

ДОСВІД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОТОВОГО ПАПІЛОМАТОЗУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЗВ'ЯЗОК СТУПЕНЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ З ЕКСПРЕСІЄЮ АЛЬФА–РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ

В. В. Андрищенко, І. М. Лукавенко, О. В. Язык

Сумський державний університет, медичний інститут

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF THE MAMMARY GLAND DUCTAL PAPILLOMATOSIS AND CONNECTION OF THE PROLIFERATION DEGREE WITH EXPRESSION OF ESTROGENIC ALPHA–RECEPTORS

V. V. Andryushchenko, I. M. Lukavenko, O. V. Yazykov

Sumy State University, Medical Institute

Реферат

Вступ. Проліферативна доброякісна дисплазія (ДД) грудної залози (ГЗ) належить до передпухлинних станів. Хірургічне втручання з приводу ДДГЗ є основним методом лікування. Мініінвазивні хірургічні технології є затребуваними.

Матеріали і методи. Проаналізований 3–річний досвід мініінвазивного хірургічного лікування хворих з приводу протокового папіломатозу ГЗ. Проведений порівняльний аналіз ступеня проліферації дисплазії та експресії альфа–рецепторів естрогену (EsRα).

Результати. Встановлено ефективність запропонованого способу лікування протокового папіломатозу ГЗ. Доведено залежність між ступенем проліферації протоку ГЗ і експресією EsRα.

Обговорення. Сьогодні універсального способу хірургічного лікування протокового папіломатозу ГЗ немає. Використання сучасних методів імуногістохімії та індивідуалізація способів втручання сприятимуть покращенню результатів лікування.

Висновок. Мініінвазивні методи хірургічного лікування забезпечують радикальне лікування протокового папіломатозу ГЗ, естетичне задоволення пацієнток і лікаря.

Ключові слова: доброякісна дисплазія грудних залоз; протоковий папіломатоз; EsRα; хірургічне лікування; пластична хірургія; рак грудної залози.

Abstract

Introduction. Proliferative benign dysplasia of mammary glands (MG) is one of pretumoral processes. Surgical intervention constitutes the main procedure for the benign dysplasia of MG treatment. Miniinvasive surgical technologies are in-demand.

Materials and methods. Three-year experience of miniinvasive surgical treatment for the MG ductal papillomatosis was analyzed. Comparative analysis for the proliferation and dysplasia degree, as well as for the alpha–receptors expression (EsRα), was conducted.

Results. Efficacy of the proposed method for the MG ductal papillomatosis treatment was established. Dependence between degree of the MG ductal proliferation and the EsRα expression was proved.

Discussion. Universal method of surgical treatment for the MG ductal papillomatosis is lacking now. The modern immunohistochemical methods application and the intervention procedures individualization promote the treatment results improvement.

Conclusion. Miniinvasive methods of surgical treatment guarantee a radical treatment of ductal papillomatosis of MG as well as esthetic satisfaction of women–patients and a physician.

Keywords: benign dysplasia of mammary glands; ductal papillomatosis; EsRα; surgical treatment; plastic surgery; mammary gland cancer.

У практичній діяльності хірург–мамолог має справу з хворими, у яких передпухлинні патологічні зміни у ГЗ зумовлені не тільки рівнем гормонів у крові, скільки рівнем експресії рецепторів до них. Проте, відомості про локалізацію гормоно–рецепторів у ГЗ недостатні і стосуються в основному досліджень при раку ГЗ (РГЗ) [1]. Співвідношення показників проліферації елементів ГЗ та рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів, зокрема, естрогену за передпухлинних станів недостатньо вивчені [2].

