

ЛУЧЕВАЯ И ЦИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЛОКАЛЬНОГО ФИБРОСКЛЕРОЗА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Рожкова, В.К. Боженко, Е.А. Кудинова, Т.М. Кулинич, С.Б. Запирова
ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росздрава;
Маммологический центр МЗ РФ, Москва

RADIATION AND CYTOMETRIC DIAGNOSIS OF LOCAL BREAST FIBROSCLEROSIS

N.I. Rozhkova, V.K. Bozhenko, Ye.A. Kudinova, T.M. Kulinich, S.B. Zapirova
Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Ministry of Health
Mammology Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The paper analyzes the results of examinations of 306 patients clinically diagnosed as having nodular mastopathy who have been followed up at the Russian X-ray Radiology Research Center. It shows the potentialities of clinical, radiation, and cytometric studies that preoperatively permit the estimation of the activity of the process and predictors and the differential diagnosis of breast diseases that present similar manifestations, but are of various origin, which makes it possible to develop the optimal algorithm of examination and to work out management tactics for these patients, by narrowing the range of diseases to be surgically treated. The authors describe specific syndromes based on the results of comprehensive studies and on the set of characteristic features of different manifestations of nodular breast dysplasias which ensure a higher accuracy of preoperative diagnosis. They also show a role of cytometric studies in enhancing the efficiency of differential diagnosis, by increasing the level of spontaneous apoptosis in different diseases in the intact tissue — benign breast dysplasias — fibroadenoma — cancer series.

Введение

Проблема патологии молочной железы чрезвычайно актуальна, поскольку отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости. Одной из причин этого является то, что молочные железы находятся под влиянием сложных взаимосвязанных нейроэндокринных взаимодействий, нарушение которых является причиной дисгормональных гиперплазий этого органа. Эта группа заболеваний представляет собой наиболее часто встречающуюся патологию молочных желез и, согласно мнению многих исследователей, является важным звеном в цепи патологических изменений, приводящих к возникновению опухолевой трансформации тканей молочной железы. Наиболее частыми проявлениями нейроэндокринной патологии являются фибросклероз и фиброаденоз, имеющие более распространенное название — доброкачественные дисплазии молочных желез.

Многообразие проявлений как рентгенологических, сонографических, так и патоморфологических форм доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы затрудняет правильность постановки диагноза в связи с неспецифичностью признаков.

Современные диагностические технологии, разработанные на основе междисциплинарной интеграции, открывают новые возможности повышения качества дооперационной диагностики доброкачественных дисплазий молочной железы.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность различных методов ранней диагностики локальных доброкачественных дисплазий молочной железы.

Материалы и методы

Представлены результаты обследования 306 человек с клиническим диагнозом «узловая мастопатия» в возрасте от 17 до 70 лет, наблюдавшихся в РНЦРР от 2 до 15 лет.

Комплекс обследования включал клиническое, рентгенологическое, сонографическое с традиционной и цветовой доплерографией, цитологическое и гистологическое исследования с применением различных вариантов новейших технологий аспирационной биопсии под контролем рентгенографии и сонографии. Для определения уровня спонтанного апоптоза и показателей клеточного цикла использовали метод проточной цитофлуорометрии.

Результаты

Проанализированы результаты обследования 306 женщин с клиническим заключением «узловая мастопатия», что составило 11,8% от всех обследованных с заболеваниями молочных желез. На долю узловой формы заболевания приходилось 92,8%, диффузно-узловой 7%.

Сравнительный анализ по возрасту показал большую частоту заболевания у женщин в возрастной группе 40–49 лет — 37,0%, в группах 30–39 лет она составила 28,5%, старше 50 лет — 20,4%, 20–29 лет — 11,3%, до 19 лет — 2,8%.

По данным пальпации у всех пациентов установлен синдром узлового образования, который при последующем рентгено-, соно-, патоморфологическом дообследовании был представлен различными заболеваниями молочной железы со сходной клинической картиной: 31,3% — фибросклероз, 25% — непролиферативная форма склероза, 13,7% — склерозирующий

аденоз, 4,9% – радиарный рубец Сэмба, 2,8% – фиброаденома, 11,9% – рак, 2,9% – кисты, 3,2% – олеогранулема, 3,2% – внутрипротоковая папиллома, 1,1% – липома.

