клеток в S-фазе цикла. Важность подобного рода исследований определяется прогностическим значением этого показателя [43]. При I степени злокачественности выживаемость больных РМЖ в течение 5 лет составляет 75 %, при II степени — 53 %, при III — 31 % [74]. Более четкой является корреляция плоидности и степени злокачественности: большинство авторов показали, что диплоидные опухоли чаще бывают при I–II степени злокачественности, а анеуплоидные — при III степени [20, 24]. Что касается связи количественного содержания ДНК с гистологическим вариантом опухоли, то единого мнения на этот счет нет: есть мнение, что слизистые раки являются чаще диплоидными [52], а медуллярные — анеуплоидными, тогда как в других работах не демонстрируется связь плоидности с гистологическим типом опухоли [23]. Многофакторный анализ показал, что при каждой стадии выявлен комплекс ДНК-протоочноцитометрических параметров, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе рака (табл. 9.2).

При раннем РМЖ анеуплоидный вариант опухоли коррелирует с наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах, причем по мере возрастания стадии заболевания доля диплоидных

**Таблица 9.2.** Неблагоприятные показатели ДНК-протоочной цитофлуорометрии у больных при раке молочной железы

Стадия заболевания	Неблагоприятные количественные параметры клеток РМЖ
$T_1N_0M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,35), в S фазе > 8 % клеток опухоли
$T_2N_0M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,6); индекс пролиферации (ИП) > 23 %
$T_3N_0M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,4)
$T_{1-2}N_1M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,3)
$T_{1-2}N_{2-3}M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,5); ИП > 18,5 %
$T_{3-4}N_1M_0$	ИП > 21 %
$T_{3-4}N_{2-3}M_0$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК > 1,3); ИП > 19 %
$T_{1-4}N_{0-2}M_1$	Анеуплоидная опухоль (ИДНК 1,1–1,8)
Отечно-инфильтративная форма рака	Анеуплоидная опухоль (ИДНК 1,1–1,8)

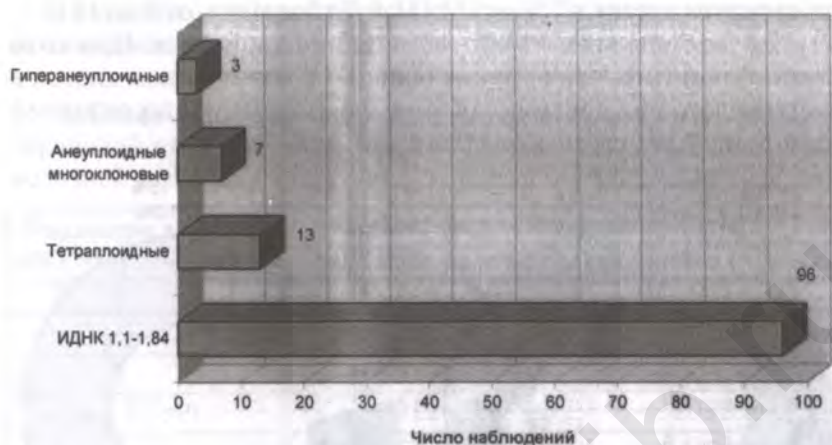
опухолей уменьшается [17]. По данным Cornelisse с соавт. [39], при анеуплоидном раке частота рецидивов выше, а выживаемость хуже, чем при диплоидном. Эта зависимость более четко прослеживается при МРРМЖ.

### **9.7. Прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии и морфометрии при местно-распространенном раке молочной железы с учетом непосредственных и отдаленных результатов лечения**

В нашем исследовании мы изучили прогностическое значение в плане непосредственных и отдаленных результатов лечения параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии и морфометрии у 215 больных МРРМЖ, а также корреляцию этих параметров между собой и с такими значимыми для прогноза факторами, как количество пораженных лимфатических узлов и рецепторный статус опухоли [19].

Из 215 пациенток 96 (44,7 %) человек имели диплоидные опухоли и 119 (55,3 %) — анеуплоидные. В группе больных с анеуплоидными опухолями в 61 (51,3 %) случае процент анеуплоидных клеток в опухоли составил  $\leq 50\%$ , а в 58 (48,7 %) случаях  $> 50\%$ . Поскольку группа анеуплоидных опухолей достаточно разнообразна в плане прогноза, разные авторы предлагают варианты их классификации в зависимости от значения ИДНК и показателей пролиферативной активности [3, 25, 50]. Так, выделяются группы анеуплоидных опухолей с ИДНК в пределах митотического цикла — 1,1–1,84. В нашем случае 96 (80,8 %) пациенток составляют эту группу. Кроме того, имеют место тетраплоидные опухоли 13 (10,9 %) с ИДНК 1,85–2,15, которые по данным литературы имеют относительно благоприятный прогноз [3].

Существуют варианты анеуплоидных опухолей, отличающихся наиболее неблагоприятным течением. Среди них в нашем исследовании можно выделить анеуплоидные многоклоновые опухоли, имеющие несколько анеуплоидных клонов с разными значениями ИДНК — семь (5,8 %) пациенток, а также гиперанеуплоидные опухоли со значением ИДНК  $> 2,15$  — трое (2,5 %) больных (рис. 9.15).



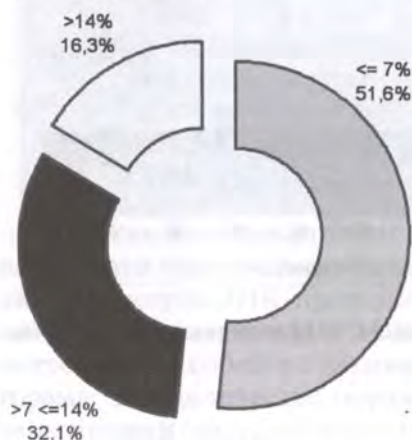
**Рисунок 9.15.** Распределение больных с анеуплоидными опухолями в зависимости от значения ИДНК

В зависимости от ИП больные были также разделены на три группы:  $\leq 15\%$  — 71 (33,0%) пациентка, от 16 до 30% — 98 (45,6%) и  $> 31\%$  — 46 (21,4%) больных.

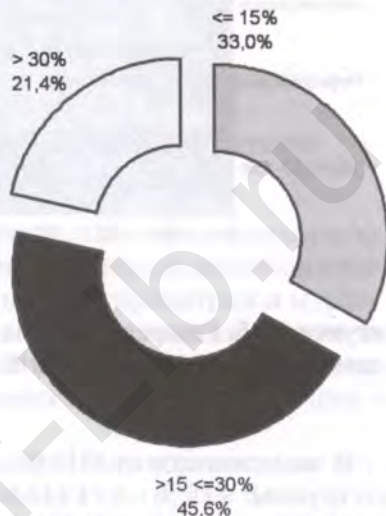
Среди морфометрических параметров были изучены следующие показатели:  $S$  — площадь ядра,  $\mu\text{м}^2$ ,  $\sigma S$  — среднеквадратическое отклонение площади ядра,  $\mu\text{м}^2$ ,  $P$  — периметр ядра,  $\mu\text{м}$ ,  $\sigma P$  — среднеквадратическое отклонение периметра ядра,  $F$  — коэффициент формы ядра, который вычисляется по формуле  $F = P/4\pi S$ , а также  $\sigma F$  — среднеквадратическое отклонение коэффициента формы ядра. Наименьшим коэффициентом формы (приближается к 1) обладает идеально круглое ядро. По мере отклонения от этой формы значение коэффициента увеличивается. Таким образом, коэффициент формы ядра, так же как и  $\sigma S$ ,  $\sigma P$  и  $\sigma F$ , служит количественной мерой полиморфизма ядер.

В полученной ДНК-гистограмме количество клеток в различных фазах клеточного цикла ( $G_0/1$ ,  $S$ ,  $G_2+M$ ) вычисляется по отношению к общему числу исследованных клеток с помощью стандартной программы MultiCycle (Phoenix Flow System, США). В зависимости от количества клеток опухоли в  $S$ -фазе клеточного цикла мы выделили следующие три группы больных: пациент-

ки с числом клеток  $\leq 7\%$  — 111 (51,6%) больных, от 8 до 14% — 69 (32,1%) больных и  $>14\%$  — 35 (16,3%) пациенток. При этом следует отметить, что в группе больных с количеством клеток в S-фазе клеточного цикла  $>14\%$  не было диплоидных опухолей (рис. 9.16, 9.17).



**Рисунок 9.16.** Распределение больных в зависимости от числа клеток в S-фазе клеточного цикла



**Рисунок 9.17.** Распределение больных в зависимости от индекса пролиферации опухоли

Мы изучили основные параметры ядер в зависимости от ploидности первичной опухоли, а также уровней пролиферативной активности опухоли по количеству клеток в S-фазе клеточного цикла и ИП. Достоверная положительная корреляция была отмечена между показателем ИДНК и такими морфометрическими показателями, как площадь ядра ( $r = 0,17$ ) и периметр ядра ( $r = 0,17$ ).

Однако при сравнении результатов в группах больных, имеющих диплоидные и анеуплоидные опухоли, достоверных различий не получено ни по одному параметру, хотя имеется тенденция ( $p > 0,05$ ) увеличения площади ядер, а также  $\sigma F$  при анеуплоидных опухолях, что может косвенно указывать на увеличение размера ядер и их полиморфизма при анеуплоидных опухолях.

Основные морфометрические параметры ядер в зависимости от плоидности первичной опухоли представлены в табл. 9.3.

**Таблица 9.3.** Параметры ядер в зависимости от плоидности первичной опухоли у больных с местнораспространенным раком молочной железы

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Плоидность первичной опухоли	
	Диплоидные (n = 96)	Анеуплоидные (n = 119)
S	168,14±4,86*	175,95±4,330
ср.кв. S (σS)	49,24±2,150	49,73±1,710
P	48,41±0,710	49,54±0,600
ср.кв. P (σP)	7,21±0,260	7,12±0,180
F	1,152±0,006	1,157±0,003
ср. кв. F (σF)	0,096±0,005	0,103±0,010

\* p > 0,05 при сравнении между группами;  
n — число больных.

В соответствии с полученными результатами мы изучили основные ядерные параметры в группах больных, различающихся по количеству клеток в S-фазе клеточного цикла и ИП. Данные представлены в табл. 9.4 и 9.5.

**Таблица 9.4.** Параметры ядер клеток опухоли в зависимости от количества клеток в S-фазе клеточного цикла у больных местнораспространенным раком молочной железы

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Количество клеток в S-фазе клеточного цикла (%)		
	<7 (n = 111)	от 8 до 14 (n = 69)	>14 (n = 35)
S	168,41±4,47*	170,69±4,790	188,84±9,97*
ср.кв. S (σS)	49,07±2,070	48,51±1,870	52,87±3,410
P	48,49±0,640	48,89±0,690	51,05±1,360
ср.кв. P (σP)	7,14±0,240	7,11±0,220	7,29±0,270
F	1,154±0,006	1,156±0,004	1,154±0,006
ср. кв. F (σF)	0,092±0,004	0,105±0,013	0,116±0,024

\* p < 0,05 при сравнении между группами;  
n — число больных.

**Таблица 9.5.** Параметры ядер клеток опухоли в зависимости от индекса пролиферации у больных местно-распространенным раком молочной железы

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Индекс пролиферации (%)		
	≤14 (n = 71)	от 15 до 30 (n = 98)	>30 (n = 46)
S	173,52±5,600	162,67±4,20*	191,7±7,98*
ср.кв. S (σS)	50,15±2,650	46,36±1,80*	55,24±2,72*
P	49,32±0,800	47,6±0,61*	51,65±1,08*
ср.кв. P(σP)	7,19±0,300	6,89±0,22*	7,68±0,25*
F	1,154±0,008	1,153±0,003	1,157±0,005
ср. кв. F (σF)	0,095±0,005	0,096±0,009	0,115±0,019

\*  $p < 0,05$  при сравнении между группами;

n — число больных.

В этих группах отмечается достоверное увеличение площади ядер при количестве S-фазных клеток >14 % по сравнению с группой больных, у которых их число ≤7 % ( $p = 0,037$ ). Остальные показатели в группах достоверно не различались.

Площадь ядер достоверно больше при ИП >30 % по сравнению с ИП от 15 до 30 % ( $p = 0,00055$ ), а по сравнению с ИП ≤15 % близка к достоверной ( $p = 0,0574$ ). Кроме того, параметры ядер в группе больных с ИП >30 % достоверно больше по  $\sigma S$  ( $p = 0,006360$ ), P ( $p = 0,000597$ ) и  $\sigma P$  ( $p = 0,0323$ ), по сравнению с группой больных, имеющих ИП от 15 до 30 %.

Учитывая отсутствие четкой динамики увеличения основных параметров ядер с увеличением показателей пролиферативной активности опухоли, мы провели анализ этих показателей отдельно для групп диплоидных и анеуплоидных опухолей.

Сравнение результатов в группах показало достоверное уменьшение площади ( $p = 0,017948$ ) и периметра ядер ( $p = 0,022202$ ) диплоидных опухолей при увеличении количества S-фазных клеток более 7 % (табл. 9.6). Кроме того, отмечено уменьшение параметров ядер диплоидных клеток РМЖ при увеличении индекса пролиферации. В группе больных, имеющих диплоидные опухоли с ИП ≤15%, показатели ядра — S,  $\sigma S$  и P достоверно больше, чем у пациенток, имеющих ИП от 16 до 30 ( $p < 0,05$ ) (табл. 9.7).

**Таблица 9.6.** Параметры ядер клеток в зависимости от количества клеток в S-фазе клеточного цикла у больных местно-распространенным раком молочной железы при диплоидных опухолях

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Количество клеток в S-фазе (%)	
	≤7 (n = 76)	от 8 до 14 (n=20)
S	174,01±5,79*	145,88±5,55*
ср.кв. S (σS)	50,77±2,580	43,4±3,040
P	49,23±0,84*	45,27±0,90*
ср.кв. P (σP)	7,33±0,310	6,76±0,370
F	1,152±0,010	1,154±0,010
ср. кв. F (σF)	0,096±0,010	0,094±0,010

\* p < 0,05 при сравнении между группами;  
n — число больных.

Другие данные получены в группе пациенток с анеуплоидными опухолями. Увеличение показателей пролиферативной активности ведет к увеличению основных размеров ядер.