Сосочкові проліферати мають особливе значення. Протоковий па-

піломатоз ГЗ пов'язаний з проліферативною гіперплазією епітелію. Доведено, що у жінок за таких змін високий ризик захворіти на РГЗ [3]. Встановлено, що за наявності множинних дрібних папілом, на відміну від папілом великих проток, підвищується ризик виникнення РГЗ у 4 – 6 разів порівняно з іншими видами протокової гіперплазії. За наявності 5 папілом і більше у межах локалізованого сегмента констатують папіломатоз. Численні папіломи частіше утворюються білатерально. Ймовірність їх метаплазії у РГЗ вища, ніж за центральної папіломи. Неприятливим у цьому плані є про-

цес, названий «ювенільний папіломатоз», що виникає у дівчаток віком 12 – 16 років, уражує протоки ГЗ на значному проміжку. Макроскопічно у видаленій частині такої ГЗ виявляють дрібні кісти з сірими пухкими масами у просвіті. Мікроскопічно виявляють множинні кістозно–розширені протоки з папіломами. Пацієнтам за таких змін показане тривале спостереження, оскільки доведено, що у 5% з них на тлі цього процесу у подальшому виникає РГЗ [3, 4].

Отже, відсутність чітких та об'єктивних критеріїв щодо розподілу, рівня та функціональної активності

рецепторів естрогену у ГЗ, їх взаємозв'язку з гістологічною формою хвороби є актуальною проблемою у діагностиці та лікуванні хворих з прикладом ДДГЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення діагнозу та обстеження пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, проводили за чинними наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 та № 645 від 30.07.2010, з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Всі пацієнти дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

У хворих за проліферативної форми ДДГЗ вивчали тканину ГЗ, одержану субопераційно на межі не ураженої ділянки. Вивчені 134 фрагменти ГЗ з проліферативними змінами.

У 72 (53,7%) хворих для морфологічного дослідження забирали зразки з одного органа, у 62 (46,3%) – аналізували новоутворення за двобічного ураження ГЗ.

Зразки, одержані з вогнищ ДДГЗ, мали типову гістологічну структуру, відрізнялися за типом проліферативних змін. У більшості – 65 (48,5%) зразків переважав фіброепітеліальний тип проліферації, у 15 (11,2%) – міоепітеліальний тип. Часткову протокову проліферацію епітелію виявляли відповідно у 25 (18,7%) та 29 (21,6%) спостереженнях.

Результати імуногістохімічних (ІГХ) реакцій експресії EsRα оцінювали напівкількісним способом за 8-бальною шкалою, беручи до уваги частку забарвлення ядер та інтен-

сивність їх забарвлення. Негативною реакцією вважали суму балів 0 – 2, слабо позитивною – 3 – 4, позитивною – 5 – 6, сильно позитивною – 7 – 8 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі результатів розподілу морфологічних зразків за ступенем експресії EsRα в ГЗ за її ДД виявлено значну неоднорідність. Так, слабо позитивна реакція (3 – 4 бали) переважала у 78 (58,2%) спостереженнях, сильно позитивна (7 – 8 балів) – у 8 (6,0%), помірно позитивна (5 – 6 балів) та негативна (0 – 2 бали) – відповідно у 29 (21,6%) та 19 (14,2%). У середньому рівень експресії EsRα становив $(3,96 \pm 0,134)$ бала.

Морфологічні препарати розподілені на дві групи за рівнем експресії EsRα. Так, до першої групи віднесені 74 (55,2%) естрогенпозитивні зразки, до другої групи – 60 (44,8%) зразків з естрогеннегативною ІГХ-реакцією. Позитивною вважали зразки з ІГХ-реакцією не менше ніж у 10% клітин (більше 3 балів) досліджуваного фрагмента.

У препаратах переважали зразки ДДГЗ з значною проліферативною активністю (3 – 4-го ступеня), метаплазією в окремих ділянках та зразки з тенденцією до атипових змін – 86 (64,2%). Менша кількість вивчених препаратів – 48 (35,8%) – представлені новоутвореннями з невираженою проліферативною активністю (1 – 2-го ступеня).

Незважаючи на типову гістологічну структуру новоутворень різного типу проліферації при ДДГЗ, встановлений різний рівень експресії EsRα в усіх вивчених зразках (табл. 1).

