

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МУМИНОВ АБДУМУМИН АНВАРОВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

5A720110 - Онкология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель

Профессор д.м.н. Атаханова Н.Э

Ташкент – 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	
ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака молочной железы.....	12
1.2. Клинико-морфологические аспекты малигнизации доброкачественных новообразований молочной железы.....	15
1.3. Проблема дифференциальной диагностики начала малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы.....	27
1.4. Морфологические критерии малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика обследованных больных.....	40
2.2. Клинические методы исследования.....	48
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НА РАННИХ	
СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
3.1. Роль первичного осмотра в выявлении раннего рака молочной железы	52
3.2. Маммографические признаки малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы.....	60
3.3. Ультразвуковые признаки малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы.....	67
ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МАЛИГНИЗАЦИИ	
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	
	73

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РМЖ - рак молочной железы

Таш ГОД – Ташкентской Городской Онкологический Диспансер

ИГХ - иммуногистохимический анализ

ПХТ – полихимиотерапия

РОНЦ - Республиканской Научной Центр Онкологии

МГ – маммография

ЭХО МГ – ЭХО маммография

СЭГ – Соноэластография

ДГ – дуктография

КА – кистаденома

РМЖ – рак молочной железы

ФА – фибroadенома

ФФА – филоидная фибroadенома

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Рак молочной железы на протяжении последних десятилетий устойчиво сохраняет лидирующую позицию в онкологической заболеваемости женского населения и является ведущей причиной смерти женщин в экономических развитых странах мира, при этом в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности. Социальное значение этой формы рака настолько велико, что исследования по данной проблеме занимает одно из ведущих мест в современной онкологии (Стенина М.Б., 2005г).

Проблема рака молочной железы является одной из приоритетных в онкологии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. новых случаев РМЖ. В течение последних 20 лет в структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире РМЖ занимает - первое место, по числу смерти - второе место (В.Г.Остапенко 2011г). В развитых странах РМЖ возникает у 1 из 10 женщин. В США и Западной Европе 8-12% женщин в течение жизни заболевают РМЖ (Cheng H.D., Jigang Li., 2003г). В России РМЖ занимает 1-е место по заболеваемости у женщин 40-69 лет (после рака шейки матки) и 70 лет и старше (после рака ободочной и прямой кишки) (Петрова Г.В. и др., 2007г). В Беларуси РМЖ встречается с такой же частотой, как в России (41,2 на 100 000 женщин). В Азербайджане, Казахстане и Кыргызстане заболеваемость РМЖ в 1,2-1,9 раза ниже. С 2000 по 2005г. прирост стандартизованных показателей заболеваемости был минимальным в Казахстане (3,4%) и России (7,0%), а максимальным – в Армении (46,0%) (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007г).

В Республике Узбекистан РМЖ также является наиболее частым и агрессивным видом новообразования у женщин с тенденцией к росту заболеваемости. Показатель заболеваемости в 2005 году составил 6,3 человека на 100 тысяч населения и занимает первое место среди

злокачественных опухолей у женщин. В городе Ташкенте в 2011 году на 100тыс. населения выявлено 25.4 случаев по Республике Узбекистан (Ходжаев А.В., Наврузов С.Н., 2011г)

Предраковым заболеваниями молочной железы – доброкачественным опухолям, мастопатиям, кистам, посвящено большое число клинических, морфологических, рентгенологических и биохимических исследований. Вместе с тем, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов, существует неопределенность в этиологии и патогенезе этих заболеваний [3,7,65,112].

Мировая статистика свидетельствует о том, что у больных с первой стадией РМЖ 5-10 летняя выживаемость составляет от 82 до 92% [4,19,157]. Однако клиническая практика свидетельствует о том, что число таких больных не превышает 11-20% от общего числа больных РМЖ, подвергнутых лечению. При этом риск развития РМЖ на фоне фиброзно-кистозной мастопатии увеличивается по разным данным в 4-37 раз [12,54,56,143,170]. На основании изучения соотношения пролиферирующего фиброаденоматоза, внутрипротокового и инфильтрирующего РМЖ показано, что в зоне роста опухоли постоянно наблюдаются элементы пролиферирующего аденоматоза от пролифератов предракового типа до структур внутрипротоковой карциномы [12,54]. Исследования В.П.Семиглазова показали, что фиброаденоматозный фон встречался у подавляющего числа больных РМЖ (от 45 до 60%) репродуктивного возраста и лишь у 1/8 – 1/10 лиц старше 50 лет [34,119,142].

В большинстве случаев маммография дает возможность оценить характер роста опухоли, степень распространенности процесса и в том числе на вторую молочную железу, позволяет выявить непальпируемые образования (Г.П. Корженкова 2006г.).

Ультразвуковой метод так же очень важен в диагностике патологии молочных желез, но это дополнительный метод, он должен использоваться

для уточнения характера и распространения изменений, выявленных при МГ.

Рентгеновская маммография остается основным методом в диагностическом алгоритме, направленном на успешную выявляемость рака молочной железы. Ультразвуковая маммография – второй высокоэффективный метод лучевой диагностики рака молочной железы, однако показания к ее применению должны формироваться по результатам рентгеновской маммографии.

Несмотря на улучшение диагностики, проведение лечебно-профилактических и образовательных мероприятий, большое число пациенток обращается уже на поздних стадиях заболевания. По данным узбекской статистики на долю третьей и четвертой стадии РМЖ приходится 43,5% (Алимходжаева Л.Т., Наврузов С.Н., 2011 г.). Аналогичный показатель в странах Европейского Союза и США составляет 15-20% и вопреки значительным финансовым вливаниям не меняется в течение последних 10 лет. Стадия РМЖ является определяющей для прогноза течения заболевания. Пятилетняя выживаемость при третьей стадии составляет 45-80%, а при четвертой - 25-30% (Летягин В.П., 2004).

Согласно статистике МЗ РУз анализ ситуации в нашей Республике показал, что показатель заболеваемости увеличился более чем в 3 раза в сравнении с 1970 годом (3,5 в 1970 году и 9,0 в 2011 году на 100 тыс женщин) . В нашей Республике ежегодно регистрируется более 2.500 больных раком молочной железы , а на диспансерном учете на конец 2011г состоят 14654 (50,4%) больных. В динамике отмечается увеличение количество больных раком молочной железы с впервые установленным диагнозом, а также состоявшихся на диспансерном учете. Изучение показателей смертности от рака молочной железы в динамике показало, что из года в год отмечается увеличивающаяся тенденция. Если в 1970

году смертность на 100 тыс. женщин от РМЖ составляла- 1,6 то к 2011 году она составила 2,9. Большую роль в раннем выявлении рака молочной железы играет программа скрининга, в результате которого возможно снижение показателей смертности.

Изучение 5–летней выживаемости имеет большое значение в определении прогноза жизни, оценке эффективности лечения и качества жизни больных раком молочной железы. Анализ показателей 5-летней выживаемости по Республике при раке молочной железы за последние 10 лет в динамике несколько снизился (49,9-44,3). Это связано с тем, что в последние годы увеличилось количество больных с III и IV стадиями заболеваниями.

Одной из основных причин, обуславливающих недостаточно раннюю диагностику РМЖ, является запазданое обращение за медицинской помощью, к сожалению более 60% женщин страдающих РМЖ обращаются уже в 3-4 стадиях заболевания, когда оказать полноценную помощь, и провести адекватное лечение, не предоставляется возможным.

В нашей Республике за 2011г наиболее низкие показатели заболеваемости были зарегистрированы в Сурхандарьинской, Наманганской и Хорезмской областях , а высокие в г.Ташкенте , Ташкентской, Бухарской, Андижанской областях. При этом особую тревогу вызывают рост заболеваемости среди женщин в возрасте от 40 до 55 лет, более 70% т.е. когда большинство женщин находятся в трудоспособном возрасте и женщины занимают весомое место в обществе. Кроме того, следует отметить тот факт что рак молочной железы заметно молодеет: нередки случаи заболевания тридцатилетних и даже двадцатилетних женщин. Если в странах Евросоюза и США пик заболеваемости РМЖ приходится к 75 годам жизни женщин, то у женщин Узбекистана этот возрастной период соответствует 40-59.

Раннее выявление рака молочной железы или вторичная профилактика в настоящее время это социальная проблема. В Узбекистане это проблема является приоритетным направлением и большое внимание уделяется на диагностику и раннее выявление рака молочной железы.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время не существует метода, позволяющего решать все диагностические задачи для ранней диагностики рака молочной железы. Так, эффективность маммографии неудовлетворительна у молодых женщин с выраженной диффузной мастопатией; ультразвуковое исследование малоинформативно при жировой дистрофии, а также при выявлении опухолей до 1 см [57,58,121]. Существует также проблема выбора морфологических признаков, достаточных для постановки патогистологического диагноза, определения характера терапии, срока и объема лечебных вмешательств, наблюдения за ходом лечения и прогнозирования дальнейшего развития патологического процесса [4,18]. В последние годы в качестве оптимального комплекса предлагается клиническое, рентгенологическое, цитологическое исследования, при необходимости – УЗИ [14,32,118].

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики доброкачественных изменений в молочной железе и переход их в злокачественный процесс еще далека от своего разрешения и остается актуальной по сей день. Данное положение побудило нас к поискам дополнительных, более информативных клинико-морфологических критериев для определения малигнизации доброкачественных изменений в молочной железе. Этой проблеме посвящена настоящая работа.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных раком молочной железы путем оптимизации современных методов лучевой диагностики.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи исследования:**

1. Оценить возможности и эффективности характерных ультразвуковых признаков при ранних стадиях рака молочной железы
2. Оценить возможности и эффективности характерных маммографических признаков при ранних стадиях рака молочной железы.
3. Изучить характерные патолого-морфологические признаки при ранних стадиях рака молочной железы.
4. Сравнение методов визуализации и клинико-морфологические проявления различных новообразований молочной железы.

Научная новизна: Изучено и систематизировано клинические и морфологические проявления раннего рака молочной железы. Выявлены наиболее патогномоничные клинико-морфологические признаки, определяющие риск развития РМЖ. Проведена сравнительная оценка методов визуализации при ранней диагностики рака молочной железы.

Практическая значимость:

Результаты исследования дают возможность анализировать доступные методы диагностики при раннем раке молочной железы.

Полученные результаты дают возможность своевременно и правильно использовать современные методы лучевой диагностики, а так же выбрать объем оперативного лечения, который в свою очередь снижает количество рецидивов и метастазов, улучшает качество жизни. Разработанный алгоритм способствует снижению числа диагностических и лечебных

ошибок, выбрать адекватного метода лечения при ранней стадии рака молочной железы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста шрифтом “Times New Roman” №14, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 6 диаграммами и 23 рисунками. Список использованной литературы включает 180 источников, из них 75 на русском и 105 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака молочной железы

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) представляет собой чрезвычайно важную и актуальную проблему. По данным ВОЗ ежегодно во всем мире от РМЖ умирает около 250.000 женщин. Несмотря на усилия, которые принимаются в борьбе с РМЖ, анализ статистических данных за последние годы свидетельствует об интенсивном нарастании заболеваемости населения различных стран [7,10,61,117]. В развитых странах Европы, США и в России РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, а в структуре смертности – 2 место. В структуре онкологической патологии по Республике Узбекистан РМЖ находится на первом месте (удельный вес – 9,0%) [7,45,80,102,125].

Резкое увеличение числа вновь описанных случаев может быть частично объяснено их выявлением вследствие более широкого распространения маммографического скрининга [20,53,174]. Однако, еще достаточно высок процент запущенности по РМЖ – 43,5% больных приняты на лечение в III-IV стадии заболевания. Эти цифры практически не имеют тенденцию к снижению и в определенной степени объясняют зачастую неудачные результаты лечения. Поэтому все больший акцент делается на раннюю диагностику РМЖ. Разработке и анализу наиболее эффективных мер в этой области посвящено много работ [13,19,50,84,169].

Не подлежит сомнению, что прогресс в лечении РМЖ лежит, прежде всего, в своевременности диагностики, так как результаты терапии его определяются главным образом степенью местного и регионарного

распространения опухолевого процесса. Поэтому основной задачей в борьбе с РМЖ наряду с поисками путей первичной профилактики является раннее его диагностирование [21,23,127,143,177]. Несмотря на доступность обследования такого органа, как молочная железа, рак I стадии выявляется всего лишь в 13% наблюдений, в то время как II и III стадии заболевания составляют до настоящего времени 43-47% [25,38,58,60,103].

Анализ литературных данных показывает, что результаты лечения РМЖ зависят не столько от метода лечения, сколько определяются стадией заболевания и степенью злокачественности опухоли [10,29,33,104]. Установлено, что РМЖ относится к опухолям со сравнительно медленным темпом роста [66,100]. Рост опухоли в молочной железе размером от 10 мкм до 1 см длится в среднем 9-10 лет. Поскольку практически опухоль менее 1 см не выявляется при клиническом обследовании, но имеется определенная корреляция между размером ракового узла и наличием метастазов, проблема своевременной диагностики превращается в проблему выявления непальпируемых форм рака и предраковых заболеваний молочной железы [22,40,119,162].

Скрининг снижает риск отрицательных последствий от позднего выявления злокачественного заболевания. Для оценки скрининга можно применить 3 критерия: изменение основной летальности, абсолютного числа наблюдений запущенного рака, параметры процесса скрининга (чувствительность, специфичность и др.) [105,111]. Так, по данным различных авторов, смертность может быть снижена на 17-40% в группе женщин старше 50 лет в сроки от 3 до 7 лет от начала скрининга [25,26,49,78,89,128]. Первое такое исследование было начато в 1962 г. [85,86]. Сравнение показателей смертности в течение 10 лет в опытной и контрольной группах показало уменьшение смертности от РМЖ на 30% во всех возрастных группах, а у женщин старше 50 лет – на 40% [114]. У

молодых женщин ожидаемое заболевание выявлялось на втором году от начала скрининга, у более старших не выявлялось до четвертого года. Возможными причинами, объясняющими это, является или более низкая чувствительность к скринингу, или более высокий процент быстрорастущих опухолей у молодых женщин [39,73,129,148].

Внедрение в повседневную практику онкологических учреждений ряда эндокринологических методов исследования, радиоизотопной диагностики, рентгенографии молочной железы ставят задачу объективной оценки и диагностической значимости этих методик [42,94,101].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время не существует метода, позволяющего решать все диагностические задачи при РМЖ. Эффективность маммографии неудовлетворительна у молодых женщин с выраженной диффузной мастопатией; ультразвуковое исследование может быть проведено для верификации пальпируемых опухолевых образований, не выявляемых на маммограммах, имеет преимущество для диагностики кист: точность в разграничении кистозных и солидных образований достигает 96-100% [17,116,138] и малоинформативно при жировой дистрофии, а также при выявлении опухолей до 1 см [121]. Термография и диафаноскопия характеризуются высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов [56,57,58,70] и позволяет достоверно определять лишь опухоли размером более 1 см. Компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография хотя и позволяет выявить начальные признаки патологических процессов, но не обладает достаточной специфичностью и рентабельностью. В качестве оптимального комплекса предлагается клиническое, рентгенологическое, цитологическое исследования, при необходимости – УЗИ [14,32,118].

При тщательном клиническом исследовании с применением дополнительных методов исследования: маммографии, ультразвукового сканирования, а также пункции опухолевидного образования с цитологическим исследованием материала – в большинстве случаев удается дифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного. Однако у ряда больных, особенно при развитии рака *in situ*, уточнить диагноз не представляется возможным [153,166,173]. Ряд авторов [57,134,167] в этих случаях рекомендуют производить секторальную резекцию молочной железы со срочным гистологическим исследованием удаленного препарата [16,35,137,168,178].

1.2. Клинико-морфологические аспекты малигнизации доброкачественных новообразований молочной железы

Одно из перспективных направлений как для изучения теорий генеза РМЖ, так и для его профилактики и лечения, является изучение предопухолевых, или фоновых заболеваний, и их взаимоотношений с РМЖ. Доброкачественные заболевания молочной железы составляют значительную самостоятельную проблему для медицины. Во многом вопрос отношения доброкачественных заболеваний и РМЖ окончательно не решен. Также остается не ясным, что можно и следует называть предраком молочной железы [49,179].

В настоящее время обсуждаются две точки зрения на развитие рака. Согласно первой, доброкачественные пролифераты и рак развиваются независимо один от другого. Подтверждением этого положения является выявление РМЖ без предшествующих фоновых изменений, нередко на фоне атрофии паренхимы железы. По другой теории, формирование рака происходит в несколько этапов, где дисплазия эпителия долек и протоков и неинвазивный рак рассматриваются лишь в качестве ступени

неопластической трансформации эпителия. По мнению сторонников таких взглядов, на фоне доброкачественной пролиферации эпителия риск развития рака увеличивается в 2-3 раза. Этапность формирования рака демонстрируется и частотой инвазивного рака на фоне карциномы *in situ*: при отсутствии отягощенной наследственности у 1% больных, а при наличии семейного ракового анамнеза – в 2% случаев на фоне неинвазивного рака выявляется инвазия [22,48,157,163,165].

По мнению Л.М.Шабада, у человека наблюдаются те же стадии развития РМЖ, что и при экспериментальных опухолях молочной железы. Процесс начинается с гиперплазии сначала диффузной, а потом очаговой, в которую вовлекаются как эпителиальная ткань железистых долек и протоков, так и соединительнотканная строма молочной железы. Неравномерное развитие гиперплазии вызывает очаговые пролифераты эпителия. Последние в случаях выраженной анаплазии могут переходить в рак. В других случаях из очаговых пролифератов эпителия образуются внутрипротоковые и внутрикистные папилломы и аденомы, представляющие собой в течение некоторого времени как бы доброкачественные новообразования, но по сути являющиеся переходными к раку [57].

Заболевания молочной железы дисгормонального происхождения находятся в той или иной мере в зависимости от сопутствующих заболеваний матки и яичников, а также органов внутренней секреции. Клинические и патоморфологические наблюдения доказывают их тесную связь с возникновением рака [26,35]. Большинство авторов считают, что начальную форму РМЖ следует искать в различных формах мастопатии [66,39,111]. По мнению некоторых авторов, развитие рака на фоне мастопатии происходит у 15-50% больных [28,48]. В связи с этим вопросы классификации мастопатии представляют большой теоретический и практический интерес.

Е.М.Кузьмина на основании патологоанатомических исследований выделила 5 форм мастопатий: 1) дольковую, 2) протоковую, 3) фиброзную, 4) кистозную, 5) пролиферативную, истинно предраковую. Ф.М. Лямперт на основании клинических данных делит мастопатию на диффузную форму и узловатую. Диагностика между ограниченной формой мастопатии и раковым процессом представляет большие трудности, тем более что такие мероприятия, как диагностическая пункция уплотненного участка и маммография, не всегда могут уточнить характер процесса [66]. Van Vogaert различает две формы мастопатии: цветущую (с гиперплазией эпителия) и спокойную (без изменения эпителия или с его атрофией). Одним из вариантов узловой мастопатии являются аденозные опухоли [29,77].

Совершенствование гистологической классификации новообразований привело к появлению новой терминологии, например, понятия «интраэпителиальная неоплазия», соответствующая неинвазивным стадиям пролиферативных изменений: MIN – в молочной железе. Интраэпителиальную неоплазию чаще подразделяют на две стадии – I и II, что облегчает выбор адекватной лечебной тактики, на базе требований протоколов лечения различных новообразований.

При гистологической диагностике опухолей молочной железы, кроме того, используют определения: 1) дуктальная интраэпителиальная неоплазия (DIN) трех степеней: DIN 1a, включающая в себя интрадуктальную гиперплазию (IDH); 2) атипичная интрадуктальная гиперплазия (AIDH) - DIN 1b; 3) DIN 1c - при наличии в протоках кривозных и микрокапиллярных структур и признаков рака *in situ*; 4) DIN 2 – с указанными выше изменениями и с признаками некроза и картиной рака *in situ*; 5) DIN 3 - с явлениями анаплазии, рака *in situ*, наличием или отсутствием некроза. Для диагностики малигнизации железистых долек

молочной железы применяют обозначения: 1) LCIS – дольковая карцинома in situ; 2) LN – дольковая неоплазия [1,147,109,113].

В ряде работ удалось в большой степени реализовать возможности рентгенологического исследования в сочетании с клиническими, цитологическими данными и результатами термографии. При этом выделено 5 типов мастопатий: фиброзная, смешанная, мелкокистозная, железистая и сеценирующие молочную железу, имеющие значение для выбора сроков повторных исследований и оптимальной терапии. Однако авторы не указывают, какие же формы мастопатий лучше поддаются тому или иному виду лечения [33].

В основе многообразных функционально-возрастных перестроек молочной железы лежат главным образом изменения в эндокринной системе, в связи с чем они носят название дисгормональных перестроек, дисгормональной гиперплазии, дисгормональных пролиферативных процессов. Существует множество форм и связанное с этим большое число классификаций мастопатий. Вместе с тем, несоответствие многообразных вариантов и форм мастопатий связано с относительной ограниченностью диагностических и лечебных стереотипов. Эта группа заболеваний представляет интерес для изучения не только в связи со значительной частотой их, но и, главным образом, с тем, что является, по мнению ряда авторов, фоном для развития РМЖ. При этом риск развития РМЖ на фоне мастопатии увеличивается в 4-37 раз. В.Б. Золотаревский, И.Н. Зальцман, А.М. Кулакова, на основании изучения соотношения пролиферирующего фиброаденоматоза, внутрипротокового и инфильтрирующего РМЖ, показали, что в зоне роста опухоли постоянно наблюдаются элементы пролиферирующего фиброаденоматоза от пролифератов предракового типа до структур внутрипротоковой карциномы. Это убедило авторов в том, что ранний рак возникает на почве структур пролиферирующего фиброаденоматоза. Исследования Э.М.

Нейштадта также показали, что рак развивается на фоне пролиферирующей мастопатии в 7-14 раз чаще [2,34,64,67,72].

Возникновение РМЖ на фоне фиброаденоматозов, по данным В.П. Семиглазова наблюдалось у 49,8% больных. Исследования в этом направлении показали, что фиброаденоматозный фон встречался у подавляющего числа больных РМЖ (от 45% до 60%) репродуктивного возраста и лишь у 1/8 – 1/10 лиц старше 50 лет [57,58].

Наряду с мастопатиями, проявляющимися клиническими признаками, по поводу которых больные обращаются к врачам, весьма часто существуют и скрытые формы заболевания молочных желез – мастопатии без явных клинических симптомов. Это так называемые скрытые, латентные, «дремлющие» формы мастопатии, которые могут стать источником рака. Ф.М. Лямперт обнаружил мастопатию в молочных железах после операции по поводу рака в 15%, А.И. Кожевников – в 36%, З.В.Гольберт – в 50%. Следует иметь в виду, что частота перехода в рак при различных формах мастопатии неодинакова. Она незначительна при тиреотоксической мастопатии, в значительной мере повышается при фиброзно-кистозной мастопатии, особенно при локализованных формах этого заболевания. По данным Д.М.Фруминой, из 93 человек с узловой формой фиброзной мастопатии рак отмечен у 7 (7,5%) при срочном гистологическом исследовании. Наибольший процент перехода в рак отмечается при пролиферирующих кистах с полипозными разрастаниями, сопровождающихся выделениями из соска. Н.Н.Петров отметил при папиллярной и пролиферирующей цистаденоме (кровооточащая молочная железа – болезнь Минца) переход в рак в 100% случаев, Я.М.Брускин – в 21,4% случаев [22,48,66].

Общепризнанно, что основным способом лечения фиброаденом является их оперативное удаление. В последние годы, однако, наметилась точка зрения, согласно которой в тех случаях, когда при комплексном

клиническом обследовании, маммографии и пункционной биопсии признаки малигнизации в фиброаденоме не обнаружены, допустимо наблюдение за течением патологического процесса с учетом его особенностей. Сведения о динамике фиброаденом в рентгеновском изображении имеются в публикациях В.И. Кузьмина, Н.Н. Бражникова. Однако в этих работах отсутствуют указания на возможность определить пролиферативную активность на момент выявления и тем самым прогнозировать дальнейшее течение фиброаденом [44,47,67,97].

Рост фиброаденом возможен только при наличии пролиферации. Считается возможным развитие инволютивно-дистрофических процессов в фиброаденоме. Чаще всего это явление имеет место у женщин старше 40 лет. По данным Ю.М. Минкова, у 9 из 48 больных с уменьшением фиброаденом при первоначальном диаметре менее 2 см, они затем уже не выявлялись при очередном клинико-рентгенологическом контроле, что свидетельствует о возможности исчезновения фиброаденомы как завершающем этапе ее развития. Увеличение же образования сопровождается, с одной стороны, изменением формы тени на рентгенограмме (правильная форма становилась неправильной) или характера изображения контуров: из ровных, четко очерченных они становились бугристыми и нечеткими. Во всех случаях термографически определялся очаг гипертермии над фиброаденомой. Выполненное в этот период оперативное лечение фиброаденом с последующим морфологическим изучением позволяет установить в образовании признаки активной пролиферации [44,62,110,128].