**Таблица 9.7.** Параметры ядер клеток в зависимости от индекса пролиферации у больных местно-распространенным раком молочной железы при диплоидных опухолях

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Индекс пролиферации (%)		
	≤15 (n = 48)	от 15 до 30 (n = 45)	>30 (n = 3)
S	181,27±6,95*	155,76±6,64*	143,90±18,88
ср.кв. S (σS)	53,56±3,35*	44,59±2,73*	49,70±6,280
P	50,41±1,01*	46,51±0,96*	44,87±2,780
ср.кв. P (σP)	7,55±0,380	6,81±0,370	7,80±0,520
F	1,151±0,012	1,153±0,004	1,166±0,020
ср. кв. F (σF)	0,101±0,010	0,089±0,007	0,109±0,020

\* p < 0,05 при сравнении между группами;  
n — число больных.



При увеличении количества клеток в S-фазе клеточного цикла от 8 до 14 % и >14 % площадь и периметр ядер достоверно больше, чем при количестве S-фазных клеток  $\leq 7$  % ( $p < 0,05$ ) (табл. 9.8).

**Таблица 9.8.** Параметры ядер клеток опухоли в зависимости от количества клеток в S-фазе клеточного цикла у больных местно-распространенным раком молочной железы при анеуплоидных опухолях

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Количество клеток в S-фазе клеточного цикла (%)		
	$\leq 7$ (n = 35)	от 8 до 14 (n = 49)	$>14$ (n = 35)
S	156,26 $\pm$ 6,210	180,82 $\pm$ 5,77*	188,84 $\pm$ 9,97*
ср.кв. S ( $\sigma$ S)	45,39 $\pm$ 3,430	50,6 $\pm$ 2,270	52,87 $\pm$ 3,410
P	46,87 $\pm$ 0,870	50,37 $\pm$ 0,81*	51,05 $\pm$ 1,36*
ср.кв. P ( $\sigma$ P)	6,74 $\pm$ 0,370	7,25 $\pm$ 0,270	7,29 $\pm$ 0,270
F	1,159 $\pm$ 0,005	1,157 $\pm$ 0,005	1,154 $\pm$ 0,006
ср. кв. F ( $\sigma$ F)	0,082 $\pm$ 0,004	0,109 $\pm$ 0,018	0,116 $\pm$ 0,024

\*  $p < 0,02$  при сравнении с S  $\leq 7$  %;

n — число больных.

Аналогичные данные получены при анализе размеров ядер в зависимости от индекса пролиферации (табл. 9.9). При этом увеличение ИП  $> 30$  % приводит к достоверному увеличению

**Таблица 9.9.** Параметры ядер клеток в зависимости от индекса пролиферации у больных местно-распространенным раком молочной железы при анеуплоидных опухолях

Параметры ядер клеток РМЖ (мкм <sup>2</sup> и мкм)	Индекс пролиферации (%)		
	$\leq 15$ (n = 23)	$>15 \leq 30$ (n = 53)	$>30$ (n = 43)
S	157,36 $\pm$ 8,64*	168,54 $\pm$ 5,27*	195,03 $\pm$ 8,230
ср.кв. S ( $\sigma$ S)	43,03 $\pm$ 3,94*	47,85 $\pm$ 2,37*	55,63 $\pm$ 2,880
P	47,06 $\pm$ 1,21*	48,52 $\pm$ 0,76*	52,12 $\pm$ 1,110
ср.кв. P ( $\sigma$ P)	6,44 $\pm$ 0,40*	6,95 $\pm$ 0,270	7,67 $\pm$ 0,270
F	1,161 $\pm$ 0,007	1,155 $\pm$ 0,005	1,156 $\pm$ 0,001
ср. кв. F ( $\sigma$ F)	0,083 $\pm$ 0,005	0,102 $\pm$ 0,016	0,115 $\pm$ 0,020

\*  $p < 0,02$  при сравнении с ИП  $> 30$  %;

n — число больных.

площади и периметра ядер, а также таких показателей, как полиморфизм ядер, как  $\sigma S$  и  $\sigma P$  по сравнению с ИП  $\leq 15\%$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, при ИП  $> 30\%$  S, P и  $\sigma S$  достоверно больше, чем при ИП  $> 15 \leq 30\%$ .

Мы сравнили основные клеточные параметры опухоли в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов. Достоверных различий в клеточных параметрах в зависимости от статуса рецепторов эстрогенов не было. В то же время отмечается некоторая зависимость их от статуса рецепторов прогестерона. Сравнение ядерных параметров до лечения показало тенденцию увеличения полиморфизма ядер по  $\sigma S$  и  $\sigma P$  в группе РП-отрицательных опухолей. Кроме того, в группе пациенток, имеющих после лечения положительные по РП опухоли, полиморфизм ядер был менее выражен ( $\sigma S = 47,37 \pm 2,26$  и  $\sigma P = 6,86 \pm 0,25$ ), чем в опухолях отрицательных по РП ( $\sigma S = 54,75 \pm 2,53$  и  $\sigma P = 7,72 \pm 0,3$ ). Различия были достоверны для  $\sigma S$  ( $p = 0,034287$ ) и  $\sigma P$  ( $p = 0,035928$ ).

Прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии и морфометрии изучено в плане непосредственных и отдаленных результатов лечения. Непосредственные результаты оценивались в группах больных, получавших различные варианты предоперационного лечения по степени терапевтического патоморфоза в опухоли. Ни один из изучаемых параметров — количество клеток в S-фазе,  $G_2+M$  фазе клеточного цикла, индекс пролиферации, а также все параметры ядра достоверно не коррелировали со степенью патоморфоза (табл. 9.10).

При изучении выше названных параметров в зависимости от степени терапевтического патоморфоза достоверные различия были получены только между группами больных, имеющих умеренный и выраженный патоморфоз в опухоли по содержанию клеток в  $G_2+M$  фазе клеточного цикла. При этом количество клеток в  $G_2+M$  фазе было достоверно выше при умеренном патоморфозе ( $p = 0,039$ ). Таким образом, мы не смогли подтвердить данные некоторых авторов, указывающих на увеличение степени выраженности патоморфоза при увеличении показателей пролиферативной активности опухоли.

Изучение влияния основных параметров ядер не показало каких-либо четких тенденций зависимости от этих показателей общей и безрецидивной выживаемости. Однако сравнение групп

**Таблица 9.10.** Морфометрические и ДНК-цитофлуорометрические параметры клеток опухоли в зависимости от степени выраженности терапевтического патоморфоза

Параметры клеток опухоли	Степень терапевтического патоморфоза в опухоли				
	нет (n = 116)	слабый (n = 29)	умеренный (n = 15)	выраженный (n = 22)	резко выраженный (n = 5)
S-фаза (%)	8,29±0,990	9,08±1,080	9,56±1,310	8,04±1,010	9,3±1,740
G2+M (%)	12,36±1,770	13,26±1,730	15,26±1,85*	10,71±1,21*	11,16±1,660
ИП (%)	20,65±2,580	22,34±2,460	24,82±2,790	18,75±2,100	20,46±3,050
S ядра	171,77±7,340	173,48±6,870	184,67±12,83	182,56±12,50	194,5±32,02
σS ядра(σS)	54,06±4,400	47,56±3,500	58,32±5,680	49,83±4,610	54,26±14,70
P ядра	49,08±1,020	49,45±0,990	50,61±1,690	50,40±1,750	51,58±4,190
σP ядра (σP)	7,78±0,520	6,95±0,530	7,95±0,560	6,78±0,470	6,92±1,330
F ядра	1,155±0,010	1,143±0,018	1,148±0,008	1,164±0,006	1,143±0,020
σF ядра (σF)	0,084±0,007	0,119±0,030	0,081±0,007	0,095±0,008	0,072±0,011

\*  $p < 0,05$  при сравнении между группами;

n — число больных.

больных в пределах одного значения ИП  $< 15\%$  показало достоверные различия по безрецидивной выживаемости при площади ядер от 120 до 140  $\mu\text{м}^2$  по сравнению с площадью ядра от 160 до 180  $\mu\text{м}^2$  ( $p = 0,03131$ ). Кроме того, в пределах ИП от 15 до 30 % имеются достоверные различия по общей ( $p = 0,01294$ ) и по безрецидивной ( $p = 0,00849$ ) выживаемости между группами, имеющими площадь ядра от 100 до 120  $\mu\text{м}^2$  по сравнению с площадью ядра 120–140  $\mu\text{м}^2$ .

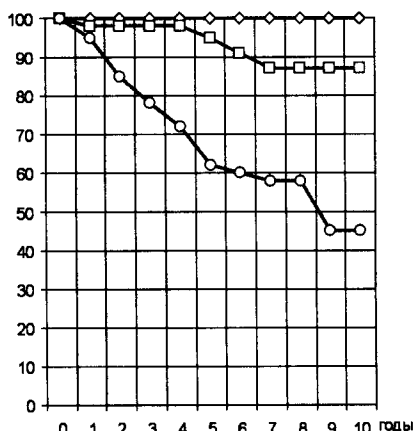
В 34 клиниках Нидерландов J.Р.А. Ваак с соавт. [41] на гистологических препаратах у 3000 больных исследовали прогностическую ценность и воспроизводимость морфометрического мультивариантного индекса (МРІ), ИДНК, других количественных параметров в сравнении с известными прогностическими критериями (размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов и уровень рецепторов стероидных гормонов). Морфометрический многовариантный прогностический индекс в комбинации с индексом митотической активности, размером опухоли и статусом лимфатических узлов давал более точный прогноз приблизительно на 20 %, чем при

рутинной гистологической оценке опухоли и регионарных лимфатических узлов. Авторы делают вывод, что применение МРІ может способствовать лучшему лечению многих пациентов при РМЖ, в то же время отмечают прогностическую важность ИДНК, определяемого методом проточной цитофлуорометрии. По нашим данным увеличение основных морфометрических параметров площади ( $S1 > 255,3 \text{ мкм}^2$ ), периметра ( $P1 > 63,1 \text{ мкм}$ ) опухолевых клеток и ядер ( $S2 > 170,1 \text{ мкм}^2$ ;  $P2 > 49,2 \text{ мкм}$ ), их полиморфизма ( $F2 > 1,155$ ) свидетельствует о менее благоприятном прогнозе РМЖ.

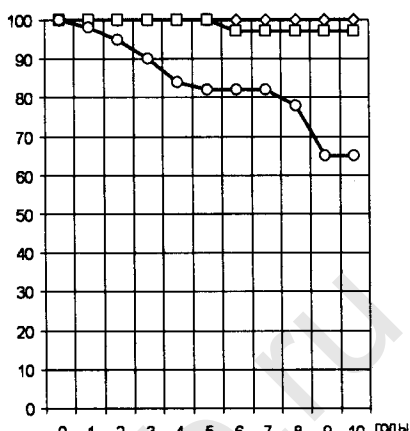
Расчет кривых общей выживаемости и безрецидивной выживаемости проводился методом построения таблиц дожития по E.L. Kaplan и P. Meier, и сравнение достоверности различий этих показателей с помощью теста log rank проводилось в программе Survival, представленной отделом статистики M.D. Anderson Hospital (США). Многофакторный анализ проводился путем баесовской процедуры с помощью пакета программ для компьютерного анализа SAS.

Влияние плоидности опухолевых клеток на общую выживаемость больных без учета стадий рака существенное. У больных с диплоидными (1-я группа) и тетраплоидными (2-я группа) опухолями отмечалось относительно доброкачественное течение болезни, показатели общей выживаемости (ОВ) каждой из этих двух групп статистически значимо отличались ( $p < 0,05$ ) от соответствующих показателей больных с анеуплоидными опухолями, с ИДНК в интервале  $1,1-1,84$  и  $< 1,0$  (3-я группа) и с многоклоновыми анеуплоидными опухолями (4-я группа). ОВ больных с многоклоновыми опухолями (4-я группа) была наихудшей и отличалась не только от соответствующих показателей больных 1-й и 2-й группы, но также и от ОВ больных 3-й группы ( $p < 0,05$ ).

При РМЖ  $T_{1-2}N_0M_0$  у 41 (37 %) больной наблюдались диплоидные и у 71 (63 %) больной — анеуплоидные опухоли, в том числе у 8 (7 %) больных — тетраплоидные опухоли. Течение болезни у больных с диплоидными опухолями относительно доброкачественно, статистические показатели БРВ и ОВ этой группы больных выше (рис. 9.18. 9.19), чем у больных с анеуплоидными, не тетраплоидными опухолями ( $p < 0,001$  для БРВ и  $p < 0,02$  для ОВ). Так, анеуплоидные опухоли имели значительно более высокую ( $p < 0,05$ ) пролиферативную актив-



—◆— Тетраплоидные (8 больных)  
 —□— Диплоидные (41 больная)  
 —○— Анеуплоидные не тетраплоидные (63 больных)



—◆— Тетраплоидные (8 больных)  
 —□— Диплоидные (41 больная)  
 —○— Анеуплоидные не тетраплоидные (63 больных)

**Рисунок 9.18.** Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T1-2N0M0 в зависимости от ИДНК опухолевых клеток

**Рисунок 9.19.** Общая выживаемость больных РМЖ T1-2N0M0 в зависимости от ИДНК опухолевых клеток

ность, чем диплоидные, в том числе более высокую долю клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Течение болезни у больных с диплоидными опухолями было значительно лучше, чем у больных с анеуплоидными опухолями.

5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость больных с диплоидными опухолями составила  $94 \pm 4\%$  и  $85 \pm 7\%$ , а у больных с анеуплоидными —  $67 \pm 7\%$  и  $52 \pm 10\%$  соответственно ( $p < 0,01$ ). 5- и 10-летняя общая выживаемость больных с диплоидными опухолями была  $100\%$  и  $96 \pm 4\%$ , а у больных с анеуплоидными опухолями —  $84 \pm 5\%$  и  $68 \pm 10\%$  соответственно. Различия безрецидивной выживаемости становились статистически значимыми после третьего года наблюдения. У больных с диплоидными опухолями наблюдался в 2,3 раза более низкий риск развития рецидива болезни по сравнению со всей группой больных (рис. 9.18, 9.19). Таким образом, показатели ДНК-проточной цитометрии имеют прогностическое значение при раннем РМЖ. При многофакторном анализе прогностических признаков у больных РМЖ без поражения ре-

гионарных лимфатических узлов ИДНК оказался самым сильным фактором прогноза [17].

