

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОСОНОПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИЙ

С.Б. Запирова, А.М. Берщанская, Н.Л. Чазова, Н.И. Рожкова

Маммологический центр ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

THE CURRENT CLASSIFICATION AND SPECIFIC FEATURES OF THE ROENTGENOSONOPATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF DIFFERENT FORMS OF MASTOPATHIES

S.B. Zapirova, A.M. Berzhanskaya, N.L. Chazova, N.I. Rozhkova

Mammology Center, Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Technologies, Moscow

The current diagnosis of breast diffuse and nodular dysplasias is based on the use of clinical, non-invasive and invasive X-ray, ultrasound, radionuclide diagnostic methods and pathomorphological, cytometric, and molecular biological studies. Analysis of the advantages and disadvantages of various techniques has determined the optimal tactics of an examination and indications for surgical treatment of nodular dysplasias caused by various breast diseases.

Key words: mastopathy, diagnosis, classification

Введение

В настоящее время большинство работ в клинической маммологии посвящено проблеме раннего выявления рака молочной железы (РМЖ). Многие авторы пытаются найти дифференциально-диагностические критерии, позволяющие различать на дооперационном этапе начальные проявления рака, предраковые процессы и различные формы доброкачественных новообразований, дисплазий, а также других доброкачественных заболеваний молочной железы [1—3]. Сложности диагностики обусловлены неспецифичностью клиничко-рентгеносонографических проявлений как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочной железы.

Основной клинический признак большинства нарушений в молочной железе — появление в ней узловых уплотнений. Наиболее часто морфологическим субстратом подобных уплотнений является нарушение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, обусловленное широким спектром гормональных пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы [4—6].

Согласно формулировке МКБ-10 ВОЗ, этот комплекс процессов обозначается термином «доброкачественная дисплазия молочной железы» (N.60) и имеет множество синонимов: кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша и др., большинство из которых имеет лишь историческое значение. В нашей стране наиболее распространены термины «фиброзно-кистозная мастопатия» и «фиброзно-кистозная болезнь», термин «дисплазия молочных желез» не получил широкого распростране-

ния из-за сходства с другим, более узким понятием «дисплазия эпителия».

Доброкачественная дисплазия занимает одно из центральных мест в маммологии как потенциальный источник РМЖ.

Цель исследования — совершенствование комплексной дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных дисплазий молочной железы.

Задачи исследования

1. Разработать симптомокомплексы, характерные для различных вариантов доброкачественных дисплазий молочной железы, на основе современных клиничко-рентгеносонопатоморфологических методов исследования в зависимости от результатов динамического наблюдения, сопоставления данных лучевых исследований со структурой ткани молочной железы.

2. Разработать показания к хирургическому лечению на основе анализа эффективности различных диагностических методов в распознавании диффузных и узловых мастопатий и других проявлений дисплазий молочных желез.

Материалы и методы

Обследование проводилось с помощью комплекса методов — клинического, неинвазивного и инвазивного рентгенологического, традиционного сонографического исследования и цветового доплеровского картирования, радионуклидного, цитологического и гистологического исследования с применением новейших технологий молекулярной биологии.

Проанализированы результаты обследования 1365 женщин в возрасте от 19 до 76 лет с различными формами диффузных и локальных мастопатий, наблюдавшихся в РНЦР за последние 15 лет.

Результаты

На основании данных клинико-рентгеносонографического обследования были выделены различные формы доброкачественной дисплазии: диффузная перестройка структуры молочной железы (63%); диффузно-узловая (8,1%), когда на фоне диффузной перестройки структуры выявлялось множество уплотнений, чаще с обеих сторон, и локальная, или узловая (28,9%), когда имелся один участок уплотнения.

ДИФфузная ПЕРЕСТРОЙКА

В синдром диффузных изменений (диффузные мастопатии) входят многообразные изменения ткани молочных желез, в основе которых лежат эндокринные нарушения, в связи с чем их еще называют дисгормональными перестройками, дисгормональными гиперплазиями, дисгормональными пролиферативными процессами.

При морфологическом исследовании может наблюдаться весь спектр склеротических, кистозных, пролиферативных и гиперпластических процессов — от доброкачественных до атипических.

