

УДК 618.19-006.6-036:577.171.6

*В.В. Гаргін*

*Харківський національний медичний університет*

## ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНА ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДРАКОВИХ ПРОЦЕСІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Робота присвячена особливостям диференційної діагностики доброякісних та злоякісних процесів молочної залози в умовах класифікації ВООЗ 2012 року. Підтверджено, що різні клініко-морфологічні форми доброякісних захворювань молочних залоз мають різний зв'язок з ризиком розвитку раку молочної залози на їх тлі або після них. Виділені форми патологічних процесів не можна розглядати як облігатний передрак. Зазначено, що в більшості випадків рак молочної залози виникає через вельми віддалені терміни (роки і навіть десятки років) після діагностики доброякісних процесів молочної залози. Категорія хворих з наявністю раку на місці не є однорідною та потребує подальшого вивчення з метою виявлення етіопатогенетичних відмінностей. Визначено, що прогноз клінічного перебігу, який ґрунтується тільки на морфологічних даних, у кожному окремому випадку потребує й додаткових клінічних даних. У зв'язку з цим необхідна розробка інтегральних клініко-морфологічних критеріїв доброякісних захворювань молочних залоз як для класифікації цих захворювань, так і для вивчення їх зв'язку з раком молочної залози.

**Ключові слова:** молочна залоза, рак, патологічна анатомія, діагностика.

У серії монографій ВООЗ, присвячених класифікації пухлин, що опубліковані Міжнародним агентством з вивчення раку (IARC), охоплено всі органи і системи і традиційно визначаються стандарти класифікації пухлин і номенклатура для патологоанатомів по всьому світу. Класифікація [1] пухлинних процесів молочної залози 2012 року є 4-м виданням і забезпечує своєчасне оновлення для багатьох нових аспектів класифікації раку молочної залози (РМЗ), які відбулися з моменту публікації 3-го видання у 2003 році [2].

Однією зі складових діагностики РМЗ є дослідження передпухлинних або фонових захворювань [3] відносно РМЗ, зокрема уточнення його зв'язків з доброякісними захворюваннями молочних залоз є одним з найважливіших і невирішених питань у проблемі РМЗ, підходи до яких змінюються у різних виданнях ВООЗівської класифікації. Дослідження в цьому напрямку мають не тільки теоретичне, а і практичне значення, оскільки встановлення передпухлинних станів і змін та визначення їх особливостей відкривають

широкі можливості для профілактики ракових захворювань шляхом виявлення передракових змін і їх своєчасного лікування із застосуванням як хірургічних, так і терапевтичних методів [4, 5]. Незважаючи на велику кількість відповідних досліджень, досі залишається невирішеним питання, що слід вважати передраком молочної залози і який етіопатогенетичний зв'язок РМЗ з різними видами доброякісних захворювань молочних залоз [6, 7].

Метою даного дослідження було оптимізувати диференційну діагностику доброякісних та злоякісних процесів молочної залози доступними для патологоанатомічних відділень методами в умовах класифікації ВООЗ 2012 року для підвищення її якості.

**Матеріалом** послужили діагностичні та інтра- і постопераційні біопсії молочної залози архівів ХОКЛ та ХООД. Загалом проаналізовано 636 випадків.

**Результати та їх обговорення.** За вивченими біоптатами можна виділити групу захворювань, що становлять найбільші діагностичні труднощі при виконанні тер-

© В.В. Гаргін, 2015

мінових і рутинних досліджень пухлинних та пухлиноподібних уражень молочної залози. До цієї групи ми віднесли проліферативні захворювання молочної залози: множинний папіломатоз, різні варіанти аденозу (склерозуючий, тубулярний, нодулярний), злоякісну філоїдну пухлину, запальні доброякісні процеси, ліпогранульоми; деякі варіанти сарком, внутрішньопротокову карциному, інфільтруючу лобулярну (часточкову) карциному, злоякісні новоутворення молочної залози після проведення неоад'ювантної терапії.

Найбільш часто серед виявленої неракової патології діагностують фіброаденоматоз, який являє собою надлишкове некоординоване зростання епітелію, міоепітелію та сполучної тканини. У зв'язку з цим логічно віднести його до передпухлинних змін молочної залози. Встановлено, що в молочних залозах, видалених у зв'язку з наявністю в них ракових пухлин, фіброзно-кістозна мастопатія виявляється в більшій частині випадків. Слід зазначити, що часте поєднання фіброзно-кістозної мастопатії і РМЗ і виявлення фіброаденоматозу навколо ракової пухлини ще не є доказом гістогенетичного переходу мастопатії в рак.

Складності діагностики найчастіше були пов'язані з малими розмірами пухлин молочної залози (менше 1 см за діаметром), низьким ступенем злоякісності, великим вмістом жирової тканини у зразку, вираженим фіброзним компонентом пухлини та високим рівнем диференціювання новоутворення. Проте найбільше питань викликає діагностика станів, які слід розглядати як рак на місці.

