

Влияние морфологических факторов на результаты лечения внутрипротокового рака молочной железы

А.М. Галстян, Т.Г. Ованесбекова, М.Д. Костанян

НЦО им. В.А. Фанарджяна МЗ РА

375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76

Ключевые слова: внутрипротоковый рак молочной железы, органосохраняющие операции, морфологические факторы

Благодаря выявлению характерного маммографического признака – наличию микрокальцификатов в молочной железе и развитию маммографического скрининга с каждым годом увеличивается удельный вес первичных больных с внутрипротоковым раком (протоковый рак *in situ*) молочной железы (ВПРМЖ).

Однако несмотря на успехи в диагностике, некоторые вопросы лечения этого заболевания остаются нерешенными. Относительно применяемых радикальных мастэктомий (РМЭ) и органосохраняющих операций (ОСО) мнения большинства авторов расходятся. Долгие годы РМЭ считалась «золотым стандартом» лечения ВПРМЖ, после которой наблюдалась низкая частота показателей местного рецидивирования (1.4%) и смертности (0.59–3%) [4]. Глубокое изучение морфологических особенностей ВПРМЖ, а также возможность диагностики заболевания еще в доклинической фазе (субклинические формы) вынуждают пересмотреть схемы лечения. Во многих случаях мастэктомия считается «сверхлечением» (*overtreatment*), и предпочтение отдается ОСО [6].

Отрицательной стороной ОСО является развитие местных рецидивов, которые, согласно данным различных авторов, составляет 8–63% [5]. При этом считается, что в половине случаев местные рецидивы имеют характер инфильтрирующего рака, что значительно влияет на прогноз заболевания [8]. По данным Mirza N.Q. [7], показатель местного рецидивирования после ОСО по поводу внутрипротоковых и ранних инвазивных форм РМЖ почти одинаков (13 и 9% соответственно), однако интервал развития значительно длиннее у больных с ВПРМЖ (9–10 и 5 лет соответственно) [7].

В настоящее время прогнозирование местных рецидивов после ОСО по поводу ВПРМЖ является предметом научных исследований. Основной детерминантой его развития считается ширина краев экцизии (*surgical margin width*), так как предполагается,

что адъювантная лучевая терапия не компенсирует неадекватные границы резекции [3]. О других прогностических факторах: возраст больных, наличие выделений из соска, размеры опухоли, наличие комедонекроза (Van Nuys прогностический индекс) данные литературы разноречивы.

Материал и методы

Нами изучено влияние 6 морфологических факторов (гистологический вариант опухоли, наличие микроинвазивного компонента, гистологическая степень злокачественности и митотической активности клеток опухоли, наличие лимфоидноклеточной инфильтрации стромы и число пораженных протоков) на частоту развития местных рецидивов у 32 больных с ВПРМЖ, получавших лечение в Национальном центре онкологии в период с 1982 по 2002г. (табл. 1). Статистическая обработка полученных данных проводилась методом хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square).

Средний возраст больных составил 46.33 ± 10.1 , примерно в 2 раза чаще отмечалось поражение правой молочной железы (65.6 против 34.4%).

Результаты и обсуждение

Из 32 больных с ВПРМЖ после ОСО местные рецидивы констатированы в 5 случаях (15.6%). При этом в 2 наблюдениях местные рецидивы имели характер инфильтрирующего рака и протекали с активным метастазированием в подмышечные лимфатические узлы. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости после ОСО составил 80%, а 5-летней общей выживаемости – 93.3%.

Из многочисленных классификаций ВПРМЖ в нашей клинике применяется классификация Н.А. Кра-

вского [5], согласно которой выделяют 4 гистологических варианта ВПРМЖ: омеокарцинома, криврозная, папиллярная и солидная [2].

Согласно полученным данным, ОСО наиболее часто подвергались больные с комедо- и папиллярны-

ми формами (31.25 и 37.5% соответственно), местное рецидивирование наиболее часто отмечалось в подгруппе с комедо- (40%) и криврозными (25%) вариантами ($p=0.043$).

Таблица

Влияние морфологических факторов на частоту местного рецидивирования после ОСО по поводу ВПРМЖ

Морфологический фактор	Число больных, $n = 32$		Число местных рецидивов, $n = 5$		P
	n	%	n	%	
Гистологический вариант					0.043
комедокарцинома	10	31.2	4	40	
кривриформная	4	12.5	1	25	
папиллярная	12	37.5	—	—	
солидная	6	18.8	—	—	
Микроинвазивный компонент					0.39
присутствовал	8	25	2	25	
отсутствовал	24	75	3	12.5	
Гистологическая степень злокачественности					0.018
I	7	21.9	—	—	
II	16	50	1	6.25	
III	9	28.1	4	44.4	
Уровень митотической активности опухоли					0.007
низкая	11	34.4	—	—	
средняя	13	40.6	1	7.7	
высокая	8	25	4	50	
Лимфоидноклеточная инфильтрация стромы					0.035
имелась	17	53.1	—	—	
не имелась	15	46.8	5	33.3	
Число пораженных протоков					0.0456
1	19	28.1	—	—	
2	13	40.6	—	—	
3	8	25	4	50	
4	2	6.3	1	50	

Микроинвазивный компонент (микроинвазией считается распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в окружающую ткань с фокусом не более 0,1 см в наибольшем размере) присутствовал у 25% (8/32) больных, подвергшихся ОСО. Местные рецидивы в 2 раза чаще отмечались в этой группе больных, по сравнению с больными без микроинвазивного компонента (25 против 12,5%), хотя статистически достоверной разницы между этими 2 группами не выявлено ($p=0.39$).

