

## Рак молочной железы и атипия среди женщин молодого и среднего возраста: исследование 110 судебно-медицинских вскрытий

М. Ниельсон<sup>1</sup>, Ж.Л. Томсон<sup>2</sup>, С. Примдал<sup>1</sup>, У. Диреборг<sup>3</sup>, Ж.А. Андерсон<sup>4</sup>

Департамент патологии, Фредерикского госпиталя, Копенгаген, DK-2000 F; <sup>z</sup> Университет судебной медицины, Копенгаген, DK-2100; Департамент <sup>3</sup>радиологии и <sup>4</sup>патологии, Оденского университетского госпиталя, DK-5000 С, Дания.

Перевод с англ. Миргородской А.С.

**Резюме.** При проведении 110 упорядоченных медицинских вскрытий женщин молодого и среднего возраста (возрастной диапазон 24-54 года) был обнаружен рак молочной железы с помощью экстенсивного гистопатологического метода, а также с помощью коррелятивной радиологии взятых образцов. Злокачественное новообразование было обнаружено у 22 женщин (20%), из них только у одной женщины заранее было известно, что у нее клиническая инвазивная стадия рака молочной железы. При вскрытии выяснилось, что две женщины имели инвазивный рак молочной железы (2%), у остальных была карцинома *in situ* микроочагового типа (18%), в том числе у 15-ти (14%) - внутрипротоковая карцинома, у 4-х (3%) - дольковая карцинома *in situ*, и у одной женщины (1%) присутствовала и внутрипротоковая карцинома, и дольковая карцинома *in situ*. У 25% женщин со злокачественными новообразованиями поражение было мультицентричным, а у 41% женщин - двухсторонним. 45% всех гистологически подтвержденных злокачественных новообразований, были идентифицированы с помощью радиологии взятых образцов. Аденоз, доброкачественная эпителиальная гиперплазия, папиллома и эктазия протока часто сопровождали злокачественные новообразования. Кроме этого злокачественные новообразования намного чаще были отмечены среди женщин старше 40 лет, с поздним сроком первой полноценной беременности, у женщин, злоупотребляющих алкоголем, со стеатозом или циррозом печени. Результаты дают повод предположить, что клинически невидимая карцинома *in situ* часто присутствует у женщин молодого и среднего возраста.

Кумулятивная частота клинического инвазивного рака молочной железы за всю жизнь среди датских женщин составляет 6,5% (Датский раковый регистр, 1983), в то время как оценки частоты неинвазивных поражений, в том числе внутрипротоковой карциномы *in situ*, долькового рака *in situ* и атипичной эпителиальной гиперплазии до сих пор недостаточны. Еще несколько десятилетий назад не часто в отчетах можно было встретить внутрипротоковый и дольковый рак *in situ*, тогда как в последнее время эти поражения привлекают значительно больше внимания. Имеющаяся информация, в основном, получена в исследованиях, использующих маммографию для массового скрининга (Andersen, 1981; Moskowitz, 1981; Tabar et al., 1985), а также благодаря программам по самостоятельной диагностике, проводимым среди женщин на базе медицинских учреждений (Betsill et al., 1978; Fisher et al., 1986; Moskowitz, 1983; Page et al., 1978; Page et al., 1982). Однако, существует неясность, касающаяся этих поражений, так как карцинома *in situ* молочных желез часто бессимптомна, а чувствительность маммографии к злокачественным новообразованиям, несмотря на усовершенствованные технологии, ограничена (Holland et al., 1983).

Гистологическое обследование молочных желез является реальным методом диагностики новообразований, скрытых для клинического и радиологического исследований, однако для обнаружения подобных небольших поражений, необходимо проводить экстенсивное взятие образцов. Ряд исследований вскрытий, использующих эту технологию, проводились в основном среди пожилых женщин (Alpers & Wellings, 1985; Kramer & Rush, 1973; Nielsen et al., 1984).