Малигнизация фиброаденом молочной железы – наиболее важный аспект онкопатологии молочной железы, который в практическом отношении связан с неблагоприятным прогнозом. Во многих работах процент малигнизации фиброаденом колеблется от 0,5 до 2%. Систематизированных данных о морфологических изменениях,

происходящих в ткани молочной железы при озлокачествлении, нет, как нет, по мнению некоторых исследователей, и достоверных доказательств малигнизации фиброаденом [28,67,72].

Своевременное распознавание РМЖ и радикальное лечение обеспечивают продолжительные сроки жизни больных. С этих позиций особое значение приобретает диагностика РМЖ на этапе его формирования: *c-r in situ lobularae et ductale*. Частота *c-r in situ* колеблется в пределах 0,6-10,2% по отношению ко всем случаям РМЖ. При РМЖ *c-r in situ* наблюдается у 16% больных. Термин *in situ* был впервые предложен в 1932 году, синонимы его внутриэпителиальный рак, преинвазивная карцинома, неинвазивный рак. *C-r in situ* означает особые клеточные изменения, происходящие в железистой ткани молочной железы и протоках, без признаков инфильтративного и деструктивного роста, имеющего тенденцию к распространению по плоскости и по поверхности [69,88,92,132,146].

Проблема *c-r in situ* молочной железы является предметом дискуссии с нескольких точек зрения. Прежде всего, спорным является вопрос о природе *c-r in situ*: следует ли относить его к предраковым изменениям или это рак на месте, на самой ранней стадии морфологического развития, в его доинвазивном периоде? Некоторые авторы рассматривают *c-r in situ* как предрак, учитывая при этом отсутствие инфильтративного и деструктивного роста. Другие исследователи идентифицируют *c-r in situ* с тяжелой степенью дисплазии. Ряд авторов предлагают *c-r in situ* с тенденцией к прогрессии относить к микроинвазивной карциноме, включающую минимальную инвазию [91,107,112,142].

Кистозное поражение («фиброкистозная болезнь», «кистозная мастопатия») – самое распространенное заболевание молочной железы. По данным различных авторов рак в кисте составляет 0,5-2% всех злокачественных опухолей молочных желез. Известно, что около 20%

внутрикистозных папиллярных разрастаний молочной железы составляют злокачественные опухоли. В 75% - папиллярные разрастания имеют доброкачественную природу. В 5% - составляют другие изменения стенки кисты [36,43].

Кисты молочных желез, по классификации Д.И. Головина, относятся к группе фиброаденоматозов, к так называемой кистозной его форме (или же, применяя клинический термин, - к кистозной мастопатии). Впервые «кистозную болезнь» молочной железы описал Соорер в 1829 г. на основании 12 собственных наблюдений. Он выделял различные формы кистозной болезни – молочные кисты, диспластические кисты, эхинококковые, папиллярные, «полостной мастит» [6,36,74].

С тех пор, как впервые была описана клиническая картина кистозной мастопатии, существовало множество теорий, пытавшихся объяснить причины возникновения кист молочных желез. Это были: теория воспалительного происхождения заболевания, неопластическая теория, теория эмбриональных зачатков, теория инволюции молочных желез. В настоящее время большинство авторов считают, что в основе развития кистозной мастопатии лежат нейрогуморальные сдвиги [52,74].

Тот факт, что кистозная мастопатия чаще встречается у женщин в период менопаузы, бездетных и малорожавших, перенесших большое количество аборт, лишней раз доказывает ее дисгормональную природу. Однако, если зависимость возникновения кистозной мастопатии от особенностей гормонального баланса макроорганизма уже сейчас можно считать доказанной, то все тонкие гормональные изменения, сопровождающие эти заболевания, изучены далеко не полностью [52].

Пневмокистография, по данным Д.Л. Розина, обладает высокой разрешающей способностью для выявления внутрикистозных опухолей (1,0-2,0 мм при соответствующих технических условиях). Д.Л. Розин указывает, что им было вылечено методом пневмокистографии 185 кист у

126 больных в возрасте от 14 до 73 лет. Консервативная терапия была эффективной вне зависимости от числа кист, их локализации и количества аспирированной жидкости [52,53].

К диспластическим поражениям молочной железы причисляют простые большие кисты, папиллярные кисты и кисты с атипией эпителиальной выстилки. Кистозное поражение («фиброкистозная болезнь», «кистозная мастопатия») – самое распространенное заболевание молочной железы. Выделяют микро- и макрокистозные формы. Они различаются по клинической, патологоанатомической и рентгенологической картине и требуют неодинакового подхода при выявлении и лечении. К большим кистам принято относить полости, превышающие в диаметре 1 см. Эта форма встречается в 18-19% всех случаев фиброаденоматоза [6,36,74,135]. Ведущую роль в ранней диагностике приобрела рентгенография, так как на маммограммах четко определяются кисты, начиная с диаметра в 0,5-1 см. Существует необходимость уточнения информативности клинического, рентгенологического и пунксионного методов и их роль в разграничении кист с пролиферацией эпителия и без таковой [43].

Иногда минимальные опухоли развиваются внутрикистозно. При этом киста, как правило, имеет отграниченный рост, т.е. хорошо дифференцируется от окружающей ткани молочной железы и зачастую характеризуется высокой плотностью тени. При подозрении на рак в кисте можно произвести пневмоцистографию. Для этого после отсасывания содержимого кисты в нее вводят контраст. Обнаружение при рентгенографии дефекта наполнения или любой деформации контура кисты может свидетельствовать либо о цистаденопапилломе или о папиллярном раке в кисте. Намного лучше рак в кисте визуализируется при УЗИ. Однако в любом случае необходимо выполнить эксцизионную биопсию [57,124].

При пролиферации на внутренней стенке кисты на пневмокистограммах на фоне газа обнаруживаются дополнительные патологические образования, чаще с неровными контурами (цистаденопапилломы, внутрикистозный рак). В норме внутренняя стенка кисты тонко и ровно очерчена [57].

Цистаденопапиллома, папиллома, ворсинчатая (дуктальная) папиллома, доброкачественная интракистозная папиллома, дуктальный папилломатоз, древовидная аденома, папиллярная аденоцитома, папиллярная (интраканаликулярная) цистаденома, эпителиома, цистозэпителиома, пролиферирующая папиллярная киста – синонимы одного заболевания молочных желез, которое в гистологической классификации опухолей молочной железы обозначено как внутрипротоковая папиллома [57]. Для этих опухолей характерно наличие тесно расположенных сосочков и железистых трубочек, заключенных в кистозную полость или кистозно расширенный проток [6].

Папиллярный рак молочной железы (ПРМЖ) впервые выделен в самостоятельную группу в работе F.W.Steward в 1950 г.. В Международной гистологической классификации опухолей молочной железы первого издания эта форма рака выделена как специальный гистологический вариант. В указанной классификации, принятой ВОЗ в 1981 г., она описана в группе «Инфильтрирующих карцином» под отдельной рубрикой. Некоторые авторы считают целесообразным отнесение ПРМЖ к высокодифференцированным аденокарциномам [65,99,150].

ПРМЖ встречается редко, частота его колеблется от 0,3 до 1,5%. Большинство авторов считают, что эта форма РМЖ развивается на базе цистаденопапиллом и является более поздней стадией развития неинфильтрирующего сосочкового рака. Однако, по мнению Д.И.Головина, отсутствие сколько-нибудь закономерных переходов от

цистаденопапилломы к раку позволяет думать, что сосочковые карциномы могут возникать сразу как таковые, а не только на фоне цистаденопапиллом [57].

Клиническое течение ПРМЖ благоприятное. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдаются в 6,2-26% наблюдений. О частоте отдаленного метастазирования при этой форме РМЖ по данным литературы судить невозможно из-за отсутствия сведений. 5-летняя выживаемость колеблется от 76 до 90 %, 10-летняя – от 52 до 70%, 20-летняя – 65%, 30-летняя – 65% [39,57].

Неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочных желез – довольно редкое заболевание: они составляют, по данным разных авторов, 0,6-2,0% всех злокачественных опухолей молочных желез. Появляющиеся редкие сообщения об этой группе опухолей носят, как правило, лишь описательный характер и подчеркивают сложность диагностики, лечения и крайне неблагоприятные его результаты – 5-летняя выживаемость больных составляет 16-68% в зависимости от гистологической формы опухоли [28,159,141,175].

Особую группу этой патологии составляют так называемые «филлоидные опухоли», лечебный подход к которым и соответствующий прогноз зависят от гистологической, очень часто затруднительной, трактовки строения опухоли; хотя многие особенности, характерные для фиброаденомы, правомерны и для ФФА. При этом в 50% случаев выявляют признаки злокачественности [57,159].

Морфогенез, как и при других формах фиброаденомы, изучен недостаточно. Предполагается, что ФФА может возникать и из интраканаликулярной, и из периканаликулярной фиброаденомы, но не как закономерный этап их развития, а лишь в единичных случаях. Наиболее важный аспект прогноза – возможность перерождения ФФА в саркому молочной железы. Указывается, что в 1-2% случаев такой переход

возможен, так как в отличие от банальных фиброаденом здесь происходят пролиферация и метаплазия стромального компонента. Неблагоприятными для прогноза факторами считаются увеличение числа фибробластов, количества митохондрий в их цитоплазме, тенденция к периваскулярному расположению фибробластов, а также наличие очагов протоковой пролиферации, нарастание полиморфизма клеток, метаплазия и наличие атипичных митозов [28].

Частота неинвазивного РМЖ колеблется от 1% до 10%. Для варианта неинвазивного протокового РМЖ (ВРМЖ) и инвазивного протокового рака (ИПР) с преобладанием внутрипротокового компонента (ВК) характерна первичная множественность (32-90%) и двусторонность поражения (10-64%). В 2-20% случаев при карциноме *in situ* обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах, и у 21% больных при выполнении серийных срезов выявляется инвазия. Необходимо дифференцировать ИПР с преобладанием ВК и ИПР с распространенным ВК: первый следует относить к начальному раку; характерной особенностью второго является широкое распространение по ткани молочной железы с вовлечением в процесс протоков, имеются и обширные участки инвазивного роста, нередко сливающиеся между собой; после экономных операций элементы опухоли обнаруживаются в оставшейся части железы в 44-88% наблюдений. Прогноз при ИПР с преобладанием ВК, согласно мнению одних авторов, определяется выраженностью ВК, другие же полагают, что прежде всего имеет значение тип, а не степень выраженности ВК: прогноз хуже при угревидном, папиллярном и солидном ВК [64,67,113,139,149,164].

1.3. Проблема дифференциальной диагностики начала малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы

Доброкачественным опухолям, мастопатиям, кистам молочных желез – заболеваниям, часто объединяемым под названием предраковых, посвящено большое число клинических, морфологических, рентгенологических и биохимических исследований [9,79,82,90,115]. Вместе с тем, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов. Разумеется, основной пробел связан с неопределенностью в вопросе об этиологии и патогенезе этих заболеваний. Наиболее существенным является отношение предопухолевых процессов к РМЖ. Возможность развития на этом фоне рака, а также ошибок в отличительном распознавании при проведении дифференциального диагноза со злокачественными опухолями, придают этой патологии важное практическое значение [16,35,159].

Частота перехода в рак дисгормональных заболеваний молочной железы, по материалам различных авторов, колеблется в широких пределах – от 52,4 до 0,8% [33,65,158]. Следует иметь в виду, что сведения о частоте перехода доброкачественных заболеваний молочной железы в рак зависят от длительности наблюдений за больными. Так, по некоторым данным [15], при наблюдении за 722 больными с дисгормональными заболеваниями молочной железы в течение 6 лет отмечали переход в рак в 1,8% случаев, а при наблюдении в течение 17 лет над 1123 больными – почти в 6% [133,158].

Диагностический минимум при подозрении на РМЖ включает три компонента: 1) данные клинического обследования (осмотр, пальпация; 2) лучевая диагностика (маммография, УЗИ); 3) биопсия [56,57].

Диагностика опухолей с размерами более 1 см, как правило, не представляет трудностей, так как имеются относительно достоверные

клинические, маммографические и ультрасонографические признаки, позволяющие заподозрить РМЖ [114,116]. Иначе обстоит дело с диагностикой «минимальных» опухолей (размером менее 1 см), а также непальпируемых форм РМЖ и карциномы *in situ*. Следует упомянуть, что клиническую, а иногда и инструментальную диагностику минимальных форм при скрининге зачастую значительно затрудняют сопутствующие фиброзно-железистые дисгормональные процессы в молочной железе. Поэтому ведущими взаимодополняющими друг друга методами первичной диагностики таких форм РМЖ являются маммография и УЗИ [57,128,170,171].

По данным литературы 30% женщин с выявленными опухолями – моложе 40 лет, а это как раз тот возраст, на который приходится пик доброкачественных пролиферативных заболеваний молочной железы и имеет место неблагоприятный для маммографии рентгеноплотный фон [105,120].

Маммография, как правило, выполняется в двух проекциях: краниокаудальной и косой. Последняя в наибольшем объеме отображает ткань органа и производится под углом 45° для одновременной визуализации подмышечного отростка и лимфатических узлов. Исследование выполняется с обеих сторон вне зависимости от локализации подозрительного очага с целью своевременной диагностики клинически скрыто протекающего рака в противоположной молочной железе [17,68]. При необходимости дифференцировать солидные и кистозные очаги, а также в целях диагностики маммографически оккультных новообразований предпочтение отдают ультразвуковому методу диагностики (особенно у женщин «репродуктивного» возраста, т.е. младше 50 лет) [58,131,154].

Наименьшая величина узловых образований, выявляемых при маммографии, лежит в пределах от 2 до 5 мм. Наиболее четко

маммографически визуализируются минимальные узловые образования на фоне жировой инволюции молочной железы, но они практически не видны при УЗИ [32]. При диагностике же минимальных опухолей на фоне фиброаденоматоза преимущество имеет ультразвуковой метод. При маммографии узловые образования дифференцируются, как правило, несколько лучше, чем диффузные (даже на фоне фиброзно-железистых дисгормональных процессов). Объясняется это тем, что при диффузном росте (в отличие от узлового) процесс фиброизирования стромы идет медленно и плотность таких опухолей ниже плотности окружающей ткани [73,136,150].

При выявлении в молочной железе подозрительного очага оценивают его размеры, плотность, форму, контуры, структуру и характер обызвествления. Кроме того, анализируют окружающие данный очаг ткани. Плазмоцитарный мастит характеризуется отложением известковых включений равного калибра и плотности, с четкими контурами. При фиброаденомах наблюдаются мелкие обызвествления правильной округлой формы (в виде «кукурузных зерен»), располагающиеся по периферии, с годами переходящие в более крупные или массивные очаги. У половины больных фиброаденоматозом выявляются отдельные (единичные), рассеянные в ткани железы, кальцинаты в виде «капель» и «жемчужных зерен». Мелкие кальцинаты, иногда имеющие правильную линейную форму, располагающиеся строго по ходу расширенного протока, могут указывать на наличие внутрипротоковой папилломы. В кистах кальцификации подвергается как стенка, так и содержимое. В последнем случае кальцинаты напоминают чаши [1,12,31,96].

Ультразвуковой метод исследования может быть использован в раннем выявлении РМЖ, развившегося в фиброаденоме или кисте на фоне диффузных доброкачественных пролиферативных заболеваний. По данным М.А. Цесарского и др. [70], ультразвуковое исследование

является высокоэффективным методом диагностики кист и фиброаденом на фоне выраженной патологии молочных желез, чувствительность которого составляет 100 и $90 \pm 2,6\%$, соответственно. Чувствительность сонографии в выявлении малигнизированных фиброаденом оказалась невысокой и составила 61%. Рак в кисте выявлен при ультразвуковом исследовании в 93,3% случаев, а при рентгеновской маммографии только в 40%. Рекомендуется расширить возрастной ценз для обязательного применения сонографии, как первичного метода обследования женщин, при диагностике заболеваний молочной железы, а именно – до 50 лет [22,70,86].

Большая трудность возникает в гистологической и цитологической дифференциации пролиферативных и опухолевых процессов в эпителии молочной железы. Микроскопически пролиферирующий фиброаденоз характеризуется тем, что на фоне различных изменений, типичных для мастопатии, вокруг или внутри расширенных междольковых протоков располагаются очаги пролиферации мелких протоков и альвеол. В скудной строме трубочки и тяжи миоэпителиальных и эпителиальных элементов образуют почти сплошные клеточные поля. Пролиферация и миграция миоэпителия составляют сущность склерозирующего аденоза [34].

Естественно, что распознавание процессов пренеоплазии, т.е. выявление рака на самых ранних этапах его развития в молочной железе будет способствовать предупреждению его дальнейшего развития, так как своевременная диагностика диспластических изменений эпителия и карцином *in situ* долек и протоков, лечение и устранение их предупредят развитие инвазивного рака. Дисплазии молочной железы встречаются часто, но морфологи обычно недооценивают эти изменения и не обращают на них внимания, а ведь дисплазия является предшественником рака, в том числе и карциномы *in situ* [81,126,172,176].

Гистологические и гистохимические изменения, происходящие в стенках сосудов при предраковых состояниях и раке, издавна привлекали к себе внимание исследователей. Эти изменения были более значительными у лиц старшего возраста с большей длительностью заболевания и увеличивались от мастопатии к фиброаденоме, становились более выраженными при пролиферирующей фиброзно-кистозной мастопатии и фиброматозе, склерозирующем аденозе и достигали максимума при развитии рака. Изменения сосудов вызывали нарушения кровообращения, уменьшение притока крови, состояние гипоксии тканей и способствовали нарушению обменных процессов, развитию атрофии, образованию дистрофии, некроза, изъязвлений, к которым присоединялся воспалительный процесс [25,28,30].

В литературе имеются указания, что в раковых клетках и клетках облигатно предраковых пролифератов эпителия молочных желез наблюдается изменение количества ДНК в ядрах [3,11,93,161]. При предраковых состояниях и РМЖ в клетках эпителия происходят изменения концентрации сульфгидрильных групп и возрастание ядрышково-цитоплазматического индекса их распределения, отмечаются изменения митотической активности, увеличивается число патологических митозов с расширением их спектра, происходит накопление ДНК в ядрах клеток, увеличивается число октоплоидных ядер, повышается индекс накопления ДНК, достигая в раковой опухоли второго удвоения генетического материала [11,98,140].

Таким образом, выявление начальных стадий малигнизации доброкачественных образований молочных желез представляет собой довольно сложную задачу. Здесь необходим комплексный подход с использованием нескольких взаимодополняющих друг друга методов диагностики.

1.4. Морфологические критерии малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы

До настоящего времени наибольшие затруднения по-прежнему вызывает диагностика пограничных процессов, когда на фоне пролиферативных изменений определяются структуры, сходные с предраковыми, в связи с чем возникает необходимость дифференциальной диагностики собственно диспластических изменений эпителия от начальных проявлений неопластического роста. Морфологическая диагностика рака также требует некоторых уточнений и дополнений: она не должна ограничиваться лишь верификацией гистоструктуры опухоли. В настоящее время к ней предъявляются значительно большие требования. Усовершенствование морфологической диагностики РМЖ должно развиваться в направлении поиска и определения тех морфологических критериев, которые могут иметь прогностическое значение [1,3,18,31]. Только зная подробную морфологическую характеристику, клиницист может выбрать наиболее оптимальные методы терапии, срок и объем лечебных вмешательств, наблюдать за ходом лечения и прогнозировать дальнейшее развитие патологического процесса, а также судить об эффективности проведенного лечения [2,3,4,9,18].

Среди комплексных методов диагностики цитологический метод занимает одно из ведущих мест. Использование его позволяет выявить или заподозрить патологические процессы в молочной железе, которые не могут быть выявлены при клиническом или маммографическом исследовании [55,75]. Так как диагностическая биопсия не всегда бывает возможной, цитологическое исследование является методом выбора, особенно при решении вопроса о тактике лечения больных [106].

По гистологическому строению доброкачественные опухоли и дисгормональные гиперплазии молочной железы могут быть

эпителиального происхождения (папиллома, аденома и др.), смешанного – из элементов соединительной ткани и эпителия (фиброаденома), опухоли мягкотканного происхождения (липомы). Отдельно выделяется наиболее частое доброкачественно протекающее заболевание – дисплазия молочной железы, чаще обозначаемое как фиброзно-кистозное заболевание, или кистозный фиброаденоматоз молочной железы. Кроме того, имеется целая группа опухолеподобных процессов, в том числе эктазия протоков, гинекомастия, воспалительные псевдоопухоли и т.д [75,83,145].

С клинико-морфологической точки зрения все дисгормональные гиперплазии удобно делить на узловатые и диффузные формы [3].

В зависимости от преобладания фиброзной или железистой ткани узловатые гиперплазии могут быть названы фиброаденомами или аденофибромами (аденомами). Первые встречаются значительно чаще и отличаются большей плотностью и выраженной полисферичностью [3].

При макроскопическом исследовании поверхность фиброаденом гладкая, нередко полисферическая. Хорошая смещаемость и ограниченность от окружающих тканей создают впечатление о наличии у фиброаденом капсулы. На самом деле настоящей капсулы нет. По микроскопическому строению различают интраканаликулярные (внутрипротоковые) фиброаденомы, характеризующиеся разрастанием преимущественно соединительнотканых пластов, сдавливающих просветы молочных протоков и ходов, и периканаликулярные фиброаденомы, которые образованы как бы сплошь из канальцев, выстланных кубическим эпителием и окруженных тяжами соединительной ткани [2,122].

При морфологическом исследовании аденомы молочной железы преобладает железистая ткань с преимущественным разрастанием эпителия альвеол [123].

Отдельно выделяется листовидная (филлоидная) фиброаденома, которую морфологи иногда называют филлоидной кистозной карциномой, как бы подчеркивая, что это уже не чисто доброкачественная опухоль. Это опухоли смешанного (соединительнотканного и эпителиального) строения, для которых характерно листовидное расположение тканей. В большинстве исследований указанные опухоли рассматриваются как промежуточное звено в цепи «фиброаденоматоз – фиброаденома – филлоидная опухоль – саркома». На самом деле малигнизироваться может не только ее мезенхимальный (соединительнотканый) компонент, но эпителиальный, что приводит к появлению карциномы (рака) или, чаще, карциносаркомы [57,144].

Существует множество наименований дисгормональных гиперплазий диффузного типа – от мастопатии до фиброаденоматоза. Диффузные формы также могут развиваться либо с преобладанием железистой гиперплазии, либо соединительнотканной [1].

Аденоз – железистая гиперплазия, захватывающая ацинусы и железистые ходы по направлению ветвления магистрального протока. Поэтому пораженный участок молочной железы выглядит в виде радиально расположенных тяжей с утолщениями. Эти тяжи чуть плотнее окружающих тканей, сохраняют эластическую консистенцию [2,4].

Аденофиброматоз представляет собой одну из часто встречающихся форм дисгормональной гиперплазии железистого типа. Он тесно смыкается с другой часто наблюдаемой формой гиперплазии с преобладанием соединительной ткани – фиброаденоматозом. При гистологическом исследовании локализованного фиброаденоматоза выделяют 5 его форм: дольковую (железистую), протоковую, фиброзную, кистозную, пролиферативную. С точки зрения клиники и диагностики две последние формы представляют наибольший интерес. Пролиферативная форма фиброаденоматоза в сущности не является отдельной формой, а

встречается и при дольковой, и при протоковой, и при кистозных формах фиброаденоматоза. Однако резкое преобладание явлений пролиферации в ацинусах, кистах и мелких ходах, проявляющихся иногда в форме капиллярных разрастаний в просветах мелких протоков и кист, заставляет выделять эту форму. По мнению многих исследователей, эта форма наиболее близка к раку, то есть более склонна к малигнизации [2,151].

Почти все кисты при кистозном фиброаденоматозе возникают из мелких протоков или альвеол. Протоковые кисты имеют эпителиальную выстилку и заполнены тканевой жидкостью бурого или темного цвета. Кисты альвеолярного происхождения в сущности представляют собой щели между дольками, они затем принимают округлую форму вследствие заполнения жидким содержимым. Мелкие кисты обычно располагаются группами, сливаются или образуют многокамерную кисту [52,74].

Эктазия протока (дуктоэктазия), воспалительные псевдоопухоли (плазмоцитарный мастит) относятся к опухолеподобным процессам молочной железы. Гистологическая их картина складывается из расширенных крупных протоков, наполненных различным, чаще сливкообразным, содержимым, и перидуктального мастита за счет скопления плазматических клеток, лимфоцитов и гистиоцитов [152,180].