Возможно разделение на следующие группы больных РМЖ  $T_{1-2}N_0M_0$  при одновременном учете плоидности и ИП опухолевых клеток: 1) с диплоидными опухолями и ИП не более 30 %; 2) с анеуплоидными, не тетраплоидными опухолями и ИП не более 30 %; 3) с анеуплоидными, не тетраплоидными опухолями и ИП более 30 %. У больных 1-й группы наблюдается доброкачественное течение болезни, с высокими показателями БРВ и ОВ. У больных 3-й группы процесс рецидивирования болезни идет очень бурно, 3-летняя БРВ составляет лишь 61 %, 5-летняя — 43 %, 10-летняя — 29 %. Показатели больных 2-й группы занимают промежуточное положение между 1-й и 3-й группами. Достоверность различий БРВ: между 1-й и 2-й группами —  $p < 0,05$ ; между 1-й и 3-й группами —  $p < 0,001$ ; между 2-й и 3-й группами —  $p < 0,05$ . Достоверность различий ОВ: между 1-й и 2-й группами —  $p > 0,05$ ; между 1-й и 3-й группами —  $p < 0,001$ ; между 2-й и 3-й группами —  $p < 0,05$ . Таким образом, проведенный статистический анализ показал, что пациенток с диплоидными опухолями умерло за годы наблюдения меньше ( $p < 0,001$ ), чем с анеуплоидными новообразованиями. Диплоидные и анеуплоидные новообразования ( $1,4 < \text{ИДНК} < 1,84$ ) с высокой пролиферативной активностью (ИП  $> 30$  %) являются неблагоприятными прогностически, а сочетание таких цитометрических показателей с перечисленными морфометрическими параметрами еще более отягощает прогноз [6, 9]. Следует отметить, что тетраплоидные опухоли (II тип ДНК-гистограмм) и карциномы с ИДНК от 1,1 до 1,3 с низкой и умеренной пролиферативной активностью клеток (III тип ДНК-гистограмм) являются более благоприятными в прогностическом плане анеуплоидными новообразованиями, а редкие виды — многоклоновый рак (V тип ДНК-гистограмм) и опухоли с резко выраженной анеуплоидией (ИДНК  $> 2,15$ ) (IV тип ДНК-гистограмм) самыми неблагоприятными с точки зрения прогноза.

Количество анеуплоидных клеток в новообразовании не влияло на скорость прогрессирования заболевания, в отличие от высокого уровня пролиферации, которая наблюдалась у больных с ранним метастазированием опухоли.

Анализ данных показал, что ИРНК является менее точным прогностическим параметром, чем ИДНК. Так, у больных без прогрессирования и с прогрессированием заболевания одинаково часто встречаются минимальные, средние и максимальные значения ИРНК, но при этом отмечается тенденция к увеличению числа пациенток с худшим прогнозом при ИРНК > 1,1. По нашим данным, количественные параметры клеток опухоли и ее макроскопический размер не связаны между собой прямо пропорционально.

При прогнозе заболевания необходимо учитывать, что уже опухоли до 1,0 см в диаметре бывают анеуплоидными, с увеличенными морфометрическими показателями клеток. Отдаленные результаты также свидетельствовали, что в группе пациенток с прогрессированием заболевания и у умерших больных клетки регионарных метастазов менее дифференцированы, чем первичная опухоль, а в анеуплоидных метастазах, в большинстве наблюдений, кроме того, с повышенной пролиферативной активностью ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе больных без прогрессирования заболевания количественные параметры клеток опухоли и метастазов практически идентичны ( $p > 0,05$ ) [6, 9]. Проведенный далее анализ показал, что при любой стадии процесса вне зависимости от морфологического варианта опухоли и проведенного лечения выявлен комплекс параметров, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе рака.

Таким образом, использование количественных методов исследования в клинической онкоцитологии показывает несомненную ценность получаемых морфометрических критериев, плоидности и пролиферативной активности клеток опухоли для улучшения диагностики, лечения и прогноза при РМЖ.

### **Литература**

1. Алов И.А., Брауде А.И., Аспиз М.Е. Основы функциональной морфологии клетки. М.: Медицина, 1966. 415 с.
2. Богатырев В.Н., Купин В.И., Быков В.С. Метод лазерной проточковой цитометрии // Тезисы докл., V конф. онкол. Эстон. ССР, Латв. ССР и Литовск. ССР. Таллин, 1981. С. 74.
3. Богатырев В.Н. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитофлуорометрии, скани-

- рующей микрофотометрии) в клинической онкоцитологии: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1991. 42 с.
4. Богатырев В.Н., Портной С.М., Лактионов К.П. и др. Проточная цитометрия при раке молочной железы T1–2N0M0: анализ 10-летних наблюдений // Материалы I съезда онкологов стран СНГ, 3–6 декабря 1996. Т. 2. М., 1996. С. 482–483.
  5. Богатырев В.Н., Петрова А.С., Летягин В.П. и др. Использование количественных параметров клеток опухоли для оценки уровня рецепторов гормонов и прогноза при раке молочной железы // Труды I съезда Российского общества патологоанатомов, 21–24 января 1997. Москва, 1997. С. 31–32.
  6. Богатырев В.Н., Петрова А.С., Полонская Н.Ю. Использование количественных методов исследования (компьютерной морфометрии и проточной цитометрии) в клинической цитологии // Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В. Меньшикова. М., Лабинформ-РАМЛД. 1999. С. 99–195.
  7. Гарин А.М. Химиотерапия и биотерапия опухолей // Канцерогенез / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. С. 395–406.
  8. Глухова Е.И. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, при раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003. 23 с.
  9. Зубрихина Г.Н. Проточная цитометрия в диагностике и прогнозе злокачественных новообразований человека: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1990. 42 с.
  10. Комаров И.Г. Метастазы злокачественной опухоли из невыявленного первичного очага (современные методы диагностики и лечения): Автореф. дис. д-ра мед. наук. М. 2000. 41 с.
  11. Корман Д.Б., Батомункова Т.В., Крутова Т.В. и др. Пролиферативная активность клеток рака молочной железы // Известия АН СССР. Серия «Биология». 1988. № 5. С. 701–708.
  12. Лукашина М.И. Экспрессия биомаркеров при раке молочной железы: Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2003. 24 с.
  13. Мейсель М.Н., Гуткина А.В., Зеленин А.В. и др. Флуоресцентная цитохимия раковой клетки // Труды VIII Международного противоракового конгресса. Т. 4. М., 1963. С. 71–73.



14. Петрова А.С. Казанова Л.И., Зубрихина Г.Н. Исследование ДНК клеточных элементов лимфатических узлов при лимфо- и ретикулосаркоме с помощью импульсного цитофотометра // Автоматизация цитологической диагностики опухолей. Рига: Зинатне, 1976. С. 157–161.
15. Петрова А.С., Зубрихина Г.Н., Зубриян Н.И. Опыт применения автоматических систем в онкологии // Автоматизация цитологических исследований. Киев: Наукова думка, 1985. С. 105–110.
16. Плегере Д.А., Берзиньш Ю.А., Витола Г.Я. и др. Цитоморфологические особенности гормонально зависимых и гормонально независимых опухолей молочной железы // Морфологическая оценка резистентности и чувствительности опухолей к химиотерапии. Рига: Зинатне, 1983. С. 71–82.
17. Портной С.М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение): Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1997. 40 с.
18. Ташкэ К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. Изд-во Акад. Соц. Республики Румынии, Бухарест, 1980. 192 с.
19. Шомова М.Б. Местнораспространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М., 1999. 45 с.
20. Abe Rikia, Ueki Haichi. Flow cytometric analysis for assessing the malignant potential of breast cancer // J. Surg. Oncol. 1987. Vol. 36. No. 4. P. 259–262.
21. Andreff M., Hansen H., Cirrincione C., Filippa D. et al. Prognostic value of DNA/RNA flow cytometry of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: development of laboratory model and correlation with four taxonomic system // Clinical Cytometry / Ed Andreeff M / Annals of the New-York Academy of Science, 1986. Vol. 468. P. 368–381.
22. Antoniades K., Spector M. Quantitative estrogen receptor value and growth of carcinoma of the breast before surgical intervention // Cancer, 1982. Vol. 50. P. 793–796.
23. Atkin N.B., Kay K. Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumor based on 1465 cases // Br. J. Cancer, 1979. Vol. 40. P. 210–221.

24. Arnerloev C., Edmin S.O., Roos G. et al. Prognostic factors in locally advanced breast cancer (T3, 4) with special reference to tumor cell DNA content // *Acta Oncol.* 1988. V. 27. No. 3. P. 221–226.
25. Auer G., Caspersson T., Gustagsson S. et al. Relationship between nuclear DNA distribution and estrogen receptors in human mammary carcinomas // *Anal. Quant. Cytol. Hist.* 1980. Vol. 2. P. 280–284.
26. Auer G., Ericksson E., Azavedo E. et al. Prognostic significance of nuclear DNA content in mammary carcinomas in humans // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. P. 394–396.
27. Baak J.P.A., Oort J. A manual of morphometry in diagnostic pathology. Heidelberg; Berlin; New York: Springer, 1983. 205 p.
28. Baak J.P.A., Persijn S.P. In search for the best qualitative or quantitative microscopical predictor of estrogen receptor in breast cancer // *Pathol. Res. Prast.* 1984. Vol. 178. P. 307–314.
29. Baak J.P.A., Noteboom E., Koevooes J.J.M. The influence of fixatives and other variations in tissue processing on nuclear morphometric features // *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 1989. P. 657–663.
30. Barlogie B., Goehde W., Johnston D.A. et al. Determination of ploidy and proliferative characteristics of human solid tumors by pulsed cytophotometry // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38. P. 3333–3339.
31. Barlogie B., Drewinko B., Schumann J. et al. Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man // *Amer. J. Med.* 1980. Vol. 69. P. 195–203.
32. Barlogie B. Flow cytometry as a diagnostic and prognostic tool in cancer medicine // *Tumor aneuploidy* / Buchner Th., Bloomfield C.D., Hiddemann W. et al. (Eds). Springer Verlag, Berlin; Heidelberg; New York; Tokio. 1985. P. 107–134.
33. Betta P., Robutti F., Spinoglio G. et al. Image analysis in the prognostic assessment of hormone profiles and DNA ploidy levels in breast carcinoma // *Pathol. Res. And Pract.* 1987. Vol. 182. No. 4. 466 p., abstr.
34. Bichel P., Poulsen S., Anderson J. Estrogen receptor content and ploidy of human mammary carcinoma // *Cancer*, 1982. Vol. 50. P. 1771–1774.
35. Boehm N., Sandritter W. DNA in human tumors: A cytophotometric study // *Current Topics in comparative Pathology.* 1975. Vol. 60. P. 152–219.

36. Bonadonna G., Valagussa P., Tancini G. et al. Current status of milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer // *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 1986. Vol. 1. P. 45–49.
37. Bonadonna G., Valagussa P. Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Semin. Surg. Oncol.* 1987. Vol. 14. P. 8–22.
38. Clark G.M., Dressler L.F., Owens M.A. et al. Predictions of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry // *N. Eng. J. Med.* 1989. Vol. 320. P. 627–633.
39. Cornelisse C.J., Van de velde C., Caspers R.G. et al. DNA ploidy and survival in breast cancerpatient // *Cytometry.* 1987. Vol. 8. No. 2, P. 225–234.
40. Darzynkiewicz Z., Traganos F., Sharpless T. et al. Interphase and metaphase chromatin. Different stainability of DNA with acridine orange after treatment at low pH // *Exp. Cell. Res.* 1977. Vol. 110. No. 1. P. 201–214.
41. Diab S., Elledge R., Clark G. Favorable biological characteristics and clinical outcome in elderly patients with invasive ductal carcinoma of the breast // *Proc. ASCO.* 1999. Vol. 18. abstr., 261 p.
42. Dressler L.G., Seamer L., Owens M.A. et al. DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens // *Cancer.* 1988. Vol. 61. P. 420–427.
43. Du Toit R.S., Locker A.P., Ellis I.O. et al. Invasive lobular carcinomas of histopathological subtyper // *Br. J. Cancer,* 1989. Vol. 60. No. 4. P. 605–609.
44. Ewers S.B., Baldetorp B., Killander D. et al. Flow cytometry DNA ploidy and number of cell populations in the primary breast cancer and their correlation to the prognosis // *Acta Oncol.* 1989. Vol. 28. No. 6. P. 913–918.
45. Fisher B. Prognostic and therapeutic significance of pathological features of breast cancer // *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 1986. No. 1. P. 29–34.
46. Haag D., Feichter G., Goertler K. et al. Influence of systematic errors on the evaluation of the S phase portion from DNA distributions of solid tumors as show for 328 breast carcinomas // *Cytometry.* 1987. Vol. 8. P. 377–385.
47. Harrison G. The role of clinical cytogenetics in medicine with special emphasis on oncology // *Med. Lab. Sci.* 1988. Vol. 45. No. 4. P. 333–348.