Разнообразие рентгенологической картины, обусловленное вариабельностью гистологического строения, затрудняло дифференциальную диагностику, вследствие чего в 20% случаев заключение носило предположительный характер. В частности, у женщин молодого возраста трудности диагностики были связаны с высокой плотностью окружающего фона – развитой железистой тканью. В данной категории больных наиболее информативно ультразвуковое исследование.

Из 284 больных с синдромом узлового образования у 160 (56,3%) встречался локальный фиброз. Это состояние соответствует термину «локальная мастопатия», которая подтверждена рентгенологическими признаками в виде участка неправильной (70,6%) или округлой (29,3%) формы с нечеткими контурами (85,6%) сравнительно невысокой плотности, уступающей по плотности раку, фиброаденоме, кисте, и в 55,6% случаев неоднородной структуры, на фоне которого в 46,5% наблюдений прослеживался структурный рисунок окружающих тканей без гиперваскуляризации вокруг. Изменение плотности участка фиброза в зависимости от фазы менструального цикла в 11,8% случаев было важным дифференциально-диагностическим признаком, исключая злокачественный процесс.

Болевой синдром при локальном фиброзе встречался редко – в $23 \pm 3\%$ наблюдений.

Наиболее информативным методом выявления локального фиброза (91%) являлась рентгенография. Характерные эхографические признаки, патогномичные для локального фиброза, практически отсутствуют. При доплерографии в 89% наблюдений васкуляризация не визуализировалась, характер кривых не отличался от окружающих тканей. В 11% случаев при пролиферативных процессах отмечалось усиление васкуляризации.

В 4,3% наблюдений узловая мастопатия распознавалась только по рентгенограммам и имела вид участка перестроенной структуры более 3–4 см с неравномерным чередованием жировой, фиброзной и железистой ткани в разных пропорциях, окруженного «пояском» просветления шириной до 2–4 мм, состоящим из жировой ткани. Участок узловой мастопатии был заключен между плотными стенками, практически не пальпировался и не имел характерных проявлений при ультразвуковом исследовании. При преобладании плотных структур в 28,5% случаев на рентгенограмме это образование напоминало листовидную фиброаденому. Однако отсутствие пальпаторных и эхографических данных дало возможность отвергнуть наличие листовидной фиброаденомы.

При гистологическом исследовании участок не отличался от окружающих тканей.

Результаты анализа клинического материала позволили нам выявить некоторые особенности проявлений пролиферативной мастопатии. В 31,3% наблюдений при клинико-, рентгено-, сонографическом обследовании фибросклероз представлял собой участок уплотненной структуры средней интенсивности неправильно-овоидной формы, местами с полициклическими (63%) и нечеткими (77%) контурами, несколько пониженной экзогенности.

Более точные дооперационные данные о природе фибросклероза внесла цветная доплерография. В участке фибросклероза сосуды имели линейную направленность, отсутствовали признаки усиления или ослабления сосудистого рисунка, не выявлялись участки локальной дилатации сосуда. При доплерографии сосудов участка фибросклероза МСС составляла в среднем $0,91 \pm 0,1$ м/с, МДС – $0,07 \pm 0,04$ м/с, ИП – $1,2 \pm 0,38$ и ИР – $0,65 \pm 0,1$. Повышение скорости кровотока до $0,17 \pm 0,05$ м/с или концентрация сосудов в зоне фибросклероза свидетельствовали о возможной малигнизации, что являлось показанием к секторальной резекции.

В 39 (13,7%) случаях был выявлен склерозирующий аденоз. Особенностью рентгенологической картины являлось скопление множества мельчайших известковых включений размером до 500 мкм, чаще правильной округлой формы с ровными краями, невысокой плотности, сгруппированных на ограниченном участке, что имело сходство с начальными проявлениями рака молочной железы и создавало трудности при дифференциальной диагностике.

Микрокальцинаты чаще локализовались в верхне-наружном квадрате – в 27 (69,2%) случаях независимо от природы заболевания.

Допплеросонография не давала дополнительной информации из-за низкой степени васкуляризации данного участка.

При гистологическом исследовании склерозирующий аденоз характеризовался компактной пролиферацией ацинусов с сохранением внутреннего эпителиального и наружного миоэпителиального слоев, окруженных базальной мембраной. В 35,8% случаев наблюдался апокриновый аденоз (аденоз с апокриновой метаплазией эпителия) с выраженным ядерным полиморфизмом, что придавало процессу сходство с инфильтрующим раком.