Выделяют множество форм мастопатий, с чем связано большое число их классификаций. Вместе с тем многообразие вариантов и форм мастопатий не соответствует относительно ограниченному числу диагностических и лечебных алгоритмов.

На маммограммах степень выраженности диффузной перестройки условно определяется соотношением соединительнотканного компонента, железистых комплексов и жирового фона. При нерезко выраженной мастопатии жировая ткань преобладает над паренхимой железы; при мастопатии средней степени выраженности жировая ткань и плотные структуры, формирующие молочную железу, находятся приблизительно в равных соотношениях; выраженная степень мастопатии представлена в основном соединительнотканными и железистыми структурами, жировой ткани мало.

Разделение мастопатий по степени выраженности процесса имеет значение для дифференциальной диагностики и выбора оптимальных сроков повторных исследований.

Основные клинико-рентгенологические формы диффузной мастопатии

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз)

Аденоз — состояние, пограничное между нормой и патологией у молодых женщин. Наблюдается в 9,7% случаев всех диффузных мастопатий. Морфологической основой является гиперплазия железистых долек.

Клинически такое состояние сопровождается болевыми ощущениями. При пальпации молочные железы плотные, с многочисленными сливающимися узлами, нерезко ограниченными от окружа-

ющих тканей. На рентгенограммах при этом отмечается наличие множественных теней неправильной формы с нечеткими расплывчатыми контурами. Каждая тень соответствует участку лобулярной гиперплазии. В совокупности очаги затенения дают неоднородную неравномерную диффузную тень, занимающую почти всю молочную железу.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента (30,7%).

Клиническая картина и субъективные ощущения почти не отличаются от предыдущей формы. Рентгенологически вся молочная железа интенсивно затенена, с узкой полоской просветления, обусловленной подкожной жировой клетчаткой. Однако в отличие от аденоза при фиброзе контуры отдельных участков лобулярной гиперплазии подчеркнуты, а не разрыхлены.

При гистологическом исследовании наблюдаются фибросклероз, умеренные кистозные изменения, в том числе с цилиндроклеточной гиперплазией и апокринизацией, а также фокусы простой и атипической протоковой гиперплазии.

Склерозирующий аденоз (4,1%)

Склерозирующий аденоз может наблюдаться как самостоятельно, так и в сочетании с диффузной мастопатией. Выделяют 2 формы склерозирующего аденоза: узловую и диффузную (последняя встречается в 20—30 раз чаще).

Морфологически это состояние характеризуется нарушением соотношения эпителиальных, миоэпителиальных и стромальных элементов в протоково-дольковых единицах. Ранняя фаза процесса включает пролиферацию эпителия и миоэпителия, а поздняя характеризуется развитием склероза. В просветах ацинусов и в строме рядом с ними могут наблюдаться кальцинаты.

Клинические проявления склерозирующего аденоза зависят от его формы. Рентгенологическая картина диффузной формы сходна с картиной обычной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, однако присутствует характерная особенность: скопление множества мельчайших известковых включений размером от 50 до 600 мкм, правильной или неправильной формы. При доплеро-сонографии диффузных доброкачественных изменений кровотока характеризуется равномерным распределением артерий по всем квадрантам, преобладают Д-кривые пилообразного типа, наблюдается тенденция к увеличению общего числа артерий и их диаметра, повышению максимальных значений линейного и объемного кровотока с нарастанием выраженности структурных изменений, а также наличие пролиферативной формы диффузной мастопатии. По мере нарастания выраженности диффузных изменений диаметр артерий увеличивался от 1,2 до 1,3 мм, максимальная скорость и объемный кровоток нарастали с 0,13 до 0,17 м/с.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента (17,4%)

При морфологическом исследовании отмечаются преобладание фибросклероза, атрофия долек, эктазия протоков, множественные кисты, перидуктальная хроническая воспалительная инфильтрация.