48. Hedley D.W., Friedlander M.L., Taylor I.W. et al. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry // *J. Histochem. Cytochem.* 1983. Vol. 31. P. 1333–1335.
49. Hedley D.W., Fiedlander M.L., Taylor I.W. Application of DNA flow cytometry to paraffin-embedded archival material for the study of aneuploidy and its clinical significance // *Cytometry.* 1985. Vol. 6. P. 327–333.
50. Hedley D.W. Developments in the use of flow cytometry as a guide to the prognosis of cancer // *Diagn. Oncol.* 1991. Vol. 1. No. 1. P. 2–4.
51. Hiddemann W., Schumann J., Audreof M. et al. Convention on nomenclatur for DNA cytometry // *Cytometry*, 1984. Vol. 5. P. 445–446.
52. Horsfall D.J., Tilley W.D., Orell S.R. et al. Relationship between ploidy and steroid hormone receptors in primary invasive breast cancer // *Br. J. Cancer.* 1986. Vol. 53. P. 23–28.
53. Jsaacs J.T. Clonal heterogeneity and its implications // *Breast cancer treatment and prognosis* / Ed. Stoll B.A. Oxford; London; Edinburgh: Blackwell scientific publications, 1986. P. 45–56.
54. Koss L.G., Czerniak B., Herz F. et al. Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal // *Human Pathol.* 1989. Vol. 20. No. 6. P. 528–548.
55. Laerum O.D., Farsund T. Clinical application of flow cytometry: A review // *Cytometry.* 1981. Vol. 2. P. 1–13.
56. Longobardi Givan A. Flow cytometry. First principles. Wiley-Liss, 1992. 202 p.
57. Maehle B.O., Skjaeven, Collett K. et al. Estrogen receptor in breast cancer its relation to mean nuclear area, age and lymph node status // *Europ. J. Surg. J. Surg. Oncol.* 1989. Vol. 15. No. 5. P. 463–465.
58. Mattfeldt T., Neurohr W., Miiller A. et al. Stereologic correlates of steroid receptor concentration in invasive ductal breast cancer // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 1985. Vol. 7. P. 310–314.
59. Nicholson St., Harris A.L., Farndon J.R. Role of receptors in the management of patients with breast cancer // *Diagn. Oncol.* 1991. Vol. 1. No. 1. P. 43–52.
60. Petersen S.E. Accuracy and reability of flow cytometric DNA analysis using a simple, one-step ethidium-bromide staining procedure // *Cytometry.* 1986. Vol. 7. No. 4. P. 301–306.

61. Robinson I.J.P. Handbook of flow cytometry methods. Wiley-Liss Inc., 1993. 246 p.
62. Rosen A., Rutgvist L., Carstensen J. et al. Prognostic value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to tumor size, nodal status and estrogen receptor content // Breast Cancer Res. Treat. 1989. Vol. 13. No. 1. P. 23–32.
63. Sandritter W., Carl M., Ritter W. Cytophotometric measurements of the DNA content of human malignant tumors by means of the Feulgen reaction. Acta cytol. (Philad.). 1966. Vol. 10. No. 1. P. 26–30.
64. Shapiro H.M. Practical flow cytometry. New York-Liss, 1985.
65. Stegner H.E., Brorken W., Bahnsen J. Relation between receptor status and ultrastructure in breast cancer: E+P+ versus E-P- // Pathol. Res. Pract. 1986. Vol. 181. P. 377–381.
66. Stewart C.C. Flow cytometric analysis of oncogene expression in human neoplasies // Arch. Pathol. Lab. Med. 1989. Vol. 113. No. 6. P. 634–640.
67. Tanaka K., Testa J.R. Assessment of methods for the cytogenetic analysis of human solid tumors // J. Nat. Cancer Ints. 1987. Vol. 79. No. 6. P. 1287–1293.
68. Thorud E., Fossa S.D., Vaage S. et al. Primary breast cancer. Flow cytometric DNA pattern in relation to clinical and histopathological characteristics // Cancer, 1986. Vol. 57. No. 4. P. 808–811.
69. Uyterlinde A.M. Malignant Behaviour of breast cancer. Amorphometric and DNA flow cytometric study on Hospital and population screening patients. Amsterdam: Free Universsity Press, 1988.
70. Van Diest P.J., Risse E.K.J., Schipper N.W. et al. Comparisson of light microscopic grading and morphometric features in cytological breast cancer specimens // Path. Res. Pract. 1989. Vol. 185. P. 612–616.
71. Vindelov L.L., Christensen I.J., Keiding N. et al. Long-term storage of sample for flow cytometric DNA analysis // Cytometry, 1983. Vol. 3. No. 5. P. 317–322.
72. Visotskaya I.V., Bogatyrev V.N., Shomova M.V. et al. Pretreatment S-phase fraction and degree of pathologic response in patients with locally advanced breast cancer treated with preoperative chemotherapy (preliminary results). XIII th International congress of cytology, Tokyo, Japan, May 10–14, 1998 // Acta Cytol. 1998. Vol. 42. No. 2 (Suppl). P. 592.

73. Weiss H., Kunde D., Streller B. DNA distribution in human normal precancerous and cancerous breast tissue. II. Differences in heparin mediated changes in DNA distributions // *Oncology*. 1988. Vol. 45. P. 214–223.
74. WHO. Histological typing of breast tumors. International histological classification of tumors N2 / Eds. Scarff R.W., Torloni G. WHO, Geneva, 1968.
75. Zajdela A., Asselain B., Ghossen N. Comparison between the nuclear diameters of primary and metastatic breast cancer cell obtained by cytologic aspiration // *Cancer*. 1985. Vol. 56. P. 1605–1610.
76. Zante J., Schumann J., Barlogie B. et al. Procedures for specific and rapid analysis of DNA distribution // *Pulse-Cytophotometry, Second International Symposium*. Belgium: European Press, Ghent, 1976. P. 97–106.

## ГЛАВА 10

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И**з анализа представленных материалов следует вывод, что окончательный диагноз выявленных в МЖ изменений верифицируют только по гистологическим данным. Гистологическое исследование удаленного препарата позволяет установить доброкачественный или злокачественный характер поражения, а затем дать подробную характеристику изменений, типичных для того или иного доброкачественного процесса, либо точную гистологическую форму рака или иного злокачественного процесса.

При неясном диагнозе, полученном с помощью перечисленных ранее методов обследования, широко практикуется так называемое срочное гистологическое исследование удаленного фрагмента МЖ, т. е. исследование, проводимое во время оперативного вмешательства. В результате такого исследования точное заключение можно получить в 95–99 % случаев.

Однако правильная оценка выявленных процессов зависит от нескольких факторов:

1) насколько точно хирург определил фокус поражения при малых его размерах, локализацию очага поражения желательнo уточнить с помощью лигатур или иглы;

2) насколько правильно патологоанатом выбрал место для исследования, т. е. от знания гистологом макроскопических характеристик тех или иных процессов;

3) от квалификации гистолога, его знаний микроскопических вариантов строения патологических процессов в МЖ;

4) важное значение имеет техническое обеспечение лаборатории, т. е. методы фиксации и производства срезов.

Исследование некачественных срезов может привести к неправильной интерпретации выявленных изменений. В случаях сомнений в установлении правильного диагноза гистолог должен дать описательный ответ с указанием на то, что окончательный ответ может быть дан только после исследования большего по объему материала, залитого в парафин. Таким образом, клиницисту приходится заканчивать операцию на этапе секторальной резекции и возвращаться к вопросу выбора тактики лечения в случае получения заключения о злокачественном процессе.

Правильная оценка выявленных в МЖ изменений может быть получена уже при макроскопическом изучении удаленного фрагмента ткани: узлы рака или других злокачественных новообразований имеют характерный вид. В большинстве случаев узлы рака отличаются деревянистой плотностью по отношению к мягкоэластичной белой и мягкой желтой жировой тканями, составляющим большую часть МЖ. Узлы, как правило, без четких границ, часто звездчатой формы. Размеры узлов колеблются от 0,5 до 5–7 см в диаметре. Лишь некоторые особые формы рака, такие как слизистый, медулярный с лимфоидной инфильтрацией стромы, представлены округлыми образованиями диаметром в 2–3 см с довольно четкими границами; плотноватые с желтой опалисцирующей поверхностью разреза в случае слизистого рака и более мягкие серовато-розовые, легко распадающиеся от прикосновения при медулярном раке. В большинстве случаев папиллярного рака обнаруживается полость диаметром от 1 до 2–2,5 см с плотными стенками и внутрикистозными рыхлыми сосочковыми разрастаниями серого цвета по типу цветной капусты.



Характерную макроскопическую картину имеет рак Педжета соска: изъязвленная поверхность кожи соска, иногда покрытая корочкой серого или коричневого цвета, часто под соском — расширенные жгутообразно протоки, иногда с образованием в подлежащих отделах железы узла, с характерным видом, типичным для большинства РМЖ.

Особую макроскопическую картину имеет протоковый рак с внутрипротоковым компонентом или рак, представленный преимущественно внутрипротоковыми структурами, особенно при угревидном варианте данного рака. Как правило, обнаруживаются плотные участки неправильной формы различной величины, довольно часто они достигают 4—5 см, без четких границ, со жгутообразными расширенными протоками, из которых при надавливании выделяются крошковидные белые или желтые массы.

В ряде случаев по макроскопическому виду можно провести дифференциальный диагноз между доброкачественным процессом и раком: так, узлы фиброаденом легко узнаются по четким границам, узел как бы выпадает из окружающих тканей, имеет характерный мелкодольчатый вид на разрезе. Эктазию протоков весьма четко отличает от внутрипротокового рака более мягкая консистенция окружающей ткани МЖ, из расширенных протоков вытекает сметанообразная желтоватая масса.

По макроскопическому виду весьма затруднительно отличить папиллярный рак и внутрипротоковую папиллому; в какой-то степени позволяет заподозрить рак расположение кистозной полости с сосочками в глубоких отделах МЖ, а не под соском, что характерно для папилломы.

По макроскопии можно также довольно легко предположить картину фиброзно-кистозной болезни, когда ткань удаленного сектора имеет довольно однородный вид, представлена участками ткани мягкоэластичной плотности, белого цвета, с прослойками жировой ткани различной ширины. В белой ткани иногда видны мелкие кисты с прозрачным или мутным содержимым желтоватого и зеленоватого цвета.

Фокусы пролиферативной формы фиброзно-кистозной болезни могут проявляться в виде серовато-розовых зернистых включений различной величины, но не более 0,5—0,8 см в диаметре.

Иногда встречаются более плотные и крупные очаги до 1,5 см с звездчатыми очертаниями, такие очаги весьма подозрительны по принадлежности к раку, однако чаще всего они оказываются пролиферативными центрами Земба или очагами склерозирующего аденоза. Природа последних определяется после микроскопического изучения парафиновых срезов, полученных с кусочков, вырезанных из узла или из зоны, наиболее подозрительной по плотности в отношении рака.

МЖ развиваются из единой закладки с апокриновыми потовыми железами на 6-й неделе эмбриогенеза. Процесс начинается с утолщения эктодермы и образования валиков (так называемых молочных линий). Их эпителиальные клетки способны врастать в подлежащую мезенхиму и образовывать МЖ. Эпителиальные клетки формируют гроздь, из которой в мезенхиму прорастает до 20 эпителиальных тяжей. Каждый из тяжей дает начало отдельной сложной экзокринной железе. Они в свою очередь образуют МЖ, состоящую из 15–20 долей, сходящихся к соску и открывающихся на его вершине самостоятельными выводными протоками. Перед соском протоки имеют небольшие расширения, называемые синусами. Синусы дистальнее сообщаются с ветвящейся системой междольковых протоков, которые заканчиваются многочисленными терминальными протоками, каждый из них входит в дольку. Дольки состоят из мелких протоков (дуктулей), которые часто обозначаются как ацинусы или альвеолы. Однако истинное развитие последних наблюдается только в период беременности и лактации. В момент рождения у мальчиков и девочек МЖ имеют одинаковое строение и представлены системой протоков. С началом полового созревания у девочек начинается рост МЖ за счет накопления жира и соединительной ткани. Продолжает развиваться и рудиментарная протоковая система.

В настоящее время терминальные протоки и дольки стали обозначать как ГПДЕ. Эпителиальную выстилку всех отделов этой системы образуют два слоя клеток — выстилающий просвет кубический или цилиндрический эпителий и наружный, лежащий на базальной мембране, миоэпителий. Форма клеток последнего изменяется в зависимости от функционального состояния органа. Иногда, особенно при атрофических процессах, они явно миоидные, имеют веретеновидную

форму с отростчатой цитоплазмой. При беременности и лактации эти клетки образуют тонкий слой. В нормальной покоей железе они имеют кубическую форму и морфологически с трудом отличаются от выстилающих просвет эпителиальных клеток. Выявление миоэпителиальных клеток возможно с помощью иммуногистохимической методики с антителами против актина, некоторых кератинов [14, 17], а также белка S-100. Общепринято, что все физиологические и патологические процессы в МЖ происходят в эпителии и соединительной ткани ТПДЕ.

Классификации опухолеподобных процессов и опухолей, особенно рака, МЖ постоянно пересматриваются и совершенствуются. Подобные пересмотры проводятся, в частности, Международным справочным центром, работающим под эгидой ВОЗ. Последнее издание классификации ВОЗ по опухолям МЖ вышло в 1981 г., на русском языке оно издано в 1984 г. Последние годы продолжается накопление информации по морфологическим формам, опухолей и опухолеподобных процессов МЖ, готовится новое издание Международной гистологической классификации, в котором будут представлены некоторые редкие формы доброкачественных и злокачественных опухолей МЖ, а также найдут отражение некоторые данные по молекулярно-биологическим исследованиям РМЖ. В настоящее время в практической работе используется Гистологическая классификация опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы 1981 года, в которой выделены:

*1. Эпителиальные*

*А. Доброкачественные*

1. Внутрипротоковая аденома
2. Аденома соска
3. Аденома
  - а) тубулярная
  - б) с признаками лактации
4. Другие

*Б. Злокачественные*

1. Неинфильтративные
  - а) внутрипротоковый рак
  - б) дольковый рак *in situ*
2. Инфильтрирующие
  - а) инфильтрирующий протоковый рак

- б) инфильтрирующий рак с преобладанием внутри-протокового компонента
- в) инфильтрирующий дольковый рак
- г) слизистый рак
- д) медулярный рак
- е) папиллярный рак
- ж) тубулярный рак
- з) аденокистозный рак
- и) секреторный (ювенильный) рак
- к) апокринный рак
- л) рак с метаплазией
  - плоскоклеточного типа
  - веретенчатоклеточного типа
  - хондроидного и остеоидного типов
  - смешанного типа
- м) другие

3. Болезнь Педжета соска.

**II. Смешанные соединительнотканые и эпителиальные опухоли**

А. Фиброаденома.

Б. Листовидная опухоль

В. Карциносаркома

**III. Неклассифицируемые опухоли.**

**IV. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь)**

**V. Опухолоподобные поражения**

А. Эктазия протоков.

Б. Воспалительные псевдоопухоли

В. Гамартома.

Г. Гинекомастия.

