

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. и др. Применение мексидола при тревожных расстройствах // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 1997. — С.242.
2. Давыдова И.А., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Результаты клинического исследования ноотропного компонента действия мексидола // Симпозиум «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека»: Материалы. — Тюмень, 1997. — С.166-167.
3. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — Т. 3, № 4. — С.69-75.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. — М.: ГЭ-ОТАР-МЕД, 2003. — 160 с.
5. Дамулин И.В. Сосудистые легкие когнитивные нарушения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, №5. — С.10-11.
6. Кадин И.М. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных, перенесших инсульт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Приложение 1. — С.28-31.
7. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лулева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение мексидола в психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — № 6. — С.38-41.
8. Лагода О.В. Лечение нарушений памяти у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 22. — С.1259-1262.
9. Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б. Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста // Бюллетень Всесоюзного Центра по безопасности активных веществ. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксина и мексидола. — М., 1992. — С.58-60.
10. Сюняков С.А., Телешова Е.С., Давыдова И.А. Применение мексидола при лечении больных с тревожными расстройствами // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 1997. — С.297.
11. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — Приложение №1. — С.4-12.
12. Chung K.F., Dent G., McCusker M., et al. Effect of ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P.248-251.
13. DeFeudis F.G. Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. — Paris: Editions Scientifiques Elsevier, 1991. — P.68-73.
14. Kanowsky S. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract (Egb 761) in outpatients suffering from primary degenerative dementia of the Alzheimer's type and multi-infarct dementia // Adv. in Ginkgo Biloba Extract Res. — Paris, 1995. — Vol. 4. — P.149-158.
15. Kleijn J., Knipschild P. Ginkgo biloba // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P.1136-1139.
16. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort // Stroke. — 1997. — № 28. — P.785-792.
17. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski P., et al. Clinical determinants of poststroke dementia // Stroke. — 1998. — № 29. — P.75-81.
18. Tatemiichi T.K., Foulkes M.A., Mohr J.P., et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors, and computed tomography findings // Stroke. — 1990. — № 21. — P.858-866.

© ТЮКАВИН О.А., КУКЛИН И.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МАНЬКОВА Т.Л., КУРЬЯНОВА М.Э. — 2008

ВЕРОЯТНОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ СОСКОВОАРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Тюкавин, И.А. Куклин, В.В. Дворниченко, Т.Л. Манькова, М.Э. Курьянова

(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Проведен морфологический анализ сосковоареолярного комплекса (САК) у больных раком молочной железы. Вероятность поражения САК при раке молочной железы — 3,9%. Факторами, от которых зависит вовлечение САК в опухолевый процесс, являются: объем опухоли, определяемый клинически, и расстояние от ее края до ареолы.

Ключевые слова: рак молочной железы, сосковоареолярный комплекс, кожноберегающая мастэктомия.

Лечение рака молочной железы (РМЖ) является сложной и многофакторной задачей, стоящей перед современной онкологией. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном интенсивном росте заболеваемости и смертности от этой патологии в разных странах. В России ежегодно регистрируется более 46 тыс. новых случаев РМЖ, что в структуре онкологической заболеваемости женского населения составляет 19%.

Общее число умерших от РМЖ увеличилось с 12,5 тыс. в 1983 г. до 22,7 тыс. чел. в 2003 г., т.е. прирост составил 10,2 тыс. чел. (85%) [4].

Благодаря совершенствованию методов лекарственной и лучевой терапии появилась возможность выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. В случае, когда выполнение радикальной резекции противопоказано, больной производится радикальная мастэктомия, что является для женщины серьезной психологической травмой. Подкожная мастэктомия в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы в значительной мере позволяет нивелировать физический и моральный дефект.

Все это заставляет пересматривать, казалось бы, ус-

тоявшиеся каноны. Одним из них является отношение к соску, как наиболее опасному месту в рецидивировании болезни. При мастэктомии по поводу рака удаление сосковоареолярного комплекса (САК) считается необходимым. Основанием для этого является указание на существование лимфатического дренажа от ткани молочной железы к соску и далее в субареолярное сплетение Саппея [13]. Указанный автор изучал лимфооток на лактирующих молочных железах. Более поздними работами установлено, что лимфатический дренаж в молочных железах, не находящихся в состоянии лактации, осуществляется в направлении к глубокому грудному лимфатическому сплетению, минуя сосок [7,14].