Клиническая картина сходна с предыдущими формами мастопатии. Могут пальпироваться отдельные кисты, размер которых превышает 2 см. Они представлены уплотнениями округлой или овальной формы, эластической консистенции, отграниченные от окружающих тканей. Более мелкие кисты при пальпации могут не обнаруживаться вследствие мягкой консистенции. В этом случае помогают лучевые методы исследования.

На рентгенограммах на фоне пестрого неоднородного рисунка, обусловленного чередованием жировой, соединительной и железистой ткани, можно увидеть округлые, овальные или с вдавлениями от соседних кист уплотнения размером от 0,3 до 6—8 см. Контуры их четкие, ровные, с ободком просветления, характеризующим экспансивный рост. Однако наиболее информативным среди существующих методов является ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором отмечается наличие мелкокистозного компонента в виде округлых анэхогенных включений с ровными четкими контурами.

Смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (38,6%)

Морфологическая картина довольно пестрая: избыточное развитие железистых долек, пролифе-

ративные и/или атрофические изменения эпителиального компонента, склероз внутридольковой и междольковой соединительной ткани, фиброзно-кистозные изменения. Нередко присутствуют очаги протоковой и дольковой гиперплазии, в том числе с атипией. На фоне последней рак встречается в 7—14 раз чаще.

Клинически заболевание проявляется ощущением боли различной степени выраженности, порой даже при прикосновении одежды. При пальпации выявляют либо диффузную мелкозернистость, либо дисковидную тестоватость.

В рентгенологическом изображении наблюдается нарушение нормального структурного рисунка, выражающееся в чередовании просветлений и затемнений округлой, овальной или неправильной формы, сочетающихся с хаотически расположенными плотными фиброзными тяжами. Нередко УЗИ вносит ясность в картину мастопатии, уточняет преобладание тех или иных структур.

ЛОКАЛЬНАЯ ФОРМА МАСТОПАТИИ

Одним из состояний молочной железы, входящих в синдром узлового образования, является узловатая мастопатия (дигормональный узловой пролиферат, локальная мастопатия), встречающаяся в 16,5% наблюдений. Выделяют различные проявления локальной мастопатии.

Узловой компонент в виде неопределенной формы уплотнения

Подобный узловой компонент встречается при редкой форме узловой мастопатии, пролиферативной и непролиферативной ее формах.

Результаты анализа комплексного обследования позволили нам выявить некоторые особенности проявлений пролиферативной мастопатии, морфологическим субстратом которой является фибросклероз с наличием гиперпластических (неопластических) изменений протокового и долькового эпителия. Проллиферативная мастопатия встречается в 31,3% наблюдений всех форм узловых мастопатий. Рентгенологически она проявляется как участок уплотненной структуры средней интенсивности неправильно-овоидной формы, местами с полициклическими и нечеткими контурами, несколько пониженной экзогенности. При доплерографии сосудов участка фибросклероза максимальная систолическая скорость составляла в среднем $0,91 \pm 0,1$ м/с, макси-