Другой разновидностью фибросклероза молочной железы являлся радиарный рубец Сэмба (14 больных), по многим параметрам сходный с инфильтрирующим раком, так как склеротические изменения нарушают строение дольки. Рентгено-

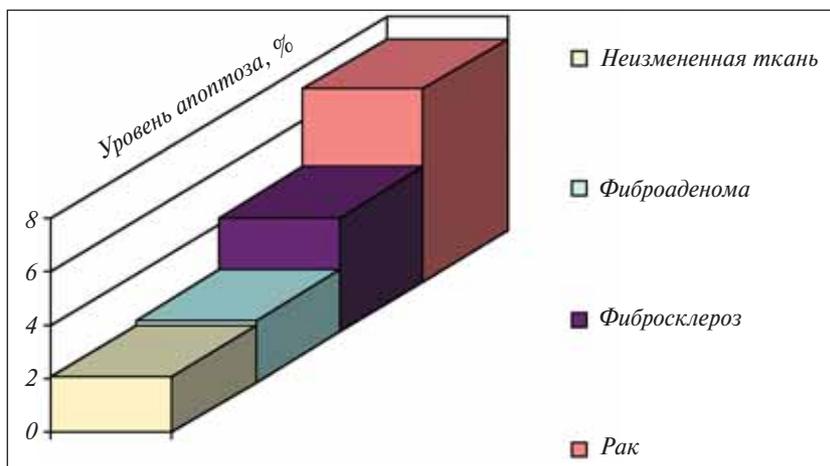


Рис. 1. Сравнение уровня спонтанного апоптоза в клетках рака молочной железы, фиброаденомы, фибросклероза и неизменной ткани молочной железы

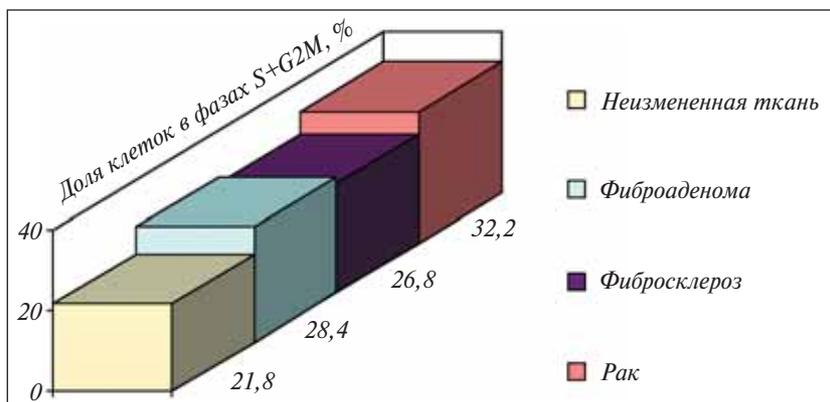


Рис. 2. Сравнение уровня пролиферации в цитокератинположительных клетках молочной железы при различных патологических состояниях и в нормальной ткани

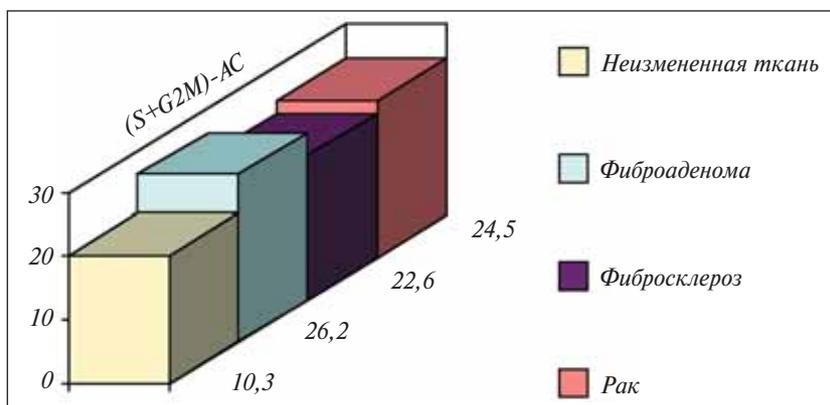


Рис. 3. Сравнение отношения пролиферативной активности и уровня апоптоза цитокератинположительных клеток молочной железы при различных патологических состояниях и в неизменной ткани

логически это участок локальной перестройки структуры ткани характерной звездчатой формы, не имеющий отображения при ультразвуковом исследовании. Гистологически состоял из различных доброкачественных изменений, свойственных другим формам аденоза и центрального плотного звездчатого гиалинизированного рубца.