Сохранение сосковоареолярного комплекса значительно улучшает эстетические результаты реконструкции молочной железы. Вид реконструированных сосков в настоящее время значительно уступает естественным [9]. Со временем размеры созданного соска уменьшаются, либо он вовсе исчезает [6].

Транспортируемая, или татуированная ареола часто пигментируется [10].

Определение степени вовлеченности САК в опухо-

левый процесс и возможности его сохранения при оперативном лечении по поводу рака молочной железы предпринимались многими исследователями, причем единого мнения на показания для этого нет.

R.G. Parry и соавт. (1977) у 200 больных обнаружил в 8% поражение САК опухолевым процессом [12]. M.W. Kissen, A.E. Kark (1987) при ретроспективном гистологическом анализе 100 случаев операбельного РМЖ не нашли микроскопических включений в САК, если опухоль располагалась далее 2 см от края ареолы. Вовлечение САК найдено в 16 случаях, в каждом из этих случаев опухоль локализовалась в центральном квадранте. Из этого исследования выявлено, что сохранение САК может быть предпринято при мастэктомии, если опухоль маленькая и находится на периферии, при макроскопически неизменном соске и если срочный гистологический анализ подсосковой зоны показывает отсутствие опухолевой инвазии. Используя эти критерии, САК были сохранены у 20 из 60 больных. После наблюдения в среднем в течение 50,4 мес., сохранение соска не связано с каким-нибудь проявлением местных рецидивов [8].

C.S.R. Bishop и соавт. (1990) выполнил мастэктомию с сохранением соска и одномоментной реконструкцией молочной железы торакодорзальным лоскутом (ТДЛ) и силиконовым имплантатом у 87 женщин. Пальпируемая опухоль была дальше, чем 3 см от соска. Отсутствие рецидива в соске в течение 3,9 лет отмечалось у 63 женщин. Рецидив в соске был выявлен за это время у 3 (9, 18, 37 мес. после операции) больных с мультицентричной формой болезни [5].

S. Oura и соавт. (1994) и W. Zuo и соавт. (1997) считают, что мастэктомия с сохранением соска может являться стандартной операцией при 1-2 стадиях РМЖ [11,15].

Цель нашего исследования: определить показания и противопоказания для сохранения сосковоареолярного комплекса при подкожной мастэктомии.

Материалы и методы

В отделении маммологии Иркутского областного онкологического диспансера с 2000 по 2001 годы проведено морфологическое исследование 258 препаратов молочных желез, удаленных по поводу рака, на предмет выявления опухолевых клеток в соске. Возраст больных от 32 до 81 года. Определялись размеры опухоли, ее локализация, гистологический тип, степень злокачественности или патоморфоза, расстояние от края опухоли до соска, число пораженных метастазами лимфоузлов. Кроме того, в статистический анализ были включены возраст больных на момент операции, наличие или отсутствие предоперационной лучевой и химиотерапии, условный объем опухоли (перемножение трех максимальных ее размеров), условная площадь ее проекции на кожу (перемножение двух ее размеров, определяемых клинически).

Опухоли Педжета в исследование не включались.

Распределение препаратов по стадиям рака молочной железы показано на таблице 1.

В 34 случаях опухоль локализовалась в центральном квадранте. В 172 (66,6%) случаях отмечалась инфильтративно-протоковая форма опухоли. У 157 (60,9%) поражение лимфатических узлов не было отмечено, у 49 (19,0%) больных найден метастаз в 1 лимфоузел, у 23 (8,9%) — в 2, у 29 (11,2%) — в 3 и больше. 142 (55,0%) больные получали дооперационную химио- или лучевую терапию.

Методы морфологического исследования и математического анализа

Гистологически определялся факт вовлечения или не вовлечения соска в опухоль. Для этого через сосок проводились параллельные сагиттальные разрезы через 0,3 мм, таким образом, обеспечивалось исследование большинства протоков соска. Окраска препаратов выполнялась по стандартной методике с гематоксилин — эозином [1].