Представляется, что для оценки частоты и характера клинически не обнаруживаемых новообразований и атипичных повреждений среди молодых датских женщин, неплохим образцом могут стать исследования серии судебно-медицинских случаев. В настоящей статье представлены результаты экстенсивных гистологических исследований тканей молочной железы и коррелятивной радиологии взятых образцов среди женщин этой группы.

### Материалы и методы

Исследования состояли из 110 последовательных судебно-медицинских вскрытий белых датских женщин, проводимых с октября 1983 по июль 1984 в Институте судебной медицины Университета Копенгагена. Критериями для исключения был возраст моложе 20-ти лет или старше 54, смерть, наступившая более чем за 6 дней до проведения вскрытия, а также обширное повреждение одной или обеих молочных желез. К Институту судебной медицины относится



территория с 2,3 миллионами человек, из которых, примерно, 605000 женщин в возрасте от 20 до 54 лет (Danmarks Statistik, 1985). Во время периода взятия образцов на этой территории примерно 10% всех смертей прошли судебно-медицинское исследование, и из них примерно для 25% было проведено вскрытие.

Во время судебно-медицинского вскрытия была выполнена двухсторонняя мастэктомия с частичной диссекцией аксиллярных областей (Cady, 1973) для всех женщин за исключение одной, которой уже была проведена мастэктомия по поводу инвазивного рака молочной железы, поэтому ей была сделана только контралатеральная мастэктомия.

Каждый новый образец молочной железы взвешивался и с него целиком делался рентгеновский снимок в единственной фронтальной проекции с помощью рентгеновского аппарата «Faxitron» (model 43805N), с использованием пленки «Kodak industrial M». Далее образец с иглой в качестве центра был разделен на четыре квадрата и разрезан систематично от внутренней границы ко внешней на куски толщиной в 5 миллиметров. С каждого из этих кусков был сделан рентгеновский снимок, далее он фиксировался в формалине. После фиксации куски еще раз обследовались, и в 10% случаях оценивалось соотношение между железистой и жировой тканями. С подмышечных лимфатических узлов также делали рентгеновские снимки, и после чего они обрабатывались для проведения микроскопического исследования.

Общее число парафиновых блоков составило 60335, в каждом из них находился примерно 1,3г тканей молочных желез. Среднее число парафиновых блоков от каждого образца молочной железы составило 275 (диапазон от 57 до 683). Среднее число лимфатических узлов, взятых у каждой женщины – 21 (диапазон от 0 до 50). Сегменты для микроскопического исследования были отрезаны от каждого парафинового блока и окрашены гематоксилином и эозином. В случае подозрения на рак молочной железы *in situ* и атипичную протоковую гиперплазию, проводилась дополнительная сегментация. Для проведения дифференциации между дольковым и внутрипротоковым раком молочной железы *in situ*, основанной на определении присутствия интрацитоплазматического просвета, использовалась краска «PAS-alcian» (Andersen & Vendelboe, 1981).

Микроскопические изменения оценивались согласно руководству Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, Собин, 1981), а также использовались работы Азопарди (1979). Выявлен был автолиз различных степеней, но для большинства случаев автолитические изменения, такие как просвет, окрашивающий цитоплазму, и сжатие ядра, не вызывали серьезных проблем для гистологической оценки.

Рентгеновские снимки оценивались слепым методом одним из авторов.

Обнаруженные повреждения обозначались, как микроочаговые, если их диаметр составлял 5мм или менее. Мультицентричностью считалось присутствие отдельных очагов одного типа поражения в более чем одном квадранте одной молочной железы.

Также оценивалось наличие апокринной метаплазии, аденоза, доброкачественной и атипичной эпителиальной гиперплазии, папилломы, эктазии протока, радиального рубца, мастита, аденомы соска и фиброаденомы.

В единственном случае, когда женщина уже предварительно имела хирургическую мастэктомию, были осмотрены доступные гистологические слайды. Клинические данные и данные, полученные при вскрытии, были взяты из полицейского отчета, свидетельства о смерти, отчета о вскрытии, отчетов из больницы и поликлиники.