Интрадуктальные папилломы и цистоаденопапилломы являются проявлениями пролиферативного фиброаденоматоза в стенках протоков или кист. Цистоаденопапилломы, представляющие собой сосочки аденоматозного строения или истинные мелкие папиллярные выросты, выступающие в просвет кисты, имеют вид округлых уплотнений диаметром 1-2 см, расположенных у края ареолы. Иногда вся полость кисты или расширенный ход могут быть заполнены солидными разрастаниями, считающимися особенно опасными в смысле озлокачествления. В ряде работ указывается, что если угроза малигнизации всех форм фиброаденоматоза относительно невелика

(5,5%), то при наличии пролиферативного фиброаденоматоза она повышается до 20,8%. При наличии же цистоаденопапиллом или интрадуктальных папиллом с пролиферацией эпителия папиллярного или солидного вида, угроза малигнизации увеличивается до 41,5%, то есть почти в 8 раз по сравнению со всеми формами фиброаденоматоза. По данным Дымарского Л.Ю. (1980), частота малигнизации интрадуктальных папиллом и цистоаденопапиллом, заметно ниже (14,7%) [36,52,74].

По мнению Головина Д.И. (1974), интрадуктальные папилломы и цистоаденопапилломы следует отнести к предраковым из-за мультицентричности и высокой частоты малигнизации, которая в 5-6 раз превышает таковую при других формах фиброаденоматоза. Автор указывает, что вряд ли может сомневаться в значении дисгормональных гиперплазий как одного из звеньев в цепи событий, ведущих к раку [57].

В литературе приводятся данные о высокой результативности цитологической диагностики РМЖ (до 89,4-97,3%) [75]. В зарубежной литературе ряд работ также посвящен подробному изучению эффективности цитологической диагностики патологических процессов молочной железы [122,158,160].

По данным Н.Ю.Яровой и др. (1999) [75], при анализе результатов клинической и цитологической диагностики процесса у 200 больных с гистологически верифицированными доброкачественными образованиями молочных желез, клинически доброкачественный характер процесса правильно определен у 135 (67,5%) больных. У 10 (5%) больных было дано ложноположительное заключение о наличии рака. Ошибочно высказано подозрение на наличие рака у 55 (27,5%) больных, причем у 9 из них ошибки связаны с неправильной трактовкой данных клинического исследования при воспалительных процессах (фиброзные изменения, сопровождающие хронический мастит, плотность очага поражения, втяжение соска, кожный симптом «лимонной корки», увеличение

подмышечных лимфатических узлов). По данным литературы, частота ошибочного подозрения на рак составляет от 8 до 38% [75,86,155].

Цитологическое исследование, дополняя данные клинического исследования, позволяет увеличить частоту правильного определения доброкачественного процесса до 94%, причем оно дает возможность правильно установить не только характер поражения, но и его гистологическую форму. По разным источникам, точность диагностики составила для мастопатии от 84 до 90%, для фиброаденомы от 73 до 85%, для хронического воспаления от 80 до 89% [34,75,123].

Цитологический диагноз «подозрение на наличие рака» ошибочно выставлен у 10 (5%) больных, по данным литературы – у 0,2-8,1% [75]. Это было обусловлено выраженными пролиферативными процессами в участке фиброзно-кистозной мастопатии, в том числе с образованием солидных и криброзных структур, которые на цитологическом уровне трудно дифференцировать с высокодифференцированным раком [75,106,144].

Млечные протоки нередко являются исходной локализацией рака, единственным начальным признаком которого могут быть выделения из соска. С помощью дуктографии можно выявить начальные пристеночные изменения в протоках типа внутрипротокового рака, папиллом, папилломатоза и внутрипротоковой кисты. Достоинством метода является возможность одновременного терапевтического воздействия при некоторых видах патологической секреции [75].

По литературным данным, частота ложноположительных заключений о наличие рака составляет 1%. Так, может быть ошибочно интерпретирован материал, полученный из участка фиброаденомы, из воспалительного очага. В.И.Новик и др. относят переоценку пролиферативных изменений при фиброаденоме к наиболее частой причине цитологической гипердиагностике рака [75,95].

Показано, что с помощью обобщенных ядрышковых признаков представляется возможным дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы молочной железы. Содержание полового хроматина в опухолевых клетках со злокачественными свойствами колебалось в пределах 2-11% и в среднем составляло 6,5%, при доброкачественных опухолях – фиброаденоме – в пределах 8-26% (в среднем 17%), фиброзно-кистозной мастопатии – 12-18% (в среднем 15%), фиброаденозах – 10-25% (в среднем 17,5%). По данным Lindgren и Flomaа (1965), в цитологических препаратах барротрицательными считаются те опухоли, в которых половой хроматин содержит не более 5% клеток, промежуточными – 6-15% и барроположительными – 16% и выше [8].

Практика показала, что наиболее приемлемым методом для изучения гистологических срезов является сравнительная микроспектрофотометрия, позволяющая получать относительные величины, характеризующие динамику изменений показателей в стандартно подготовленных и окрашенных срезах тканей одинаковой толщины, содержащих сравниваемые участки [3].

Необходимость максимальной объективизации морфологической диагностики, направленной на одинаковую воспроизводимость патогистологических диагнозов предопухолевых процессов и опухолей молочной железы разными исследователями, вполне отвечает требованиям «доказательной медицины». Известны затруднения, возникающие при трактовке гистогенеза новообразований и оценке разных стадий начальных форм неопластического процесса, особенно в железистых структурах. Наблюдаются также противоречивые оценки степени дифференцировки новообразований [1,2,3].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что проблема дифференциальной диагностики доброкачественных изменений в молочной железе и переход их в злокачественный процесс еще далека от

своего разрешения и остается актуальной по сей день. Данное положение побудило нас к поискам дополнительных, более информативных критериев для определения малигнизации доброкачественных изменений в молочной железе. Этой проблеме посвящена настоящая работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Материал исследования составили 110 первично обратившихся больных с опухолями молочных желез, которые проходили обследование в условиях Таш ГОД и в условиях РОНЦ МЗ РУз с 2008 по 2012 годы.

В соответствии с поставленными задачами все 110 больных с опухолями молочной железы, которые были разделены на 4 основные группы по типу заболевания (Таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1. Распределение больных по виду малигнизированных доброкачественных опухолей, n=110

Группа больных	Число больных	
	Абс	%
I. Фиброаденома с малигнизацией	71	64,5
II. Малигнизированная КА	15	13,6
III. Cr. in situ	19	17,3
IV. Малигнизированная ФФА	5	4,6
Всего	110	100,0

Как видно из Таблицы 2.1.1, I группу составили 71 (64,5%) больных с диагнозом фиброаденома с малигнизацией. Специфичными ультразвуковыми критериями для малигнизированной фиброаденомы явились неровный контур опухоли, неоднородная внутренняя структура и центральное акустическое ослабление. Малигнизация фиброаденом характеризовалась следующими морфологическими изменениями: в эпителии появлялись участки интраканаликулярной пролиферации. Эпителий он становился многорядным с образованием солидных и криброзных гистологических структур. Также в участках интраканаликулярной пролиферации выявлялись микроскопические очаги

полиморфизма клеток, многие пролиферирующие участки имели атипичные признаки; выражена лимфоплазмочитарная реакция.

Во II группу включены 15 больных (13,6%) с малигнизированной кистоаденомой (Рис.2.1.1). Обнаружение при рентгенографии дефекта наполнения или любой деформации контура кисты при пневмоцистографии, могло свидетельствовать либо о цистаденопапилломе или о папиллярном раке в кисте.



Рис.2.1.1. Вид больной с малигнизированной кистоаденомой.

В связи с наличием косвенных признаков маммографии: четкочеткие, равные контуры, тяжесть по одному из контуров кисты, наблюдаемое в двух проекциях, а также по данным УЗИ: неправильная форма, несимметричность «латеральных теней», наличие синдрома внутреннего эхо и ослабление акустического сигнала позади образования, мы предполагали озлокачествление кисты. С помощью пункционной биопсии и окончательного гистологического исследования были выявлены признаки внутрикистозной малигнизации.

Во III группу включено 19 больных (17,3%) с с-г in situ. При с-г in situ миоэпителиальные клетки отсутствовали. В 15% случаев обнаруживались метастазы в регионарных лимфатических узлах, и у 25% больных при выполнении серийных срезов выявлена инвазия.

И, наконец, в IV группе представлены 5 больных (4,6%) с ФФА с переходом в саркому (Рис.2.2.2).



Рис.2.2.2. Вид больной с малигнизированной филлоидной фиброаденомой.

Морфологически здесь была обнаружена пролиферация и метаплазия стромального компонента, а также выявлено увеличение числа фибробластов, количества митохондрий в их цитоплазме, обнаруживалась тенденция к периваскулярному расположению фибробластов. Отмечалось наличие очагов протоковой пролиферации, нарастание полиморфизма клеток, метаплазия и наличие атипичных митозов.

Таблица 2.1.2. Распределение больных с малигнизированными доброкачественными опухолями по возрасту

Возраст больных, лет	Число больных в группах							
	I n=71		II n=15		III n=19		IV n=5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 20	0	0	1	6,7	0	0	1	20,0
21-30	12	16,9	2	13,3	2	10,5	0	0
31-40	24	33,8	3	20,0	5	26,3	0	0
41-50	22	31,0	5	33,3	10	52,6	1	20,0
51-60	8	11,3	0	0	1	5,3	3	60,0
старше 60	5	7,0	4	26,7	1	5,3	0	0

Распределение больных с доброкачественными опухолями молочной железы с малигнизацией по возрасту представлено в Таблице 2.1.2. Как видно из Таблицы, изученный контингент больных находится в широком возрастном диапазоне. Большинство больных - 38 (34,5%) – были в возрасте от 41 до 50 лет, 32 (29,1%) – 31-40 лет и 16 (14,5%) – 21-30 лет.

Распределение больных по возрасту внутри изучаемых групп представлено на Рисунке 2.1.1. Как видно из рисунка, для фиброаденомы с малигнизацией наибольшее число больных приходится на возраст 31-40 лет – 24 (33,8%) больных, а также – 22 (31,0%) – на 41-50 лет. Для рака в кисте наибольшее число больных выявлено в возрастных группах 41-50 лет – 5 (33,3%) и старше 60 лет – 4 (26,7%). При с-г in situ наибольшее число больных находилось в возрасте 41-50 лет – 10 (52,6%), а также в возрасте 31-40 лет – 5 (26,3%). При ФФА с переходом в саркому больше всего больных находилось в возрасте 51-60 лет – 3 (60,0%).

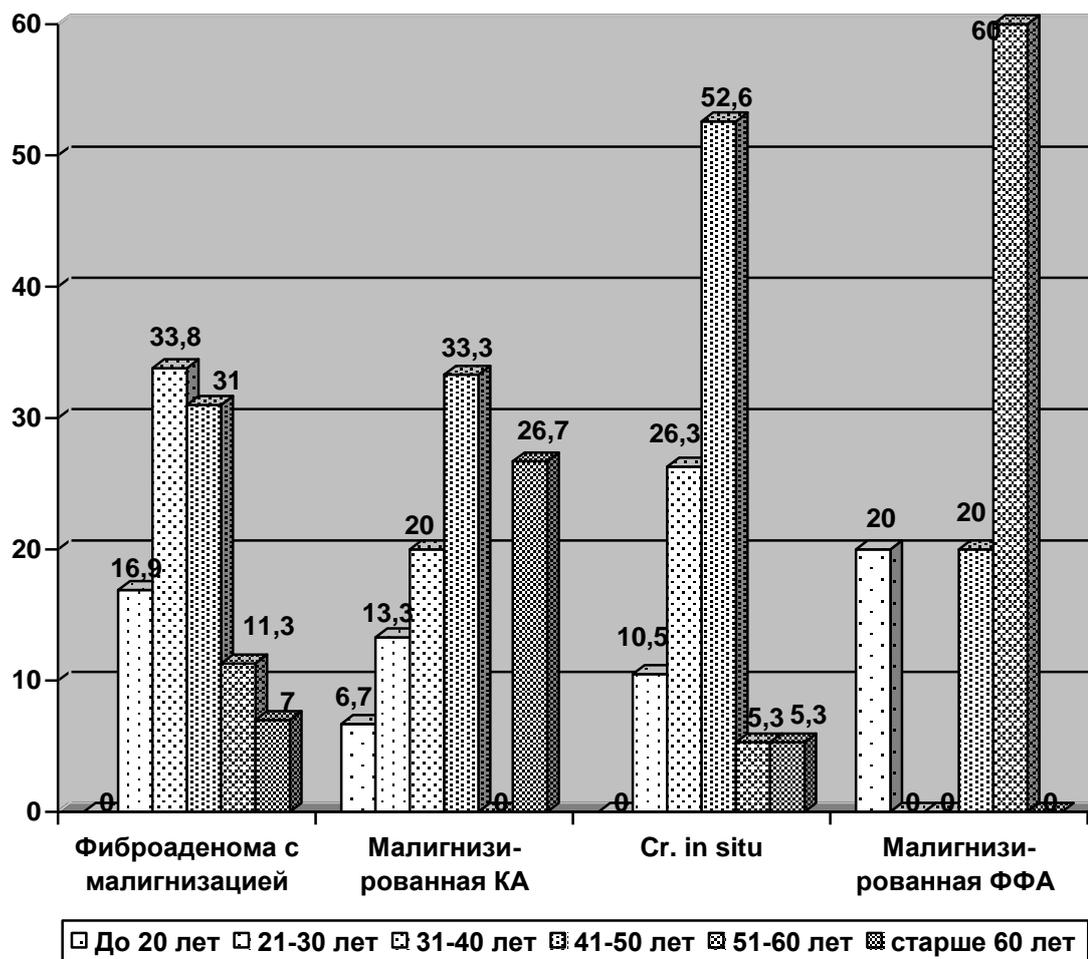


Рис.2.1.1. Распределение больных с малигнизированными доброкачественными опухолями по возрасту, n=110 (в % к общему количеству в группе)

Изучение распределения больных в зависимости от сроков обращения в клинику приведено в Таблице 2.1.3. Как видно из Таблицы, большинство больных (21,2 и 29,6%) с малигнизированной фиброаденомой обращались в первые 6 месяцев и 1 год в связи с изменениями в ощущениях в области доброкачественных новообразований. Такая же картина наблюдалась и у больных с малигнизированной кистоаденомой – их обращаемость в указанные сроки составила 26,7 и 33,3% соответственно. Среди больных с с-г in situ в

первые 6 месяцев обратились 21,1% больных, 1 год – 36,8% и 1,5 года – 26,3%. 60% больных с филоидной фиброаденомой обратились в 1 год от начала малигнизации опухоли.

Таблица 2.1.3. Распределение больных с малигнизированными доброкачественными опухолями в зависимости от сроков обращения в клинику

Сроки обращения	Число больных в группах							
	I n=71		II n=15		III n=19		IV n=5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3 мес.	5	7,0	1	6,7	0	0	0	0
6 мес.	15	21,1	4	26,7	4	21,1	0	0
1 год	21	29,6	5	33,3	7	36,8	3	60,0
1,5 года	12	16,9	2	13,3	5	26,3	1	20,0
2 года	8	11,3	0	0	2	10,5	0	0
2,5 года	6	8,5	2	13,3	0	0	1	20,0
3 года	4	5,6	1	6,7	1	5,3	0	0

При изучении контингента больных в зависимости от менструально-овариальной функции (Таблица 2.1.4) выяснилось, что большинство больных находилось в репродуктивном возрасте – 75 (68,2%), у 20 (18,2%) была менопауза менее 5 лет и у 15 (13,6%) – менопауза более 5 лет.

Таблица 2.1.4. Распределение больных с малигнизированными доброкачественными опухолями по менструально-овариальной функции

Группа больных	Всего больных Абс (%)	Число больных в возрастных группах					
		Репродуктивный период		Менопауза < 5 лет		Менопауза > 5 лет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	71	52	73,2	10	14,1	9	12,7
II	15	8	53,3	3	20,0	4	26,7
III	19	13	68,4	4	30,8	2	10,5
IV	5	2	40,0	3	60,0	0	0

Распределение больных по частоте возникновения опухолей в различных отделах молочной железы представлено на Рисунках 2, 3, 4 и 5. Как видно из Рисунков, для изученных видов опухолей характерным признаком было расположение опухоли в наружном отделе молочной железы. Так, для фиброаденомы с малигнизацией опухоль в наружном отделе молочной железы обнаруживалась у 51 (71,8%) больных, во внутреннем – у 6 (8,5%) и в центральном отделе – у 14 (12,7%) больных (Рис.2.1.2). При раке в кисте наибольшее число опухолей также располагалось в наружном отделе молочной железы - у 9 (60%) больных (Рис.2.1.3). Для с-г in situ опухоли наиболее часто встречались в наружном отделе молочной железы – у 14 (73,7%) больных (Рис.2.1.4). И при ФФА с переходом в саркому в наружном отделе опухоли были у 4 (80%) и в центральном отделе – у 1 (20%) больной (Рис.2.1.5).

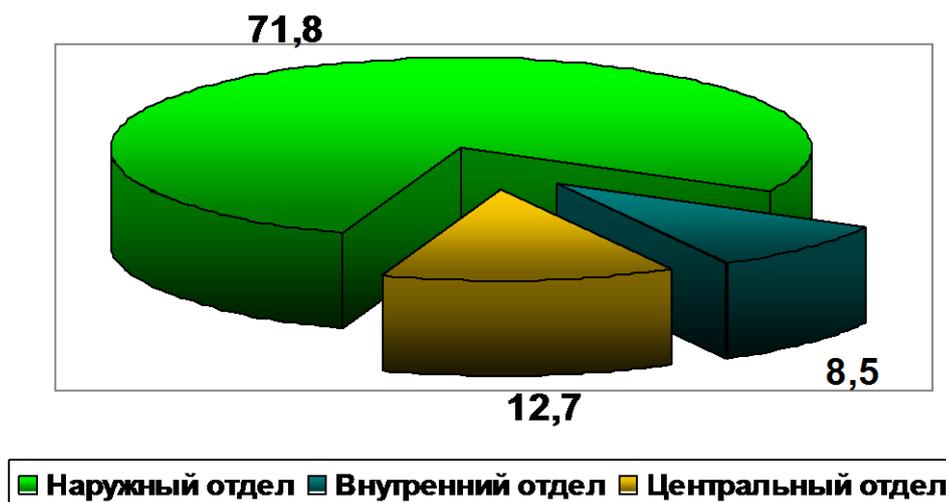


Рис.2.1.2. Частота возникновения опухолей в различных отделах молочной железы при фиброаденоме с малигнизацией (в %)

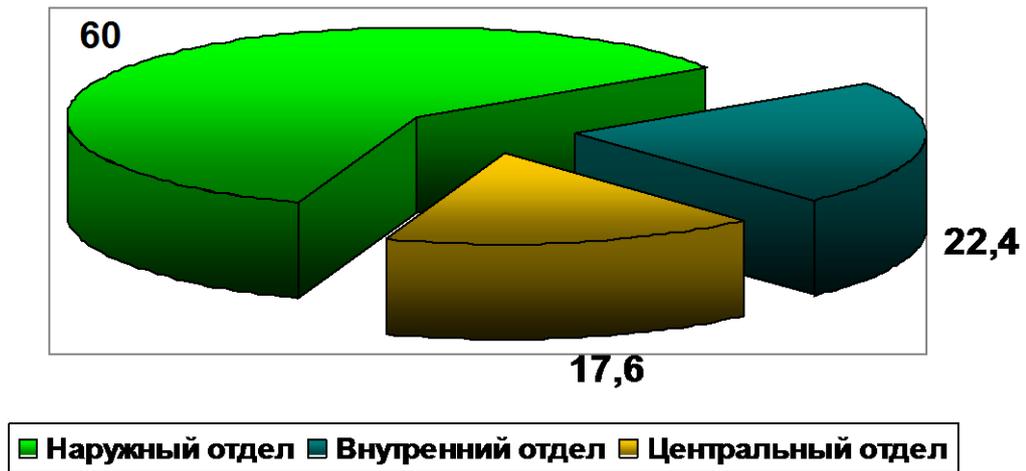


Рис.2.1.3. Частота возникновения опухолей в различных отделах молочной железы при малигнизированной кистаденоме (в %)

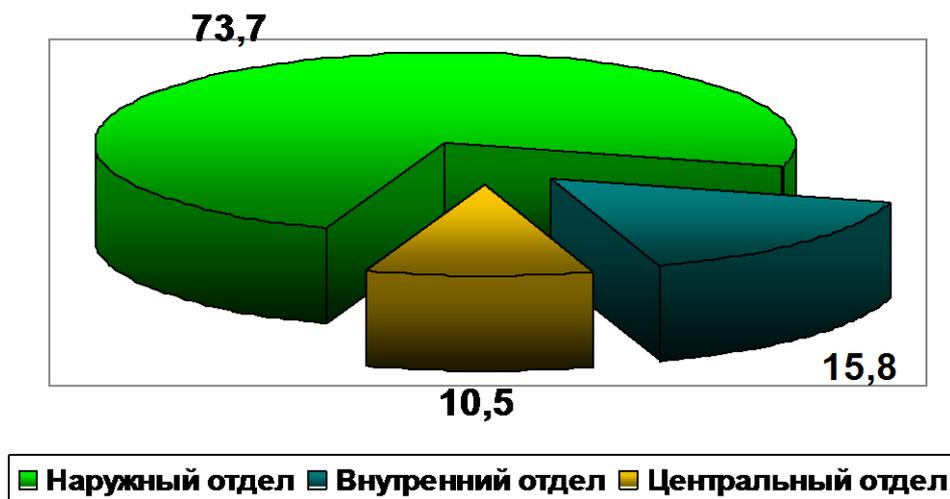


Рис.2.1.4 Частота возникновения опухолей в различных отделах молочной железы при c-r in situ (в %)

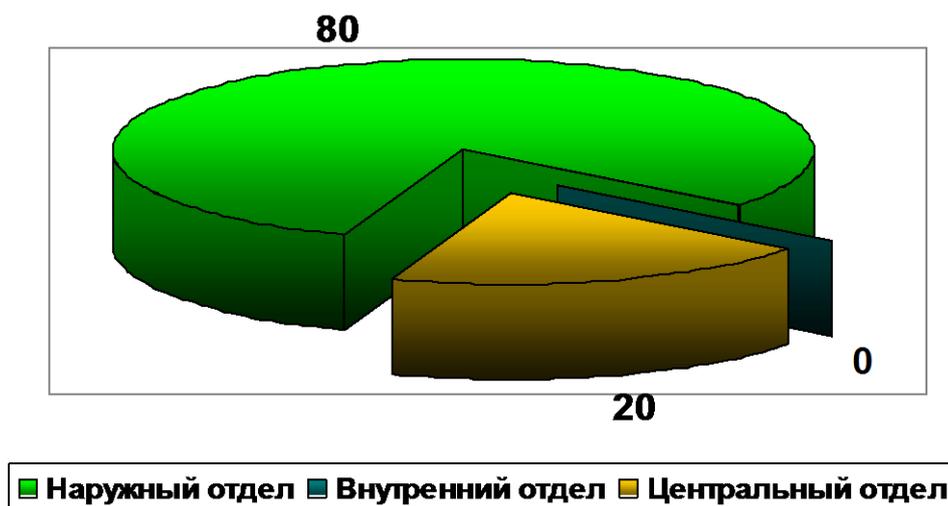


Рис.2.1.5. Частота возникновения опухолей в различных отделах молочной железы при малигнизированной филоидной фиброаденоме (в %)

2.2. Клинические методы исследования

В понятие малигнизация доброкачественных опухолей мы вкладывали появление прежде всего характерных морфологических признаков злокачественного роста. Так, при малигнизации фиброаденом в эпителии появлялись участки интраканаликулярной пролиферации, в которых выявлялись микроскопические очаги полиморфизма клеток с атипичными признаками. ФФА с малигнизацией характеризовалась пролиферацией и метаплазией стромального компонента, а также отмечалось наличие очагов протоковой пролиферации, нарастание полиморфизма клеток, метаплазия и наличие атипичных митозов. При *in situ* клеточные изменения, происходящими в железистой ткани молочной железы и протоках имели тенденцию к распространению по плоскости и по поверхности. Наибольший процент перехода кистозных образований в рак отмечался при пролиферирующих многокамерных

кистах с полипозными разрастаниями, сопровождающихся выделениями из соска.

Для решения поставленных задач больным выполнялось общеклиническое обследование, включающее первичный визуальный и пальпаторный осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез и зон вероятного метастазирования, а также морфологическое исследование, включающее цитологическое исследование пунктата из опухоли и выделений из соска и гистологическое исследование опухоли и лимфатических узлов. Для первичного обследования больных доброкачественными опухолями молочной железы с подозрением на их малигнизацию, был составлен алгоритм обследования, представленный в Таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1. Алгоритм первичного обследования больных с новообразованиями молочной железы

Вид обследования
1. Первичный осмотр
2. Общий анализ крови
3. Биохимический анализ крови
4. Анализ мочи общий
5. Гемокоагулограмма
6. Электрокардиограмма
7. Ультразвуковое исследование
8. Маммография
9. Биопсия, взятие цитологического мазка
10. Гистологическое исследование

Выполненное обследование позволило нам проанализировать следующие факторы, способные оказывать влияние на малигнизацию доброкачественных опухолей молочной железы:

1. Вид доброкачественной опухоли.

2. Возраст больных.
3. Менструально-овариальная функция женщин.
4. Локализация опухоли в различных отделах молочной железы.
5. Морфологический тип роста опухоли.
6. Гистологическая структура опухоли.