Таблица 1

Распределение исследованных препаратов по стадиям РМЖ

Стадии РМЖ	Количество препаратов, шт (%)
T1N0M0	28 (10,8)
T1N1M0	8 (3,1)
T1N2M0	1 (0,4)
T2N0M0	106 (41)
T2N1M0	61 (23,6)
T2N2M0	3 (1,2)
T3N0M0	10 (3,9)
T3N1M0	15 (5,8)
T3N2M0	4 (1,6)
T4N0M0	5 (2,0)
T4N1M0	12 (4,6)
T4N2M0	5 (2,0)
ИТОГО	258 (100)

Анализировались следующие признаки: локализация опухоли по квадрантам, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, условная площадь проекции опухоли, геометрическая величина проекции опухоли на кожу, условный объем опухоли, геометрическая величина, аппроксимирующего опухоль куба, расстояние от края ареолы до края опухоли, количество лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс, вовлечение в опухолевый процесс САК, предоперационная лучевая и химиотерапия, лечебный патоморфоз опухоли, возраст больных на период операционного вмешательства.

Для анализа исходных данных был применен корреляционный анализ [2,3]. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 10 (3,9%) случаях был обнаружен рост опухоли в соске. В стадиях рака молочной железы однообразия не отмечалось: T1N0M0 — 1, T2N0M0 — 2, T2N1M0 — 3, T3N0M0 — 1, T3N1M0 — 2, T4N2M0 — 1.

Инфильтративно-протоковая форма опухоли встретилась в семи случаях, по одному — дольковый, слизистый и сочетание протокового с дольковым раком. У шести больных была предоперационная лучевая и химиотерапия. Все опухоли располагались или под соском или в непосредственной близости от него, максимальное расстояние от края опухоли до соска — 1,5 см.

Анализ показал, что существует связь вовлечения САК в опухолевый процесс только от величины расстояния края опухоли до края ареолы и от условных площади и объема опухоли. Все прочие анализируемые признаки не коррелируются с вовлечением САК напрямую, однако, нельзя отрицать, что они вносят свой вклад за счет собственной корреляции с напрямую связанными признаками. Можно привести схему корреляционной связи (рис. 1).

Как видно из схемы, практически все анализируемые признаки коррелируют с вовлечением САК в опухолевый процесс. Однако их вклад будет контролироваться тремя признаками, коррелирующими напрямую, что позволяет использовать в дальнейшем анализе закономерности вовлечения САК в наблюдаемый опухолевой процесс только значения этих признаков.

Из трех признаков, напрямую связанных с вероятностью вовлечения САК в опухолевый процесс, два (площадь и объем) имеют одинаковую природу и взаимосвязаны между собой.

Нам остается найти зависимость

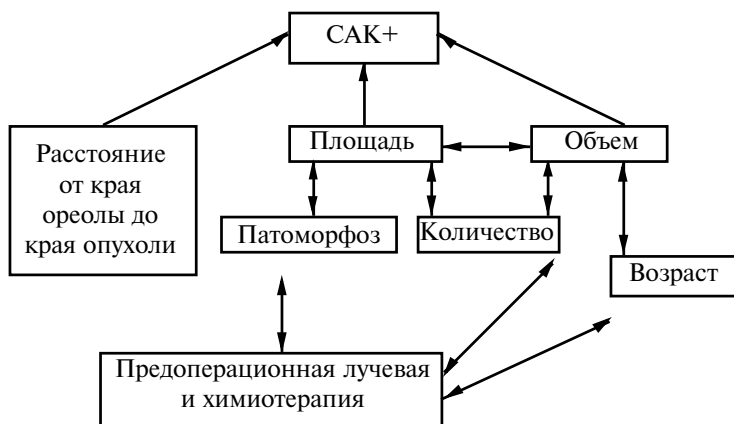


Рис. 1. Схема корреляционной связи анализируемых признаков.

$$p(CAK) = f(R_c, S_{on}), \quad (1)$$

где $p(CAK)$ — вероятность вовлечения САК в опухолевый процесс; R_c — расстояние от края ареолы до края опухоли; S_{on} — площадь опухоли.

Необходимо сохранить размерность признаков. Так как вероятность появления события — безразмерная величина, изменяемая в пределах от 0 до 1, то и искомый функционал желательно перевести в безразмерные величины. Для этого достаточно вместо площади опухоли в формуле использовать корень ее величины. Тогда в качестве функционала мы будем иметь также безразмерную величину в интервале от 0 до некоторого конечного значения

$$p(CAK) = f\left(\frac{R}{\sqrt{S}}\right),$$

где $p(CAK)$ — зависимость вероятности вовлечения САК в опухолевый процесс, R — расстояние от края ареолы до края опухоли и S — условная площадь опухоли.

