МУЗ "Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи"

СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Руководитель курса

Проф. Воробьёва Н.А.

Рак молочной железы. Цитологическая диагностика

Выполнила

Врач-интерн КДЛ

Лапина Е.А.

г. Архангельск 2009 г.

Оглавление

Введение

Факторы риска

Цитологическая диагностика рака молочной железы

Критерии злокачественности рака молочной железы

Интраоперационная цитологическая диагностика рака молочной железы

Аспекты дифференциальной цитологической диагностики рака молочной железы

Инфильтративный умеренно дифференцированный протоковый рак

Рак молочной железы у мужчин

Заключение

Использованная литература

## Введение

В России в 2000 г. злокачественные опухоли молочной железы были обнаружены у 44 840 пациенток (38,24 на 100 тыс. населения). Диагноз морфологически верифицирован в 93% случаев. У 60,3% пациенток был рак молочной железы (РМЖ) I-II стадии, у 26,3% - III стадии и у 12,4% - IV стадии. Наиболее высокие уровень заболеваемости и темпы прироста показателей в 2000 г. отмечены в возрастных группах 60-64 года и 75 лет и старше - соответственно 134,6 и 137,68 на 100 тыс. населения, что в 1,5 и 1,95 раза превысило показатели в указанных группах в 1991 г.

Стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований молочной железы вырос с 1991 по 2000 г. на 17,29%, составив 17,24 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста - 1,79%. Наиболее высокая смертность женщин от РМЖ наблюдается в возрастных группах 75-79 и 80-84 лет: соответственно 88,87 и 89,35 на 100 тыс.

В 2000 г. в России под наблюдением находились 353 201 больная РМЖ, в том числе в течение 5 лет и более - 190 030 женщин. Средний показатель 5-летней выживаемости при данной патологии в нашей стране равен 55%.

Среди существующих методов диагностики опухолей молочной железы (МЖ) одно из первых мест принадлежит морфологическим. Клиническая или диагностическая цитология изучает клеточный состав патологических процессов. Цитологический метод технически прост, быстр, сравнительно дешев, малотравматичен для пациента. Однако цитологическое заключение должно заканчиваться формулировкой предоперационного диагноза, основываясь на котором разрабатывают тактику лечения пациента. Цитолог, как и патологоанатом, для адекватной оценки характера процесса должен располагать необходимыми клиническими данными: возраст, пол больной, фаза менструального цикла (особенно при оценке гинекологического материала и процессов в молочной железе), локализация опухоли, откуда и как взят материал для исследования, проведенное лечение, его характер и дозы. Успех цитологического исследования во многом зависит от того, каким образом был получен материал и как он был обработан.

## Факторы риска

Несмотря на многочисленные исследования факторов риска возникновения рака молочной железы, до сих пор причины его возникновения окончательно не установлены.

К факторам повышенного риска возникновения РМЖ относят:

Возраст. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возраст 45-65 лет. Примерно у 10% женщин заболевание появляется до 30 лет и имеет агрессивное течение.

Менструальный статус. Риск возникновения рака молочной железы возрастает при раннем наступлении первой менструации - до 13 лет, при поздней менопаузе - после 55 лет, а также при длительном периоде климактерия.

Генетический фактор. Наследуется ли РМЖ? Как правило, нет. Но есть случаи, когда рак молочной железы можно рассматривать как наследственную болезнь. Определить это может только квалифицированный врач-генетик. Однако у женщин, чьи ближайшие родственники болели РМЖ, риск возникновения этого заболевания повышается в 2-3 раза.

Гормональные факторы. Ученые доказали взаимосвязь между возникновением РМЖ и деятельностью репродуктивной системы женщины. Факторами риска являются поздняя беременность (после 25 лет), аборты, особенно до первых родов, дисгармональные расстройства. Риск возникновения РМЖ возрастает при хронических нарушениях менструального цикла, позднем (после 25-30 лет) начале или отсутствии в течение нескольких лет (до 45 лет) нормальной половой жизни, а также у нерожавших и некормивших ребенка грудным молоком.