Маммографию проводили при первичном скрининге с целью выявления ранних (доклинических), как правило, непальпируемых форм РМЖ; с целью дифференциальной диагностики рака и доброкачественных опухолей молочной железы; для уточнения клинической формы РМЖ и для диагностики «оккультных» клинически скрытых форм РМЖ. Использовали как бесконтрастную маммографию, так и контрастную (пневмоцистография, дуктография). Исследование проводили в отделении радиологии и рентгенологии РОНЦ МЗ РУз и Таш ГОД на аппарате “Protixol Rotatif” фирмы “Tubex” (Франция).

Ультразвуковое исследование позволяет объективно оценить состояние опухоли молочной железы и ее взаимоотношение с окружающими тканями. К дифференциально-диагностическим признакам доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы относили: правильную форму контуров патологического очага на эхограмме; нечеткие контуры; слабое выявление задней границы образования; акустическую неоднородность отраженных сигналов; высокий эхосигнал на фоне звуковых колебаний меньшей амплитуды. Исследования проводили на аппарате “Sono Scope 30” фирмы “Krans Buhler” (Германия) на частотах от 5,0 до 7,5 МГц в лаборатории ультразвуковой диагностики РОНЦ МЗ РУз и Таш ГОД.

Морфологические исследования

Материалом для морфологических исследований служила ткань опухолей, полученная с помощью биопсии от больных с малигнизированными доброкачественными опухолями молочной железы

до и после проведения лечения, а также полученная во время операции. Кусочки опухолевых тканей фиксировались в 10% растворе формалина на фосфатном буфере и заливались в парафин, затем делали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования проводили с помощью бинокулярного микроскопа “Leica III Galen” фирмы “Carl Zeiss Jena”. Для проведения цитологического анализа использовали объектив с увеличением 90, а для гистологических исследований – от 10 до 40.

Статистическая обработка данных

Анализ полученных результатов и их математическая обработка проведены на персональном ноутбуке с помощью программы Microsoft Excel с использованием встроенных функций вариационной статистики. Достоверность отличий параметров между группами определялась с помощью критерия Стьюдента-Фишера. Достоверными считали те данные, уровень значимости (P) которых был меньше 0,05 ($P < 0,05$).

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Роль первичного осмотра в выявлении раннего рака молочной железы

В диагностике раннего РМЖ решающее значение имеют объективные признаки, но не следует также недооценивать и анамнестические данные. У обследованных женщин учитывали следующие факторы риска развития РМЖ, особенно на фоне имеющих доброкачественных опухолей: эутиреоидное или гипотиреоидное увеличение щитовидной железы; раннее наступление менструаций, воспалительные или гиперпластические процессы придатков матки, поздние (после 28 лет) первые роды, РМЖ в семейном анамнезе, нарушение менструально-овариальной функции.

Как уже было показано в предыдущей главе, больные были разделены на следующие группы со следующими доброкачественными опухолями молочной железы: I группа - 71 (64,5%) больных с диагнозом фиброаденома с малигнизацией; II группа - 15 больных (13,6%) с диагностированной малигнизированной КА; III группа - 19 больных (17,3%) с диагнозом *c-r in situ*; IV группа - 5 больных (4,6%) с малигнизированной ФФА. У большинства больных – (у 83 – 75,5%) клинико-морфологическими методами была установлена $T_1N_{0-1}M_0$ стадия опухолевого процесса. В контрольной группе наблюдались 50 больных с такими же доброкачественными опухолями без признаков малигнизации: 36 – с фиброаденомой, 8 – с кистоаденомой и 6 с ФФА.

Таблица 3.1.1. Факторы риска развития РМЖ у больных с малигнизированными доброкачественными опухолями (по группам)

Факторы риска РМЖ	Группа больных, Абс (%)									
	I. n=71		II. n=15		III. n=19		IV. n=5		Всего больных, n=110	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нарушение менструально-овариальной функции	38	53,5	6	40,0	7	36,8	4	80,0	55	50,0
Заболевание щитовидной железы	25	35,2	4	26,7	3	15,8	0	0	32	29,1
Воспалительные процессы придатков матки	15	21,1	4	26,7	5	26,3	2	40,0	26	23,6
РМЖ в семейном анамнезе	14	19,7	5	33,3	4	21,1	1	20,0	24	21,8
Раннее наступление менструаций	12	16,9	2	13,3	1	5,3	1	20,0	16	14,5
Поздние первые роды	6	8,5	2	13,3	3	15,8	1	20,0	12	10,9

Как следует из Таблицы 3.1.1, наиболее часто встречающимися факторами риска РМЖ у обследованных больных были нарушение менструально-овариальной функции – у 55 (50,0%) больных, а также различные заболевания щитовидной железы – у 32 (29,1%) больных, воспалительные заболевания придатков матки – у 26 (23,6%); и далее –

РМЖ в семейном анамнезе – у 24 (21,8%), раннее наступление менструаций – у 16 (14,5%) и поздние первые роды – у 12 (10,9%) больных.

Следует отметить, что нарушение менструально-овариальной функции наиболее часто отмечались у больных с ФФА (80,0%). Факторами риска для больных с ФФА являются также воспалительные процессы придатков матки, раннее наступление менструаций, поздние первые роды; для больных с малигнизированной фибroadеномой – заболевания щитовидной железы, для больных раком в кисте – отягощенный семейный анамнез; для больных с с-г in situ – нарушение менструально-овариальной функции.

Большинство больных - 38 (34,5%) – были в возрасте от 41 до 50 лет, 32 (29,1%) – 31-40 лет и 16 (14,5%) – 21-30 лет. При изучении контингента больных в зависимости от менструально-овариальной функции оказалось, что большинство больных находилось в репродуктивном возрасте – 75 (68,2%), у 20 (18,2%) была менопауза менее 5 лет и у 15 (13,6%) – менопауза более 5 лет.

Длительность заболевания была различной, но подавляющее большинство женщин обратились за врачебной помощью в первые 3 месяца с момента обнаружения узла в молочной железе. Длительность заболевания до 3 месяцев установлена у 71(64,5%), до 6 месяцев – у 19 (17,3%), до 1 года – у 12 (10,9%), свыше 2 лет – у 8 (7,3%) женщин.

Почти все женщины – 87 (79,1%) обнаружили узел в молочной железе самостоятельно, у 10 (9,1%) больных очаг уплотнения установлен при маммографическом обследовании, а у 13 (11,8%) – при профилактическом индивидуальном обследовании. Большинство больных обратились за врачебной помощью с направлением – 84 (76,4%), остальные – 26 (23,6%) больных обратились самостоятельно.

Первичный осмотр включал в себя пальпацию молочной железы, при этом учитывались жалобы больных на уплотнение в молочной железе, появление образования, выделения из соска. Пальпацию производили в вертикальном и горизонтальном положении обследуемой. Пальпация позволяла определить локализацию, размеры, границы опухоли, ее форму, консистенцию и характер поверхности, а также взаимоотношение с окружающими тканями и смещаемость по отношению к ним. Изменение консистенции доброкачественной опухоли при перемещении больной из вертикального положения в горизонтальное, размягчение краев при сохранении твердости центральной части опухоли, выраженное нарастание плотности от периферии к центру являлись характерными признаками малигнизации. Небольшие уплощения и втяжения кожи над опухолью, невидимые для глаза, становились более выраженными и заметными при легком сдавлении кожи по сторонам от опухоли и ее сближения к центру опухоли (симптом «морщинистости»). При пальпации при фиброаденоме с малигнизацией – у 43 (60,6%), ФФА с переходом в саркому – у 3 (60,0%) и с-г in situ – у 9 (47,4%) больных обнаруживался симптом «точечной морщинистости». Бугристость, шероховатость опухоли, быстрое увеличение опухоли в последние 1-3 месяца, а также кровянистые выделения из соска являлись также признаками малигнизации доброкачественных опухолей.

Обязательным компонентом осмотра больных с доброкачественными опухолями молочной железы являлось тщательное обследование зон регионарного метастазирования – подмышечных, подключичных, надключичных и шейных лимфатических узлов. В 15,6% случаев выявлялось поражение регионарных лимфатических узлов, и именно у таких больных выявление регионарных метастазов служило отправной точкой для диагностики озлокачествления доброкачественной опухоли молочной железы.

Средний размер доброкачественных малигнизированных опухолей составил (Рис.3.1.1): в группе с малигнизированной фибroadеномой – 3,2 см, при малигнизированной КА – 2,1 см, при малигнизированной ФФА – 1,9 см и с-г in situ – 4,8 см.



Рис.3.1.1. Средний размер доброкачественных малигнизированных опухолей молочной железы, n=110

В Таблице 3.1.2 представлены методы исследования, с помощью которых обнаружено наличие малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы. Как видно из Таблицы, наиболее информативным клиническим методом является УЗИ (обнаружение начала малигнизации в 86,3% случаев), далее идет маммографическое исследование (70,3% случаев) и, наконец, первичный осмотр позволяет выявить озлокачествление доброкачественной опухоли в 43,6% случаев. И только

гистологическое изучение операционного материала позволяет окончательно поставить диагноз.

Таблица 3.1.2. Чувствительность клинических методов исследования по обнаружению малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы, n=110

Группа больных	Положительный результат		Отрицательный Результат		Всего Абс.
	Абс.	%	Абс.	%	
Первичный осмотр					
I	34	47,9	37	52,1	71
II	6	40,0	9	60,0	15
III	6	31,6	13	68,4	19
IV	2	40,0	3	60,0	5
Маммография					
I	48	73,8	17	26,2	65
II	9	64,3	5	35,7	14
III	12	70,6	5	29,4	17
IV	2	40,0	3	60,0	5
УЗИ					
I	48	85,7	8	14,3	56
II	15	100,0	0	0	15
III	15	78,9	4	21,1	19
IV	4	80,0	1	20,0	5

При этом в случае фибroadеномы наличие малигнизации удалось определить с помощью УЗИ в 85,7% случаев, маммографии – в 73,8% и первичного осмотра – в 47,9%. При кистоаденоме у всех 15 больных (100,0%) с помощью УЗИ удалось установить наличие злокачественного процесса в кисте, в то время, как с помощью маммографии – в 64,2% случаев, первичный осмотр позволил заподозрить озлокачествление кисты в 40,0% случаев. С-г in situ диагностирован с помощью УЗИ в 78,9%, маммографии – в 70,5% и первичного осмотра – в 31,6% случаев. При

ФФА с помощью УЗИ малигнизация опухоли обнаружена в 80,0%, маммографии – в 40,0% и первичного осмотра – в 40,0% случаев. Таким образом, УЗИ является наиболее информативным методом диагностики указанных заболеваний.

Таблица 3.1.3. Вид оперативного вмешательства при новообразованиях молочной железы

Вид операции	Всего больных, Абс.	Группа больных							
		I n=71		II n=15		III n=19		IV n=5	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Секторальная резекция	73	48	67,6	10	66,7	15	78,9	0	0
Радикальная резекция	31	23	32,4	3	20,0	3	15,8	2	40,0
Радикальная мастэктомия	6	0	0	2	13,3	1	5,3	3	60,0

К клиническим симптомам кистозного поражения молочной железы относили тяжесть и распирающие в них, иногда боли. Нередко кистозная мастопатия протекала без каких-либо субъективных ощущений. При многочисленных мелких кистах пальпаторно определялась характерная картина «мешка с дробью». Крупные кисты прощупывались в виде округлых или овальных эластических образований, хорошо подвижных, иногда плотной консистенции. Цвет и консистенция содержимого кист различны. Кровянистое содержимое указывает на развитие пролиферативных процессов в стенке кисты и в дальнейшем морфологические методы подтверждали, что это является патогномоничным признаком озлокачествления.

Первичный осмотр и маммография явились наиболее информативными при выявлении малигнизации фиброаденом. УЗИ – при выявлении рака в кисте.



Рис.3.1.2. Макропрепарат малигнизированной фиброаденомы.

Больным с малигнизированными доброкачественными опухолями после проведения клинического обследования в последующем были проведены следующие виды оперативного вмешательства: 73 (66,4%) – сделана секторальная резекция молочной железы, 31 (28,2%) – радикальная резекция и 6 (5,4%) больным – радикальная мастэктомия молочной железы. В Таблице 3.1.3 представлено распределение больных по группам и по виду проведенной операции. После оперативного вмешательства для уточнения клинического диагноза были проведены морфологические исследования операционного материала (Рис.3.1.2, 3.1.3)..

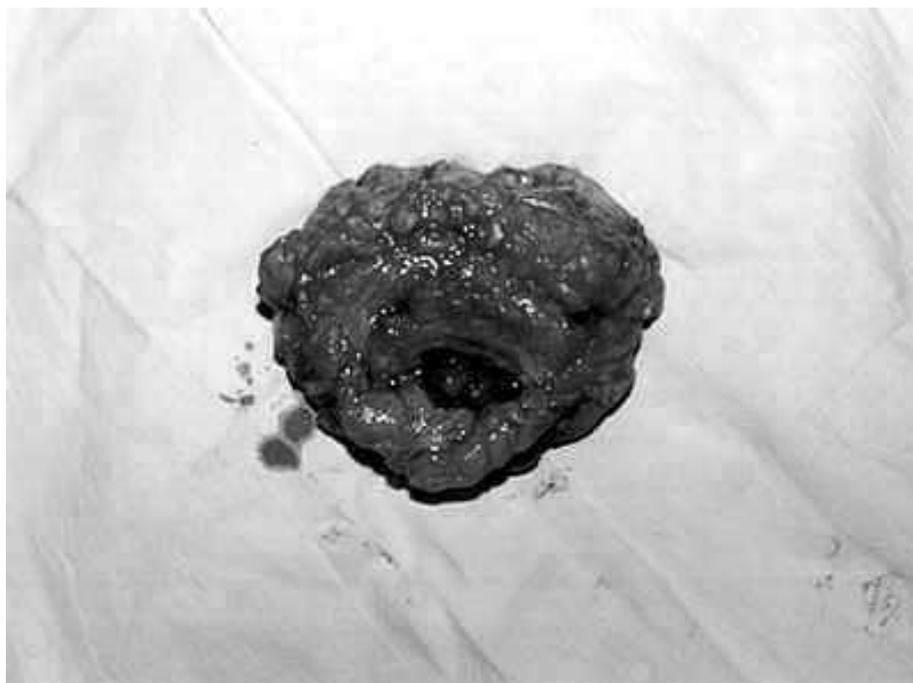


Рис.3.1.3. Макропрепарат малигнизированной кистоаденомы.

Как показывает Таблица 3.1.3, наиболее часто секторальная резекция применялась при с-г *in situ*, широкая секторальная резекция, а также радикальная мастэктомия – при ФФА.

3.2. Маммографические признаки малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы

В наших наблюдениях ограниченное уплотнение ткани молочной железы – «тень узла», имела как правильную, так и неправильную форму. Контур узла выявлялся как четкий, гладкий, а в отдельных случаях как тяжистый. Интенсивность тени узлового образования зависела от состояния окружающей его ткани молочной железы. На фоне инволютивно измененной, преимущественно жировой ткани, узел всегда представлялся более плотным, чем на фоне сохранившихся железистых долек. В условиях гиперплазии железистого компонента ткани молочной железы, в случаях с фиброаденомой и ФФА, тень узла в отдельных

случаях почти не дифференцировалась на фоне окружающей ткани (Рис.3.2.1).



Рис.3.2.1. Маммография малигнизированной филлоидной фиброаденомы

Фиброаденомы небольших размеров имели вид образования правильной округлой или овальной формы, с четкими, ровными контурами. Иногда контуры фиброаденомы были неровными, что не позволяло исключить карциному. В таких случаях морфологически в ткани вокруг фиброаденомы наблюдалась картина доброкачественной дисплазии: разрастание аденоматозных структур, эктазия мелких протоков и ацинусов, очажки пролиферации миоэпителия (Рис.3.2.2). В 67,5% случаев вокруг малигнизированной фиброаденомы, а также ФФА с переходом в саркому в 47,3% случаев визуализировался широкий, неравномерный ободок просветления, тогда как при фиброаденоме без малигнизации этот ободок, как правило, узкий, четкий, с более выраженным просветлением. Деформация тяжистого рисунка (лучистые тонкие тяжи) и деформация контура железистого треугольника в

большинстве случаев указывали на озлокачествление фиброаденомы (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1. Частота рентгенологических признаков малигнизированных фиброаденом и филлоидных фиброаденом

Признак	Группа больных, Абс (%)			
	Фиброаденома с малигнизацией, 71 (100,0)		Филлоидная фиброаденома с переходом в саркому, 5 (100,0)	
	Абс.	%	Абс.	%
Форма				
Правильная форма (округлая, овальная)	56	78,9	2	40,0
Неправильная форма	15	21,1	3	60,0
Характер контуров				
Ровные контуры	43	60,6	3	60,0
Неровные	28	39,4	2	40,0
Четкость изображения контуров				
Четкие	59	83,1	3	60,0
Нечеткие	12	16,9	2	40,0
Структура образования				
Однородная структура	47	66,2	1	20,0
Неоднородная	24	33,8	4	80,0

Фиброаденомы, характеризующиеся неправильной формой – у 15 (21,1%) и неровными – у 28 (39,4%), нечеткими контурами тени на рентгенограмме – у 12 (16,9%) больных, при дальнейшем клинικο-морфологическом исследовании имели признаки малигнизации.

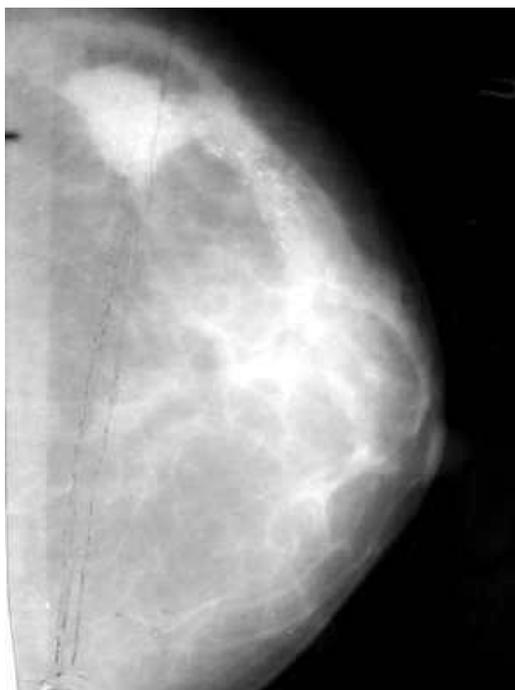


Рис.3.2.2. Маммография малигнизированной фибroadеномы (микрокальцинаты).

На обзорных маммограммах кисты молочной железы обуславливают округлые – у 7 (46,7%) или овальные тени – у 8 (53,3%) больных, интенсивность которых зависела от содержимого кисты. Жировые кисты – у 5 (33,3%) больных на рентгеновских снимках давали просветление, так как жировая ткань очень хорошо проходима для рентгеновских лучей, а кисты с толстыми фиброзными стенками, содержащие сильно концентрированную жидкость, на маммограммах обуславливали интенсивное затемнение, по плотности близкое к тени фибroadеномы, аденомы или РМЖ. В наших наблюдениях киста, как правило, имела отграниченный рост – у 11 (73,3%) больных, т.е. хорошо дифференцировалась от окружающей ткани молочной железы и зачастую характеризовалась высокой плотностью тени – у 9 (60,0%) больных. Обнаружение при рентгенографии дефекта или любой деформации контура кисты – у 12 (80,0%) больных могло свидетельствовать либо о цистаденопапилломе или о папиллярном раке в кисте.

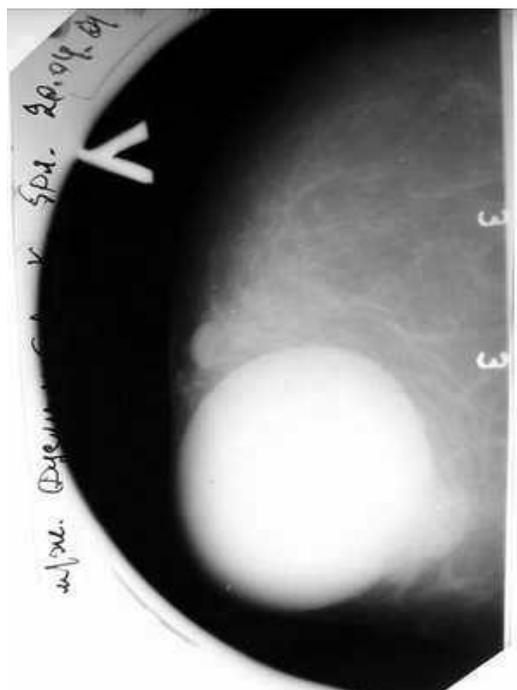


Рис.3.2.3. Маммография малигнизированной кистоаденомы.

Малигнизированная кистоаденома рентгенологически определялась как крупнопетлистый рисунок с множественными участками просветления различных размеров (от 0,3 до 2 см в диаметре), с четкими контурами (Рис.3.2.3). У 4 больных (26,7%) наблюдался кальциноз кист, который также сочетался со злокачественным процессом. В некоторых наблюдениях форма кисты была неправильной. Пункционная биопсия показала здесь признаки внутрикистозной малигнизации. Гистологический ответ – папиллярный рак у 11 (73,3%) больных, солидные карциномы – у 4 (26,7%) больных.

Симптомами малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы при изучении маммограмм являлись (Таблица 3.2.2):

- 1) локальное уплотнение ткани молочной железы (тень узла) с нечеткими контурами – у 85 (77,3%) больных;
- 2) форма – неправильная – у 76 (69,1%) больных;
- 3) микрокальцинаты – у 43 (39,1%);

- 4) деформация тяжелого рисунка молочной железы (перестройка структуры тканей молочной железы) – у 19 (17,3%) больных;
- 5) асимметрия плотности молочной железы – у 3 (2,7%) больных.

Таблица 3.2.2. Рентгенологические симптомы малигнизации доброкачественных опухолей молочных желез, n=110

Признак	Группа больных									
	I n=71		II n=15		III n=19		IV n=5		Всего, n=110	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1) тень узла с нечеткими контурами	57	80,3	11	73,3	14	73,7	3	80,0	85	77,3
2) неправильная форма	51	71,8	10	66,7	13	68,4	2	40,0	76	69,1
3) микрокальцинаты	27	38,0	5	33,3	6	31,6	5	100	43	39,1
4) деформация тяжелого рисунка тканей	12	16,9	3	20,0	3	15,8	1	20,0	19	17,3
5) асимметрия плотности МЖ	2	2,8	0	0	1	5,3	0	0	3	2,7

Деформация тяжелого рисунка молочной железы в случаях малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы выражалась в расширении протоков и уплотнении их за счет перидуктального фиброза. Наиболее четко изменение рисунка протоков выявлялось в случае *сr. in situ*. В зоне опухолевого очага наблюдалось появление тончайших радиально расходящихся от очага фиброзных тяжей. Лучистые тонкие тяжи иногда были единственными проявлениями опухолей на маммограммах.

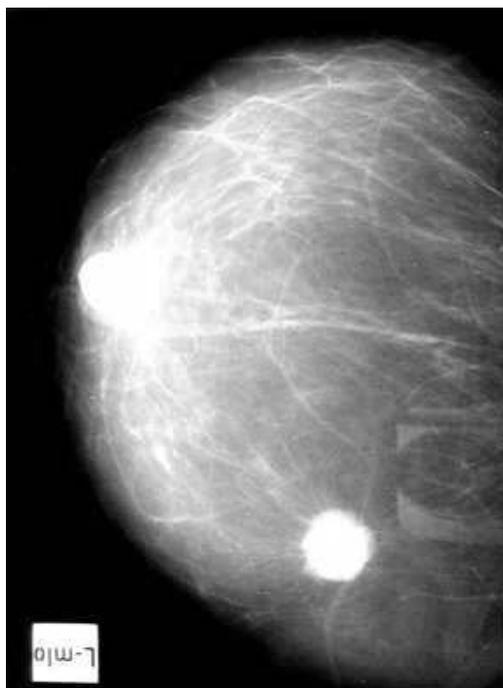


Рис.3.2.4. Маммография внутрипротокового *cr. in situ* молочной железы

Крупные, массивные обызвествления были типичны для контрольной группы больных с доброкачественными опухолями молочной железы, особенно у пожилых женщин (в 34,3% случаев). Здесь также встречались правильные, округлые, напоминающие по форме капли известковые включения. Мелкие включения извести, расположенные по ходу протоков, в 15,7% случаев указывали на наличие *cr. in situ*. Скопления извести в виде мелких зерен неправильной формы различного размера, расположенные в центре узловатого образования в 38,7% случаев указывали на озлокачествление опухоли. Для малигнизированных опухолей были характерны кальцинаты, имеющие «червеобразную» форму, напоминающую отпечатки на промокательной бумаге или мокрый сахар, не склонные к образованию конгломератов.