**Дисплазия молочной железы  
(фиброзно-кистозная болезнь)**

Фиброзно-кистозная болезнь занимает одно из центральных мест в онкоморфологии как потенциальный источник развития РМЖ. В связи с этим целесообразно отступить от изложения материала согласно классификационной схеме и начать описание с указанного процесса. Вернее, комплекса процессов, характеризующихся, по формулировке ВОЗ, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений

ткани МЖ с ненормальными соотношениями эпителиально-го и соединительнотканного компонентов. Термин «фиброзно-кистозная болезнь» наряду со многими другими, являющимися синонимами (кистозная мастопатия, болезнь Реклю, Шиммельбуша, мазоплазия, мастодиния, аденоз, хронический кистозный мастит, кистозная болезнь, кистозная десквамативная гиперплазия, кровоточащая молочная железа, фиброаденоматоз), используется для описания многочисленных морфологических изменений, в основном кистозного, фиброзного, пролиферативного характера, которые часто, но необязательно сосуществуют. Ряд синонимов, например болезнь Реклю, Шиммельбуша, кровоточащая грудная железа, хронический кистозный мастит, имеют лишь историческое значение. Несколько односторонне характеризует процесс термин «фиброаденоматоз». Термин «дисплазия молочных желез» не получил в отечественной литературе широкого распространения, так как происходит наложение более узкого понятия «дисплазия эпителия» на обозначение процессов, в которых заинтересованы как эпителиальный, так и соединительнотканый компонент МЖ. Возможно, что более адекватным является термин «фиброзно-кистозная болезнь» с указанием степени пролиферации и атипии клеток.

Различают **непролиферативную и пролиферативную формы фиброзно-кистозной болезни**. При **непролиферативной форме** макроскопически в удаленном секторе МЖ видны широкие прослойки мягкоэластичной белой ткани с кистами разного размера, от микроскопических до крупных в 1–2 см. В ряде исследований показано, что патологические изменения развиваются в пределах ТПДЕ и кисты формируются при дилатации мелких протоков в пределах дольки. В начале процесса образуются гроздевидные структуры в пределах дольки, параллельно рыхлая соединительнотканная основа дольки фиброзируется и сливается с более плотной фиброзной междольковой тканью. Расширенные протоки дольки растягиваются и образуются кисты. Они выстланы либо атрофичным эпителием, либо эпителием, подвергшимся апокринной метаплазии. При этом крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой лежат в один слой или образуют мелкие сосочки. Иногда процесс фиброобразования превалирует над кистообразованием, формируются опухолеподобные, плотные при пальпации узлы. Ми-

микроскопически они представлены бесклеточной гиалинизированной фиброзной тканью.

При **пролиферативной форме** фиброзно-кистозной болезни выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. Эпителиальная пролиферация проявляется несколькими разновидностями. При одной из них (аденит, мазоплазия) микроскопически выявляются резко увеличенные правильно сформированные железистые дольки подобно физиологическому аденозу, например при беременности. Клинически эти изменения проявляются резким набуханием верхне-наружных квадрантов МЖ, болевым синдромом, получившим в клинике название мастодинии. При пальпации выявляются резко болезненные зернистые участки в наружных отделах желез. Как правило, эти изменения наблюдаются у молодых женщин в возрасте 16–30 лет, связаны, очевидно, с дисгормональными процессами и должны лечиться не хирургическим, а терапевтическим методом.

В большинстве случаев пролиферация эпителия начинается в терминальных протоках внутри долек — дольковая гиперплазия и (или) в прилежащей к дольке части экстрадолькового протока — протоковая гиперплазия. Однако представляет определенные трудности разграничение того или иного вида гиперплазии, так как в основном изменения, как уже указывалось выше, затрагивают различные отделы ТПДЕ одновременно.

При дольковой гиперплазии различают два вида изменений. Один из них — увеличение числа мелких протоков (альвеол) — аденоз, в пределах дольки определяются многочисленные плотно лежащие альвеолярные пузырьки, образованные двухслойным эпителием. Иногда по периферии пузырьков выделяются более светлые миоэпителиальные элементы. Кроме этого варианта аденоза, описана особая форма аденоза, которая получила название «микрогландулярный аденоз». Макроскопически это могут быть подвижные узлы до 2 см в диаметре с четкими границами. Микроскопически они представлены плотно лежащими однослойными трубочками, образованными высоким или кубическим эпителием выстилающего типа с эозинофильной цитоплазмой. В просвете некоторых трубочек определяется эозинофильный

секрет. Выделяют атипический вариант этой формы аденоза. В единичных случаях на его фоне возникает рак.

Для второго типа эпителиальной дольковой гиперплазии характерна пролиферация эпителия альвеол, когда просветы их почти полностью облитерированы, но в отличие от долькового рака *in situ* в большинстве альвеол просветы сохраняются. Отмечается так называемый физиологический полиморфизм, когда мелкие темно-окрашенные и более крупные со светлой цитоплазмой клетки располагаются плотно друг к другу, как бы наслаиваются друг на друга. По классификации ВОЗ этот процесс называется атипической дольковой гиперплазией. Отмечается мультицентричность возникновения подобных очагов. По данным разных авторов, степень риска развития рака на фоне атипической дольковой гиперплазии колеблется в пределах 9—14 раз у женщин в возрасте 45—47 лет по сравнению с частотой рака во всей популяции и падает до 3 раз у женщин в возрасте 55—65 лет. Клинически данный вид поражения никак не проявляется и обнаруживается только микроскопически при исследовании сектора МЖ, удаленного по поводу фиброзно-кистозной болезни. Больные, у которых выявлены очаги атипической дольковой гиперплазии, должны находиться под динамическим контролем.

Другой разновидностью пролиферации является протоковая гиперплазия. Для нее характерны определенные типы пролифератов: солидные, сосочковые, железисто- и криброзоподобные. В пролиферации участвуют как эпителиальные, так и миоэпителиальные элементы, их выявление весьма важно, так как наличие миоэпителия в пролифератах считается признаком их доброкачественности. При этом миоэпителий имеет несколько вариантов пролиферации: равномерно концентрический, центробежный (образуются скопления пузырьковидных клеток по периферии расширенных протоков), центростремительный (распространяются в центральные отделы пласта, где в виде мелких темноокрашенных элементов перемешиваются с более крупными эпителиальными клетками), миодный (клетки миоэпителия приобретают вытянутую форму и выходят за пределы альвеол).

Сосочковые пролифераты, как правило, имеют фиброаскулярную ножку, типичную для внутрипротоковых папиллом. Часть сосочков образована только эпителием. Особое

значение имеют сосочковые пролифераты. Замечено, что множественные мелкие папилломы, в отличие от папиллом крупных протоков, увеличивают риск развития рака в 4–6 раз по сравнению с другими разновидностями протоковой гиперплазии. Примечательным в этом отношении является процесс, получивший название «юношеский папилломатоз», который наблюдается чаще у подростков (12–16 лет) и поражает МЖ на значительном протяжении. Макроскопически удаленные части железы представлены мелкими кистами с сероватыми рыхлыми массами в просвете кист, картина напоминает губку. Микроскопически обнаруживаются множественные кистозно расширенные протоки с папилломами. В основании последних отмечается выраженная пролиферация эпителия, иногда по типу аденоза. Больные с подобными изменениями требуют длительного наблюдения, так как показано, что в 5 % случаев на фоне этого процесса в последующем развивается рак.

В части случаев сосочковые пролифераты в центральных отделах протоков соединяются и образуют железисто-крибозные или криброзоподобные структуры, однако последние не имеют таких правильных очертаний, как это свойственно внутрипротоковому раку. Выделяют несколько степеней пролиферации клеток с нарастанием их атипии и переходом в рак (1 — норма, 2 — гиперплазия, 3–4 — атипическая гиперплазия, 5 — *in situ*). Некоторые авторы предлагают выделять слабую, умеренную и тяжелую дисплазии в эпителии протоков и долек по аналогии с другими локализациями, но данный подход не оправдал себя по отношению с эпителию МЖ, так как в этом органе учитывается не только и не столько атипия клеток, как наличие структурных изменений. Важную роль в дифференциальной диагностике протоковой и дольковой гиперплазий и рака играет участие в пролиферации клеток с миоэпителиальной дифференцировкой, а именно наличие этих клеток в пролифератах говорит о доброкачественности процесса. В настоящее время выявлению миоэпителиальных элементов в тех или иных структурах помогает иммуногистохимический метод с антителами против кератинов 14;17, отчасти — гладкомышечного актина или белка S-100. Риск развития рака на фоне атипической протоковой гиперплазии увеличивается в 4–6 раз по сравнению со всей популяцией.



Преобладание в пролифератах миоэпителиальных элементов приводит к формированию очагов склерозирующего аденоза. Этот процесс имеет несколько фаз развития и в зависимости от них имеет разные морфологические проявления. В так называемой цветущей фазе преобладают участки аденоза в пределах дольки с появлением между тубулярных структур вытянутых веретеновидных элементов — миоидный вариант пролиферации миоэпителия. В далеко зашедшей стадии развития процесса отмечается преобладание стромального компонента в виде участков гиалинизированной соединительной ткани между вытянутыми миоидными элементами. Клинически участки склерозирующего аденоза могут проявляться небольшими подвижными, иногда множественными плотными узелками, которые имитируют по плотности рак, маммографически они также распознаются с большим трудом. В подобных случаях рекомендуется выполнять срочное гистологическое исследование, которое позволяет установить правильный диагноз.

Подобные затруднения вызывает и другая разновидность склерозирующего процесса в МЖ, которая получила несколько названий, одно наиболее часто употребляемое — пролиферативный центр Semb'a. Этот процесс в литературе встречается под терминами: радиальный рубец, склерозирующаяся сосочковая пролиферация, доброкачественная склерозирующаяся протоковая пролиферация, неинкапсулированное склерозирующееся поражение, инфильтрирующий эпителиоз, индуративная мастопатия. Клинически проявляется также в виде плотного узелка до 1 см в диаметре и часто требует дифференциального диагноза с раком. Маммографическая картина может напоминать узелок рака из-за звездчатой формы поражения. Макроскопически это плотный узелок звездчатой или овальной формы, белого цвета. Микроскопически обнаруживается узелок с фиброэластиодным ядром, содержащим зажатые в строме тубулярные структуры, по периферии центрального ядра располагаются расширенные протоки с слидными, сосочковыми, криброзоподобными структурами, т. е. со всеми вариантами атипической протоковой гиперплазии, иногда они содержат микрокальцинаты. Далее от центра преобладают кисты разного размера. Таким образом, прослеживается

определенная зональность расположения структур по радиусу, от центра к периферии, отсюда одно из названий — «радиальный рубец». Пролиферативные центры могут быть множественными, сочетаться с обычными участками пролиферативной фиброзно-кистозной болезни. Некоторые авторы считают, что все многообразие морфологических структур, присущих фиброзно-кистозной болезни, возникает в результате развития пролиферативных центров; обращают особое внимание на них, связывая с пролиферативными центрами морфогенез рака, особенно тубулярного. Дифференциальный диагноз последнего с пролиферативными центрами представляет иногда значительные трудности в связи с тем, что в центрах выражены процессы склероза и эластоза и образуются фокусы, имитирующие инвазивный рост опухоли. Однако помогает исключить рак зональный характер расположения различного вида структур, а также двухслойный характер выстилки трубочек с наличием миоэпителиального слоя на базальной мембране.

Типичным вариантом фиброэпителиальной пролиферации в МЖ являются цистопапилломы и фибroadеномы, которые очень часто выявляются вместе с другими вариантами пролиферации в виде мелких узелков среди фокусов аденоза, очагов склероза. Самостоятельное значение эти образования имеют при крупных размерах, когда они выявляются как крупные узлы и рассматриваются в разделе о доброкачественных опухолях.

### **Доброкачественные опухоли**

#### ***Эпителиальные опухоли***

**Внутрипротоковая папиллома.** Одиночные папилломы располагаются, как правило, в субареолярной зоне, часто в расширенном протоке (цистаденопапиллома). Клинически они проявляются выделениями из соска, от жидких прозрачных до густых, иногда желтовато-грязного цвета с примесью крови. Макроскопически имеют вид рыхлых сероватых масс, располагающихся в просвете кисты или расширенного протока. Микроскопически опухоль представлена переплетающимися сосочками с фиброваскулярной ножкой, покрытой двумя слоями эпителия, часто апокринизирован-

ного. Одиночные папилломы, как считает большинство исследователей, не имеют тенденций к озлокачествлению. Множественные папилломы, которые располагаются в периферических отделах МЖ, обладают высокой потенциальной возможностью к малигнизации. Из них, как правило, возникает папиллярный рак в одном из расширенных протоков или в кисте.

**Аденома соска** (цветущий аденоз соска, субареолярный протоковый папилломатоз) клинически неотличима от болезни Педжета соска. Возникает в протоках сосках и околососковой зоны, где обнаруживаются множественные сосочковые и слидные разрастания цилиндрического и миоэпителия, встречаются отдельные тубулярные структуры в склерозированной строме, и тогда картина напоминает пролиферативный центр с фокусом псевдоинвазивного роста. Некоторые авторы расценивают опухоль как предраковое состояние. В редких случаях в них могут развиваться очаги внутрипротокового или инфильтративного протокового рака. Широкое иссечение соска с опухолью приводит к полному излечению.

#### **Аденомы молочной железы**

*Тубулярная аденома* — четко отграниченный узел, обычно не более 1 см в диаметре, белого цвета на разрезе. Микроскопически опухоль представлена плотно лежащими трубочками, напоминающими несекретирующие ходы долек.

*Аденома с признаками лактации* представлена тубулоацинарными структурами с резко выраженными секреторными изменениями, сходными с таковыми при беременности и лактации. Изредка у молодых женщин, закончивших кормление ребенка, в МЖ отмечаются узловатые образования, возникающие в результате неравномерного восстановления ткани после секреции. Подобные участки не являются истинными аденомами.

В последние годы в литературе появились сообщения об аденомах из миоэпителия. Их относят к миоэпителиомам либо к аденомиоэпителиомам. Отличительной чертой в морфологическом строении является образование веретеночеточных участков, чередующихся с мелкими тубулярными структурами из крупных светлых клеток миоэпителия.

Изредка в МЖ описывают аденомы, аналогичные тем, которые возникают в слюнных (плеоморфная) и потовых (сирингоаденома) железах.