Современные данные свидетельствуют о том, что использование новейших комбинированных оральных (от лат. oris - рот) контрацептивов снижает риск развития рака яичников и рака эндометрия. В то же время до сих пор отсутствует однозначная информация о наличии связи между риском возникновения РМЖ и оральной контрацепцией.

Предположение, что при гормональной контрацепции относительный риск развития РМЖ уменьшается с возрастом, впервые было высказано J. Schlesselman в 1989 г. и подтверждено в 1991 г. P. Wingo. Большинство авторов, изучавших влияние гормональных контрацептивов на возникновение РМЖ, считают, что риск возрастает при длительном приеме оральных контрацептивов у молодых женщин.

У женщин старшей возрастной группы риск возникновения РМЖ возрастает при наличии у них генов BRCA 1 и BRCA 2.

В ряде работ отмечается, что прием оральных контрацептивов лишь усиливает влияние факторов риска, в частности курения.

Несмотря на противоречивость данных различных исследований, все авторы подчеркивают необходимость проведения тщательного обследования женщин перед назначением оральных контрацептивов (в частности, состояния молочных желез), а также осторожного назначения оральных контрацептивов курящим женщинам и женщинам с семейным анамнезом РМЖ.

## Цитологическая диагностика рака молочной железы

При исследовании МЖ объектом цитологического заключения служат:

пунктаты опухолевидных образований МЖ, получаемые в последние годы под контролем УЗИ;

пунктаты регионарных лимфатических узлов;

выделения из соска;

соскобы с эрозированных и язвенных поверхностей соска и кожи;

исследование содержимого кистозных полостей;

отпечатки и соскобы опухоли и лимфатических узлов при интраоперационной диагностике.

Диагностическая пункция проводится лечащим врачом или специалистом по УЗИ-диагностике. Выделения из соска получают путем надавливания на сосок или околососковую зону, а затем - на ткань МЖ, причем для исследования берут и первую, и последнюю капли. Обращают внимание на кровянистые и сукровичные выделения. Отпечатки и соскобы готовят после того, как с поверхности патологического очага удаляют гноевидные массы, корочки, некротический налет. Если полученный пунктат представляет собой жидкость, добавляют цитрат натрия, чтобы она не свернулась, затем ее центрифугируют и из осадка готовят мазки. В последние годы для получения качественных монослойных цитологических препаратов используется жидкостная система: пунктаты вносят в специальную среду накопления, после чего центрифугируют в режиме 1000 об/мин в течение 5 мин при среднем ускорении на центрифуге. Применение методики жидкостной цитологии имеет ряд преимуществ: обеспечивает сохранность клеточных структур, уменьшает фон, клетки сосредотачиваются в одном месте ("окошке"), что значительно экономит время врача-цитолога и дорогие сыворотки при проведении иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования.

Влажная фиксация применяется при окраске по Папаниколау. В остальных случаях мазки высушивают на воздухе, затем фиксируют смесью Никифорова. Для ИЦХ-исследования применяют фиксацию ацетоном. При окрашивании мазков используют панхромную окраску азурэозином по Романовскому-Гимзе в различных модификациях (по Лейшману, Паппенгейму).

Принципы цитологической диагностики:

разница клеточного состава в норме и при патологии;

оценка не одной, отдельно взятой клетки, а совокупности клеток; большое значение придается фону препарата;

цитолог должен иметь патологоанатомический базис;

каждое исследование завершается формулировкой заключения.

Критерии диагностики основываются на морфологии клетки и ядра.

Клетка:

Увеличена в размерах, иногда гигантская, редко близка к норме, что затрудняет цитологическую диагностику, например, при тубулярном раке, маститоподобном варианте долькового рака молочной железы.

Изменение формы и полиморфизм клеточных элементов.

Нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения доли ядра.

Диссоциация степени зрелости ядра и цитоплазмы, например, молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

Ядро:

Увеличение размера.

Полиморфизм.

Бугристость.

Неравномерный рисунок хроматина.

Наиболее постоянный признак - неровность контуров.

Гиперхромия.