Наиболее типичными изменениями на маммограмме при малых очаговых поражениях являлись тени узлов и окружающей узел ткани, а также скопления кальцинатов. При доброкачественных процессах тени имеют вид узловых образований с неоднородной структурой и неровными контурами (очаги пролиферации эпителия) либо образований правильной

округлой или овальной формы с четкими ровными контурами (фиброаденома). При раке на маммограмме выявляются неправильной формы узелки с неровными контурами и перестройкой окружающей ткани по типу радиарной лучистости (внутрипротоковый и дольковый c-r in situ и сочетание с мелкими фокусами инвазии) либо такого же вида узелки, но с тяжистостью, отходящей непосредственно от узла (инфильтрирующий рак) (Рис.3.2.4).

Таким образом, характерными маммографическими признаками для малигнизированных доброкачественных опухолей являлись: наличие тени опухоли с нечеткими контурами (77,3% случаев), неправильной формы (69,1%), наличие микрокальцинатов (39,1%), деформация тяжевого рисунка тканей (17,3%), а также асимметрия плотности ткани (2,7%).

3.3. Ультразвуковые признаки малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы

За счет физических особенностей ультразвуковой метод имеет преимущества перед маммографией при выявлении узловых образований молочной железы при преобладании железистой ткани, так как позволяет детализировать изображение структур, формирующих плотный ряд на рентгенограммах [17,116,138]. В то же время, по нашим наблюдениям, возможности УЗИ метода менее информативны в диагностике узловых образований на фоне жировой инволюции, что чаще всего выявляется у больных старше 50 лет и склонных к полноте пациенток. У женщин с инволютивными изменениями в молочной железе при УЗИ выявляются неправильной формы многоугольники гипоэхогенной структуры в обрамлении гиперэхогенных участков соединительной ткани, что

затрудняло поиск узловых образований. Однако при маммографии на этом фоне удавалось достаточно четко выявить отклонения от нормы.

С уменьшением размера узлового образования чувствительность УЗИ уменьшается. При непальпируемых образованиях инволютивно измененных молочных желез, выявляемых рентгенологически, определить патологический очаг на УЗИ крайне трудно [166,173].

При анализе ультразвуковых сканограмм у больных с малигнизировавшими доброкачественными опухолями, мы выделяли следующие ультразвуковые диагностические критерии (Таблица 3.3.1):

- 1) контур патологического образования (четкий или нечеткий);
- 2) форма узла (округлая, овальная, неправильная, полициклическая);
- 3) структура образования (гомогенная, гетерогенная);
- 4) эхогенность опухоли (изо-, гипо-, гипер-);
- 5) наличие деформации структурного рисунка железы вокруг патологического очага;
- б) интенсивность поглощения ультразвуковой волны после прохождения заднего края образования (наличие акустической тени).

Таблица 3.3.1. Ультразвуковые признаки малигнизации доброкачественных опухолей молочных желез

Признак	Группа больных, Абс (%)									
	I n=71		II n=15		III n=19		IV n=5		Всего, n=110	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1) нечеткий, зазубренный контур опухоли	62	87,3	12	80,0	16	84,2	3	60,0	93	84,5
2) неправильная форма узла	46	64,8	8	53,3	12	63,2	2	40,0	68	61,8
3) гетерогенная структура образования	51	71,8	10	66,7	15	78,9	4	80,0	80	72,7

4) гипоехогенное образование	60	84,5	13	86,7	14	73,7	2	40,0	89	80,9
5) деформация структурного рисунка вокруг опухоли	25	35,2	2	13,3	4	21,1	1	20,0	32	29,1
6) наличие акустической тени	58	81,7	11	13,3	15	78,9	3	60,0	87	79,1

Фиброаденома в контрольной группе больных характеризовалась четкими контурами, по ультразвуковому отражению сходна с окружающими тканями, имела однородную структуру, при выраженной капсуле выявлялся гипоехогенный ободок, позади фиброаденомы изменений ультразвуковых характеристик, как правило, не отмечалось. И только в 6-х случаях встречалась структура фиброаденом, как относительно изоэхогенная, так и гипоехогенная.

Специфичными ультразвуковыми критериями для малигнизированной фиброаденомы явились неровный контур опухоли – у 62 (87,3%), гетерогенная структура - у 51 (71,8%) и наличие акустической тени позади образования – у 58 (81,7%) больных. Для ФФА с переходом в саркому наиболее информативным признаком была неоднородная внутренняя структура образования – у 4 (80,0%) больных. При *c-r in situ* выявлялся неровный контур опухоли – у 16 (84,2%), у 15 (78,9%) образование имело гетерогенную структуру и было гипоехогенным у 14 (73,7%), а также отмечалось наличие центральной акустической тени (ослабление ультразвуковой волны) – у 15 (78,9%) больных.

Более информативным методом диагностики по сравнению с маммографией для малигнизированной кистоаденомы оказалось УЗИ. Контур опухоли в большинстве случаев был неправильный – у 12 (80,0%), а также здесь выявлялось наличие синдрома внутреннего эхо – у 13

(86,7%) больных. Последующая биопсия у данной группы больных показала кистоаденому с переходом в папиллярную карциному.

Как одно из безусловных преимуществ УЗИ перед маммографией является возможность дифференциальной диагностики солидных и кистозных образований. При маммографическом исследовании киста определяется как плотная структура, неотличимая от таковой солидного строения. При УЗИ кисты имеют характерную эхографическую семиотику: чувствительность и специфичность метода в наших исследованиях приближались к 100%, отдельные ошибки были связаны с нагноением кисты, наличием в ней детрита.

Приводим клинический случай: больная Д. (и.б. №) 1970 г.р. поступила в отделение онкомамологии Таш ГОД с жалобами на наличие опухоли в левой молочной железе, кровянистые выделения из соска.

Из анамнеза: болеет в течение 5 лет. Болезнь связывает с перенесенным маститом. Последние 2 года опухоль стала быстро увеличиваться в размерах.

St localis: молочные железы ассиметричные. На внутреннем квадранте левой молочной железы пальпируется опухоль диаметром до 8 см эластической консистенции с ограниченной смещаемостью. Симптом флюктуации положительный. Опухоль кистозного характера. При надавливании из соска выделяется кровянистое выделение. Левые подмышечные лимфоузлы увеличены до 1-3 см.

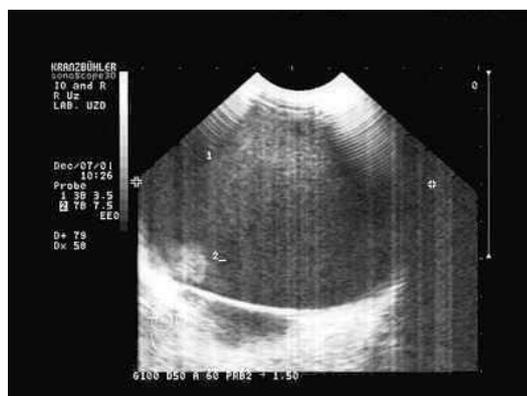


Рис.3.3.1. Эхотомограмма малигнизированной кистоаденомы

На УЗИ от 12.09.2009 г. на эхотомограммах в паренхиме левой молочной железе выявляется полостное образование 79x60x65 мм (Рис.3.3.1). После отсасывания жидкости в проекции образования проявляется объемное образование 62x30x52 мм неоднородной структуры. Пункционная биопсия под контролем УЗИ №8010⁴/₀₁ показала сплюснутые эритроциты и макрофаги. Маммография от 12.09.2009 г.: фиброаденома (киста) с малигнизацией.

Больной предварительно проведен 1 курс полихимиотерапии по схеме CMF на фоне гормонотерапии тамоксифеном по 20 мг в сутки. 17.09.2009 г. произведена РМЭ по Маддену.

Гистологический ответ – папиллярный рак. На препарате обнаруживалась метаплазия эпителия, выстилающего полость кисты. Эпителий образовывал малигнизированные сосочковые выросты в полость кисты.

При УЗИ внутрикистозные разрастания определялись как пристеночные гиперэхогенные структуры на фоне анэхогенной внутренней структуры кисты. Для попадания в срез мы использовали полипозиционное сканирование. При выраженных пролиферативных процессах в эпителии выстилки кисты возможно выявление несимметричности «латеральных теней» (боковых стенок кисты).

При малигнизации изученных доброкачественных опухолей молочной железы при анализе ультразвуковой картины отмечается полиморфизм эхографических признаков: нечеткий, зазубренный контур опухоли (84,5% случаев), гипоэхогенность (80,9%), наличие акустической тени (79,1%), гетерогенная структура (72,7%), неправильная форма (61,8%) и наличие ободка просветления вокруг опухоли (29,1%).

Резюме

Таким образом, в наших исследованиях наиболее информативным клиническим методом явилось ультразвуковое исследование (обнаружение начала малигнизации в $86,3\pm 3,2\%$ случаев), далее идет маммографическое исследование ($70,3\pm 2,3\%$ случаев) и, наконец, первичный осмотр позволяет выявить озлокачествление доброкачественной опухоли в $43,6\pm 4,7\%$ случаев.

Характерными маммографическими признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы являлись: наличие тени опухоли с нечеткими контурами ($77,3\pm 2,5\%$ случаев), неправильной формы ($69,1\pm 2,0\%$), наличие микрокальцинатов ($39,1\pm 1,8\%$), деформация тяжезового рисунка тканей ($17,3\pm 0,8\%$), а также асимметрия плотности ткани ($2,7\pm 0,2\%$ случаев).

Характерными ультразвуковыми признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы являлись: нечеткий, зубчатый контур опухоли ($84,5\pm 4,2\%$ случаев), гипоэхогенность ($80,9\pm 3,3\%$), наличие акустической тени ($79,1\pm 3,0\%$), гетерогенная структура ($72,7\pm 4,5\%$), неправильная форма ($61,8\pm 2,3\%$) и наличие ободка просветления вокруг опухоли ($29,1\pm 2,1\%$ случаев).

ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В борьбе против РМЖ очень важна морфологическая диагностика разных предопухолевых процессов и его ранних форм. Если патогистолог на основе биопсийного материала даёт точную морфологическую характеристику патологического процесса, клиницист может выбрать оптимальный вариант лечения, ибо своевременный морфологический диагноз очень важен в дальнейшей судьбе больной.

В настоящее время имеются трудности в определении изменений развившихся в органах и тканях предопухолевых процессов в рак. Поэтому важно выработать морфологические критерии, позволяющие дифференцировать предопухолевые процессы, гиперплазию и дисплазию с начальной стадией рака. Эти морфологические критерии, определяя причины развивающихся гиперпластических процессов молочных желёз, гистогенеза заболевания, его морфогенеза, выявить из какой ветви железистого дерева оно исходит, взаимосвязь гиперплазии паренхимы и стромальных компонентов, роль гормонов в их развитии, морфологический диагноз направленный на клинику.

Кроме этого важно определить с помощью этих морфологических критериев, как будет протекать развившееся изменение, если не предопределить, в какую сторону оно будет развиваться. Учитывая вышеизложенное, нашей целью было клинико-морфологически проанализировать малигнизацию предопухолевых процессов, выработать критерии каждому процессу. С этой целью нами было клинико-морфологически изучено 110 биопсийных препаратов удалённых оперативным путём по поводу разных процессах в молочных железах. В основе распределения по группам был морфологический диагноз,

определяющий микроскопическую характеристику каждого биопсийного материала, характерные особенности гиперпластических и диспластических изменений в рак.

Количество исследованных малигнизированных доброкачественных опухолей и биопсийного материала молочных желёз.

1. Фиброаденома с малигнизацией – 71 препарат.

1) Малигнизированная пролиферирующая эпителиальная фиброаденома – 35.

2) Малигнизированная пролиферирующая фиброэпителиальная фиброаденома- 22.

3) Малигнизированная пролиферирующая миоэпителиальная фиброаденома – 7.

4) Малигнизированная интраканаликулярная фиброаденома – 4.

5) Малигнизированная периканаликулярная фиброаденома – 4.

2. Малигнизированная кистоаденома – 15 препаратов.

3. Малигнизированная филлоидная фиброаденома – 5 препаратов.

4. Carcinoma in situ – 19 препаратов.

1. Малигнизированная пролиферирующая эпителиальная фиброаденома (35).

Этот вид фиброаденомы встречается одинаково часто во всех возрастных группах женщин. Обнаружено несколько микроскопических видов:

1. Пролиферирующая мастопатия или аденоз. Микроскопически во всех железистых отделах имеется одинаковая пролиферация и увеличение пролиферации эпителиальных клеток. Важно отметить иногда ацинусы железистых долек пролиферируются равномерно и сохраняют все морфологические признаки структуры физиологического аденоза - равномерного порядка увеличения клеток. При этом выводные протоки

канальцев и альвеолы железы покрыты насыщенным цитоплазматическим кубическим эпителием, во втором миоэпителиальном слое эпителий гиперхромными ядрами и вакуолинизированной цитоплазмой. В изучении биопсийного материала этой группы выявлено то, что если железистые альвеолы пролиферируясь, переходят в аденоз, тогда железистые дольки имеют солидную и криброзную структуру. При этом выводные протоки и альвеолы железистых долек пролиферируются равномерно и покрыты мономорфными мелкими эпителиальными клетками (Рис.4.1.).

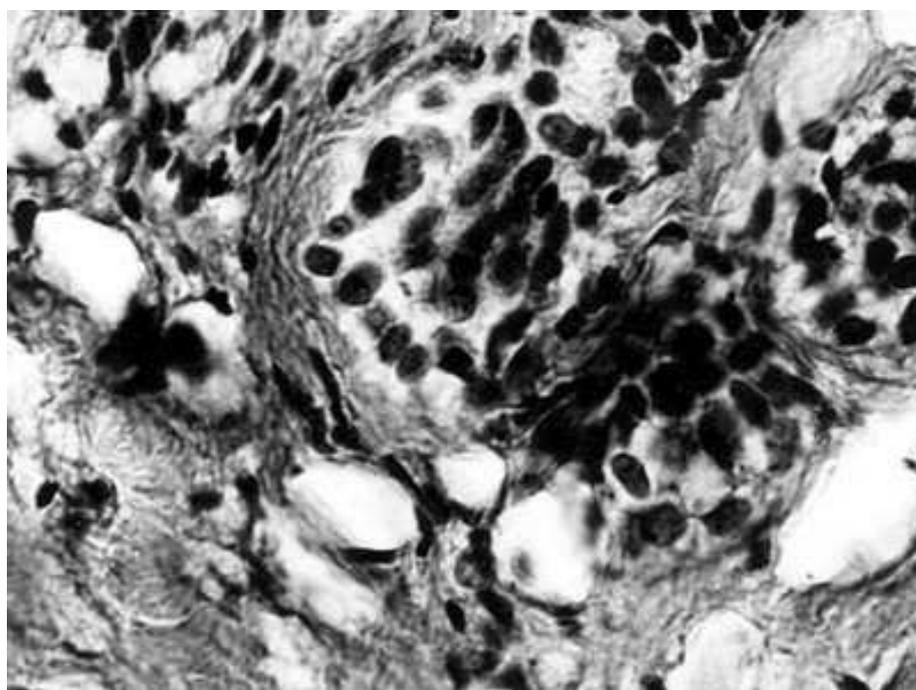


Рис.4.1. Малигнизированная эпителиальная пролиферативная мастопатия. Эпителий железистой дольки гиперплазирован и увеличен. Г-э. Ув. 10х40.

Такая равномерная пролиферация наблюдается в начальных стадиях заболевания, и в процессе развития определяются полиморфные пролиферативные изменения железистой ткани (Рис.4.2). При этом наблюдается кистозное расширение в выводных протоках железы, появление папилломатозных разрастаний в железистых дольках очаги цистоаденопапилломы и фиброаденом. Такие полиморфные

пролиферативные мастопатии с клинического точки зрения наблюдались в удалённом биопсийном материале у женщин с макромастией.

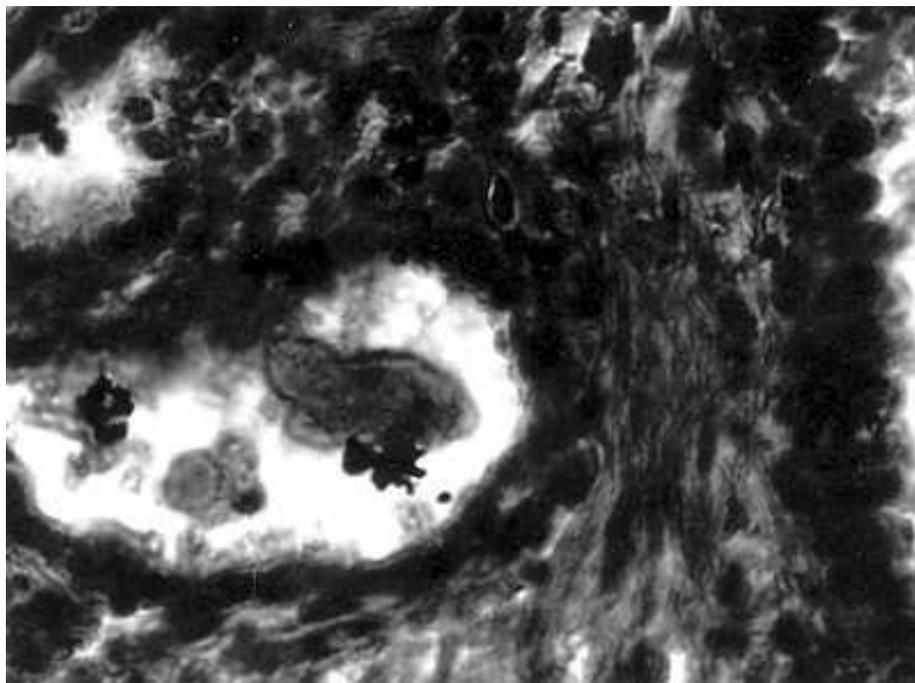


Рис.4.2. Малигнизированная эпителиальная пролиферативная мастопатия. Развитие полиморфной пролиферации железистых ацинусов и протоков. Г-э. Ув. 10x40.

2. Малигнизированная пролиферирующая фиброэпителиальная фибroadенома (22).

Этот вид выявлен у женщин преклонного возраста и сочеталось с другими видами. Микроскопически выявлены изменения в выводных протоках. При этом видно появление различных сосочковых разрастаний разного вида и величины за счёт прорастания через стенки канальцев периканаликулярных соединительно тканых тяжей (Рис.4.3). Соединительная ткань в строме железы разного типа, иногда склерозирована и фиброзирована, в одних появились участки гиалиноза, и в других случаях отечность с миксоматозом.

В пролиферативных участках с переходом в сосочки видны увеличение гипохромно вакуолизированного эпителия. А также,

увеличение миоэпителия в пролиферативных очагах с апокринной метаплазией (Рис.4.4.).

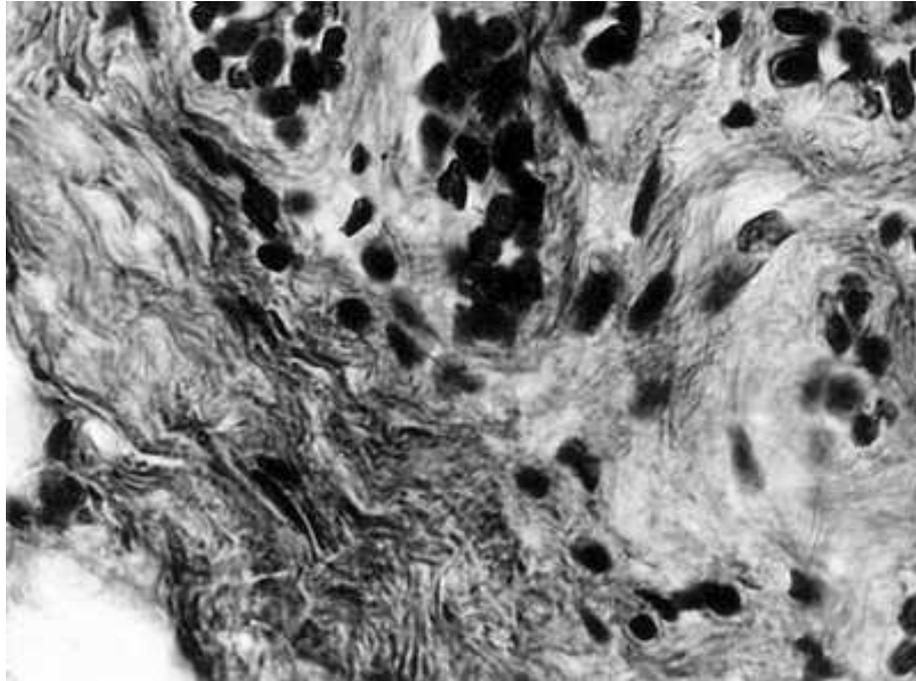


Рис.4.3. Малигнизированная фиброэпителиальная мастопатия. Фиброзная ткань нарастает и умножается вокруг протоков и сдавливает их. Г-э. Ув. 10x40.

Однозначно, ткань пролиферативной сосочковой мастопатии напоминает одну целую ткань аденоза. В пролиферативных очагах имеются области нарушения структуры эпителиальных клеток, соотношения к друг другу, и к базальной мембране. При этом изменение ядро-цитоплазматического индекса в сторону ядра эпителиальных клеток означает дисплазию, а также наличие очагов малигнизации ткани мастопатии.

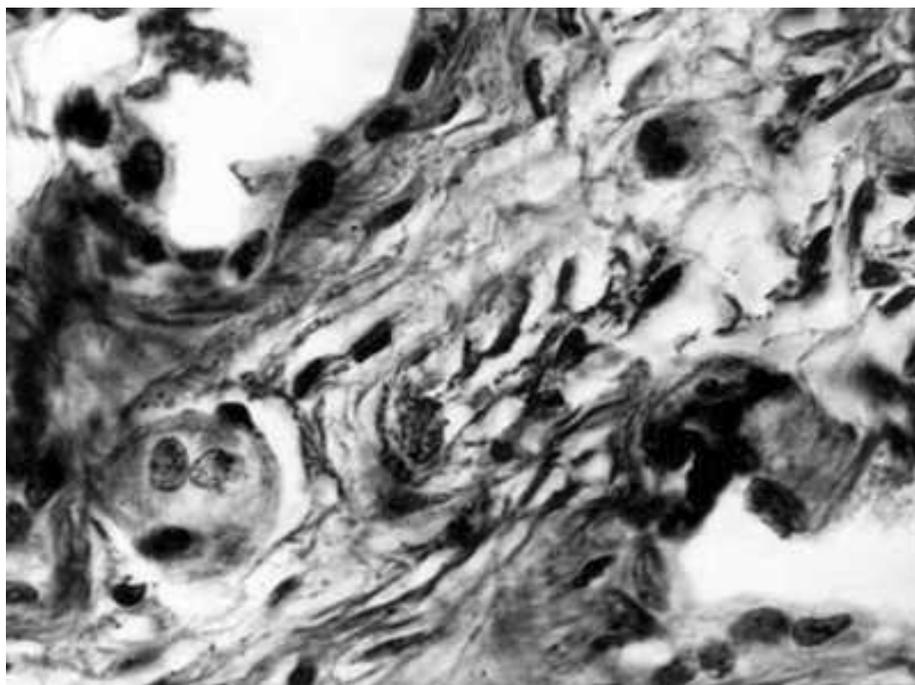


Рис.4.4. Проращение миоэпителиальных клеток в межлочечную ткань при малигнизированной фиброэпителиальной мастопатии. Г-э. Ув. 10x40.

3. Малигнизированная пролиферирующая миоэпителиальная фиброаденома (7).

В нашем исследовании выявлено в малом количестве у 7 молодых, нерожавших женщин с дисгормональными нарушениями за счёт гинекологической патологии. В этом виде в железистой строме соединительная ткань менее развита, в основном тонко волокнистого строения и в большинстве случаев с отеком и миксоматозными изменениями. Микроскопически выявлено пролиферация миоэпителиальных клеток расположенных между базальной мембраной и эпителием мелких выводных канальцев и альвеол. Микроскопическое строение этих миоэпителиальных клеток было различным. Иногда с широкой а разрозненной цитоплазмой, в других случаях плоским но всегда гипохромными ядрами. В пролиферирующей миоэпителиальной мастопатии с менее развитым соединительной тканью микроскопически не наблюдалась разница между выводными протоками железистых долек и альвеол. При этом выявлено появление одинаково мелких канальцев в

дольках железы. Они покрыты быстро умножающимися миоэпителиальными клетками, между ними расположены одиночные продолговатой формы интенсивно окрашенные миоэпителиальные клетки (Рис.4.5).