### Смешанные соединительнотканые опухоли и эпителиальные опухоли

**Фиброаденома.** Довольно частая доброкачественная опухоль МЖ. Встречается в любом возраст, но чаще в 20–45 лет. Иногда обнаруживается у детей и подростков. Макроскопически это четко отграниченные узлы диаметром от 1 до 4 см, белого цвета, слоистого вида на разрезе. Они четко выделяются на фоне широких фиброзных прослоек или жировой ткани МЖ. Микроскопически узлы характеризуются сочетанием эпителиального и соединительнотканного компонентов в различных вариациях. При концентрическом разрастании внутридольковой соединительной ткани вокруг протоков, сохраняющих небольшие размеры, возникает *периканаликулярная* фиброаденома. *Интраканаликулярная* фиброаденома характеризуется удлинением железистых трубок, впячиванием в их просвет участков миксоматозной соединительной ткани, вследствие чего просвет трубок становится щелевидным. Но чаще встречаются *смешанные формы* фиброаденом. При долгом существовании опухоли наступают инволютивные изменения, которые приводят к атрофии эпителия, фиброзу, гиалинозу, реже к обызвествлению и оссификации стромы. В результате возникают так называемые удушенные фиброаденомы. У кормящих женщин в фиброаденоме появляются фокусы лактации. В некоторых случаях, особенно у подростков, фиброаденомы могут быстро расти и достигать значительных размеров (до 10–15 см) (гигантская фиброаденома). Нередко в опухоли определяются очаги протоковой или дольковой гиперплазии, очаги склерозирующего аденоза. В клинической практике к фиброаденоме зачастую относятся как к предраку, но на самом деле озлокачествление этих опухолей наблюдается крайне редко, не более чем в 1–3 % случаев. В этих случаях чаще всего возникает неинfiltrативный дольковый рак, реже протоковый. В некоторых наблюдениях отмечено вращение в ранее существовавшую фиброаденому infiltrативного рака, что иногда принимает

ся некоторыми патологами за истинную малигнизацию фиброаденомы.

**Листовидная опухоль** (листовидная фиброаденома, гигантская миксоматозная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой).

Историческое значение имеет термин *cystosarcoma phylloides*. Встречается в любом возрасте, но чаще в 40—50 лет, очень редко у мужчин. Размеры узла колеблются в пределах от 5 до 20 см и более. Новообразование характеризуется бурным ростом, часто возникающим на фоне длительно существующего уплотнения; отмечаются выделения из соска, кожа над опухолью гиперемированная, лоснящаяся, изредка изъязвляется. Макроскопически узел, как правило, хорошо отграничен от окружающей ткани МЖ, на разрезе дольчатого вида с характерным сетевидным рисунком, напоминающим структуру листа, со щелевидными и кистозными полостями, очаги кровоизлияний и некроза. Микроскопически определяется интраканаликулярная фиброаденома, часто — с кистозно-расширенными протоками, в просвет которых выбухают полиповидные соединительнотканые сосочки, покрытые одним или несколькими рядами кубического эпителия. Нередко встречаются фокусы плоскоклеточной метаплазии эпителия. Строма новообразования многоклеточная с участками гиалиноза, миксоматоза, хрящевой и костной ткани, с очагами кальцификации. Клетки стромы преимущественно веретеновидные, складываются в пучки. Иногда отмечается довольно выраженный полиморфизм клеток, встречаются фигуры митоза, фокусы некроза, кровоизлияний. Несмотря на такие изменения, опухоль остается доброкачественной. Гистологически выделяют доброкачественный, промежуточный и злокачественный варианты листовидной опухоли. Основанием для такого деления являются следующие критерии: число фигур митоза и атипичных их форм, высокая клеточность и атипичия клеток, инфильтративный рост. Промежуточный тип опухоли характеризуется повышенной клеточностью стромы, по сравнению с доброкачественными вариантами, которые встречаются чаще других. Озлокачествление стромы сопровождается увеличением числа атипичных клеток с резко выраженным полиморфизмом ядер, большим числом фигур митоза, появлением гетерологичных элементов — хряща, кости атипичного стро-

ения. Возникающие злокачественные опухоли могут иметь строение фибро-, липосаркомы, миогенной или нейрогенной саркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, реже хондро- или остеосаркомы. Дифференцировать первичные саркомы МЖ с листовидной злокачественной опухолью помогает выявление эпителиальных структур, однако в ряде случаев они полностью замещаются стромальным компонентом, и тогда помогает анамнез заболевания, а именно возникновение бурного роста опухоли на фоне ранее существовавшего узла в МЖ. Листовидные опухоли часто рецидивируют независимо от типа, при этом рецидивные опухоли имеют строение, аналогичное первичной опухоли. Злокачественные опухоли могут метастазировать, в частности, в легкие, в метастазах определяется только мезенхимальный компонент. Очень редко в листовидной опухоли возникает рак, чаще неинфильтративные формы, иногда обнаруживаются очаги протоковой и дольковой гиперплазии.

**Карциносаркома.** Истинная карциносаркома МЖ возникает крайне редко. Для установления такого диагноза необходимо исключить рак с веретенчатой, хондроидной и остеонной метаплазией, листовидные опухоли. В настоящее время уточнить диагноз позволяет метод иммуногистохимического исследования с антителами против различных вариантов кератинов и белков промежуточных филоментов мезенхимальных клеток (мышечных, нейрогенных, соединительнотканых и др.).

### **Рак**

Наиболее частая опухоль МЖ. Возникает в любом возрасте, однако наиболее часто типичен возраст 45–65 лет. У мужчин встречается редко. Описаны единичные наблюдения рака у детей и подростков.

Существует множество гистологических классификаций РМЖ, на базе которых создана наиболее часто используемая Международная гистологическая классификация ВОЗ второго издания [1981]. В настоящее время имеются некоторые дополнения к данной классификации, в основном за счет описания новых редких разновидностей рака. Но все авторы по-прежнему выделяют две основные формы РМЖ: протоковый и дольковый, но в основу такого деления положен не ги-

стогенетический признак, а морфогенетический, т. е. подобие раковых структур таковым в нормальной железе. Тем более гистогенетический принцип не оправдан, так как все исследователи согласны в том, что рак возникает в пределах ТПДЕ и, следовательно, имеет один источник — клетки зоны перехода терминальных протоков в начальные отделы внутридолькового выводного протока. Кроме гистологической характеристики рака рекомендуется также определять степень злокачественности рака, что делают по сумме баллов, которые складываются из следующих параметров опухоли.

Количество тубулярных или железистых структур:

>75 % — 1 балл;

75–10 % — 2 балла, <10 % — 3 балла.

Ядерный полиморфизм:

мелкие мономорфные клетки — 1 балл;

умеренный полиморфизм — 2 балла;

выраженный полиморфизм — 3 балла.

Количество фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении  $\times 40$ :

0–5 — 1 балл;

6–10 — 2 балла;

>11 — 3 балла.

Сумма баллов определяет степень значимости:

3–5 баллов — 1 степень;

6–7 баллов — 2 степень;

8–9 баллов — 3 степень.

В литературе показано, что степени злокачественности имеют определенное прогностическое значение. Часто в опухоли МЖ наблюдается сочетание различных гистологических форм рака, диагноз ставят по преобладающему компоненту. При равном их соотношении указывают на смешанный вариант рака.

### **Неинфильтративный протоковый и дольковый рак**

**Внутрипротоковый рак** составляет не более 2 % от других форм. Характеризуется четырьмя основными типами роста: слидным, угревидным, папиллярным и криброзным. Чаще в одной опухоли видны все варианты роста, но иногда один из них превалирует. Диагностика данного вида рака в основном осуществляется при маммографическом исследовании, ког-

да выявляют множественные микрокальцинаты, их считают патогномичным признаком для данной разновидности рака. Клинические проявления не всегда связаны с узловыми образованиями, чаще при пальпации определяют мелкозернистые или тяжистые уплотнения. Характерную макроскопическую картину имеет угревидный рак: ткань МЖ пронизана в области поражения желтовато-серыми тяжами, образованными расширенными протоками, из которых на разрезе выдавливаются в виде пробок крошковидные серые массы. Иногда видны участки уплотнения без четких границ, сероватого цвета, мелкозернистого вида.

Микроскопически обнаруживаются резко расширенные протоки, заполненные слитными пролифератами из резко полиморфных клеток. В центральных отделах пролифератов видны очаги некроза, иногда некротические массы кальцифицируются, и эти кальцификаты четко видны на маммограммах. Встречаются расширенные протоки с криброзными и сосочковыми структурами. Иногда они построены из мелких, довольно мономорфных клеток, реже выявляется полиморфизм клеток. В большинстве случаев очаги поражения составляют 2–3 см в диаметре, однако изредка поражение может достигать 5–6 см.

Для данной разновидности рака характерно распространение по протокам далеко за пределы основного очага, а также врастание в прилежащие дольки, которые сохраняют свою архитектуру, но содержат в альвеолах резко полиморфные клетки рака. В работах большинства исследователей подчеркивается, что внутрипротоковый рак почти всегда сопровождается инвазивным ростом, но он не всегда выявляется при исследовании отдельных участков. Изучение МЖ за пределами удаленной при секторальной резекции ткани позволило выявить комплексы внутрипротокового рака в той же МЖ или участки микроинвазии у 45–50 % больных. В связи с данным обстоятельством при диагнозе внутрипротоковый рак многие авторы рекомендуют проводить не радикальную резекцию, столь распространенную в настоящее время, а, во избежание рецидивов, делать радикальную мастэктомию.

**Дольковый рак *in situ*** (синонимы: альвеолярный рак, ацинарный рак, неинфильтративный дольковый рак) наиболее часто встречается в возрасте 45–48 лет. Возникает мультицен-



трично, преимущественно в верхне-наружных квадрантах МЖ. В части наблюдений (до 30 %) отмечено билатеральное поражение. Обнаруживается только при микроскопическом исследовании как случайная находка в секторе МЖ, удаленном по поводу доброкачественного процесса, либо сочетается с другими разновидностями рака. Терминальные протоки дольки образованы альвеолярными структурами из довольно мелких мономорфных клеток со светлой цитоплазмой, слабо связанных друг с другом. Реже выявляются крупные полиморфные клеточные элементы с гиперхромными ядрами и фигурами митоза. В некоторых клетках в цитоплазме содержится слизь и встречаются перстневидные элементы. В связи с этим существует мнение о дольковом происхождении перстневидноклеточного РМЖ. Для долькового неинфильтративного рака характерно так называемое педжетоидное распространение по близлежащим протокам. Клетки из альвеол проникают под выстилающий эпителий протоков и постепенно его замещают, но они никогда не достигают крупных протоков подсосковой зоны и соска.

Дифференциальный диагноз атипической дольковой гиперплазии и рака *in situ* в части случаев представляет значительные трудности. В связи с этим некоторые авторы предлагают выделять случаи с гиперпластическими пролифератами в альвеолах в группу так называемых *дольковых неоплазий*, которую рассматривают как маркер повышенного риска развития инфильтративного долькового рака. Больных с данным видом поражения необходимо оставлять под динамическим наблюдением после проведенной секторальной резекции.

**Инфильтрирующий протоковый рак.** В эту группу входят все раки, не относящиеся к какой-либо другой категории инвазивного рака, — опухоли без специфических гистологических черт, раки с выраженным фиброзом стромы (скирр), солидные и слидно-железистые раки, так называемый простой рак. Составляют эти опухоли более 70 % среди других вариантов инвазивного рака МЖ. Макроскопически они весьма вариabильны, но преобладают узлы звездчатой или овальной формы очень плотной консистенции, размерами от 1 до 10 см в диаметре. Микроскопически опухоли представлены разнообразными структурами: трабекулярными, альвеолярными различного размера, железисто-сосочковыми, солидными,

участками скирра, структурами, напоминающими карциноид. К данной группе раков в полной мере относится классификация по степеням злокачественности или разделение их на высокодифференцированные и анаплазированные формы. В гистологическом протоколе ответа кроме формы рака и степени злокачественности необходимо указывать также на наличие круглоклеточной инфильтрации вокруг опухоли, отмечать сосудистую инвазию по периферии узла и, самое главное, количество пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов из общего числа исследованных. Все указанные параметры имеют важное прогностическое значение, но количество пораженных лимфатических узлов является самым главным на сегодняшний день прогностическим признаком. Имеет значение также распространение опухоли за пределы пораженных узлов, врастание опухоли в окружающую жировую клетчатку и/или в лимфатические и кровеносные сосуды подмышечной жировой ткани. В отношении того, какое число лимфатических узлов необходимо исследовать, в литературе имеются самые разные суждения. Самое распространенное — это обязательность исследования всех лимфатических узлов, обнаруженных в подмышечной клетчатке. Опыт ряда исследователей показал, что достаточно изучить 10–13 узлов. Последние данные показали, что 4 пораженных лимфатических узла резко ухудшают прогноз и большее их число уже не влияет на дальнейшее течение болезни. Актуальным для прогноза является также и уровень пораженных лимфатических узлов: наружные и внутренние подмышечные, под- и надключичные, а также парастеральные. Как показали последние исследования, частота поражения парастеральных лимфатических узлов при медиальной и центральной локализации узла опухоли достигает 30 %, и даже при наружной локализации рака метастазы в этих группах лимфатических узлов выявлены у 3–4 % больных. Все шире для выявления микрометастазов в лимфатических узлах стали использовать иммуногистохимический метод. Однако клиническое значение микрометастазов еще не определено. Остается нерешенной проблема сторожевых лимфатических узлов. Если не всегда возможно определить микрометастазы при рутинном гистологическом исследовании, то можно ли считать на 100 % достоверным, что их нет в удален-

ных сторожевых лимфатических узлах, тем более при срочном гистологическом исследовании?

**Инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента.** Это рак, в котором структуры внутрипротокового компонента превышают инвазивный по крайней мере в 3—4 раза. Выделение этой формы обусловлено тем фактом, что прослежена некоторая зависимость между течением заболевания и преобладанием в раке неинвазивного компонента. Указанный вариант характеризуется относительно благоприятным прогнозом.