Фигуры клеточного деления в цитологических препаратах сравнительно редки.

Ядрышко:

Число ядрышек больше, чем в неизмененной клетке.

Ядрышки увеличены в размерах или неправильной формы.

## Критерии злокачественности рака молочной железы

В подавляющем большинстве клеток присутствуют критерии злокачественности, однако в некоторых клетках рака эти критерии могут отсутствовать или выражены не в полном объеме. Необходимо обращать внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Заключение формулируют по совокупности признаков при достаточном количестве клеточного материала. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу - наиболее частая причина ошибочных заключений.

Основные задачи цитологической диагностики:

Формулировка заключения до лечения.

Интраоперационная срочная диагностика.

Контроль эффективности лечения.

Оценка некоторых факторов прогноза течения заболевания.

Цитологическое заключение до лечения включает:

определение гистогенеза новообразований;

установление степени дифференцировки опухоли;

уточнение степени распространенности опухоли;

изучение фоновых изменений;

определение некоторых факторов прогноза;

возможность исследования бактериальной флоры.

Критерием достоверности цитологического метода являются результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием. Достоверность цитологической диагностики РМЖ одна из самых высоких в цитологии и составляет 90-96%. В 3 - 8% случаев пункция оказывается неудачной, т.е. материал не пригоден для анализа.

Не подлежит сомнению, что одним из важных прогностических факторов при РМЖ является морфологическая структура опухоли. По данным литературы, в 70-80% случаев РМЖ не имеет признаков специфичности и описывается как инвазивный протоковый рак (ИПР); 10-17% всех злокачественных опухолей МЖ - это рак комбинированного протоково-долькового строения; 10-15% - редкие формы рака (коллоидный, аденокистозный, секреторный, апокриновый, липидсекретирующий, плоскоклеточный, перстневидно-клеточный, рак Педжета). Выделение указанных гистологических форм обусловлено характерной морфологической картиной и особенностями клинического течения опухолевого процесса.

Например, при коллоидном, тубулярном, аденокистозном, ювенильном и медуллярном раке большинство исследователей отмечают относительно благоприятное течение болезни (относительно редкие локальные рецидивы и отдаленные метастазы), что позволяет проводить органосохраняющее лечение. Другие формы рака (например, инфильтративный дольковый) по клиническому течению мало отличаются от инфильтративного протокового, однако высокая частота первично-множественных (30-85%) и билатеральных (6-47%) поражений обусловливают высокую частоту местных рецидивов и ставят под сомнение возможность выполнения экономного оперативного вмешательства. При некоторых формах рака (таких, как инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности, перстневидноклеточный, липидсекретирующий) прогноз плохой, поэтому уже на ранних стадиях заболевания, видимо, необходима дополнительная терапия.

Определение степени злокачественности простая и нетрудоемкая процедура. При ИПР выделяют 3 группы по степени злокачественности, которая в случае ИПР без признаков специфичности определяется по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom, W. Richardson:

Образование тубулярных и протоковоподобных структур:

>75% - 1 балл;

>10 < 75% - 2 балла;

<10% - 3 балла.

Число митозов:

<10 (в 10 полях зрения) - 1 балл;

>10<20 - 2 балла;

>20 митозов - 3 балла.

Клеточный полиморфизм:

клетки одного размера и формы, мелкие, с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек - 1 балл;

небольшой полиморфизм ядер, некоторое укрупнение клеток - 2 балла;

ядра крупные, различной формы, с одним или несколькими ядрышками, с грубым хроматином - 3 балла.

Сумма баллов определяет степень злокачественности:

I (низкая) - 3-5 баллов;

II (умеренная) - 6-7 баллов;

III (высокая) - 8-9 баллов.

Степень злокачественности отражается на частоте регионарного метастазирования (соответственно 21; 44 и 33%) и отдаленного метастазирования (соответственно 0; 39 и 51%).

Современное цитологическое исследование позволяет не только диагностировать рак: разработаны критерии диагностики различных гистологических типов инвазивного рака, а также степени злокачественности ИПР.