Суть формулы сводится к следующему: если после подстановки значений получается число менее 0,33 — то существует большая вероятность вовлечения соска в опухоль, если же выходит число более 0,33 — то вовлечение соска в опухоль не происходит никогда.

Данные для формулы берутся достаточно просто, с помощью обычной измерительной ленты или рулетки. Измеряются два размера опухоли (a и b), их произведение дает условную площадь опухоли — S . Определяется расстояние от края опухоли до края ареолы — R . Данные подставляются в формулу.

Таким образом, частота вовлечения сосковоареолярного комплекса в опухолевый процесс при современном состоянии радикального лечения рака молочной железы составляет 4%. Существует прямая корреляционная связь вовлечения САК в опухолевый процесс с величиной расстояния от края опухоли до края ареолы и с геометрическими размерами опухоли. При проведении подкожной мастэктомии предложена математическая модель безопасности сохранения САК. Согласно ее, при отношении расстояния от края опухоли до края ареолы к площади опухоли как 1:9 вероятность вовлечения САК в опухоль равна 0.

THE PROBABILITY OF DAMAGE OF NIPPLE AREOLA COMPLEX IN BREAST CANCER PATIENTS BY RESULTS OF MORPHOLOGICAL TESTS

O.A. Tukavin, I.A. Kuklin, V.V. Dvornichenko, T.L. Mankova, M.A. Kurianova
(Irkutsk Regional Oncological Center)

The morphological analysis of the nipple-areola complex (NAC) is organized beside in the patient with the cancer of the mammary gland. The factors from which depends the involvement of NAC in the tumored process are a conditional size of the tumor and the distance from its edge before the areola.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. — М.: Медицина, 1994. — 510 с.
2. Ефремов А.Ф., Ярыгина В.А. Применение статистики при обработке клинических и экспериментальных данных. — Киров: Волго-Вятское книж. изд-во, 1966. — 83 с.
3. Зельдович Я.Б., Мышкис А.Д. Элементы прикладной математики. — М.: Наука, 1972. — 592 с.
4. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 13 с.
5. Bishop C.C.R., Singh S., Nash A.G. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple // Annals of Royal College of Surgeons of England. — 1990. — Vol. 72. — P.87-89.
6. Bostwick J. Breast reconstruction: a comprehensive approach // Br. J. Surg. — 1979. — Vol. 6. — P.143-145.
7. Handley R.S. The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment // Br. J. Surg. — 1964. — № 51. — P.206-208.
8. Kissen M.W., Kark A.E. Nipple preservation during mastectomy // Br. J. Surg. — 1987. — Vol. 74. — P.58-61.
9. Lemperle G., Exner K. Verschiedene Möglichkeiten der Mamillenrekonstruktion // Chirurg. — 1989. — Vol. 60, № 9. — P.627-630.
10. Nakagawa T., Yano K., Hosokawa K. Cryopreserved autologous nipple-areola complex transfer to the reconstructed breast // Plast. Rec. Surg. — 2003. — Vol. 111, № 1. — P.141-148.
11. Oura S., Sakurai T., Yoshimura G., et al. Nipple-preserved mastectomy as a standard operation for p-stage I, II breast cancer // Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. — 1994. — Vol. 95, № 12. — P.887-892.
12. Parry R.G., Cochran T.C., Wolford F.G. When is there nipple involvement in carcinoma of the breast? // Plast. Rec. Surgery. — 1977. — Vol. 59, № 4. — P.535-537.
13. Sappey P.C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considere chez l'homme et les vertebres. — Paris: Lecosnier, 1885. — P.85-101.
14. Turner — Warwick R.T. The lymphatics of the breast // Br. J. Surg. — 1958. — № 46. — P.574-582.
15. Zuo-W., Yi-L., Wang-Y. Clinical research of nipple-areola preserved mastectomy and one-stage breast reconstruction with rectus abdominis musculocutaneous flaps // Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih. — 1997. — Vol. 77, № 7. — P.491-493.