**Инфильтрирующий дольковый рак** является более поздней стадией развития долькового рака *in situ*. Составляет от 5 до 15 % всех инвазивных раков. Возраст больных колеблется от 45 до 55 лет, когда наиболее часто выявляется данная форма рака. Макроскопически плотные узлы без четких границ размерами от 0,5 до 3—5 см в диаметре. Для типичного варианта строения характерен скирроподобный характер инфильтративного роста, когда отдельные опухолевые клетки лежат в виде цепочек, цугов или диффузно в плотной строме. Зачастую они располагаются концентрически вокруг сохранившегося внутридолькового протока, образуя мишеневидные структуры. Встречаются также опухоли тубулярного или мелкоальвеолярного строения, иногда эти структуры превалируют, но построены из более мелких клеток, чем при протоковом раке, и сохраняют тенденцию к формированию мишеневидных структур. В части наблюдений клетки накапливают слизь и приобретают форму перстневидных, в связи с этим редкую форму перстневидноклеточного РМЖ большинство авторов относит к дольковому. Для долькового инфильтративного рака характерно внутриорганный распространение с формированием вторичных очагов роста, а также мультицентричность возникновения и до 13 % случаев двухстороннее поражение МЖ.

Раки с особыми структурами роста отнесены в специальную группу, в которую входят: **тубулярный, слизистый, медулярный, папиллярный, аденокистозный, секреторный, апокринный, рак с различными видами метаплазии.** Особняком в классификации стоит **рак Педжета соска**, часто в сочетании с другими разновидностями, чаще всего с инфильтративным протоковым раком.

Выделение указанных разновидностей РМЖ связано с тем, что они имеют различное прогностическое значение. Так, **тубулярный рак** относят к наиболее благоприятно протекающему раку. Возникает у женщин старшей возрастной группы, редко метастазирует в регионарные лимфоузлы. Узлы опухоли обычно не достигают размеров 2 см, на разрезе плотные, белого цвета, с втянутой поверхностью разреза, звездчатых очертаний, без четких границ. Микроскопически представлены однослойными трубочками несколько угловатой или вытянутой формы, образованными довольно мономорфными кубическими, реже цилиндрическими клетками, часто сочетаются с внутрипротоковым криброзным или папиллярным раком. Центральные отделы узла, как правило, имеют строение скирра, где трубочки лежат в резко фиброзированной или гиалинизированной строме, подобные участки весьма напоминают центральные зоны радиального рубца, но трубочки в последнем двухслойные и с четкой базальной мембраной. Кроме того, в радиальном рубце четко определяется зональность расположения структур: от центра — с трубочками до фокусов протоковой гиперплазии и кист — по периферии, тогда как при раке весь узел представлен одинаковыми тубулярными комплексами. По периферии узла рака отмечается большее, чем в центре, число тубулярных или альвеолярных структур, лежащих в рыхлой строме.

**Слизистый рак** также относится к опухоли с благоприятным течением. Встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. Синонимами его являются: коллоидный, желатинозный, муцинозный рак. Макроскопически представляет собой довольно отграниченный узел серого цвета с влажной желатинозной поверхностью разреза. Микроскопически среди массивных скоплений слизи располагаются слизистые мелкоальвеолярные или железистые комплексы довольно мономорфных клеток. В части опухолей протокового инфильтративного рака можно видеть островки слизееобразования, однако к слизистому раку следует относить только опухоли так называемого чистого муцинозного строения, так как его течение более благоприятно и очень редко сопровождается метастазированием в лимфоузлы.

**Медулярный рак с лимфоидной инфильтрацией стромы** встречается редко, у больных разных возрастных групп.

Макроскопически имеет вид четко отграниченного узла сероватого цвета, рыхлой консистенции. Иногда в центре узла отмечается распад ткани и образуется полость, что имитирует картину внутрисекреторной папилломы. Микроскопически опухоль представлена полями из крупных клеток с пузырьковидными ядрами, содержащими заметные ядрышки, резко полиморфными, но с малым содержанием хроматина. Часто встречаются фигуры митоза, среди них заметно выделяются атипичические формы. Строма нежная, диффузно инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками. Границы узла четкие, растущая опухоль как бы отодвигает окружающие ткани МЖ. Несмотря на резко выраженный полиморфизм клеток и высокую митотическую активность, что свойственно, как правило, наиболее агрессивным формам рака, прогноз при данной разновидности РМЖ значительно лучше, чем при протоковом инфильтративном раке.

**Папиллярный рак.** Редкая форма рака, как правило, внутрикистозная, встречается у пожилых больных. Характеризуется кистой с разрастанием рыхлых масс внутри просвета кисты, которая обычно достигает в диаметре 2—4 см. Микроскопически видны многочисленные сосочки, иногда только из полиморфных, реже — мономорфных эпителиальных клеток. Изредка сосочки имеют фиброваскулярную ножку, что делает картину весьма сходной с таковой при папиллярных цистаденомах. Дифференциальный диагноз с ними бывает весьма труден. В пользу рака свидетельствуют инвазия стенки кисты, отчасти высокая клеточность сосочков, тенденция к формированию криброзных структур, наличие за пределами кисты фокусов внутрисекреторного рака.

**Аденокистозный рак.** Редкая форма опухоли, напоминающая по строению цилиндру или аденокистозный рак слюнных желез. Выделяют эту форму в связи с более благоприятным прогнозом по сравнению с протоковым инфильтративным раком.

**Секреторный (ювенильный) рак.** Встречается преимущественно у детей, реже у молодых женщин. Представлен мелкоацинарными структурами из светлых, секреторирующих ШИК-положительное вещество клеток. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с протоковым раком беременных.

**Апокринный рак** (синонимы: онкоцитарный рак; рак потовых желез) по структурам не отличается от протокового инфильтративного рака, только клетки отличаются крупными размерами за счет обширной мелкозернистой цитоплазмы с уродливым ядром. Прогноз такой же, как и у протокового рака.

**Рак с метаплазией.** В части протоковых инфильтративных раков обнаруживаются участки метаплазии клеток различного вида. Наиболее часто это фокусы плоскоклеточного рака с тенденцией к ороговению, реже обнаруживаются очаги веретенчатостроения. В части опухолей отмечается хондронидная и/или остеонидная метаплазия, реже метапластические участки такого рода встречаются вместе. Во всех типах опухолей отмечается выраженный полиморфизм ядер, большое число патологических фигур митоза. Иногда участки с хондронидной метаплазией могут напоминать по строению смешанные опухоли слюнных желез. Метапластические раки относят в группу опухолей с неблагоприятным прогнозом, однако они выявляются не более чем в 1 % всех форм рака, достигают крупных размеров, 3—4 см в диаметре, но метастазы встречаются только в 10—15 % случаев. Дифференциальный диагноз этих опухолей необходимо проводить с карциносаркомой, которая отличается выраженной агрессивностью по сравнению с метапластическими раками. В настоящее время иммуногистохимический метод позволяет установить правильный диагноз.

В ряде случаев встречается так называемый **воспалительный рак** (синонимы: mastitis carcinomatosa; carcinoma mastiodes; erysipeloid carcinoma; brown breast; карциноматоз грудных желез). Диагноз устанавливается на основании клинических данных: гиперемия, инфильтрация и отек кожи, увеличение и уплотнение всей железы с присоединяющимся отеком руки. Рано поражается другая МЖ и появляются метастазы в регионарных лимфоузлах. Микроскопически не отличается от других форм рака, чаще всего обнаруживается протоковый инфильтративный рак. Отличительной чертой является наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах МЖ и кожи, ее покрывающей, за счет этого и возникает выраженный отек органа.

**Болезнь Педжета соска.** Особая форма РМЖ, для которой характерно экземоподобное поражение соска с развитием опу-

холи в МЖ в виде внутрипротокового рака в крупных протоках подсосковой зоны. В одной трети случаев изменения в соске сочетаются с инвазивными формами рака, чаще всего с протоковым инфильтративным раком. Микроскопически в эпидермисе соска видны группы крупных клеток с обильной светлой цитоплазмой и полиморфным ядром, четко выделяющихся на фоне плоскоклеточных элементов эпидермиса. Поражение только эпидермиса соска встречается крайне редко, почти во всех случаях опухолевые клетки обнаруживаются в выстилающем эпителии крупных протоков. Наиболее распространенная точка зрения на возникновение данной формы рака это неопластическая трансформация мультипотентных клеток базального слоя эпидермиса и выводных протоков. С помощью иммуногистохимической реакции с антителами против кератинов низкого молекулярного веса, типичных для железистых эпителиев, было показано, что клетки рака Педжета относятся к данной разновидности. Прогноз при раке Педжета зависит от наличия инфильтративного рака в подлежащих отделах железы.

### **Особенности строения рака молочных желез, обусловленные лечением**

В настоящее время широко применяются различные виды предоперационной терапии РМЖ (лучевая, химиогормонотерапия), которые вызывают резкое нарушение структуры опухоли. В ряде случаев не удается классифицировать рак в связи с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в опухоли. Дистрофия клеток приводит к появлению уродливых лечебных форм с кариопикнозом, кариолизисом. Выявляются обширные зоны некроза, участки грануляционной ткани либо очаги выраженного гиалиноза стромы, в которой видны единичные группы уродливых клеток рака. Иногда вокруг гибнущих клеток образуются гранулемы рассасывания инородных тел с гигантскими многоядерными элементами и ксантомными клетками. В части случаев в зоне бывшего опухолевого узла не удастся увидеть ни одной опухолевой клетки, остаются только очертания узла, замещенного либо грануляционной, либо гиалинизированной тканью. В таких случаях указывают на лечебный патоморфоз рака 4-й степени. Судить о наличии патоморфоза патолог может только тог-

да, когда в направлении на гистологическое исследование указана локализация узла в МЖ и методы лечения.

Вторичное поражение МЖ при других злокачественных процессах отмечаются в 0,5–6 % случаев, наиболее часто при лейкозах, злокачественных лимфомах. После лимфом на втором месте стоит меланома экстрамаммарного происхождения, затем следует рабдомиосаркома, особенно у детей. Метастазы в МЖ могут быть выявлены при раке легкого, яичников, почек, щитовидной железы, желудка, шейки матки. При гистологическом исследовании отмечается преимущественный рост раковых комплексов по лимфатическим и кровеносным сосудам МЖ, отсутствие типичных черт, присущих первичному раку, а также отсутствие фокусов рака *in situ*. Дифференциальному диагнозу помогают иммуногистохимические исследования. Экспрессия гормональных рецепторов и белка жидкости крупных кист (GCFDP-15) позволяет определить первичный характер поражения. Панель антител против кератинов 7, 20, СА19-9, СА-125, белка S-100, виментина и меланомного антигена НМВ-45 помогает установить первичный очаг опухоли.

### **Опухолеподобные поражения**

**Эктазия протоков** (перидуктальный мастит, камедомастит, плазмоклеточный мастит) — прогрессирующее расширение протоков МЖ. Клинически часто обнаруживается ограниченное уплотнение, которое существует довольно долго, то увеличиваясь, то уменьшаясь в размерах. Изредка увеличивается вся железа, кожа над ней гиперемирована, сосок втянут, из соска выделяются сливкообразные массы серого или коричневого цвета. Подмышечные лимфоузлы увеличены. Изменения весьма напоминают картину отечно-инфильтративной формы рака. Макроскопически в МЖ видны расширенные жгутообразные протоки, из которых при надавливании выделяется полужидкие сероватые массы. Картина напоминает таковую при угревидном раке, однако в последнем случае выделяются более плотные крошащиеся массы и вокруг протоков отмечается резкое уплотнение ткани в отличие от эктазии протоков, когда окружающая протоки ткань МЖ мягко-эластическая. Микроскопически видны расширенные протоки, выстланные пикнотичным эпи-



телием или вакуолизированными клетками. Часто они сливаются и выглядят как малозивные тельца среди кристаллов холестерина и аморфных масс. Вокруг расширенных протоков обнаруживаются плотные очаговые лимфоплазмноклеточные инфильтраты. Иногда эпителиальная выстилка разрушается, и содержимое протоков попадает в ткань МЖ, вызывая асептическое воспаление с образованием гранулем, содержащих ксантомные клетки, макрофаги, гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел. Кроме этого, строма вокруг протоков может склерозироваться. При исследовании срочных биопсий вышеуказанная картина может вызывать определенные трудности для дифференциальной диагностики с угревидным протоковым раком. В части случаев эктазия протоков сочетается с фокусами фиброзно-кистозной болезни.

**Воспалительные псевдоопухоли** — изменения узлового характера, которые возникают в МЖ в результате травм, введения инородного тела (пластика), местного инфекционного процесса. Иногда отмечается втяжение кожи над узлом или сращение его с кожей, что имитирует картину рака. Макроскопически обнаруживаются очаговые уплотнения желтовато-серого цвета без четких границ. Микроскопически они представлены грануляционной тканью с преобладанием ксантомных клеток, встречаются гигантские многоядерные элементы, отмечается формирование рубцовой ткани.

**Гамартома** — четко отграниченный от окружающей ткани узел, в котором определяются типичные дольки и протоки МЖ в необычном сочетании с фиброзной и жировой тканью, иногда со значительной примесью мелких сосудов. Образования с большим количеством жировой ткани называют аденолипомами.

**Гинекомастия.** Увеличение грудных желез у мужчин с выявлением в них узловых уплотнений, представленных микроскопически расширенными протоками, выстланными двухрядным эпителием, иногда с его пролиферацией и образованием мелких сосочков. Эпителий часто апокринизированный. Протоки лежат в рыхлой миксоматозной строме. Встречаются очаги выраженной пролиферации эпителия с образованием фокусов атипической протоковой или дольковой гиперплазии, участки склерозирующего аденоза и фиброаде-

номы. На фоне гинекомастии может развиваться рак, но не более чем в 1 % случаев.

Среди других опухолеподобных поражений следует упомянуть и о так называемой **юношеской гиперплазии МЖ**. Она может быть одно- и двухсторонней, приводит к макромастии, когда масса железы достигает нескольких килограммов. Макроскопически железа представлена довольно рыхлой белой тканью, иногда видны отграниченные участки по типу фиброаденомы. Микроскопически отмечается преобладание рыхлой миксоматозной соединительной ткани с очагами аденоза или структур фиброаденомы.