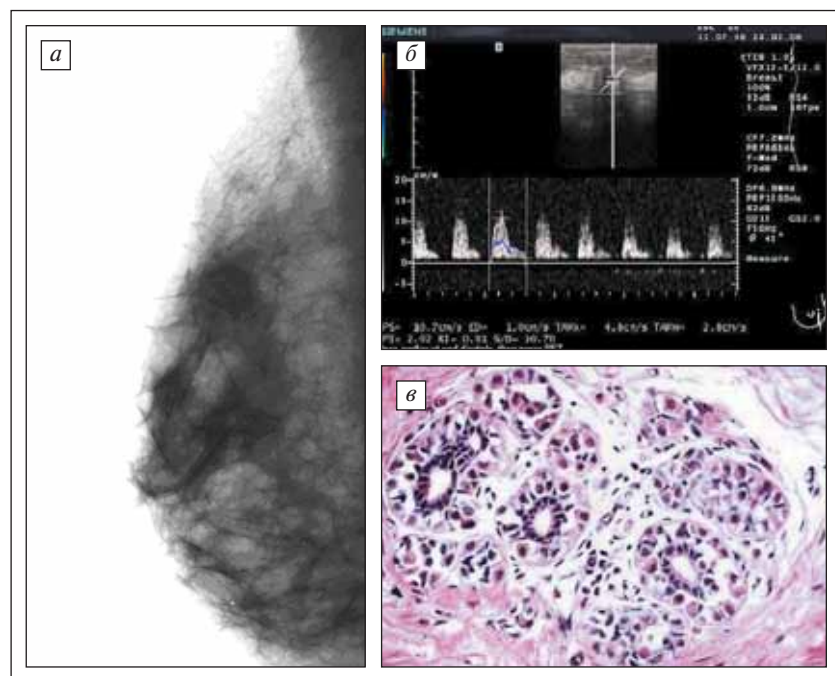


Рис. 1 Проллиферативная форма узловой мастопатии:
а — рентгенограмма молочной железы; б — доплеросонография молочной железы; в — гистологический препарат «дольковая неоплазия»

мальная диастолическая скорость — $0,07 \pm 0,04$ м/с; индекс пульсации $1,2 \pm 0,38$ и индекс резистентности $0,65 \pm 0,1$. Повышение скорости кровотока до $0,17 \pm 0,05$ м/с или концентрация сосудов в зоне фибросклероза могут свидетельствовать о возможной малигнизации (рис. 1).

Редкая форма узловой мастопатии (4,6%) имеет характерную рентгенологическую картину в виде участка перестроенной структуры $>3-4$ см с неравномерным чередованием жировой, фиброзной и железистой ткани в разных пропорциях, окруженного «пояском» просветления шириной до 2—4 мм, состоящего из жировой ткани, заключенного между плотными стенками, практически не пальпирующегося и не имеющего характерных проявлений при УЗИ (рис. 2).

Локальная тяжистая перестройка структуры ткани молочной железы (радиальный рубец, жировой некроз, начальные проявления рака)

Радиарный рубец Сэмба — это доброкачественное склеротическое поражение молочной железы, характеризующееся центральным фиброзным рубцом, окруженным радиально расположенными протоками и дольками с различной степенью выраженности пролиферативных и кистозных изменений. Встречается в любом возрасте в 4,9% наблюдений локальных узловых образований. Может быть множественным и билатеральным. Обычно наблюдается как случайная микроскопическая находка; реже, при достаточно крупных размерах, обнаруживается как пальпируемое образование, по плотности напоминающее рак.

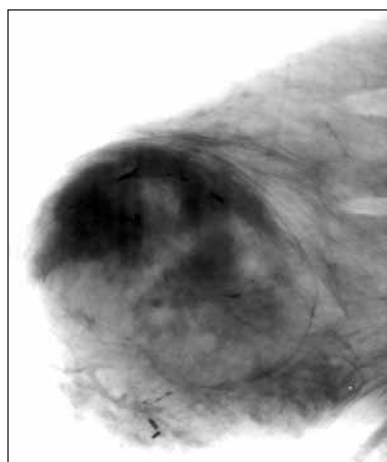


Рис. 2. Редкая форма узловой мастопатии. Рентгенограмма молочной железы

Рентгенологически радиарный рубец Сэмба — это участок локальной перестройки структуры ткани характерной звездчатой формы, не имеющий отображения при УЗИ (рис. 3).

Жировой некроз встречается в 3,2% случаев. Вокруг некроза формируется олеогранулема, морфологически представляющая собой узелковое разрастание грануляционной ткани из эпителиоидных клеток с наличием многоядерных гигантских липофагов и ксантомных клеток вокруг капелек жира. При длительно существующем жировом некрозе преобладает фиброзная ткань с полями ксантомных клеток.

На маммограммах пораженный участок выглядит как очаговое затемнение неправильной формы с тяжистыми или нечеткими контурами, очень похожее на злокачественный процесс. Структура узла неоднородна из-за чередования полей фиброза и жировой ткани. В 33,3% случаев при хроническом длительном течении и фиброзировании очага некроза происходит

сморщивание пораженного участка, в результате чего развивается структурная перестройка, напоминающая картину спикул вокруг раковой опухоли. На этом фоне могут определяться известковые включения в виде аморфных, беспорядочно сгруппированных микрокальцинатов. УЗИ не дает характерных отличительных признаков (рис. 4).