## Интраоперационная цитологическая диагностика рака молочной железы

Интраоперационная цитологическая диагностика - одно из основных направлений цитологического метода исследования.

Во время операции, используя цитологический метод, уточняют:

характер патологического процесса,

степень распространенности с выявлением метастазов в лимфатические узлы, печень,

контролируют радикальность выполненной органосохраняющей операции с исследованием краев резекции.

Частота ошибок клинициста в определении стадии заболевания перед началом лечения достигает 60-80%. Роль цитологии возрастает при разработке показаний к расширенной лимфаденэктомии и определении так называемых "сторожевых", или "сигнальных", лимфатических узлов (их может быть 6), при этом применение гистологического метода невозможно из-за длительности исследования. По данным ведущих патологоанатомов Америки (2000), ошибка срочного гистологического исследования "сторожевых" лимфатических узлов составляет 25%, поэтому они рекомендуют использовать интраоперационное цитологическое исследование отпечатков с поверхности разрезанного лимфатического узла. Достоверность срочного цитологического исследования по выявлению метастатического поражения лимфатических узлов составляет 97-99%.

Противопоказания к срочному морфологическому исследованию

Срочное интраоперационное гистологическое исследование не рекомендуется выполнять при подозрении на внутриэпителиальный рак с ограниченным очагом поражения (не останется материала для планового гистологического исследования). Цитологические критерии внутриэпителиального рака только разрабатываются. При внутрипротоковых папилломах небольшого размера срочное гистологическое исследование лучше не выполнять, а цитологическое исследование достоверно поможет установить характер процесса. При неуверенности в диагнозе между внутрипротоковой папилломой и раком предпочтительнее склониться в сторону папилломы, так как высокодифференцированный папиллярный рак имеет благоприятное клиническое течение, когда удаление части молочной железы является адекватным вмешательством. При срочной морфологической диагностике существенно помогает макроскопическое исследование операционного материала. Опытный морфолог при визуальном исследовании уже может поставить диагноз, но для подтверждения диагноза необходимо микроскопическое исследование. Например, опухолевый узел классической звездчатой формы может быть при 3 совершенно разных процессах: при раке, склерозирующем аденозе с центром Семба и при липогранулеме.

Цитологический метод позволяет в динамике, не травмируя пациента, изучать лечебный патоморфоз при химиолучевой и фотодинамической терапии.

Применение ИЦХ позволяет еще на дооперационном этапе не только уточнить характер и степень распространения опухолевого процесса, гистологический тип и степень злокачественности, но и определить важнейшие прогностические факторы, влияющие на разработку адекватных схем лечения. Основными путями повышения достоверности цитологического метода исследования в диагностике опухолей МЖ являются использование метода жидкостной цитологии, широкое внедрение в практическую работу цитологических лабораторий, иммуноцитохимических и молекулярных методов исследования, использование технологии "клеточного блока" (сеll-blоск), сохраняющей архив клеток, внедрение принципиально новых систем микроскопирования, позволяющих проводить анализ морфологии и прижизненной динамики клеток. Внедрение компьютерных технологий позволяет объективизировать результаты морфологического исследования путем морфометрических измерений различных параметров клеток, а также создавать компьютерные системы обучения и широко внедрять в практику методы телеконсультаций.

## Аспекты дифференциальной цитологической диагностики рака молочной железы

Внутрипротоковый рак.