Результаты комплексного обследования с использованием лучевых методов были недостаточны

для постановки диагноза, в этой связи использовали цитометрические методы исследования. Проанализированы уровень апоптоза, распределение эпителиальных клеток по фазам клеточного цикла (активность пролиферации).

На рис. 1 показан уровень апоптоза для доброкачественных, злокачественных новообразований и неизменной ткани молочной железы.

Видно, что наибольший уровень апоптоза характерен для рака молочной железы, на втором месте – фибросклероз, а уровень апоптоза при фиброаденоме практически не отличается от такового неизменной ткани.

Оценка интенсивности пролиферации показала увеличенный уровень при всех патологических состояниях. При этом наибольший уровень пролиферации характерен для рака (рис. 2).

Для получения дополнительных дифференциальных признаков был оценен баланс соотношения апоптоза и пролиферации, т.е. разности величин количества клеток в разных фазах клеточного цикла и уровня апоптоза ((S+G2M)-AC; рис. 3).

Наиболее информативным оказался индекс разности интенсивности пролиферации, оцененной как сумма клеток в S- и G2M-фазах клеточного цикла, и уровня апоптоза. Анализ показал, что эта величина наименьшая для нормальной ткани и увеличивается при патологических состояниях. Интересно, что наибольшая величина этого индекса соответствует фиброаденоме молочной железы. Это, по-видимому, можно объяснить низким уровнем апоптоза в ткани фиброаденомы.

Важным показателем соотношения пролиферативного пула и апоптоза являлся показатель разности процентного количества клеток в G1-фазе и уровня цитокератинового апоптоза (G1-AC). Он позволяет провести дифференциальную диагностику между неизменной тканью молочной железы, доброкачественными и злокачественными заболеваниями (рис. 4).

Проведенные исследования по изучению соотношения апоптоза и пролиферации показали, что уровень апоптоза и пролиферации при различных заболеваниях молочной железы существенно отличается (в порядке нарастания) в ряду: неизменная ткань – фибroadенома – фибросклероз – рак.

Заключение

Таким образом, фибросклероз – заболевание, которое может клинически проявляться как в виде локального узлового образования молочной железы, так и в виде диффузно-узловых изменений.

Комплексное клинко-, рентгено-, соно-, патоморфологическое обследование позволяет выявить различной природы заболевания при синдроме узлового образования. У женщин в возрасте старше 35 лет наиболее информативен рентгенологический метод, у молодых женщин (13,7%) наиболее предпочтительно ультразвуковое исследование при отсутствии микрокальцинатов.

Выявлена редкая форма фибросклероза (4,3%), имеющая характерную клинко-рентге-

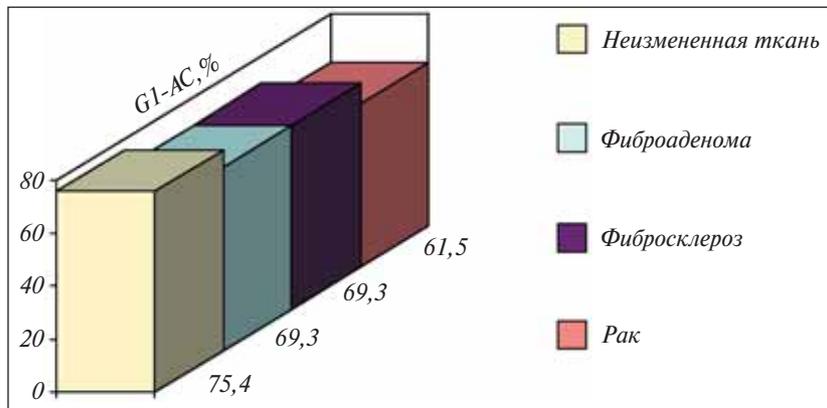


Рис. 4. Сравнение отношения количества клеток в G1-0-фазе клеточного цикла и уровня апоптоза цитокератиноположительных клеток молочной железы при различных патологических состояниях и в нормальной ткани

нологическую картину без специфических изменений при ультразвуковом исследовании.