Локальное скопление кальцинатов — склерозирующий аденоз, рак в виде скопления микрокальцинатов (13,7%)

Особенностью рентгенологической картины узловой фор-

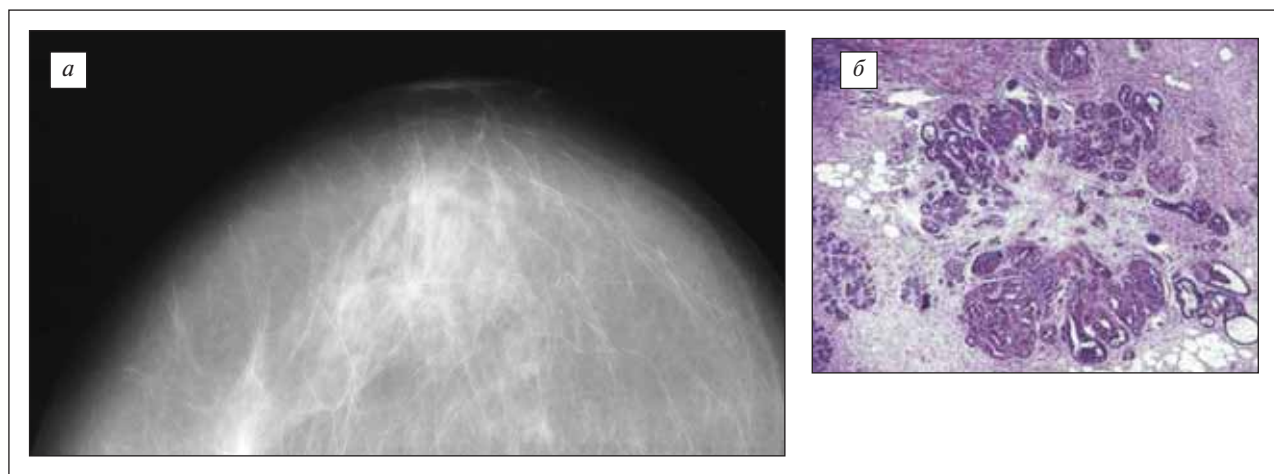


Рис. 3. Радиарный рубец Сэмба: а — рентгенограмма молочной железы; б — гистологический препарат

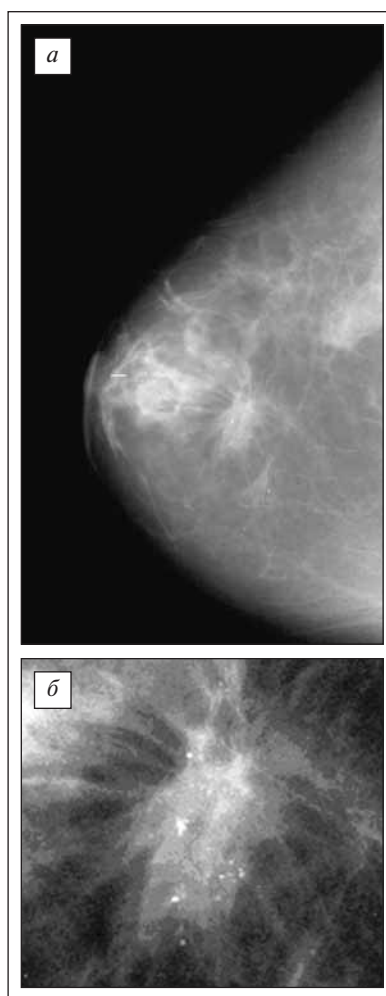


Рис. 4. Жировой некроз:
а — обзорная рентгенограмма молочной железы; б — прицельная рентгенограмма молочной железы

мы склерозирующего аденоза является скопление множества мельчайших известковых включений размером до 500 мкн, чаще правильной округлой формы с ровными краями, невысокой плотности, сгруппированных на ограниченном участке, что имеет сходство с начальными проявлениями РМЖ. Допплеросонография не дает дополнительной информации из-за низкой степени васкуляризации данного участка. Следует помнить, что склерозирующий аденоз может соседствовать с атипической дольковой и протоковой гиперплазией и раком. При апокриновом аденозе может наблюдаться выраженный ядерный полиморфизм, что придает процессу сходство с инфильтрирующим раком (рис. 5).