Частота часточкової проліферації епітелію виявилася більшою за рецепторпозитивну EsRα експресію, ніж за рецепторнегативну, в 1,5 ра-

зу; протокова проліферація епітелію – в 1,6 разу, фіброепітеліальна проліферація – в 1,2 разу. Лише міоепітеліальна проліферація була частішою в оперованих за рецепторнегативною експресією в 1,5 разу. Разом з тим, показник p за χ^2 -критерієм Пірсона становив 0,525, це свідчило, що розподіл пацієнтів за різного рецепторного статусу у новоутвореннях при різних типах проліферації достовірно не різнився при ДДГЗ. Отже, з вивчених зразків новоутворень ДДГЗ тип проліферації не залежав від рецепторного статусу за експресією EsRα.

В оперованих хворих з EsRα-новоутвореннями зразки з незначною проліферацією без атипії виявляли в 1,8 разу частіше, ніж зразки з значною проліферативною активністю, а в оперованих з EsRα+ новоутвореннями зразки з значною проліферативною активністю і схильністю до атипових змін виявляли в 1,5 разу частіше, ніж зразки з невираженою проліферацією без атипії (табл. 2). При порівнянні кількості зразків з значною проліферативною активністю та метаплазією в окремих ділянках з тенденцією до атипових змін в оперованих з EsRα+ статусом встановлене переважання у 2,4 разу, ніж за EsRα- статусу.

Гістологічні препарати ДДГЗ з проліферацією 3 – 4-го ступеня виявляли достовірно частіше у пацієнтів за рецепторпозитивного статусу, ніж за рецепторнегативного – у 14 (29,2%) ($\chi^2 = 7,370$; $p = 0,007$).

Таким чином, можна припустити, що проліферативна активність при ДДГЗ залежить від рівня експресії EsRα і підвищується у міру її збільшення у тканині ГЗ.

Особливості проліферативних змін протокової системи ГЗ, по-перше, полягають у складності їх діагностики, оскільки не проявляють-

Таблиця 1. Частота експресії EsRα в оперованих хворих за різного типу проліферативних змін при ДДГЗ

Експресія EsRα	Тип проліферативних змін							
	часточкова проліферація епітелію		протокова проліферація епітелію		міоепітеліальна проліферація		фіброепітеліальна проліферація	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
EsRα-	10	40,0	11	37,9	9	60,0	30	46,2
EsRα+	15	60,0	18	62,1	6	40,0	35	53,8
Разом	25	100	29	100	15	100	65	100
$\chi^2 = 2,236$; $p = 0,525$								

Примітка. EsRα- – рецепторнегативні зразки за експресією EsRα; EsRα+ – рецепторпозитивні зразки за експресією EsRα. Те ж у табл. 2.

Таблиця 2. **Зв'язок експресії EsRα з ступенем проліферативних змін при ДДГЗ**

Експресія EsRα	Ступінь проліферації			
	значна проліферативна активність з тенденцією до атипичних змін (3 – 4-го ступеня)		невиражена проліферація без атипії (1 – 2-го ступеня)	
	абс.	%	абс.	%
EsRα–	14	29,2	46	53,5
EsRα+	34	70,8	40	46,5
Разом	48	100	86	100
$\chi^2 = 7,370; p = 0,007$				

ся вогнищевими змінами; по-друге – складності лікування, оскільки часто резекція протокової системи унеможливує подальшу лактацію.

Нами запропонований спосіб оперативного лікування доброякісних новоутворень протокової системи ГЗ (пат. України 83922), що передбачав вибір адекватного доступу з видаленням ураженої протокової системи ГЗ в необхідному обсязі і маскуванням післяопераційного рубця.

Спосіб резекції ГЗ з приводу протокової проліферативної хвороби застосований у 29 (21,65%) пацієнтів.

Спосіб оперативного лікування доброякісних захворювань протокової системи ГЗ передбачав застосування періареолярного доступу з боку ураженої протоки ГЗ шляхом її резекції, видалення новоутворення разом з протокою ГЗ та сектором ураженої тканини до фасції великого грудного м'яза. До виконання періареолярного доступу проводили передопераційну розмітку з маркуванням зони циркулярної деєпідермізації шкіри та грудного кружальця. Здійснювали циркулярну деєпідермізацію запланованої ділянки грудного кружальця та шкіри з подальшим розсіченням тканин до залозистої паренхіми необ-

хідної довжини в зоні деєпідермізованої. Розтягували операційну рану до оптимальної довжини, видаляли попередньо марковану протоку чи кілька проток ГЗ. Новоутворення видаляли разом з протоками ГЗ та сектором ураженої тканини до фасції великого грудного м'яза шляхом резекції паренхіми ГЗ необхідного об'єму у вигляді конуса, вершиною оберненого до грудного соска, з подальшою мастопексією.