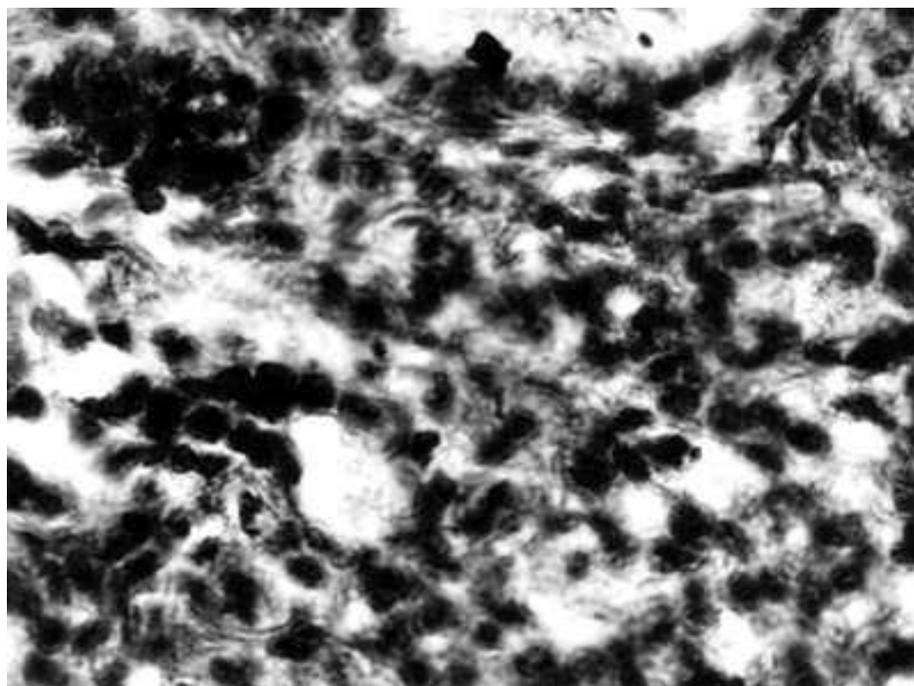


Рис.4.5. Малигнизированная миоэпителиальная мастопатия. Скопление разной величины миоэпителиальных клеток мелковолоконистой межучточной соединительной ткани. Г-э. Ув. 10x40.

Последние похожие по строению клеткам гладкой мускулатуры и в поврежденных участках базальная мембрана прорастает в межучточную соединительную ткань. Вследствие в межучточной ткани появилось быстро растущее соединительная ткань вокруг миоэпителиальных клеток, а этот вид мастопатии называют склерозированным аденозом. В этих склерозированных очагах обнаружено беспорядочное увеличение коллагенных волокон, появление очагов гиалиноза, и появление между ними продолговатого строения миоэпителиальных клеток и канальцев с интенсивно окрашенными ядрами. Наши исследование показало, что пролиферирующая миоэпителиальная мастопатия в самостоятельном виде встречается крайне редко и сочетается с другими видами мастопатии как

пролиферирующая фиброэпителиальная, цистоаденопапиллома, и иногда с кистозной мастопатией.

4. Малигнизированная периканаликулярная фиброаденома (4).

Микроскопически растущие и умножающие склерозированные соединительно тканые выросты стромы железы располагались вокруг выводных канальцев, концентрировались и приводили к их сжатию и сужению. Во время развития вторичных процессов в ткани фиброаденомы определяются участки различной величины полиморфных клеток, наличие митозов, развитие очагов кровоизлияния и некроза. В опухолях с развитием таких стромальных компонентов не только в эпителии железистых клеток, но и в строме соединительной ткани появляются полиморфные клетки с приобретением саркоматозного вида.

5. Малигнизированная интраканаликулярная фиброаденома.

Микроскопически соединительная ткань прорастает внутрь выводных канальцев, проток расширяется, появляется в просвете выросты и сосочковые разрастания. Сосочковые разрастания внутри расширенных протоков покрыты однорядным или многорядным кубическим эпителием. В некоторых местах эпителий апокринизирован и переходит в просвет протока. При этом в железистой строме обнаружены очаги поликлеточных, разно размерной миксоматоза, гиалиноза и даже хондроматоза. Эти стромальные клетки состоят из клеток продолговатыми и длинными ядрами расположенными разрозненно.

Вывод: Малигнизация фиброаденомы начинается с гиперплазии одной или нескольких долек молочной железы. Каждая железистая долька увеличивается, ацинусы и мелкие выводные протоки расширяются, начинает расти склерозированная соединительная ткань в межлочечную ткань. Но эта стадия гиперплазии не отличается от простой мастоплазии железистой ткани. В последующем становится невозможным микроскопически определить выводные протоки и альвеолярные полости.

Идёт бурное увеличение количества соединительно тканых разрастаний в ткани железы. После перерождения железистой ткани в опухоль, с одной стороны железистые структуры располагаются разрозненно и приобретают разный вид и разную величину, с другой в растущей строме появляются такие изменения как отёк, миксаматоз и гиалиноз и с клетками содержащими умножающиеся юные фибробласты, макрофаги и лимфоидные клетки. Эти изменения приводят к появлению волокнистых структур в составе соединительной ткани и количественным и качественным изменением мукополисахаридов в межтканочной ткани.

2. Малигнизированные кистоаденомы (15).

Эпителий, выстилающий полость кист, образуется при метаплазии обычного эпителия альвеол и протоков. Этот эпителий может образовывать сосочковые выросты в полость кисты, опасные в плане малигнизации, так называемые цистаденопапилломы. Такие новообразования, растущие в полость кисты, относятся к пролиферативным формам фиброаденоматоза. На препаратах малигнизированных кистоаденом обнаруживалась метаплазия эпителия, выстилающего полость кисты. Эпителий образовывал малигнизированные сосочковые выросты в полость кисты (Рис.4.6).

3. Малигнизированная филоидная фиброаденома (5).

Морфологически выражен избыточный некоординированный рост эпителия и соединительной ткани. Фиброзная ткань стромы с признаками выраженной пролиферации, напоминающей фибросаркому. Микроскопически клетки стромы крупные, вытянутой формы с увеличенными в размере мономорфными ядрами (Рис.4.7).

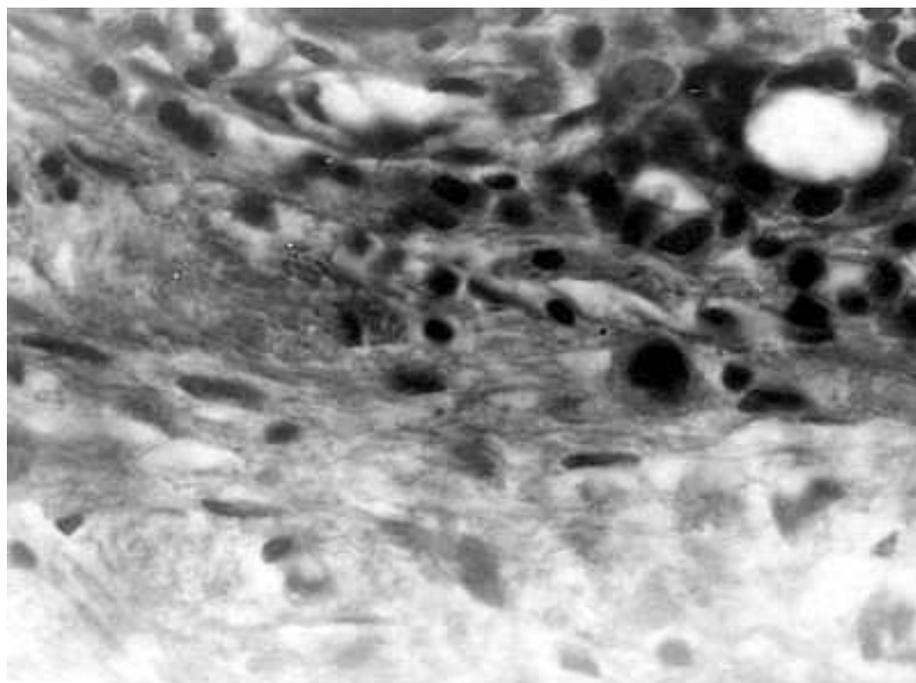


Рис.4.6. Малигнизированная кистоаденома. Г-э. Ув. 10x40.

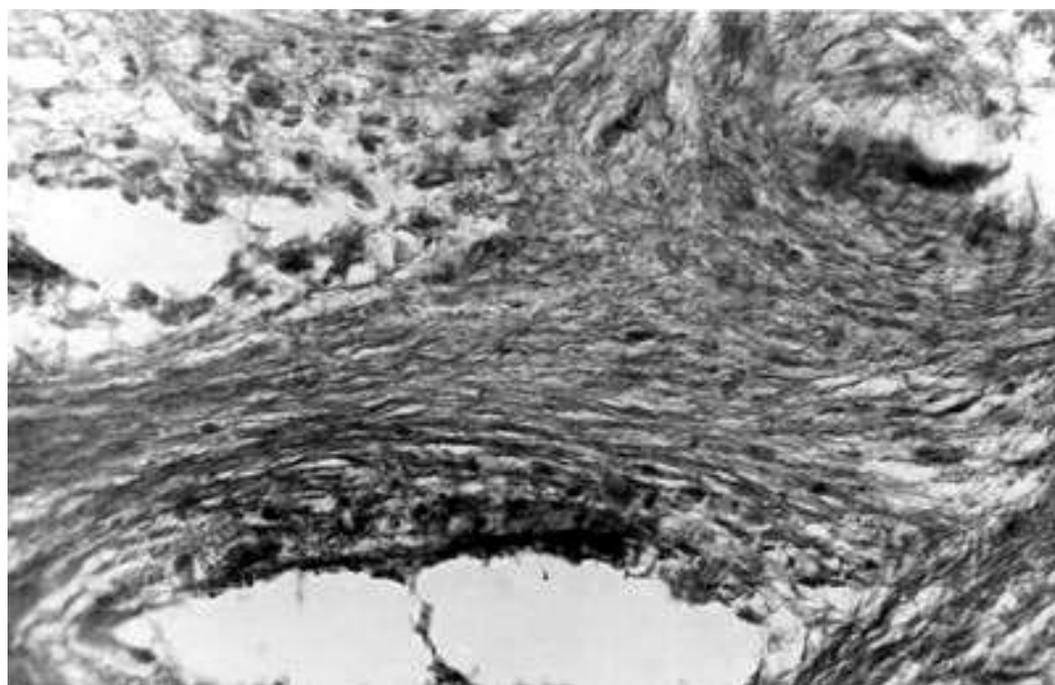


Рис.4.7. Малигнизированная филоидная фиброаденома. Г-э. Ув. 10x40.
4. Carcinoma in situ (19).

Эту группу составила биопсийный материал в котором микроскопически выявлено атипическая пролиферация эпителиального компонента железы, клетки со 2-3 степенью дисплазией и атипией. Для правильной оценки пролиферативных и атипических изменений

изученных микроскопических материалов мы выделили несколько степеней пролиферации и дисплазии и дали соответствующие морфологические признаки в каждом случае в процентах.

Для описания фиброаденоматозно измененной пролиферирующего эпителия железистой ткани мы использовали 3х балльную шкалу:

1 степень. Эпителий в железистых дольках, выводных канальцах и в полости кист одно или двухрядного строения и мономорфная.

2 степень. В железистых дольках, канальцах и в полости кисты с очагами интраканаликулярной пролиферации, многослойным эпителием, сосочковыми разрастаниями и солидными структурами.

3 степень. Появление в железистом эпителии полиморфных клеток в 3 ст интраканаликулярной пролиферации означает начало дисплазии.

По этому мы выделили 3 степени дисплазии давая морфологическую характеристику в каждом из них.

1 степень дисплазии. Железистые синусы несколько увеличены, появляется интенсивно окрашенные ацинусы в них, стенки ацинусов покрыты 2 или 3 рядным эпителием, в полость альвеол перемещение клетки с полихромными ядрами, под ними определяется миоэпителиальные клетки с вакуолизированной цитоплазмой и сморщенными ядрами.

2 степень дисплазии. Ацинусы ещё больше увеличены, их полость наполнено пролиферирующем эпителием, последний увеличен в размерах, ядра гипохромные и полиморфные. Количество миоэпителиальных клеток уменьшается.

3 степень дисплазии. Число ацинусов расширенных и наполненных пролиферирующем атипическим эпителием, полиморфизм клеток в них достигает степени c-r in situ.

В изученном биопсийном материале этой группы во 100% случаях выявлены пролиферативные изменения 1 степени. 2 степень

пролиферативных изменений несколько меньше - 86%, а 3 - в 52% случаях.

Дисплазия 1 степени выявлена в 32%, 2 степени - в 46% и 3 степень - в 22% случаев.

В микроскопическом исследовании биопсийного материала этой группы выявлено резкое нарушение архитектоники железистых долек, ацинусов и выводных канальцев, явно отличается от нормальной железистой ткани, развитие разных степеней пролиферативных и диспластических изменений, в эпителии этих измененных клеток нарушено соотношение базальной мембраны и межуточной ткани (Рис.4.8).

При отдельном изучении эпителиального компонента выявлено развитие разных видов гиперпластических и диспластических изменений.

В одних местах выводных канальцев эпителий плоский и уменьшен, в других участках пролиферирован и многорядного (Рис.4.9) и сосочкового строения.

В этих очагах наблюдается появление измененных по строению и окрашиванию эпителиальных клеток, но изменения характерные для дисплазии было меньше чем в альвеолах. Развитие пролиферативных изменений в выводных канальцах расположенных в железистых дольках, привело к схожести по строению с железистыми альвеолами (Рис.4.10).

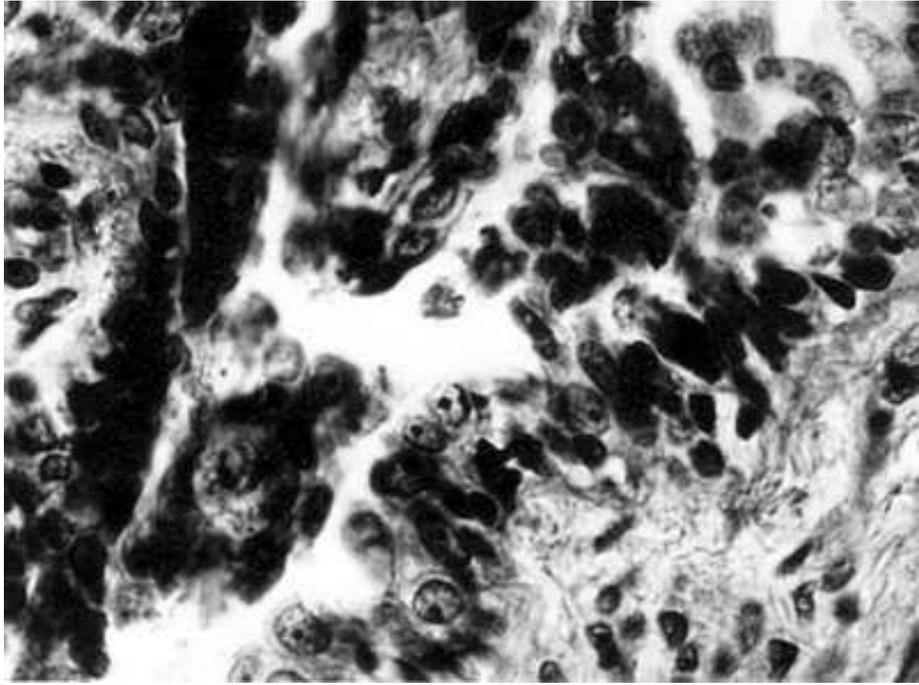


Рис.4.8. Вторая степень дисплазии. Эпителиальные клетки молочной железы различной величины и дезориентированы. Г-э. Ув. 10x40.

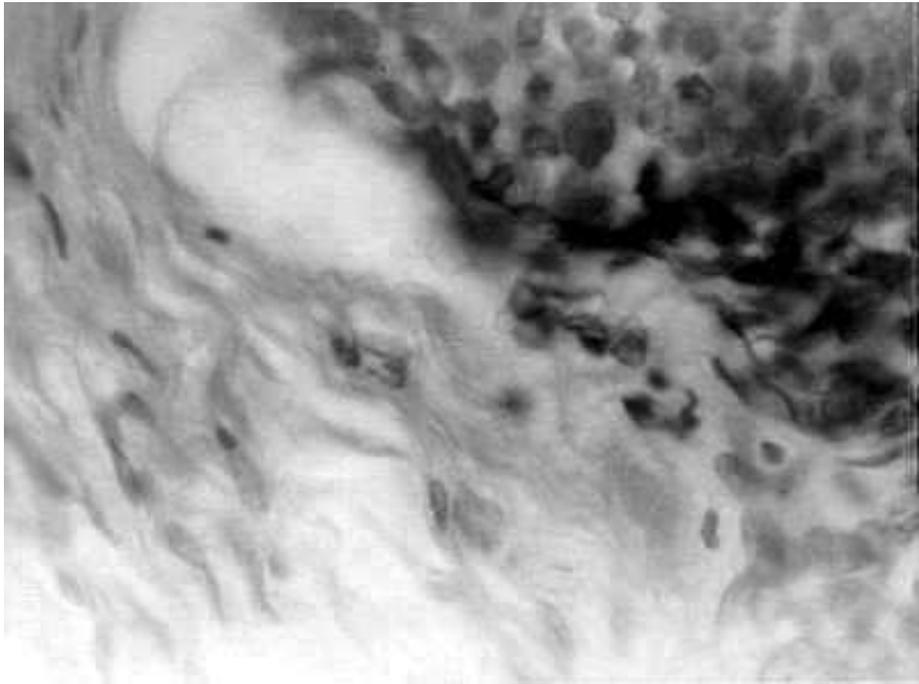


Рис.4.9. С-г in situ. Эпителий железистых протоков пролиферируя, превращается в многослойный. Г-э. Ув. 10x40.

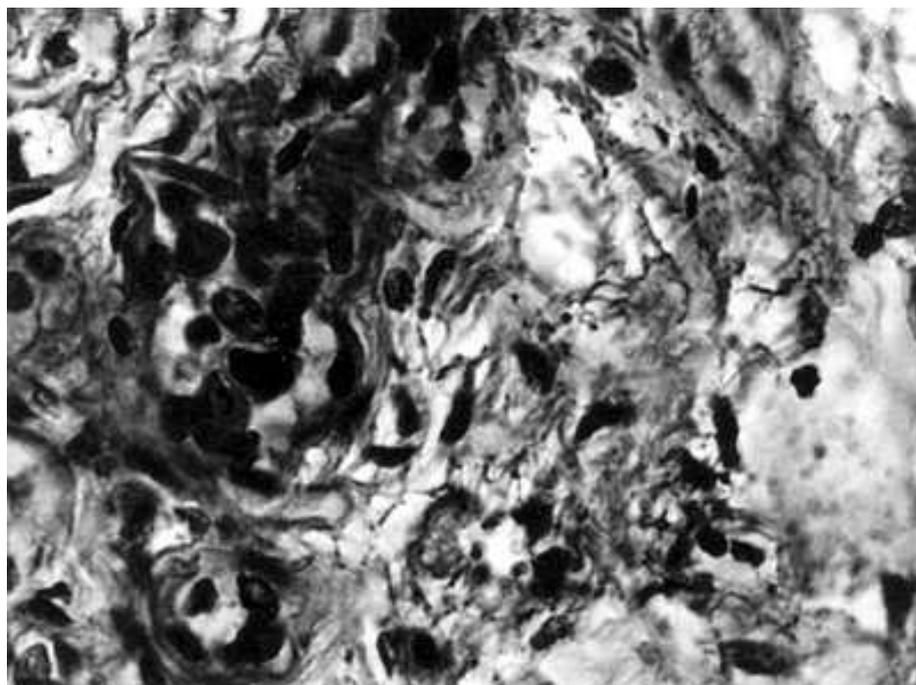


Рис.4.10. С-r in situ. Выводной проток атрофирован и похож на ацинус железистой дольки. Г-э. Ув. 10x40.

В железистых ацинах эпителий клеток в зависимости от типа мастопатии, пролиферировано и дисплазировано по разному.

Следует отметить, что настолько быстро развиваясь процесс дисплазии в железе, чем ближе к раку, тем меньше количества миоэпителиальных клеток.

За счёт увеличения размеров ядер в эпителиальных клетках расположенных в очагах дисплазии наблюдалась нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения. При этом ядра дисплазированного эпителия разной величины и формы, интенсивной окраски, с грубым хроматином (Рис.4.11).

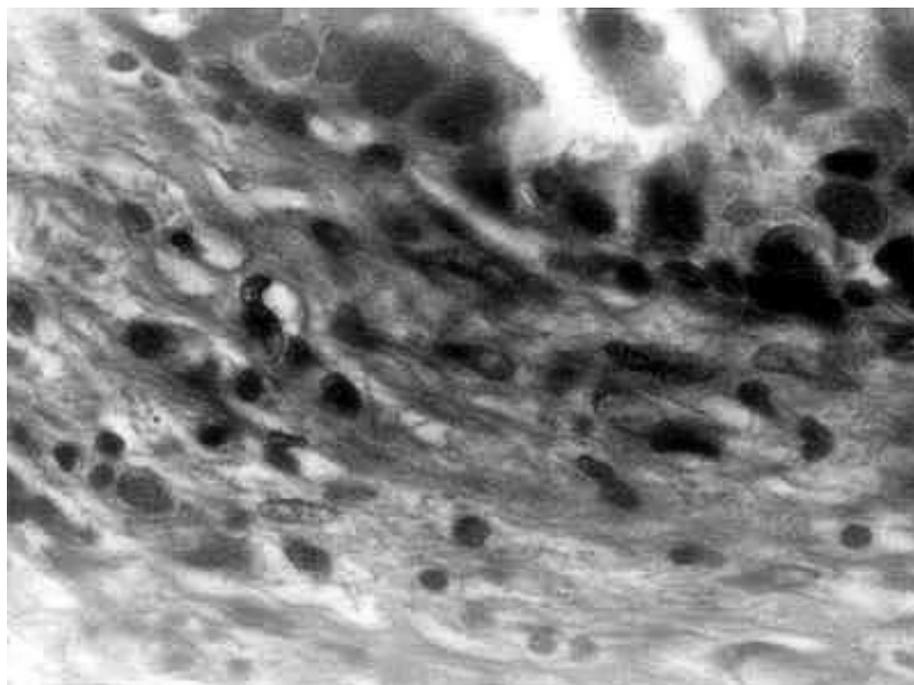


Рис.4.11. С-г in situ. Дисплазированные эпителиальные клетки разной величины, расположены хаотично, ядра гиперхромные и увеличенные. Г-э. Ув. 10х40.

Объём цитоплазмы резко сужено и расположено в виде тонкой круглой площадки вокруг ядра. Среди этих клеток появляются одноядерные гигантские клетки.

Среди пролиферируемых и дисплазированных клеток и в строме ткани появились очаги некроза, кровоизлияния и кальциноза.

Наши исследование показало, что одним из объективных признаков развития опухолевого процесса в молочных железах является изменение базальной мембраны. При доброкачественных опухолях (фиброаденоме, фиброзно-кистозной мастопатии, аденозе) в их начальных стадиях базальная мембрана ацинусов и канальцев железы сохраняет свою целостность. С развитием диспластических процессов 2-3 степени, при начале малигнизации наблюдается нарушение целостности базальной мембраны (Рис.4.12).

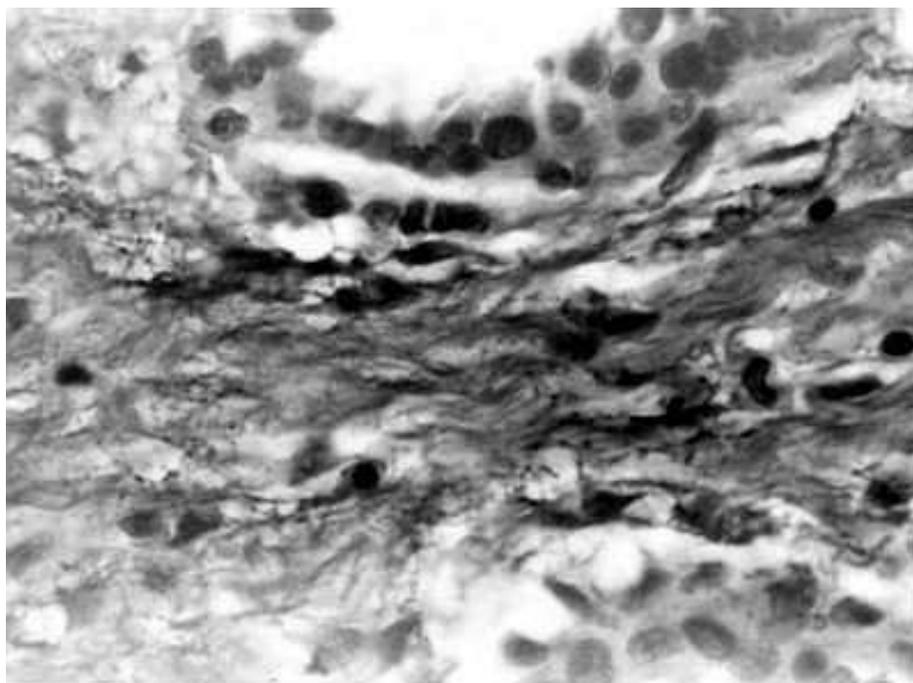


Рис.4.12. С-r in situ. Нарушение базальной мембраны, прорастание миоэпителиальных клеток в строму при дисплазии железистого эпителия. Г-э. Ув. 10х40.

С началом дисплазии и малигнизации начинаются структурно-функциональные изменения в строме железистой ткани. При этом волокно соединительной ткани располагаются хаотично, клетки дифференцируют различно, то есть появляются незрелые менее развитые фибробласты, появляются иммунокомпетентные клетки и макрофаги среди них, определяются дистрофические изменения (Рис.4.13).