Кисты (26,4%)

Солитарные кисты чаще односторонние, для множественных кист характерна двусторонняя локализация. Размеры их могут варьировать от самых маленьких до 6—8 см. В рентгенологи-

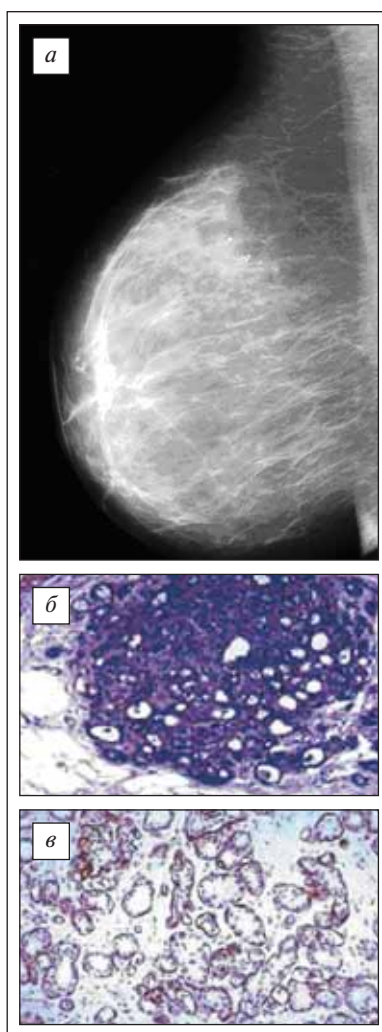


Рис. 5. Склерозирующий аденоз:
а — рентгенограмма молочной железы; б — гистологический препарат. Склерозирующий аденоз;
в — гистологический препарат. Апокриновый аденоз

ческом изображении киста дает участок затемнения округлой или овальной формы с четкими ровными контурами, нередко имеется ободок просветления по периферии. При наличии многокамерных кист контуры их полициклические. УЗИ внесло существенное дополнение в информационную картину, в связи с чем дифференциальная диагностика кист молочной железы не представляет трудностей.

Данные изменения включают в себя многообразие гистологических форм, которые представлены в гистологической классификации новообразований молочной железы ВОЗ (2003).

Дольковая неоплазия
Дольковый
рак *in situ*.

Внутрипротоковые пролиферации
(неоплазии)

Простая
протоковая
гиперплазия.

«Вялая»
эпителиальная атипия.

Атипическая
протоковая
гиперплазия.

Протоковый
рак *in situ*.

Внутрипротоковые папиллярные неоплазии

Центральная
папиллома.

Периферическая папиллома.

Внутрипротоковый папиллярный
неинвазивный рак.

Внутрикистозный папиллярный
неинвазивный рак.

Доброкачественные эпителиальные
пролиферации

Аденоз:

склерозирующий;

протоковый;

микрогландулярный;

аденомиоэпителиальный.

Радиальный

рубец/ комплекс
склеротических
изменений.

Жировой некроз молочной железы.

При сложной дифференциальной диагностике пациентам проводилось цитометрическое исследование методом проточной цитофлюорометрии.

Исследования по изучению соотношения апоптоза и пролиферации показали существенные различия уровня апоптоза и пролиферации при различных патологических состояниях молочной железы. Отмечено увеличение его в ряду: неизменная ткань молочной железы — фиброаденома — фибросклероз — рак (рис. 6).

Дополнительное радионуклидное исследование — маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc (технетрилом) позволило уточнить дооперационный диагноз при нетипично проявляющемся раке до 60%.

При локальной форме фибросклероза молочной железы, сопровождающегося выраженной пролиферацией, определялось неравномерное накопление радиофармпрепарата (РФП), однако оно не имело четко выраженного очагового характера и было менее интенсивно по отношению к раку. При РМЖ на сцинтиграммах определялся очаг повышенного накопления РФП различной степени интенсивности.