Цитологическая картина внутрипротокового рака представлена эпителиальными клетками, преимущественно сгруппированными в мелкие солидные, папиллярные, розетковидные комплексы и единичными, расположенными раздельно. В 75% исследований опухолевые клетки однотипные без дисгармонального полиморфизма. В 25% исследований наблюдали паренхиматозные клетки с признаками “предраковой пролиферации. Митозов не наблюдали. В 75% исследований наблюдали интенсивное прокрашивание центрально расположенных клеток в составе солидного комплекса по сравнению с более бледными, расположенными по его периферии. В 50% исследований в препаратах отмечена высокая интенсивность прокрашивания ядра, проявившаяся формированием “чернильных пятен". При цитологическом исследовании материала больных с высокодифференцированным инфильтративным протоковым раком 82,3% клеток препарата были сгруппированы в солидные, цепочковидные и папиллярные клеточные комплексы. В 71,4% случаев наблюдали солидные группировки, в 85,7% - папиллярные, в 28,5% - цепочковидные комплексы. Цепочковидные группировки сформированы из клеток кубической, цилиндрической и округлой формы, в том числе с признаками деструкции. В преобладающем числе случаев эти группировки были вытянутой формы и состояли из 1-2 поперечных слоёв. В структуре цепочковидного комплекса всегда присутствовали: фиброцит (фибробласт) или деструктивно изменённая эпителиальная клетка, нить фибрина или ядерная нить, вокруг которых с обеих сторон группировались опухолевые клетки. Разрозненные клетки препарата мелких и единичные средних размеров преимущественно кубической формы. Ядра гиперхромные c мелкоглыбчатым хроматином и от 1 до 4 мелкими ядрышками. Цитоплазма гомогенная с включениями. Многоядерных клеток, митозов, признаков клеточной деструкции не обнаружено.

## Инфильтративный умеренно дифференцированный протоковый рак

При инфильтративном умеренно дифференцированном протоковом раке 78,7% опухолевых клеток препарата сгруппированы. Всего в 88,6% исследований обнаружены клеточные комплексы цепочковидной, солидной и папиллярной формы, ассоциированные с нитью или деструктивной клеткой. В препаратах низкодифференцированного инфильтративного протокового рака 78,3% клеток расположено раздельно. Много голоядерных элементов и бесструктурного клеточного детрита.

## Умеренно дифференцированный инфильтративный дольковый рак

В цитологических препаратах больных с умеренно дифференцированным инфильтративным дольковым раком половина всех клеток сгруппирована в солидные, цепочковидные и единичные розетковидные комплексы. Для цитологической картины фиброаденомы характерна группировка большего числа клеток препарата (80,7%). Солидный и папиллярный комплексы состояли из клеток кубической формы как обычного строения, так и с признаками пролиферации. Розетковидный комплекс формировался из клеток цилиндрического эпителия обычного строения.

Таким образом можно отметить:

Информативность цитологического метода исследования пункционного материала молочной железы составила 87,9%.

Наличие в препарате цепочковидного, солидного или папиллярного комплексов с признаками клеточной деструкции может служить цитологическим признаком инфильтративных форм рака молочной железы.

В дифференциальной диагностике рака и ФАД важное значение имеет изменение формы ядра, интенсивность прокрашивания, которые есть при раке, при ФАД эти признаки отсутствуют.д.ля дифференцировки ФАД и высокодифференцированного рака обращалось внимание на формирование комплексов клеток, характерное для злокачественного процесса.

## Рак молочной железы у мужчин

У мужчин рак молочной железы встречается примерно в 100 раз реже, чем у женщин. В основном эта патология у мужчин обнаруживается после 60-70 лет, однако может регистрироваться в любом возрасте (от 9 до 90 лет), средний возраст - 55,8 года.

Благодаря анатомическому строению молочной железы, у мужчин минимальные проявления болезни можно выявить даже при обычной пальпации, однако ранние стадии рака диагностируются лишь у 34% пациентов. У 56% больных первично диагностируют местнораспространенный или диссеминированный рак молочной железы. Подобная ситуация, возможно, связана, с одной стороны, с отсутствием необходимой информированности у самих пациентов, с другой - с недостаточной онкологической настороженностью врачей общего профиля.

По данным разных авторов 6-30% больных связывает начало заболевания с травмой, у 7-27% в анамнезе имелось указание на наличие злокачественной опухоли молочной железы у прямых родственников первого и второго поколения, 12-40% страдали гинекомастией. Диагностика рака молочной железы в данном случае наиболее затруднительна. Самым частым клиническим симптомом болезни является наличие опухоли в молочной железе. Поскольку основная масса новообразований локализуется в субареолярной зоне, примерно у половины больных на момент обращения обнаруживается симптом втяжения соска. Выделения из соска (от серозных до кровянистых) встречаются относительно редко. Фиксация кожи над опухолью наблюдается примерно у 1/3 больных (симптомы "умбиликации", "площадки", "лимонной корочки" и т.п.). У такого же количества больных на момент выявления рака молочной железы определяется изъязвление кожи над опухолью. Относительно редко (примерно у каждого 7-го пациента) наблюдается фиксация опухоли в большой грудной мышце.