Появление в строме очагов гиалиноза, миксоматоза, хондроматоза и даже остеоматоза являясь метаплазией стромы открывает путь к инвазии малигнизированных эпителиальных клеток (Рис.4.14). Ещё одним признаком малигнизации является появление лимфопролиферативного инфильтрата в межклеточной ткани.

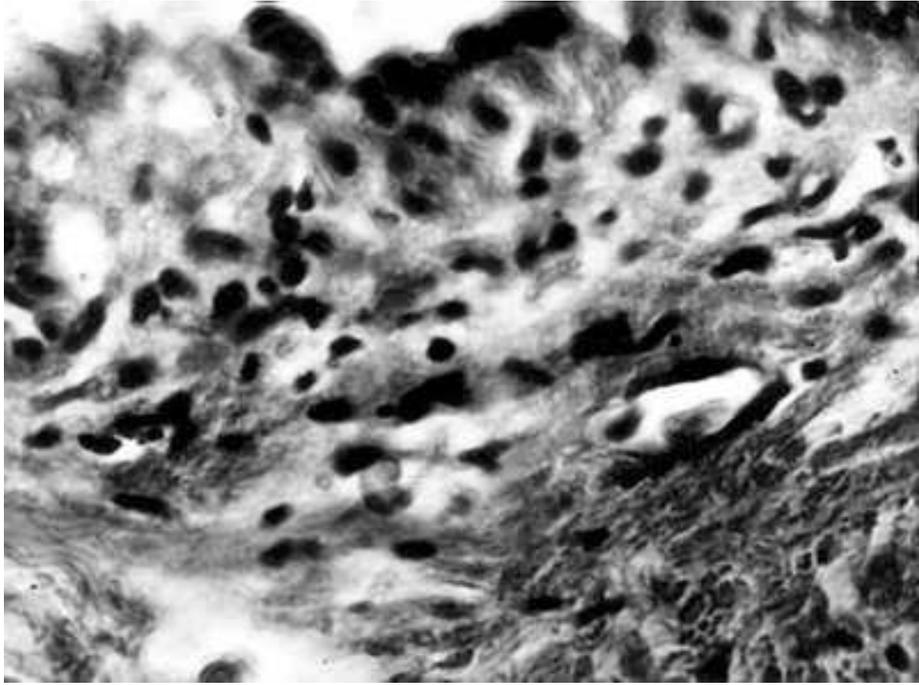


Рис.4.13. С-г in situ. Появление лимфоидных и макрофагальных клеток при дисплазии железистого эпителия. Г-э. Ув. 10x40.

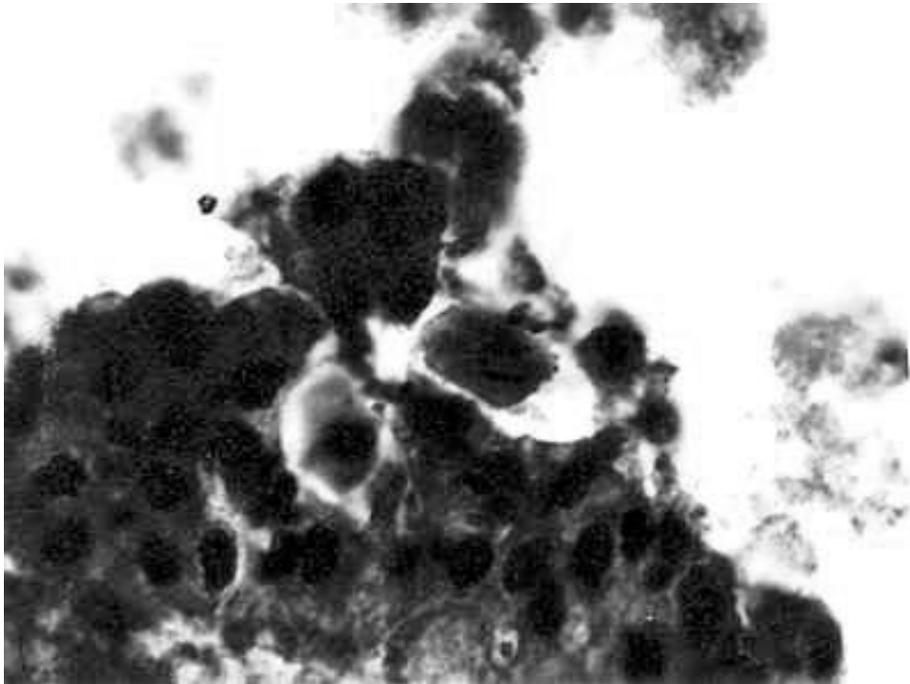


Рис.4.14. С-г in situ. Перерождение эпителиальных клеток железы с тяжелой дисплазией. Г-э. Ув. 10x40.

Резюме

Резюмируя вышеизложенное следует отметить что с развитием разных видов мастопатии, особенно их пролиферативных типов в ткани молочной железы тем больше увеличивается степень малигнизации железистого эпителия. Это можно представить так: при мастопатии в железистом эпителии появляются очаги интраканаликулярной пролиферации и однорядный эпителий превращается в многорядную, с появлением разных солидных и криброзных структур. В последующем в очагах интраканаликулярной пролиферации появляется полиморфизм клеток, нарушается нормальное соотношение к базальной мембране и к строме. Количество миоэпителиальных клеток уменьшается и с наступлением малигнизации полностью исчезает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброкачественным опухолям, мастопатиям, кистам молочной железы – заболеваниям, часто объединяемым под названием предраковых, посвящено большое число клинических, морфологических, рентгенологических и биохимических исследований. Вместе с тем, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов. Разумеется, основной пробел связан с неопределенностью в вопросе об этиологии и патогенезе этих заболеваний. Наиболее существенным является отношение предопухолевых процессов к РМЖ. Возможность развития на этом фоне рака, а также ошибок в отличительном распознавании при проведении дифференциального диагноза со злокачественными опухолями, придают этой патологии важное практическое значение.

Больные были разделены на следующие группы со следующими доброкачественными опухолями молочной железы: I группа - 71 (64,5%) больных с диагнозом фиброаденома с малигнизацией; II группа - 15 больных (13,6%) с диагностированным раком в кисте; III группа - 19 больных (17,3%) с диагнозом *c-r in situ*; IV группа - 5 больных (4,6%) с ФФА с переходом в саркому. У большинства больных клинико-морфологическими методами была установлена $T_1N_{0-1}M_0$ стадия опухолевого процесса. В контрольной группе наблюдались 50 больных с такими же доброкачественными опухолями без признаков малигнизации: 36 – с фиброаденомой, 8 – с кистоаденомой и 6 с ФФА.

Большинство больных - 38 (34,5%) – были в возрасте от 41 до 50 лет, 32 (29,1%) – 31-40 лет и 16 (14,5%) – 21-30 лет. При изучении контингента больных в зависимости от менструально-овариальной функции оказалось, что большинство больных находилось в репродуктивном возрасте – 75 (68,2%), у 20 (18,2%) была менопауза менее 5 лет и у 15 (13,6%) – менопауза более 5 лет.

Длительность заболевания была различной, но подавляющее большинство женщин обратились за врачебной помощью в первые 3 месяца с момента обнаружения узла в молочной железе. Длительность заболевания до 3 месяцев установлена у 71(64,5%), до 6 месяцев – у 19 (17,3%), до 1 года – у 12 (10,9%), свыше 2 лет – у 8 (7,3%) женщин.

Наиболее часто встречающимися факторами риска РМЖ у обследованных больных были нарушение менструально-овариальной функции – у 55 (50,0%) больных, а также различные заболевания щитовидной железы – у 32 (29,1%) больных, воспалительные заболевания придатков матки – у 26 (23,6%); и далее – РМЖ в семейном анамнезе – у 24 (21,8%), раннее наступление менструаций – у 16 (14,5%) и поздние первые роды – у 12 (10,9%) больных.

Почти все женщины – 87 (79,1%) обнаружили узел в молочной железе самостоятельно, у 10 (9,1%) больных очаг уплотнения установлен при маммографическом обследовании, а у 13 (11,8%) – при профилактическом индивидуальном обследовании. Большинство больных обратились за врачебной помощью с направительным диагнозом – 84 (76,4%), остальные – 26 (23,6%) больных обратились самостоятельно.

Первичный осмотр включал в себя пальпацию молочных желез, при этом учитывались жалобы больных на уплотнение в молочной железе, появление образования, выделения из соска. Пальпацию производили в вертикальном и горизонтальном положении обследуемой. Пальпация позволяла определить локализацию, размеры, границы опухоли, ее форму, консистенцию и характер поверхности, а также взаимоотношение с окружающими тканями и смещаемость по отношению к ним. Изменение консистенции доброкачественной опухоли при перемещении больной из вертикального положения в горизонтальное, размягчение краев при сохранении твердости центральной части опухоли, выраженное нарастание плотности от периферии к центру являлись характерными

признаками малигнизации. Небольшие уплощения и втяжения кожи над опухолью, невидимые для глаза, становились более выраженными и заметными при легком сдавлении кожи по сторонам от опухоли и ее сближения к центру опухоли (симптом «морщинистости»). При пальпации при фиброаденоме с малигнизацией, ФФА с переходом в саркому и с-г in situ обнаруживался симптом «точечной морщинистости». Бугристость, шероховатость опухоли, быстрое увеличение опухоли в последние 1-3 месяца, а также кровянистые выделения из соска являлись также признаками малигнизации доброкачественных опухолей.

Средний размер доброкачественных малигнизированных опухолей составил: в группе с малигнизированной фиброаденомой – 3,2 см, рак в кисте – 2,1 см, ФФА с переходом в саркому – 1,9 см и с-г in situ – 4,8 см.

При маммографическом исследовании ограниченное уплотнение ткани молочной железы – «тень узла», имела как правильную, так и неправильную форму. Контур узла выявлялся как четкий, гладкий, а в отдельных случаях как тяжистый. Интенсивность тени узлового образования зависела от состояния окружающей его ткани молочной железы. На фоне инволютивно измененной, преимущественно жировой ткани, узел всегда представлялся более плотным, чем на фоне сохранившихся железистых долек. В условиях гиперплазии железистого компонента ткани молочной железы, в случаях с фиброаденомой и ФФА, тень узла в отдельных случаях почти не дифференцировалась на фоне окружающей ткани.

В 67,5% случаев вокруг малигнизированной фиброаденомы, а также ФФА с переходом в саркому в 47,3% случаев визуализировался широкий, неравномерный ободок просветления, тогда как при фиброаденоме без малигнизации этот ободок, как правило, узкий, четкий, с более выраженным просветлением. Деформация тяжистого рисунка (лучистые тонкие тяжи) и деформация контура железистого треугольника в

большинстве случаев указывали на озлокачествление фиброаденомы. Фиброаденомы, характеризующиеся неправильной формой и неровными, нечеткими контурами тени на рентгенограмме при дальнейшем клинικο-морфологическом исследовании имели признаки малигнизации.

На обзорных маммограммах кисты молочной железы обуславливают округлые – у 7 (46,7%) или овальные тени – у 8 (53,3%) больных, интенсивность которых зависела от содержимого кисты. Жировые кисты – у 5 (33,3%) больных на рентгеновских снимках давали просветление, так как жировая ткань очень хорошо проходима для рентгеновских лучей, а кисты с толстыми фиброзными стенками, содержащие сильно концентрированную жидкость, на маммограммах обуславливали интенсивное затемнение, по плотности близкое к тени фиброаденомы, аденомы или РМЖ. В наших наблюдениях киста, как правило, имела отграниченный рост – у 11 (73,3%) больных, т.е. хорошо дифференцировалась от окружающей ткани молочной железы и зачастую характеризовалась высокой плотностью тени – у 9 (60,0%) больных. Обнаружение при рентгенографии дефекта или любой деформации контура кисты – у 12 (80,0%) больных могло свидетельствовать либо о цистаденопапилломе или о папиллярном раке в кисте. Рак в кисте рентгенологически определялся как крупнопетлистый рисунок с множественными участками просветления различных размеров (от 0,3 до 2 см в диаметре), с четкими контурами. У 4 больных (26,7%) наблюдался кальциноз кист, который также сочетался со злокачественным процессом. В некоторых наблюдениях форма кисты была неправильной. Пункционная биопсия показала здесь признаки внутрикистозной малигнизации. Гистологический ответ – папиллярный рак у 11 (73,3%) больных, солидные карциномы – у 4 (26,7%) больных.

Деформация тяжёвого рисунка молочной железы в случаях малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы выражалась

в расширении протоков и уплотнении их за счет перидуктального фиброза. Наиболее четко изменение рисунка протоков выявлялось в случае *cr. in situ*. В зоне опухолевого очага наблюдалось появление тончайших радиально расходящихся от очага фиброзных тяжей. Лучистые тонкие тяжи иногда были единственными проявлениями опухолями на маммограммах.

При раке на маммограмме выявляются неправильной формы узелки с неровными контурами и перестройкой окружающей ткани по типу радиарной лучистости (внутрипротоковый и дольковый *cr. in situ* и сочетание с мелкими фокусами инвазии) либо такого же вида узелки, но с тяжистостью, отходящей непосредственно от узла (инфильтрирующий рак).

Мелкие включения извести, расположенные по ходу протоков, в ряде случаев указывали на наличие *cr. in situ*. Скопления извести в виде мелких зерен неправильной формы различного размера, расположенные в центре узлового образования в 38,7% случаев указывали на озлокачествление опухоли. Для малигнизированных опухолей были характерны кальцинаты, имеющие «червеобразную» форму, напоминающую отпечатки на промокательной бумаге или мокрый сахар, не склонные к образованию конгломератов.

Характерными маммографическими признаками для малигнизированных доброкачественных опухолей являлись: наличие тени опухоли с нечеткими контурами (77,3% случаев), неправильной формы (69,1%), наличие микрокальцинатов (39,1%), деформация тяжевого рисунка тканей (17,3%), а также асимметрия плотности ткани (2,7%).

За счет физических особенностей ультразвуковой метод имеет преимущества перед маммографией при выявлении узловых образований молочной железы при преобладании железистой ткани, так как позволяет

детализировать изображение структур, формирующих плотный ряд на рентгенограммах.

Фиброаденома в контрольной группе больных характеризовалась четкими контурами, по ультразвуковому отражению сходна с окружающими тканями, имела однородную структуру, при выраженной капсуле выявлялся гипоэхогенный ободок, позади фиброаденомы изменений ультразвуковых характеристик, как правило, не отмечалось. Специфичными ультразвуковыми критериями для малигнизированной фиброаденомы явились неровный контур опухоли – у 62 (87,3%), гетерогенная структура – у 51 (71,8%) и наличие акустической тени позади образования – у 58 (81,7%) больных. Для ФФА с переходом в саркому наиболее информативным признаком была неоднородная внутренняя структура образования – у 4 (80,0%) больных. При *cr. in situ* выявлялся неровный контур опухоли – у 16 (84,2%), у 15 (78,9%) образование имело гетерогенную структуру и было гипоэхогенным у 14 (73,7%), а также отмечалось наличие центральной акустической тени (ослабление ультразвуковой волны) – у 15 (78,9%) больных.

Более информативным методом диагностики по сравнению с маммографией для рака в кисте оказался метод УЗИ. Здесь выявлялось наличие синдрома внутреннего эхо и ослабление акустического сигнала позади образования. Последующая биопсия у данной группы больных показала кистоаденому с переходом в папиллярную карциному.

Как одно из безусловных преимуществ УЗИ перед маммографией является возможность дифференциальной диагностики солидных и кистозных образований. При маммографическом исследовании киста определяется как плотная структура, неотличимая от таковой солидного строения. При УЗИ кисты имеют характерную эхографическую семиотику: специфичность метода в наших исследованиях приближалась к 100%, отдельные ошибки были связаны с нагноением кисты, наличием в

ней детрита. При УЗИ внутрикистозные разрастания определялись как пристеночные гиперэхогенные структуры на фоне анэхогенной внутренней структуры кисты. При выраженных пролиферативных процессах в эпителии выстилки кисты возможно выявление несимметричности «латеральных теней» (боковых стенок кисты).

При малигнизации изученных доброкачественных опухолей молочной железы при анализе ультразвуковой картины отмечается полиморфизм эхографических признаков: нечеткий, зазубренный контур опухоли (84,5% случаев), гипоэхогенность (80,9%), наличие акустической тени (79,1%), гетерогенная структура (72,7%), неправильная форма (61,8%) и наличие ободка просветления вокруг опухоли (29,1%).

Анализируя морфологические исследования в малигнизированных доброкачественных опухолях, следует отметить, что с развитием разных видов мастопатии, особенно их пролиферативных типов в ткани молочной железы тем больше увеличивается степень малигнизации железистого эпителия. Это можно представить так: при мастопатии в железистом эпителии появляются очаги интраканаликулярной пролиферации и однорядный эпителий превращается в многорядную, с появлением разных солидных и криброзных структур. В последующем в очагах интраканаликулярной пролиферации появляется полиморфизм клеток, нарушается нормальное соотношение к базальной мембране и к строме. Количество миоэпителиальных клеток уменьшается и с наступлением малигнизации полностью исчезает.

Таким образом, наиболее информативным клиническим методом в наших исследованиях является УЗИ (обнаружение начала малигнизации в 86,3% случаев), далее идет маммографическое исследование (70,3% случаев) и, наконец, первичный осмотр позволяет выявить озлокачествление доброкачественной опухоли в 43,6% случаев. При этом в случае фиброаденомы наличие малигнизации удалось определить с

помощью УЗИ в 85,7% случаев, маммографии – в 73,8% и первичного осмотра – в 47,9%. При кистоаденоме у всех 15 больных (100,0%) с помощью УЗИ удалось установить наличие злокачественного процесса в кисте, в то время, как с помощью маммографии – в 64,2% случаев, первичный осмотр позволил заподозрить озлокачествление кисты в 40,0% случаев. С-г in situ диагностирован с помощью УЗИ в 78,9%, маммографии – в 70,5% и первичного осмотра – в 31,6% случаев. При ФФА с помощью УЗИ малигнизация опухоли обнаружена в 80,0%, маммографии – в 40,0% и первичного осмотра – в 40,0% случаев.

ВЫВОДЫ:

1. Характерными ультразвуковыми признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы являлись: нечеткий, зазубренный контур опухоли ($84,5 \pm 4,2\%$ случаев), гипоэхогенность ($80,9 \pm 3,3\%$), наличие акустической тени ($79,1 \pm 3,0\%$), гетерогенная структура ($72,7 \pm 4,5\%$), неправильная форма ($61,8 \pm 2,3\%$) и наличие ободка просветления вокруг опухоли ($29,1 \pm 2,1\%$ случаев) ($P < 0.05$)

2. Характерными маммографическими признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы являлись: наличие тени опухоли с нечеткими контурами ($77,3 \pm 2,5\%$ случаев), неправильной формы ($69,1 \pm 2,0\%$), наличие микрокальцинатов ($39,1 \pm 1,8\%$), деформация тяжёвого рисунка тканей ($17,3 \pm 0,8\%$), а также асимметрия плотности ткани ($2,7 \pm 0,2\%$ случаев) ($P < 0.05$).

3. Характерными патогномоничными признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы являются: ускоренная пролиферация паренхимы ($87,6 \pm 4,3\%$ случаев), появление в них интраканаликулярных пролиферативных очагов ($76,4 \pm 3,2\%$), полиморфизма клеток ($74,3 \pm 2,1\%$), уменьшение количества миоэпителиальных клеток ($72,1 \pm 2,0\%$), нарушение соотношения базальной мембраны и стромы ($65,2 \pm 1,8\%$), развитие дисплазии эпителия клеток ($62,0 \pm 2,4\%$), появление лимфопролиферативного инфильтрата в межтканевой ткани ($56,7 \pm 2,7\%$ случаев) ($P < 0.05$).

4. Наиболее информативным клиническим методом в наших исследованиях явилось ультразвуковое исследование (обнаружение начала малигнизации в $86,3 \pm 3,2\%$ случаев), далее идет маммографическое исследование ($70,3 \pm 2,3\%$ случаев) и, наконец, первичный осмотр позволяет выявить озлокачествление доброкачественной опухоли в $43,6 \pm 4,7\%$ случаев.

Практические рекомендации

1. При первичном обследовании больных с доброкачественными опухолями молочной железы на малигнизацию опухоли при пальпации указывает симптом «точечной морщинистости». Бугристость, шероховатость опухоли, быстрое увеличение опухоли в последние 1-3 месяца, а также кровянистые выделения из соска, также являются признаками малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы. Важно при первичном обследовании больной учитывать анамнестические данные.

2. В клинической диагностике доброкачественных опухолей молочной железы необходимо в случае подозрения на малигнизацию проводить как маммографическое исследование, так и УЗИ. В случае озлокачествления доброкачественной опухоли молочной железы отмечается полиморфизм маммографических и эхографических признаков.

3. Морфологическое исследование в совокупности с клиническими методами исследования является главным критерием для верификации начала малигнизации доброкачественных опухолей молочной железы. Для окончательного установления диагноза клиницистам необходимо использовать ряд предлагаемых патогномоничных морфологических признаков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. К вопросу о гистологической номенклатуре и классификации стадий канцерогенеза в молочной железе // Вопр. онкологии. –2001. –Т.47. -№5. –С.584-588.
2. Автандилов Г.Г. Пloidометрия в дифференциальной гистологической диагностике стадий канцерогенеза // Росс. онкол. ж. – 2001. -№4. –С.36-39.
3. Автандилов Г.Г., Казанцева И.А., Червонная Л.В. Закономерность накопления ДНК в ядрах клеток ростковой популяции при дисплазиях и злокачественном росте тканей человека (Диплом №68) // Научные открытия. РАЕН. –М. –СПб., 2000. –С.64-65.
4. Автандилов Г.Г., Перов Ю.Л., Григорьева С.Г., Зайратьянц О.В. Патогистологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей молочной железы // Арх. Патол. –2001. -№2. –С.26-30.
5. Агамова К.А., Гладунова З.Д., Сидорова Н.А. Ранняя диагностика онкологических заболеваний. –М., 1994. –С.37-58.
6. Акимов О.В. Внутрипротоковая папиллома мужской молочной железы с малигнизацией // Арх. патол. –1992. -№2. –С.69-72.
7. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1992 году. –М., 1994. –252 с.
8. Алиджанова В.А., Камилова С.Э. Оценка ядрышкового признака при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы // Совр. пробл. онкол. –1976. –Вып.1. –С.35-38.
9. Ахмедов Я.А. Сопоставление результатов рентгенологических и гистологических обследований непальпируемых узловых образований молочных желез // Пробл. биол. и мед. –1996. -№1. –С.19-24.

10. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. –М.: Медицина, 1985. –272 с.

11. Белозеров Н.Ю. Динамика изменений содержания ДНК, сульфгидрильных групп и митотического режима при предраковых состояниях и раке молочной железы. –М., 1983. –С.26-30.

12. Белозеров Н.Ю. К вопросу о гистологических и гистохимических изменениях сосудов при фиброзно-кистозной мастопатии, фиброаденоме и раке молочной железы. –М., 1990. –С.22-26.

13. Берзин С.А. Проблемы организации раннего лечения опухолевых заболеваний молочных желез в практическом здравоохранении // Дисс... докт. мед. наук. –М., 1992.

14. Берзин С.А., Лисьева С.Д., Демидов С.М. Возможности УЗИ в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний протоков молочной железы // Росс. онкол. журн. –1997. -№3. –С.54-56.

15. Брускин Я.М. Ранняя диагностика предраковых заболеваний и рака молочной железы // Хирургия. -№3. –1973. –С.3-6.

16. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез (Лекция) // Терапевтический архив. –1998. -№10. –С.37-41.

17. Веснин А.Г., Зайцев А.Н., Орлов А.А. и др. Комплексное исследование молочных желез с использованием маммографии и эхографии // Акт. пробл. профил. и леч. рака молочной железы (Тез. симпозиума). –Орел, 9-10.06.1993. –С.-П., 1993. –С.11-13.

18. Вечерко В.Н., Зорина С.В., Конопля П.П. и др. Пункционная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем в диагностике новообразований молочной железы // Хирургия. –1992. -№3. –С.24-26.

19. Виноградова Н.Н. Возможности популяционно-больничного канцеррегистра в совершенствовании онкологической помощи // Дисс. док мед. наук. –М., 1995.