ОБГОВОРЕННЯ

Різні проліферативні варіанти ДДГЗ за практично однакової гістологічної будови значно різнилися за експресією EsRα та ступенем проліферації. Це може відображати особливості гормонального статусу, а також бути проявом пухлинних новоутворень ГЗ чи критерієм схильності до них.

Таким чином, додаткові дослідження експресії можна використовувати як діагностичний критерій у виявленні пацієнтів за високого ризику виникнення РГЗ, в той час як ДДГЗ – постійний об'єкт у спектрі операційного матеріалу багатьох морфологічних відділень, причому, основну групу становлять жінки молодого та юного віку.

EsRα вивчені у вогнищах протокової проліферації і часточкової гі-

перплазії. Наявність цього маркера у клітинах доброякісних новоутворень є несприятливим чинником, що свідчить про ризик виникнення РГЗ. Таким хворим призначають тамоксифен, що інгібує проліферацію клітин [5].

Інші дослідники також визначали посилення експресії EsRα при доброякісних новоутвореннях та передпухлинних станах ГЗ і зробили висновок, що вона може бути загальним механізмом при проліферативних захворюваннях ГЗ [6].

Хірургічне втручання є радикальним способом лікування протокового папіломатозу ГЗ. Резекція ГЗ спричиняє косметичні дефекти та у подальшому порушення лактації. Актуальним є пошук способів органозберігальних та мініінвазивних втручань з приводу ДДГЗ.

ВИСНОВКИ

1. За однакової гістологічної структури ДДГЗ встановлений різний рівень експресії EsRα в усіх варіантах. Водночас, тип проліферації ДДГЗ не залежав від рецепторного статусу за експресією EsRα ($\chi^2 = 2,236; p = 0,525$).

2. У хворих, оперованих з приводу ДДГЗ, крім стандартного морфологічного дослідження, виправдане проведення ІГХ тесту з визначенням рівня експресії EsRα, оскільки підвищення рівня експресії асоційоване зі збільшенням проліферації ($\chi^2 = 7,370; p = 0,007$).

3. Застосування мініінвазивних методів хірургічного лікування з використанням принципів пластичної хірургії забезпечує радикальне лікування проліферативної протокової трансформації ГЗ, естетичне задоволення пацієнток і лікаря-маммолога.

REFERENCES

- Fernandez SV, Russo J. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol.* 2010 Jan;38(1):110–22. doi: 10.1177/0192623309354108. Epub 2009 Nov 21.
- Ho PW, Tse ZH, Liu HF, Lu S, Ho JW, Kung MH, et al. Assessment of cellular estrogenic activity based on estrogen receptor-mediated reduction of soluble-form catechol-O-methyltransferase (COMT) expression in an ELISA-based system. *PLoS One.* 2013 Sep 6;8(9):e74065. doi: 10.1371/journal.pone.0074065. eCollection 2013.
- Cereser B, Jansen M, Austin E, Elia G, McFarlane T, van Deurzen CH, et al. Analysis of clonal expansions through the normal and pre-malignant human breast epithelium reveals the presence of luminal stem cells. *J Pathol.* 2017 Sep 22. doi: 10.1002/path.4989.
- Chen WH. A rare presentation of malignant phyllodes tumor with bloody nipple discharge—report of a case. *Gland Surg.* 2017 Aug;6(4):412–6. doi: 10.21037/gs.2017.03.15
- Meiser B, Wong WKT, Peate M, Julian-Reynier C, Kirk J, Mitchell G. Motivators and barriers of tamoxifen use as risk-reducing medication amongst women at increased breast cancer risk: a systematic literature review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017 Sep 20;15:14. doi: 10.1186/s13053-017-0075-8. eCollection 2017.
- Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, Bear HD. Papillary lesions of the breast: To excise or observe? *Breast J.* 2017 Aug 27. doi: 10.1111/tbj.12907.