Болезненные ощущения в молочной железе - непостоянный симптом рака молочной железы у мужчин, однако в большинстве случаев именно он заставляет обратиться за медицинской помощью. При первичном обращении примерно у каждого 2-го пациента выявляются увеличенные аксиллярные лимфатические узлы. Однако достоверность клинической оценки состояния подмышечной области невысока: показатель ложноположительных результатов колеблется от 8 до 50%. Диагностический алгоритм первичного обследования пациентов с опухолью молочной железы аналогичен таковому у женщин. Он включает в себя пальпаторный осмотр, маммографию и УЗИ, применяемые в комплексе, пункционную биопсию для цитологической верификации диагноза.

В целом биологические особенности течения опухолевого процесса при “мужском” раке молочной железы аналогичны таковым при раке этой локализации у женщин.

## Заключение

Совершенствование маммологической службы является важной областью охраны здоровья женщин, поскольку распространенность рака молочной железы и рост смертности определяют чрезвычайную актуальность раннего распознавания этого заболевания. В большинстве случаев оно касается женщин детородного возраста, занимающих наиболее активные жизненные позиции в сфере общественного производства. Проводившиеся ранее обследования, которые ограничивались лишь осмотром и пальпацией молочных желез были сопряжены со значительной частотой (до 28-30%) диагностических ошибок. При этом частота выявления I стадии не превышала 13-16% случаев, что приводило к неоправданно большому числу хирургических вмешательств с диагностической целью.

Внедрение в клиническую практику специальных рентгеновских маммографов позволило выявлять до 70% непальпируемых злокачественных опухолей. При этом достигнуто снижение дозовых нагрузок за счет специальных кассет, усиливающих экранов и растров. В целом точность диагностики повысилась до 80-90%. Применение ультразвуковой техники дало возможность дополнить клинико-рентгенологическую информацию и на 20% снизить число предположительных заключений. Доплеросонография дополнила сведения о кровотоке опухоли, тем самым способствовала уточненной дооперационной диагностике раннего рака. Новая магнитно-резонансная техника обеспечила радиационную безопасность высокоэффективного исследования. Стала более совершенной технология пункционной биопсии.

Создание современной рентгеновской и ультразвуковой техники дало возможность разработать новые инвазивные технологии, в частности, пункционные и дрельбиопсии молочной железы, позволяющие получать высокоинформативный материал для цитологического и гистологического исследований, что в большинстве случаев исключает необходимость проведения секторальных резекций с диагностической целью и дает возможность устанавливать точный диагноз до операции.

Высокая дооперационная точность диагностики ранних форм заболеваний позволяет использовать высокоэффективный лечебный комплекс мероприятий, выполнять органосохраняющие и функционально щадящие операции в сочетании с современными оптимизированными программами лучевой и химиотерапи. Эффективная и экономически рациональная система обследования молочных желез интегрирует современные методы лучевой диагностики - рентгенографии, ультразвукового исследования с допплерографией, магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографией. Это позволяет увеличить выявляемость I стадии заболевания с 13% до 80%, в том числе - благодаря выявлению непальпируемого раннего рака.

## Использованная литература

1. Агамова К.А. Цитопатология рака и нераковых поражений молочных желез: Дисс... докт. мед. наук. - М., 1963.
2. Петрова А.С., Птохов М.П. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека. - М., 1976.
3. Сидорова Н.А. Цитологический метод в установлении степени катаплазии рака молочной железы. По данным морфометрического и электронно-микроскопического анализа: Дисс... канд. мед. наук. - М., 1981
4. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н. и соавт. Цитологический атлас. Диагностика заболеваний молочной железы. - М., 2005.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. - Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М. Медицина. 2000.