20. Гёцше П.К., Ослен О. Оправдана ли маммография для скрининга рака молочной железы? // Междунар. Мед. Ж. –2000. -№3. –С.221-227.
21. Голдобенко Г.В., Андросов Н.С., Нечушкин М.И. Место и роль ионизирующих излучений при органосохраняющем лечении РМЖ // Вестник ОНЦ РАМН. –Приложение. –М., 1993. –С.90-95.
22. Гольберт З.В., Островцев Л.Д., Соркин Э.Е. О раннем и «скрытом» раке молочной железы // Вопр. онкологии. –1981. –Т.27. -№10. –С.34-39.
23. Двойрин В.В. Статистика рака молочной железы в России // Вестник ОНЦ РАМН. –М., 1994. -№1. –С.3-12.
24. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых стран СНГ в 1993 году. –М.: ОНЦ РАМН. –1995. –С.45-53.
25. Демидов В.П. Методические рекомендации по ранней диагностика рака молочной железы. –Москва, 1993. -С.3-13.
26. Денисов Л.Е., Коптяева И.В., Лактионов К.П. Диагностика и лечение ранних форм рака молочной железы // Росс. онкол. ж. –1986. -№3. –С.23-26.
27. Димант И.Н., Шарипов Ф.К., Муратходжаев Н.К. и др. Окислительные процессы и опухолевый рост. –Ташкент. –1992. –155с.
28. Доросевич А.Е., Голубев О.А. Фиброаденома молочной железы: морфологические особенности, морфогенез, прогноз // Арх. патологии. – 1981. -№5. –С.74-77.
29. Дымарский Л.Ю., Семиглазов В.Ф. и др. Патогенетическая характеристика т.н. «минимальных» раков молочной железы // 2-й Всеросс. съезд онкологов. –Омск, 1980. –С.177-180.
30. Ермилова В.Д., Крылова М.О. Папиллярный рак молочной железы (клинико-морфологическая характеристика) // Сов. мед. –1990. - №4. –С.26-28.

31. Золотаревский В.Б. Морфология предрака и рака молочной железы. –М., 1990. –С.17-18.
32. Зондерланд Г.Н. Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. –1995. -№1. –С.12-21.
33. Калантарова С.С. Непальпируемые опухоли молочной железы // Мед. помощь. –1993. -№1. –С.17-19.
34. Касымходжаев Э.С., Рахимов Т.И. Морфологическая дифференциация пролиферативных и опухолевых изменений молочной железы // Акт. вопр. онкол. и рентгенорадиол. –Матер. III конф. Онкологов Узбекистана. –1974. –С.118-119.
35. Керимов Р.А., Комов Д.В., Поликарпова С.Б. Сравнительная оценка вида оперативного вмешательства при раннем раке молочной железы // Акт. пробл. профил. и леч. рака молочной железы (Тез. симпозиума). –Орел, 9-10.06.1993. –С.-П., 1993. –С.51-52.
36. Кирсанов И.С. Возможности предоперационной диагностики рака молочной железы, локализованного в кисте. -Новообразования молочной железы. –М., 1991. –С.23-67.
37. Корман Д.Б., Потапов С.Л. Рак молочной железы и ненасыщенность липидов крови // Вопр. онкологии. –1997. –Т.43. -№2. –С.164-170.
38. Лабецкий И.И. Методика и тактика клинико-рентгенологического обследования молочной железы в условиях диспансерного наблюдения // Маммология. –1996. -№2. –С.45-49.
39. Левшин В.Ф., Заридзе Д.Г. К вопросу о выделении «групп риска» при ранней диагностике злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. –1990. -№3. –С.286-290.
40. Летягин В.П. Лечение первичного рака молочной железы. Отдаленные результаты // Тер. Арх. –1992. -№10. –С.33-37.

41. Летягин В.П., Ермилова В.Д., Воротников И.К. Неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочных желез (предварительное сообщение) // Росс. онкол. ж. –1997. -№1. –С.34-53.
42. Летягин В.П., Летягина Г.В. Лечение первичного рака молочной железы у женщин // Маммология. –1993. -№3. –С.43-47.
43. Линденбратен Л.Д., Щегорцева И.Г. Лечебно-диагностический комплекс при крупных кистах молочных желез // Мед. радиология. –1982. -№4. –С.36-41.
44. Минков. Ю.М. Динамика фиброаденом молочных желез // Мед. радиол. –1981. -№11. –С.63-65.
45. Наврузов С.Н., Гафур-Ахунов М.А., Алиева Д.А. Перспективы развития и совершенствование онкологической службы в Узбекистане // Проблемы онкологии. Сб. научн. ст. –Вып.2. –Ташкент, 2002. –С.3-8.
46. Островцев Л.Д., Демидов В.П. Клиника и ранняя диагностика рака молочной железы. –В кн.: Ранняя диагностика злокачественных новообразований. –Под ред. Чиссова В.И. –М., 1994. –С.111-123.
47. Ошмянская А.И., Голов Л.Б., Копшева М.А. и др. Непальпируемые патологические образования в молочных железах. Диагностика. Показания к хирургическому лечению // Маммология. –1994. -№3. –С.26-31.
48. Пинхосевич Е.Г., Синицин В.А., Бурдина Л.М. Основные проблемы развития маммологии // Маммология. –1995. -№1. –С.4-11.
49. Пихут П.М., Левшин В.Ф., Кучиеру А.Г. и др. Общность и различия факторов риска развития различных форм доброкачественных заболеваний и рака молочной железы. Новообразования молочной железы. –М., 1991. -С.158-160.
50. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. –М., 1993.

51. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма? // Вопр. онкол. –1999. –Т.45. -№5. –С.538-541.

52. Розин Д.Л. Наш опыт лечения кист молочной железы аспирацией (126 наблюдений) // Матер. 7-й респ. Конф. Рентгенологов, радиологов и онкологов. –Баку, 1970. –С.88-91.

53. Розин Д.Л. Пневмомаммография в диагностике заболеваний молочной железы // Вопр. онкол. –1975. -.21. -№2. –С.6-14.

54. Савина Е.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В., Гарбукова Е.Ю. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы // Росс. онкол. журн. –2001. -№1. –С.20-22.

55. Саядян К.С. Морфологические критерии диагностики пролиферативных мастопатий и РМЖ (методические рекомендации). – Ереван, 1982. –С.3-18.

56. Семиглазов В.В., Крживицкий П.И. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы // Вопр. онкол. –2001. –Т47. -№1. – С.99-102.

57. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г. Диагностика опухолей молочной железы. –СПб., 1993. –24 с.

58. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. –СПб.: Гиппократ, 1992. –240 с..

59. Смирнова Л.П., Слонимская Е.М., Малахова Е.В., Кондакова И.В. Прогностическая значимость определения активности антиоксидантных ферментов в доброкачественных и злокачественных опухолях молочной железы. Новообразования молочной железы. –М., 1995. –С.176-179.

60. Совцов С.А., Михайлова С.А. Современные методы диагностики узловых образований молочной железы // Терапевтический архив. –1998. - №10. –С.42-46.

61. Старинский В.В., Сотникова Е.Н., Ковалев Б.Н. и др. Экономические аспекты раннего выявления больных со злокачественными образованиями при скрининге. -В кн.: Ранняя диагностика злокачественных образований. Под. Ред. Чиссова В.И. –М., 1994. –С.26-31.

62. Талаев М.И., Сидорова Е.А., Шакур П.П., Смирнов А.М. Роль секторальной резекции молочной железы в ранней диагностике рака у текстильщиц // Экономические и гигиенические исследования в текстильной промышленности. Заболеваемость текстильщиц и ее профилактика. –Иваново, 1985. –С.152-154.

63. Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации // Арх. Пат. –2000. – Вып.2. –С.26-30.

64. Франк Г.А., Волченко Н.Н. Морфологическая диагностика и прогноз при начальном протоковом раке молочной железы // Вопр. онкол. –1992. –Т.38. -№12-13. –С.299-309.

65. Фролов И.М., Рожкова Н.И., Харченко В.П. Инвазивные методики исследования в комплексной лучевой диагностике заболеваний молочной железы // Вопр. онкологии. –1999. –Т.45. -№1. –С.80-87.

66. Фрумина Д.М. Ранняя диагностика рака молочной железы // Хирургия. -№3. –1973. –С.6-8.

67. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лучевая диагностика фиброаденом молочной железы различного гистологического строения // Росс. онкол. ж. –2000. -№3. –С.7-11.

68. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Фролов И.М. и др. Лучевая дифференциальная диагностика сгруппированных микрокальцинатов в молочной железе // Вест. рентгенол. и радиол. –1997. -№4. –С.13-17.

69. Хименес Р.Е., Бонжерс С., Баувман Д. И др. Клинико-морфологическое значение внутрипротокового рака *in situ* при исследовании стержневых биоптатов молочной железы, пораженной инвазивным раком // Междунар. Мед. Ж. –2000. -№2. –С.128-133.

70. Цесарский М.А., Фролова И.Г., Федорова И.В. и др. Лучевые методы диагностики малигнизации доброкачественных новообразований молочных желез. Новообразования молочных желез. –М., 1991. –С.190-191.

71. Шарипов Ф.К., Киреев Г.В., Колоярова Н.Е. и др. Исследование перекисного окисления липидов сыворотки крови онкологических больных // Ташкент. Журн. теор. клин. мед. –2002. -№3. –С.82-85.

72. Шехтер А.И., Минков Ю.М. Комплексная диагностика фиброаденом молочных желез // Мед. радиол. –1981. -№2. –С.20-24.

73. Школьник Л.Д., Панфилов С.А., Фомичев О.М. Диагностика непальпируемых новообразований молочной железы. Обзор зарубежной литературы // Мед. консультация. –1999. -№2. –С.28-39.

74. Щегорцева И.Г. Диагностика и лечение кистозного фиброаденоматоза и его связь с карциномой молочной железы // Вопр. онкологии. –Т.25. -№7. –1979. –С.109-115.

75. Яровая Н.Ю., Ренкова И.Ю., Мельникова Н.В. Возможности дооперационной цитологической диагностики патологических процессов молочной железы // 1999. –С.9-11.

76. Akhtar S., Zablou A., Michaelson R.A. et al. Predictors of axillary lymph node metastases in small (one centimeter or less) T1a,b primary breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. –1998. –V.17. –P.120a (abst.).

77. Albonico G., Querzoli P., Ferretti S. et al. Biological profile of in situ breast cancer investigated by immunohistochemical technique // *Cancer Detect. Prev.* –1998. –V.22. –P.313-318.

78. American Society of Clinical Oncology. Recommended breast cancer surveillance guidelines // *J. Clin. Oncol.* –1997. –V.15. –P.2149-2163.

79. Anscher M.S., Jones P., Prosnitz L.R., et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy // *Ann. Surg.* –1993. –V.218. –P.22-28.

80. Armstrong K., Eiszen A., Weber B. Assessing the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* –2000. –V.342. –P.564-573.

81. Arnesson L.G., Olsen K. Linkoping experience. In: Silverstein M.J. et al. *Ductal carcinoma in situ of the breast.* -Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 373 p.

82. Ballo M.T., Strom E.A., Singletary S.E. et al. Predicting outcome in patients with locoregionally recurrent breast carcinoma after mastectomy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –1999. –V.45. –P.310-323 (abst).

83. Bassett L., Winchester D.P., Caplan R.B. et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists // *C.A. Cancer J. Clin.* –1997. –V.47. –P.171-190.

84. Benichou J., Gail M.J., Mulvihill J.J. Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* –1996. –V.14. –P.103-112.

85. Bluman L.G., Rimer B.K., Berry D.A. et al. Attitudes, knowledge and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2 // *J. Clin. Oncol.* –1999. –V.17. –P.1040-1051.

86. Bodian C.A., Perzin K.H., Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors // *Cancer.* –1996. –V.78. –P.1024-1028.

87. Brind J., Chinchilli V., Severs W., Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Epidemiol. Comm. Health.* –1996. –V.50. –P.481-486.

88. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy // *Radiology.* –1997. –V.202. –P.843-847.

89. Cady B. New diagnostic staging and therapeutic aspects of early breast cancer // *Cancer (Philad.).* –1990. –V.65. –P.634-647.

90. Cappelli M., Surh L., Humphreys L. et al. Psychological and social determinants of women's decisions to undergo genetic counseling and testing for breast cancer // *Clin. Genet.* –1999. –V.55. –P.419.

91. Cataliotti L., Distante V., Pacini P. Florence experience. In: Silverstein M.J., ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast.* -Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. –P.449-454.

92. Chaudary M.A., Nagadowska M., Smith P. et al. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy // *Breast.* –1998. -№7. –P.33-40.

93. Claus E.B., Schildkraut J.M., Thompson W.E., Risch N.J. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer // *Cancer.* –1996. –V.77. –P.2318-2323.

94. Costantino J.P., Gail M.H., Pee D. et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence // *J. Natl. Cancer Inst.* –1999. –V.91. –P.1541-1548.

95. Cullen K.J., Kaup S.S., Rasmussen A.A. Interactions between stroma and epithelium in breast cancer: implications for tumor genesis growth and progression. -In: Manni A., ed. *Contemporary endocrinology: endocrinology of breast cancer.* Totowa, NJ: Humana Press, 1999. –P.155-164.

96. Cullen K.J., Lippman M.E. Stromal-epithelial interactions in breast cancer // *Cancer Treat. Res.* –1992. –V.61. –P.413-421.

97. Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L.E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* –1998. –V.49. –P.69-73.

98. Davies B.R., Barraclough R., Rudland P.S. Induction of metastatic ability in a stably diploid benign rat mammary epithelial cell line by transfection with DNA from human malignant breast carcinoma cell lines // *Cancer Res.* –1994. –V.54. –P.2785-2791.

99. Dickson R.B., Lippman M.E. Autocrine and paracrine growth factors in the normal and neoplastic breast. -In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M. et al. *Diseases of the breast*, 2nd ed. -Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. –P.303-311.

100. Dickson R.B., Russo J. Biochemical control of breast development. -In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M. et al. *Diseases of the breast*, 2nd ed. -Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. –P.15-20.

101. Donden J.A. Early breast cancer // *Acta oncol.* –1989. –V.28. №1. –P.123-124.

102. Dubey A.K., Recht A., Come S.E. et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study // *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –1999. –V.45. –P.877-882.

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials // *N. Engl. J. Med.* –1995. –V.333. –P.1444-1457.

104. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // *Lancet* –1998. –V.352. –P.930-941.

105. Ekblom A., Hsieh C., Lipworth L. et al. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study // *J. Natl. Cancer. Inst.* –1997. –V.89. –P.71.

106. Elston C.W., Ellis I.O. et al. Diagnostic histopathology of the breast. -Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. -P.242-251.

107. Engels K., Fox S.B., Whitehouse R.M. et al. Distinct angiogenic patterns are associated with high-grade in situ ductal carcinomas of the breast // J. Pathol. -1997. -V.181. -P.207.

108. Ernster V.L., Barclay J., Kerlikowske K. Et al. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast // JAMA. -1996. -V.275. -P.913-924.

109. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications // Hum. Pathol. -1998. -№9. -P.1056-1064.

110. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. -1995. -V.333. -P.1456-1462.

111. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // J. Clin. Oncol. -1998. -V.16. -P.2672-2676.

112. Fisher E.R., Costantino J., Fisher B. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) // Cancer. -1995. -V.75. -P.1310-1316.

113. Fisher E.R., Costantino J., Fisher B. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. Five-year observations concerning lobular carcinoma in situ // Cancer. -1996. -V.78. -P.1403-1408.

114. Fisher E.R., Dignam J., Tan-Chiu E. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update Protocol B-17 // *Cancer*. –1999. –V.86. –P.429-434.

115. Fitzgerald M.G., Bean J.M., Hedge S.R. et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer // *Nature Genet.* – 1997. –V.15. –P.307-312.

116. Folkman J. Angiogenesis in breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM, eds. -*The breast*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. –P.586-591.

117. Foster R.S., Farwell M.E., Costanza M.C. Breast therapy for breast cancer: patterns of care in a geographic region and estimation of potential applicability // *Ann. Surg. Oncol.* –1995. -№2. –P.275-279.

118. Fox S.B., Harris A.L. Angiogenesis as a diagnostic and therapeutic target. -In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. et al. *Diseases of the breast*, 2nd ed. -Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P.799-804.

119. Freeman C., Belliveau N., Kim T., Boivin J.F. Limited surgery with or without radiotherapy for early breast carcinoma // *J. Can. Assoc. Radiol.* – 1981. –V.32. –P.125-134.

120. Gage I., Recht A., Gelman R. et al. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –1995. –V.33. –P.245-253.

121. Gail M., Rimer B. Risk-based recommendations for mammographic screening for women in their forties // *J. Clin. Oncol.* –1998. –V.19. –P.3105-3112.

122. Gapstur S., Morrow M., Ellman A., Sellers T.A. Risk factors for breast cancer differ by histologic type: results of the Iowa Women's Health Study // *JAMA*. –1999. –V.281. –P.2091-2098.

123. Gapstur S., Morrow M., Sellers T. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study // JAMA. –1999. –V.281. –P.2098-2105.

124. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. –1999. –V.17. –P.2971-2980.

125. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000 // C.A. Cancer J. Clin. –2000. –V.50. –P.7-21.

126. Guidi A.J., Fischer L., Harris J.R., Schnitt S.J. Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. –V.85. –P.614-623.

127. Hankinson S.E., Willett W.C., Manson J.E. et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women // J. Natl. Cancer Inst. –1998. –V.90. –P.1292-1297.

128. Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M. et al. Diseases of the breast, 2nd ed. -Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. –P.285-292.

129. Harris J.R. Breast-conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. –1996. – V.35. –P.641-655.

130. Henson D.E., Ries L.A. Progress in early breast cancer detection // Cancer. –1990. –V.65. -№9. –P.2155-2158.

131. Hiramatsu H., Bornstein B.A., Recht A. et al. Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: possible importance of family history // Cancer J. Sci. Am. –1995. -№1. –P.55-61.

132. Holland R., Peterse J.L., Millis R.R. et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification // Semin. Diagn. Pathol. –1994. -№11. – P.167-172.

133. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Strom E.A. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. -In: Harris J.R., Lippman M.E.

Morrow M. et al. Diseases of the breast, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. –P.645-650.

134. Hortobagyi G.N. Treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1998. –V.339. –P.974-980.

135. Hsi R.A., Antell A., Schultz D.J., Solin L.J. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. –1998. –V.42. –P.495-501.

136. Julien J.-P., Bijker N., Fentiman I.S. et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of EORTC randomized phase III trial 10853 // Lancet. –2000. –V.355. –P.528-532.

137. Kantorowitz D.A., Poulter C.A., Sischy B. et al. Treatment of breast cancer among elderly women with segmental mastectomy or segmental mastectomy plus postoperative radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. –1995. –V.15. –P.263-270.

138. Kestin L.L., Goldstein N.S., Lacerna M.D. et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy // Cancer. –2000. –V.88. –P.596-602.

139. Kinne D.W., Petrek J.A., Osborne M.P. et al. Breast carcinoma in situ // Arch. Surg. –1989. –V.124. –P.33-40.

140. Koli K.M., Arteaga C.L. Transforming growth factor-beta and breast cancer. In: Bowcock A, ed. Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis, and therapeutics. -Totowa, NJ: Humana Press, 1999. –P.95-101.

141. Lagios M., Richards V., Rose M., Yee E. Segmental mastectomy without radiotherapy: short-term follow-up // Cancer. –1983. –P.52. –P.2173-2180.

142. Lagios M.D. Microinvasion in ductal carcinoma in situ. -In: Silverstein M.J. et al. Carcinoma in situ of the breast. -Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. –P.241-248.

143. Lazovich D., Solomon C.C., Thomas D.B. et al. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage breast cancer // *Cancer*. –1999. –V.86. –P.628-634.

144. Liberman L., Cohen M.A., Dershaw D.D. et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy // *AJR Am. J. Roentgenol.* –1995. –V.164. –P.1111-1117.

145. Liberman L., La Trenta L.R., Dershaw D.D. et al. Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer // *AJR Am. J. Roentgenol.* –1997. –V.168. –P.495-501.

146. Lim M., Nixon A., Gelman R. et al. A prospective study of conservative surgery alone without radiotherapy in selected patients with stage I breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* –1999. –V.57. –P.34-39. (abst).

147. Lindley C., Vasa S., Sawyer W., Winer E. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* –1998. –V.16. –P.1380-1390.

148. Martinez-Lacaci I., Bianco C., DeSantis M., Salomon D.S. Epidermal growth factor-related peptides and their cognate receptors in breast cancer. -In: Bowcock A. et al. *Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis, and therapeutics.* -Totowa, N.J.: Humana Press, 1999. –P.31-37.

149. McCormick B., Rosen P.P., Kinne D. et al. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* –1991. –V.21. –P.289-293.

150. Melbye M., Wohlfahrt J., Olsen J. Induced abortion and the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* –1997. –V.336. –P.81-86.

151. Meyer J., Eberlein T., Stomper P. et al. Biopsy of occult breast lesions // *JAMA.* –1990. –V.263. –P.2341-2348.

152. Montgomery A., Greening W., Levene A. Clinical study of recurrence rate and survival time of patients with carcinoma of the breast treated

by biopsy excision without any other therapy // J. R. Soc. Med. –1978. –V.71. –P.339-344.

153. Morrow M., Schmidt R., Hassett C. Patient selection for breast conservation therapy with magnification mammography // Surgery. –1995. –V.118. –P.621-627.

154. Morrow M., Venta L., Stinson T. et al. Is core biopsy the diagnostic procedure of choice for all mammographic abnormalities? // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. –1999. –V.18. –P.79a-85a.

155. Morrow M., Winchester D.P., Chmiel J.S. et al. Factors responsible for the under-utilization of breast-conserving therapy // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. –1998. –V.17. –P.98a-104. (abst).

156. Morrow M. When can stereotactic core biopsy replace excisional biopsy? A clinical perspective // Breast Cancer Res. Treat. –1995. –V.36. –P.1-12.

157. Pandya S., Mackarem G., Lee A.K.C. et al. Ductal carcinoma in situ: the impact of screening on clinical presentation and pathologic features // Breast J. –1998. -№4. –P.146-150.

158. Park C.C., Mitsumori M., Nixon A. et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence // J. Clin. Oncol. –2000. –V.18. -№ 8. –P.1668-1676.

159. Phillips K.A., Glendon G., Knight J. Putting the risk of breast cancer in perspective // N. Engl. J. Med. –1999. –V.340. –P.141-148.

160. Ried T., Just K.E., Holtgreve-Grez H. et al. Comparative genomic hybridization of formalin fixed, paraffin embedded breast tumors reveals different patterns of chromosomal gains and losses in fibroadenomas and diploid and aneuploid carcinomas // Cancer Res. –1995. –V.55. –P.5415-5419.

161. Rosfjord E.C., Dickson R.B. Growth factors, apoptosis, and survival of mammary epithelial cells // *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. –1999. –№4. –P.229-235.

162. Rosner B., Colditz G., Willett W. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study // *Am. J. Epidemiol.* –1994. –V.139. –P.819-825.

163. Rudas M., Neumayer R., Gnant M.F. et al. p53 protein expression, cell proliferation, and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast // *Eur. J. Cancer*. –1997. –V.33. –P.39-45.

164. Salmon R., Ansquer Y., Asselain B. et al. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause // *Oncol. Rep.* –1999. –№6. –P.699-705.

165. Silver S.A., Tavassoli F.A. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion // *Cancer*. –1998. –V.82. –P.2382-2387.

166. Silverstein M.J., Lagios M.D., Craig P.H. et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast // *Cancer*. –1996. –V.77. –P.2267-2273.

167. Silverstein M.J., Poller D.N., Waisman J.R. et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ // *Lancet*. –1995. –V.345. –P.1154-1162.

168. Silverstein M.J. Van Nuys experience by treatment. -In: Silverstein M.J. et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. -Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. –P.443-449.

169. Smith I.E., Gregory K. The sequencing of systemic and local therapies in primary breast cancer // *Semin. Breast Dis.* –1999. –№2. –P.110.

170. Solin L.J., McCormick B., Recht A. et al. Mammographically detected clinically occult ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation // *Cancer J. Sci. Am.* –1996. –№2. –P.158-165.

171. Solin L.J., Kurtz J., Fourquet A. et al. Fifteen year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Clin. Oncol.* –1996. –V.14. –P.754-761.

172. The Consensus Conference Committee. Consensus conference of the classification of ductal carcinoma in situ // *Cancer.* –1997. –V.80. –P.1798-1805.

173. Thompson W., Bowen J., Dorman B. et al. Mammographic localization and biopsy of nonpalpable breast lesions: a 5-year study // *Arch. Surg.* –1991. –V.126. –P.730-737.

174. Tinnemans J., Wobbes T., Holland R. et al. Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis // *Surg. Gynecol. Obstet.* –1987. –V.165. –P.523-528.

175. van Tienhoven G., Voogd A.C., Peterse J.L. et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM) // *Eur. J. Cancer.* –1999. –V.35. –P.32-37.

176. Van Zee K., Liberman L., Samli B. et al. Long-term follow up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery // *Cancer.* –1999. –V.86. –P.1757-1763.

177. Vetto J., Jun S.Y., Padduch D. et al. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males // *Am. J. Surg.* –1999. –V.177. –P.379-384.

178. Vos C.B., Cleton-Jansen A.M., Berx G. et al. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast; an early event in tumorigenesis // *Br. J. Cancer.* –1997. –V.76. –P.1131-1138.

179. Wolff A.C., Davidson N.E. Primary systemic therapy in operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* –2000. –V.18. –P.1558-1565.