Таким образом, с учетом результатов комплексного обследования были разработаны показания к хирургическому лечению:

- отрицательная динамика в процессе наблюдения узловых пролифератов;
- ограниченные участки ткани молочной железы со скоплениями микрокальцинатов от 100

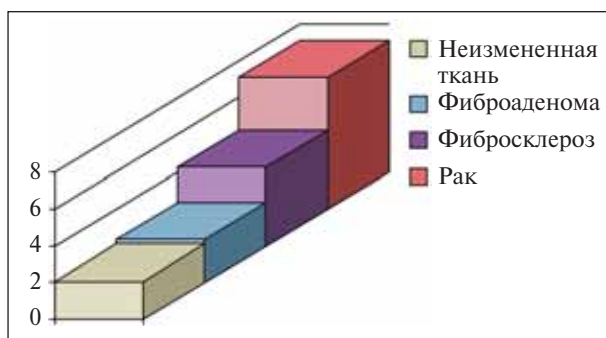


Рис. 6. Сравнение уровня апоптоза в цитокератин-положительных клетках молочной железы при различных патологических состояниях и в нормальной ткани (неизменная ткань молочной железы, фиброаденома, фибросклероз, РМЖ) (АРО-СУТ — апоптоз цитокератин-положительных клеток)

до 400 мкн, имеющие гипоехогенное отображение при УЗИ;

— участки локальной тяжистой перестройки структуры при наличии дольковой или протоковой неоплазии по данным биоптата, полученного при пункции системой «пистолет—игла»;

— участок уплотненной структуры с фокусами атипической гиперплазии при гистологическом исследовании биоптата;

— очаговое повышенное накопление РФП ^{99m}Tc ;

— повышенный уровень пролиферации эпителиальных клеток при проточной цитофлюорометрии;

— отношение уровня апоптоза к уровню пролиферации <69%.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бубликов И.Д. Гормональный статус и некоторые аспекты лечения больных диффузной мастопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 1998.
- Решетцова Г.В. Роль лучевых методов исследования молочной железы и остеоденситометрии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся кальцинатами. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. с. 105—17.
- Breast Pathology. A volume in Foundations in diagnostic pathology Series. Frances P., O'Malley S.E. Pinder: Books, 2006.
- Демидов С.М. Оптимизация диагностики, хирургического и консервативного лечения больных с предраковыми заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Уфа, 2001. с. 9—13.
- Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып. 3. Лучевая синдромная диагностика заболеваний молочной железы. М., 2000.
- Werner Boecker. Preneoplasia of the Breast. Saunders Book Company, 2006.
- Боженко В.К., Галил-Оглы Г.А., Кудинова Е.А., Мельникова Н.В. Оценка уровня спонтанного апоптоза при доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы. вестн РНЦРР МЗ РФ 2004; вып. 4.
- Рожкова Н.И., Харченко В.П., Прокопенко С.П. Система обследования молочных желез. Виртуальная маммология. В сб.: Тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции маммологов. М., 2001. с. 109—12.
- Солнцева И.А., Трофимова Т.Н. Новые подходы к эхографии молочной железы при диффузной мастопатии. В кн.: Лучевая диагностика на рубеже столетий. Сборник статей, посвященный 80-летию кафедры рентгенологии СПб МАПО. СПб., 1999. с. 199—201.
- Яровая Н.Ю., Мельникова Н.В., Ренкова И.Ю. Возможности дооперационной цитологической
- диагностики патологических процессов молочных желез. Арх патол 1999;(2):9—1.
- Ananko E.A., Nedosekina E.A., Oshchepkov D.Yu. et al. EBV infection and EBV transformation: reconstruction of gene networks in the GeneNet system and searching for regulatory points. Proceeding of the fourth international conference on bioinformatics of genome regulation and structure. Novosibirsk, 2004. V. 2. P. 19—22.
- O'Donovan N., Crown J., Stunell H. et al. Caspase 3 in breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9(2):738—42.
- Schondorf T., Gohring U.J., Becker M. et al. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating a favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis. Pathobiology 2004;71(4):217—22.
- Zhang S.Q., Qiang S.Y., Yang W.B. et al. Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer. Ai Zheng 2004;23(6):697—700.