Уровень апоптоза выше в ткани рака молочной железы (7,14%), достоверно ниже при доброкачественных дисплазиях молочной железы (4,23%) и в неизменной ткани молочной железы (2,24%), что позволяет использовать метод для дооперационной дифференциальной диагностики. Дополнительным критерием может являться отношение уровня пролиферации и апоптоза, отражающее скорость обновления клеточной популяции.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Агапова Н.А., Белоцерковская Л.Д., Климова Н.В. Лечебно-диагностическая программа ведения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез. Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции. Сургут, 2000. с. 37–9.
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Рос онкол журн 1996; (1): 58–61.
- Бельевич Д.Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и выборе оптимальной тактики хирургического лечения узловых образований молочной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1996.
- Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. Вопр онкол 1998;(10): 37–41.
- Гилязутдинов И.А., Хамитова Г.В., Хасанов А.А. Анализ результатов комплексного обследования и патогенетической терапии при дисгормональных заболеваниях молочных желез. Ростов-на-Дону, 2000. с. 107–9.
- Зеленюк И.И., Кудина Е.Н., Кучиеру А.Г. и др. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы. Высокие технологии в онкологии. Ростов-на-Дону, 2000. с. 80.
- Хурасев Б.Ф. Дисгормональная гиперплазия и рак молочной железы: В сб.: Человек и его здоровье. Курск, 1998. с. 171–3.
- Рожкова Н.И., Семикопенко В.А., Фролов И.М. Рентгеноэхографическая семио-

тика некоторых заболеваний молочных желез. III съезд онкологов БССР. Минск, 1991. стр. 89–5.

- Веснин А.Г., Зайцев А.Н., Орлов А.А. и др. Комплексное исследование молочных желез с использованием маммографии и эхографии. В кн.: Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. СПб, 1993. с. 21–2.
- Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Выпуск 3: Лучевая синдромная диагностика заболеваний молочной железы. М., 2000. с.166.
- Смирнов М.В. Цветное картирование кровотока как метод дифференциальной диагностики при заболеваниях молочной железы. В кн.: Возможности современной лучевой диагностики в медицине. 1995. с. 163–4.
- Рожкова Н.И., Харченко В.П., Прокопенко С.П. Система обследования молочных желез. Виртуальная маммология. Тез. докл. I Всероссийской научно-практической конференции маммологов. М., 2001. с. 109–12.
- Villayandre A.J.M., Luna A.A., Loper D.M.G. et al. False positive breast lesions classified as highly suggestive of malignancy in mammography. Eur Radiol 1999; 9 (Suppl 1): S 405.
- Gothlin J.H., Rydmark M. Training cases for early cancer detection from mammography screening. Eur Radiol 1999, 9 (Suppl 1): S 563.

- Desautels J.E., Mudigonda Nada R., Rangayyan Rangaraj M. Gradient and texture analysis for the classification of mammographic masses. Leo IEEE Trans Med Imag 2000; 19(10):1032–43.
- Echevarria J.J., Lopez J.A., Segovia C. et al. Breastcancer screening: Women of 40 – 49 years old versus women of 50 – 64 years old. Eur Radiol 1999, 9(Suppl 1): S. 406.
- Opere E., Cintora E., Vela A. et al. Carcinoma in situ : Mammographic and histologic correlation. The value of core biopsy. Eur Radiol 1999; 9(Suppl 1): S. 407.
- Cilotti A., Marini C., Michelotti P., Falleni A. Microcalcifications of the breast: The role of high resolution ultrasound. Eur Radiol 1999; 9 (Suppl 1): S. 412.
- Rosen P.P., Emsberger D. Mammary fibromatosis: a benign spindle-cell tumor with significant risk for local recurrence. Cancer 1989; 63: 1363–69.
- Milde-Langosch K., Goemann C., Methner C. Expression of Rb2/p130 in breast and endometrial cancer: correlations with hormone receptor status. Br J Cancer 2001; 85(4): 546–51.
- Shoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B. et al. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions. J Clin Pathol 2000; 53: 778–83.
- Warnberg F., Nordgren H., Bergkvist L., Holmberg L. Tumour markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. Br J Cancer 2001; 85(6): 869–74.