Оценка гистологической степени злокачественности (grade) при ВПРМЖ несколько отличается от традиционной системы Bloom-Richardson и определяется в основном строением и размером ядер опухолевых

клеток. При этом выделяют три степени злокачественности:

I степень — мономорфные ядра с мелкодисперсным хроматином, малочисленными ядрышками, диаметр ядер опухолевых клеток соответствует 1,5–2 диаметрам эритроцита;

II степень — промежуточная характеристика между I и III степенями;

III степень — ядра опухолевых клеток с выраженным полиморфизмом, грубым рисунком хроматина, множественными ядрышками, величина ядер равна примерно 2,5 диаметрам эритроцита [1].

В нашем исследовании больные со II степенью злокачественности почти в 2 раза преобладают над

другими группами, местные же рецидивы больше отмечались в группе больных с III степенью гистологической злокачественности (44.4%, $p=0.018$).

При ВПРМЖ митотическая активность в отличие

от системы Bloom-Richardson определяется как отдельный морфологический маркер путем подсчетов митозов в 10 полях зрения при увеличении 10 HPF (HPF-High Power Field размер 0.274мм/л): низкая – от 0 до 9 митозов, средняя – от 10 до 19, высокая – 20 и более фигур митоза. В нашем исследовании ОСО подвергались в основном больные с низкой и средней митотической активностью клеток опухоли (40.6 и 39.4% соответственно), и местные рецидивы наиболее часто наблюдались у больных с высокой митотической активностью (50%, $p=0.007$).

Как видно из таблицы, среди больных с ВПРМЖ, подвергшихся ОСО, наиболее часто выявлялось поражение 1 (28.1%) и 2 (40.6%) протоков, и в этих груп-

пах развития местного рецидива не отмечалось, зато у половины больных с поражением 3 и 4 протоков констатировалось развитие рецидивов ($p=0.00456$).

Лимфоидноклеточная инфильтрация стромы встречалась у более половины больных (53.1%), и в этой подгруппе рецидива не наблюдалось, в то время как в другой процент местного рецидивирования составил 33.3, что дало возможность предположить благоприятность прогноза заболевания при наличии данного фактора ($p=0.035$).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что при ВПРМЖ на показатель местного рецидивирования после ОСО статистически достоверное влияние имеют следующие морфологические факторы: гистологический вариант, степень злокачественности и митотической активности клеток опухоли, количество пораженных протоков, лимфоидноклеточная инфильтрация стромы.

Поступила 09.09.04

Մորֆոլոգիական գործոնների ազդեցությունը կրծքագեղձի ներծորանային քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքների վրա

Ն.Մ. Գալստյան, Տ.Գ. Հովհանեսբեկովա, Մ.Դ. Կոստանյան

Վերլուծված է 1982-2002 թթ. ժամանակահատվածում ՀՀ ԱԿ ՈՒԱԿ-ում կրծքագեղձի ներծորանային քաղցկեղով 32 հիվանդների մոտ կատարված օրգանապահպան վիրահատություններից հետո ուռուցքի տեղային կրկնողության գործակիցը՝ կախված 6 մորֆոլոգիական գործոններից, որոնցից վիճակագրորեն

հավաստի ներգործություն են ունեցել ուռուցքի հյուսվածաբանական տարբերակը (կոմեդոկարցինոմա), չարորակության աստիճանը, միտոտիկ ակտիվության մակարդակը, 3 և ավել ախտահարված ծորանների առկայությունը, ստրոմայի լիմֆոիդ բջջային ինֆիլտրացիան:

The influence of morphological factors on the treatment results of patients with breast intraductal carcinoma

H.M. Galstyan, T.G. Hovhannesbekova, M.D. Kostanyan

The treatment results of 32 patients with intraductal carcinoma of the breast after breast-conserving operations have been analyzed. On the frequency of local recurrence from a statistically reliable influence had the histological

form of the tumour (comedocarcinoma), grade and mitotic activity, the presence of 3 and more affected ducts, stroma's lymphoid-cell infiltration.

Լիտերատուրա

1. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб, 2003.
2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека (под ред. Н.А.Красевского), т.2. М., 1993.
3. Chan K.C. et al. Cancer, 2001 Jan 1; 91(1): 9-16.
4. Fentiman I.S. Acta Oncol., 1989; 28(6): 923-6.
5. Fonseca R. et al. Annals of Internal Medicine 1, Decem-ber 1997. 127:1013-1022.
6. Hepp R. et al. Rev. Med. Chil., 1999 Nov;127(11):1345-50.
7. Mirza N.Q. et al. Ann. Surg. Oncol., 2000 Oct; 7(9): 656-64.
8. Westenberg A.H. et al. Ned. Tijdschr. Geneesk., 2003 Nov. 1; 147(44): 2157-61.