За останні роки був досягнутий значний прогрес у нашому розумінні патології та молекулярної біології РМЗ. Незважаючи на це, ВООЗ ще не прийшла до молекулярного визначення класифікації пухлин молочної залози. Можна сказати, що автори зосереджені на відновленні традиційної класифікації пухлини, включенні молекулярних і генетичних даних у морфологічні. Нова класифікація пухлин ВООЗ охоплює не тільки інвазивний рак молочної залози, а і попередні ураження, ураження з низьким злоякісним потенціалом, доброякісні епітеліальні проліферації, фіброепітеліальні, міоепітеліальні та мезенхімальні пухлини [1].

Серед передракових процесів молочної залози нова класифікація ВООЗ виділяє і

протоковий рак на місці, і лобулярну (часточкову) неоплазію, але підкреслює їх різну клінічну поведінку: відмінності в терапевтичних рекомендаціях, які повинні базуватися на біології захворювання. Таким чином, обидва ураження мають бути чітко відокремлені патологічно [1].

Лобулярна (часточкова) неоплазія підрозділяється на групи: класичну і плеоморфну лобулярні карциноми на місці. Відповідно до 3-го видання Міжнародної класифікації хвороб для онкології (МКБ-О-3) [8], для обох уражень присвоюється код поведінки / 2 (на місці), що відрізняється від атипової лобулярної гіперплазії, яка також згрупована серед лобулярних неоплазій, але не отримує коду поведінки. Різниця між атиповою лобулярною гіперплазією та класичною лобулярною карциномою на місці ґрунтується на ступені участі окремих часточок [9]; класична лобулярна карцинома на місці діагностується, коли спостерігається розтягнення більше половини ацинусів лобулярного блоку за формою та є наявність розрізнених популяцій невеликих атипових епітеліальних клітин. Варіантами класичних лобулярних карцином на місці є форми з вираженими розтягненнями і вугреподібними некрозами, а також плеоморфні і апокринні плеоморфні лобулярні карциноми на місці. Клінічна значущість цих варіантів і відповідне їх ведення є невизначеними, проте підкреслюється, що лобулярна карцинома на місці має значно вищий ризик подальшого інвазивного раку, ніж атипова лобулярна гіперплазія.

Конкретні гістологічні особливості, у тому числі і ступінь плеоморфізму, основа захворювання, участь протоків та наявність вугреподібних некрозів, розглядаються для визначення потенційно більш агресивних форм лобулярної карциноми на місці, які заслуговують на увагу щодо повного видалення. Проте наявні дані, що підтримка наведених даних має бути «обмежена» [1].

Таким чином, ніяких рекомендацій не робиться для повного відокремлення або класичної, або плеоморфної лобулярної карциноми, проте лікування повинно бути індивідуальним.

Протоковий рак на місці характеризується як такий, що має притаманну, але не облігатну тенденцію до прогресування в інвазивний рак

молочної залози. Запропонована градація протокового раку на місці базується на його ядерних властивостях і на відміну від попередньої класифікації ВООЗ діагноз малодиференційований протоковий рак на місці не виключається наявністю фокальних або вугреподібних некрозів. Вугреподібні некрози характерні для високодиференційованих протокових раків на місці, але не є обов'язковими. Традиційна класифікація, яка ґрунтується на гістологічних особливостях будови патологічного ураження, також може бути застосована з описом наявності і типу некрозу, клітинної поляризації, розміру (ступеня) ураження, наявності мікрокальцифікатів (у протоковому раку на місці, у доброякісній тканині або й обох локалізацій), стану хірургічного краю [10].

В результаті нашої роботи встановлено, що при деяких патологічних процесах молочної залози, а саме: при залозисто-кістозній мастопатії, фіброзно-кістозних змінах, цистаденопапіломах, склерозуючому аденозі і радіальному рубці – часто виявляються ділянки епітеліальної проліферації і гіперплазії звичайного типу без атипівних змін. Такі ділянки іноді займають велику площу ураження із заповненням просвітів протоків і кістозно-розширених порожнин. Клітини епітелію при цьому нерівномірно розподілені, іноді з вираженими варіаціями розмірів і форм ядер. Форма ядер, розташованих поруч один до одного, змінюється від круглої до овальної. Виявляють ядра з нерівномірним розподілом хроматину і вираженим ядерцем, розташованим у центрі ядра. У таких змінених ділянках визначається наявність осередків «завихрень» клітин. У результаті гіперплазії клітин формуються папілярні вирости у просвіт протоків з «мостоподібними» з'єднаннями між ними і, як результат, з утворенням вторинних просвітів. Описані патоморфологічні зміни представляють певні труднощі з точки

зору диференціації між доброякісними і злоякісними процесами, особливо при інтраопераційному гістологічному дослідженні.

Слід зазначити, що під час проведення роботи встановлено досить високий рівень розбіжностей між діагностичним, інтраопераційним (у тому числі й цитологічним) дослідженням та результатами гістологічних досліджень видаленого матеріалу, особливо при протокових епітеліальних гіперпластичних процесах.