Диффузная гиперплазия МЖ, характерная для беременных, иногда встречается и у женщин вне беременности, в таких случаях чаще встречается очаговая гиперплазия, связанная, как правило, с использованием гормонов или транквилизаторов. Иногда после лактации в МЖ отмечается асинхронная инволюция, характеризующаяся появлением локализованных опухолеподобных образований.

### **Другие типы опухолей**

В МЖ значительно реже, чем рак, встречаются опухоли мягких тканей, как доброкачественные, так и злокачественные. Чаще других это гемангиомы, а также ангиосаркомы. Из доброкачественных новообразований иногда встречается зернисто-клеточная опухоль, которая клинически и макроскопически может имитировать рак. Микроскопически ее необходимо отличать от рака из апокринизированного эпителия. Диагноз мягкотканых сарком возможен только после исключения злокачественной листовидной опухоли, т. е. если в опухоли отсутствует эпителиальный компонент. Изредка встречаются злокачественные лимфомы и миелоидная саркома при отсутствии явных признаков поражения других органов. Могут встречаться различные опухоли кожи, в том числе меланомы.

**Некоторые молекулярно-биологические характеристики рака молочной железы.** В настоящее время все большее значение, особенно при планировании послеоперационного лечения, приобретают новые биологические характеристики РМЖ, получаемые с помощью иммуногистохимического метода и других молекулярно-генетических методик. Прежде всего это касается определения рецепторного статуса РМЖ по наличию

или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Выявление их все чаще проводится иммуногистохимическим методом в отличие от более раннего периода, когда рецепторный статус определяли биохимическим угольно-декстрановым методом. Патолог, используя иммуноморфологический метод, может более четко определять процент положительных клеток, учитывать степень интенсивности реакции и в результате, суммируя эти данные, дать более точную гормональную характеристику РМЖ. В ряде работ показана корреляция рецепторного статуса со степенью злокачественности РМЖ. Так, ЭР+ опухоли чаще являются высокодифференцированными формами РМЖ и, напротив, низкодифференцированные формы рака характеризуются, как правило, отсутствием рецепторов гормонов. Однако абсолютных данных на этот счет не получено. Рецепторный статус имеет принципиальное значение как предсказательный фактор и учитывается при назначении гормоно- и химиотерапии и в меньшей степени может быть прогностическим параметром.

Кроме выявления гормональных рецепторов, иммуногистохимический метод позволяет проводить детальное исследование РМЖ в целях определения таких маркеров, которые отражают функциональное состояние опухолевых клеток и позволяют оценить течение, исход заболевания и вероятный ответ на лечение. Среди этих маркеров на первом месте стоят маркеры амплификации онкогенов, прежде всего это онкоген *c-erb-B 2 (HER-2-neu)* и *bcl-2*, маркеры мутации генов-супрессоров (*p53, Rb*). Указанный метод позволяет выявить маркеры пролиферативной активности, выраженности ангиогенеза, состояние адгезивных молекул и факторов инвазии.

Наиболее подробно изучен онкоген *c-erb-B2*, амплификация которого выявляется с помощью метода гибридизации *in situ*, а экспрессия кодируемого им белка *p185* — иммуногистохимически. Экспрессия этого белка обнаружена в 15–30 % РМЖ. Эти цифры в определенной степени зависят от морфологии опухоли. Так, если в общем он выявлен в 22 % РМЖ независимо от гистоструктуры опухоли, то при протоковом угревидном раке он обнаружен в 33–37 % случаев. Но все же отмечено, что четкой корреляции между структурой рака и экспрессией этого белка нет. Показано довольно достоверно самостоятельное значение этого маркера для прогрессии опу-

холевого роста. Амплификация этого гена указывает на укорочение безрецидивного периода у больных с метастазами в лимфоузлах.

Сверхэкспрессия данного белка является также и предсказательным фактором в отношении лечебного воздействия, т. е. положительная реакция указывает на резистентность опухоли к химиолечению и к тамоксифену. При отсутствии реакции на Her-2 (neu) у больных с адъювантной терапией тамоксифеном 5-летняя выживаемость составила 75 %, а при сверхэкспрессии снизилась до 13 %. В настоящее время создано лекарственное средство (Herceptin), представляющее собой гомогенизированные антитела к белку p185 и предназначенное для лечения метастатического РМЖ, экспрессирующего этот белок. Так как этот препарат обладает кардиотоксическим действием, понятно, что его назначение должно предваряться выявлением экспрессии данного онкобелка, которое выполняет патолог.

Vcl.2-онкоген определяет механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз. Он также выявляется иммуногистохимически. Интенсивность окраски коррелирует с наличием рецепторов эстрогена, низкой степенью злокачественности. Таким образом, экспрессия этого онкогена связана с благоприятным прогнозом РМЖ. Высокая экспрессия данного онкогена является также независимым показателем лучшей безрецидивной и общей выживаемости при РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Пролиферативная активность клеточных элементов опухоли является одним из основных показателей биологического поведения опухоли. До настоящего времени показателем пролиферативной активности являлось число фигур митоза на определенное число клеток. Более достоверным является данный показатель, определяемый с помощью маркеров пролиферации, таких как антиген Ki 67 и PSNA. Оптимальной из этих реакций является реакция с антителом против Ki 67. Положительная реакция четко коррелирует со степенью злокачественности и имеет обратные отношения с рецепторами эстрогена и прогестерона, а также является предсказательным фактором для результатов лучевой и химиотерапии.

Последние годы разрабатываются подходы к практическому использованию теории опухолевого ангиогенеза в он-

коморфологии, а именно определяется степень развития кровеносных сосудов в опухоли, что, в свою очередь, позволяет во многих случаях предсказать риск развития рецидивов и метастазов РМЖ, а также исход заболевания. Основное внимание уделяется исследованию количества сосудов в РМЖ. Для этого используется иммуногистохимическое их выявление с помощью антител против антигенов VIII фактора свертывания крови, СД 31, СД 34. На гистологических препаратах, окрашенных с помощью указанных антител, подсчитывают плотность сосудов в опухоли и другие параметры. Кроме того, проводят иммуноморфологические исследования по выявлению ангиогенного сосудистого фактора роста и попытки воздействия на него для получения терапевтического эффекта.

Все шире внедряются в практику исследования, связанные с определением взаимоотношения раковых клеток между собой и с окружающей стромой. С этой целью исследуют адгезивные свойства клеток с помощью антител против адгезивных молекул, к которым относятся кадхерин, катенины и протеогликан СД44. Кадхерины — кальцийзависимые белки, осуществляющие связь между клетками. Они подразделяются на эпителиальные (Е-кадхерины), нервные (N) и плацентарные (P). Внутриклеточно они взаимодействуют с несколькими белками — катенинами, среди последних различают альфа-, бета-, гамма-варианты и белок p120. Взаимодействие кадхеринов и катенинов определяет структуру и функции клеток: полярность, дифференцировку, рост, смерть. Снижение Е-кадхерина в клетках РМЖ сопровождается понижением дифференцировки, нарастанием инвазивного роста и повышением метастатического потенциала, т. е. свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Наоборот, высокая концентрация P-кадхеринов в РМЖ резко ухудшает течение и исход заболевания. Считают, что P-кадхерины являются более информативными и независимыми маркерами клинического исхода РМЖ, чем изменения в экспрессии Е-кадхерина или катенинов.

Другой аспект этой проблемы — выработка опухолевыми клетками протеолитических ферментов (протеаз), которые приводят к дегенерации матрикса, что лежит в основе инвазивного роста рака и его метастазирования. Среди таких протеаз наиболее изучены металлопротеиназы и катепсин D. По-

вышенное содержание этих ферментов отмечено в клетках РМЖ и служит независимым показателем агрессивности опухоли, не связанным со стадией заболевания, гормональными рецепторами и гистологической формой РМЖ.

Обобщая изложенные в этом разделе материалы, следует сказать, что существует большое число иммуноморфологических маркеров прогноза РМЖ, однако необходима дальнейшая работа по стандартизации всех этапов исследований и разработка количественных оценок тех или иных реакций.

В протоколе гистологического исследования РМЖ должны быть отражены следующие параметры, влияющие на окончательный выбор лечения: максимальный размер узла, гистологический вариант рака и степень его злокачественности; распространенность рака по органу; наличие фокусов рака *insitu* в окружающей опухоль ткани МЖ; число исследованных лимфатических узлов и число узлов, пораженных метастазами; рецепторный статус опухоли. Перечисленные выше реакции на биологические маркеры могут быть учтены в клинической оценке, однако отсутствие стандартных подходов к учету реакций пока что ограничивают их использование, и этот вопрос решается в каждом конкретном случае индивидуально.

Таким образом, окончательный диагноз устанавливается гистологом под микроскопом. Анализ материала и формулировка диагноза патологических процессов в МЖ осуществляются в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы, изданной под эгидой Всемирной организации здравоохранения в 1981 году (II издание).

### **Литература**

1. Вишнякова В.В., Ермилова В.Д., Муравьева Н.И. и др. О связи между рецепторами эстрогена и клинико-морфологической характеристикой первичного рака молочной железы // *Арх. Пат* 1981. Вып. 7. С. 20–23.
2. Ермилова В.Д. Международная гистологическая классификация рака молочной железы ВОЗ (1968) и ее прогностическое значение // *Арх. Пат*. 1980. Вып. 4. С. 13–19.
3. Ермилова В.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочной железы. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. М., 1993. Т. II. С. 162–198.

4. Ермилова В.Д., Литвинова Л.В., Бассалык Л.С., Кузьмина З.В. Сравнительное иммуногистохимическое и биохимическое изучение рецепторов эстрогена в раке молочной железы // *Арх. пат.* 1989. Вып. 2. С. 60–63.
5. Зубрихина Г.Н., Ермилова В.Д., Кузьмина З.В., Бассалык Л.С. Взаимоотношения между рецепторами стероидных гормонов, плоидностью опухоли, показателями клеточной пролиферации при различных гистологических вариантах рака молочной железы // *Арх. пат.* 1989. Вып. 3. С. 10–16.
6. Теплоухова И.М., Ермилова В.Д. Возможные подходы к прогнозированию при раке молочной железы // *Вест. ВОНЦ АМН СССР.* 1991. Вып. 1. С. 53–57.
7. Badve S.A., Hern R.P., Ward A.V. et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications, a comparative study with long follow-up // *Human Path.* 1998. Vol. 29. P. 915–923.
8. Bloom H.J.G., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer // *Brit. J. Cancer.* 1957. Vol. 11. P. 359–377.
9. Burke H.B. Histological grade as a prognostic factor in breast carcinoma // *Cancer (Philad.)* 1997. Vol. 80. P. 1703–1707.
10. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Fridman S. et al. Prognostic value of histological grade nuclear component of Scarff Bloom Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas // *Cancer (Philad.)*. 1989. Vol. 64. P. 1914–1921.
11. Elston C.W., Ellis J.O., Goulding H. et al. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer // *Systemic Pathology / C.W. Elston. J.O. Ellis. eds. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998. P. 385–433.*
12. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth // *Semin. Cancer Biol.* 1992. Vol. 3. P. 65–71.
13. Gasparini G., Barbaresh M., Doglioni C. et al. Expression of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatment in operable node positive breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 1995. Vol. 1 P. 189–198.
14. Guerst-Moespot J., Leake R., Benroad Th.J. et al. Twenty years of experience with the steroid receptor. External Quality Assessment Program // *Int. J. Oncol.* 2000. Vol. 1. P. 13–22.
15. Harbeck N., Dettman P., Thosson C. et al. Prognostic impact of tumor biological factors in survival in node-negative breast cancer // *Anticancer Res.* 1998. Vol. 18 P. 2187–2198.

16. Histological Typing of Breast Tumours WHO, 1st ed. Geneva, 1968.
17. Histological Typing of Breast Tumours WHO, 2nd ed. Geneva, 1981.
18. Leake R., Barnes D., Pinder S. et al. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer // J. Clin. Pathol. 2000. Vol. 53. P. 634–635.
19. Nime F.A., Rosen P.P., Thalor H. et al. Prognostic significance of tumor emboli in intrammary lymphatics in patients with mammary carcinoma // Amer. J. Surg. Pathol. 1977. P. 25–30.
20. Revillion F., Bonnetere J., Peyrat J.P. C-erb-B2 oncogene in human breast cancer and its significance // Europ. J. Cancer. 1998. Vol. 34. P. 808.
21. Rosen P.P. Rosens Breast Pathology. Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997.
22. Rosen P.P., Oberman H.A. Tumors of mammary gland. Atlas of Tumor Pathol. Bethesda, AFIP, 1993.
23. Silverberg G. Atlas of Breast Pathology. W.B.Saunders Company. Philadelphia. London, 2002.
24. Tumors of the Breast // Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital / Ed. by F.A.Tavassoli and P. Devilee. JARC Press. Lion. 2003. P. 10–112.
25. Tubiana-H.lin M., Fridman S. et al. Prognostic value of histological grade nuclear component of Scarff Bloom Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 unvasive ductal breast carcinoma // Cancer (Philad.). 1989. Vol. 64. P. 1914–1921.



Научное издание

# ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Под редакцией  
**Хайленко** Виктора Алексеевича, **Комова** Дмитрия  
Владимировича, **Богатырева** Владимира Николаевича

Руководитель научно-информационного отдела  
канд. мед. наук *А. С. Макарян*  
Главный редактор, *А. С. Петров*  
Зам. главного редактора *С. А. Зайцева*  
Ответственный за выпуск *О. В. Жукова*  
Корректор *Н. Балукова*  
Компьютерная верстка *М. Б. Неробеев*

Санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.02.953.Д.001179.03.05 от 15.03.2005 г.

Подписано в печать 20.10.2005.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Гарнитура Newton.  
Печать офсетная. Объем 15 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ А 866

ООО «Медицинское информационное агентство»

119048, Москва, М. Трубецкая ул., д. 8

(ММА им. И. М. Сеченова).

Тел./факс 245-86-20, 242-91-10

E-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) <http://www.medagency.ru>

**Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)**

Книга почтой на Украине:

а/я 4539, г. Винница, 21037

E-mail: [maxbooks@svitonline.com](mailto:maxbooks@svitonline.com)

Отпечатано в ОАО ПИК «Идел-Пресс» в полном  
соответствии с качеством предоставленных материалов.  
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 5-89481-364-6



9 785894 813646