#### **Висновки**

1. Різні клініко-морфологічні форми доброякісних захворювань молочної залози мають різний зв'язок з ризиком розвитку раку молочної залози на їх тлі або після них. У той же час виділені форми патологічних процесів не можна розглядати як облігатний передрак. Важливо також зазначити, що в більшості випадків рак молочної залози виникає через вельми віддалені терміни (роки і навіть десятки років) після діагностики доброякісних процесів молочної залози.

2. Категорія хворих з наявністю раку на місці не є однорідною та потребує подальшого вивчення з метою виявлення етіопатогенетичних відмінностей.

3. Слід визнати, що прогноз клінічного перебігу, який базується тільки на морфологічних даних, у кожному окремому випадку потребує й додаткових клінічних даних. У зв'язку з цим необхідна розробка інтегральних клініко-морфологічних критеріїв доброякісних захворювань молочної залози як для класифікації цих захворювань, так і для вивчення їх зв'язку з раком молочної залози. Слід також враховувати, що розвиток раку молочної залози визначається не тільки місцевими, локальними передпухлинними змінами в клітинах і тканинах молочної залози, а і загальним станом організму, наявністю в ньому певних гормонально-метаболічних і імунологічних відхилень.

#### **Список літератури**

1. WHO Classification of Tumours of the Breast / [Lakhani S., Ellis I., Schnitt S. et al.]. – [4<sup>th</sup> ed.]. – Lyon : IARC Press, 2012.
2. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs / [ed. by F. A. Tavassoli, P. Devilee]. – Lyon : IARC Press, 2003.
3. Chapter 3. Inflammatory and reactive tumors // Rosen's Breast Pathology / ed. by P. P. Rosen. – [2<sup>nd</sup> ed.]. – Philadelphia : Lippincott Williams / Wilkins, 2001. – P. 29–63.

4. The value of intraoperative diagnosis in breast lesions / S. Stolnicu, D. Rădulescu, I. E. Pleșea [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2006. – V. 47 (2). – P. 119–123.
5. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast / E. A. Rakha, M. Aleskandarany, M. E. El-Sayed [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2009. – V. 45. – P. 1780–1787.
6. Breast carcinoma with micropapillary features: Clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases / L. Chen, Y. Fan, R. G. Lang [et al.] // Int. J. Surg. Pathol. – 2008. – V. 16. – P. 155–163.
7. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers / D. Huo, S. Melkonian, P. J. Rathouz [et al.] // Cancer. – 2011. – V. 117. – P. 907–915.
8. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O / [ed. by A. G. Fritz]. – [3<sup>rd</sup> ed.]. – Geneva : World Health Organization, 2000.
9. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A longterm follow-up study / D. L. Page, W. D. Dupont, L. W. Rogers [et al.] // Cancer. – 1985. – V. 55. – P. 2698–2708.
10. The Consensus Committee: Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ // Hum. Pathol. – 1997. – V. 28. – P. 1221–1225.

### ***V.V. Gargin***

#### **ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Работа посвящена особенностям дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов молочной железы в условиях классификации ВОЗ 2012 года. Подтверждено, что разные клинико-морфологические формы доброкачественных заболеваний молочных желез имеют разную связь с риском развития рака молочной железы на их фоне или после них. Выделенные формы патологических процессов нельзя рассматривать как облигатный предрак. Отмечено, что в большинстве случаев рак молочной железы возникает через весьма отдаленные сроки (годы и даже десятки лет) после диагностики доброкачественных процессов молочной железы. Категория больных с наличием рака на месте не является однородной и нуждается в дальнейшем изучении в целях выявления этиопатогенетических отличий. Признано, что прогноз клинического течения, основанный только на морфологических данных, в каждом отдельном случае нуждается в дополнительных клинических данных. В связи с этим необходима разработка интегральных клинико-морфологических критериев доброкачественных заболеваний молочных желез как для классификации этих заболеваний, так и для изучения их связи с раком молочной железы.

**Ключевые слова:** *молочная железа, рак, патологическая анатомия, диагностика.*

### ***V.V. Gargin***

#### **PATHOANATOMICAL DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS PROCESSES OF MAMMARY GLAND**

Work is devoted to the features of differential diagnosis of benign and malignant processes of mammary gland in the conditions of classification of WHO (2012). It is confirmed, that different clinical-morphological forms of benign diseases of mammary gland have different connection with the risk of development to mammary gland cancer on their background or after them. Distinguished forms of pathological processes can not be examined as obligate precancer. It is marked, that in most case of mammary gland cancer is transformed in years and even ten of years after diagnosis of benign diseases of mammary gland. A category of patients with the presence of cancer in situ is not homogeneous and needs a further study with the aim of detection of ethiopathogenetic differences. It is determined, that the prognosis of clinical course needs additional clinical data in each case separate and can not be based only on morphological data. Therefore, development of integral clinical morphological criteria of benign diseases of mammary gland is important both for classification of these diseases and for the study of their connection with mammary gland cancer.

**Key words:** *mammary gland, crawfish, pathological anatomy, diagnosis.*

*Поступила 16.03.15*