Статистический анализ был выполнен с использованием критерия хи-квадрата, t-теста Стьюдента и теста Манна-Уитни.

## Результаты

Общая частота злокачественных новообразований молочных желез среди 110 женщин составила 20% (22 женщины). Еще 7% (8 женщин) женщин имели только атипичную протоковую гиперплазию (Таблица 1).

При вскрытии инвазивный рак молочной железы был обнаружен у двух женщин (2%). Одна из них проходила лечение по поводу протокового инвазивного рака молочной железы, и при вскрытии был обнаружен первичный протоковый рак молочной железы в противоположной



молочной железе, размером в 15мм. Вторая женщина не имела каких-либо симптомов болезни молочных желез, однако у нее был обнаружен диффузный и опухолеобразующий внутрипротоковый рак *in situ* (Рис.1), а также дольковый рак *in situ* с очагом микроинвазии, как множественное поражение обеих молочных желез.

Двадцать женщин (18%) имели рак молочной железы *in situ*, и только одна из них пришла на биопсию, по результатам которой был поставлен диагноз хронической фиброзно-кистозной болезни. Из Таблицы 1 видно, что у 15 женщин был внутрипротоковый рак *in situ* (рис. 2-5), у четырех – дольковый рак *in situ* (рис. 6-7) и у одной был рак обоих типов в одной молочной железе. Во всех случаях поражение носило микроочаговый характер. В четырех случаях (25%) было отмечено преобладание криброзного типа внутрипротокового рак *in situ*, солидный тип был отмечен в 2 случаях, а одновременно солидный и криброзный - в 10 случаях (63%). Преобладающая лимфоидная инфильтрация была выявлена в двух случаях (10%), и еще в одном случае были выявлены несколько протоков с внутрипротоковым раком *in situ*, по признакам регрессии, в результате сильной десмопластической реакции перидуктальной ткани.

Таблица 1

**Количество женщин с первичным злокачественным новообразованием и атипичными поражениями молочной железы в 110 медико-судебных вскрытиях**

Тип заболевания	Кол-во женщин
Инвазивный рак молочной железы	2
Внутрипротоковая карцинома <i>in situ</i>	15
Дольковая карцинома <i>in situ</i>	4
Внутрипротоковая/дольковая карцинома <i>in situ</i>	1
Общее число злокачественных новообразований	22 (20%)
Атипичная протоковая гиперплазия	8 (7%)

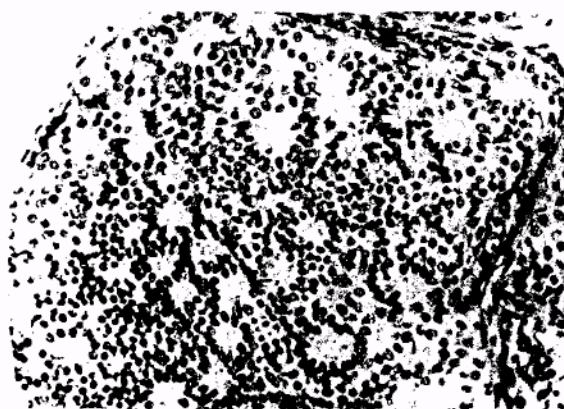


Рис. 1. Женщина, 50 лет. Часть опухолеобразующей внутрипротоковой карциномы, криброзный и солидный тип, 5,5 мм в диаметре (H & E, x480).



Рис. 2. Женщина, 51 год. Внутрипротоковая клейкая карцинома (clinging carcinoma), криброзный и солидный тип, 0,7 мм в диаметре (H&E, x480).



Рис. 3. Женщина, 50 лет. Внутрипротоковая клейкая карцинома (clinging carcinoma), криброзный и солидный тип, 0,6 мм в диаметре (H&E, x480).



Рис. 4. Женщина, 39 лет. Криброзная внутрипротоковая карцинома, 2,4 мм в диаметре (H&E, x480).

Из 8-ми женщин только с атипичной протоковой гиперплазией, одна женщина имела клинический диагноз болезни молочных желез – новообразование, не определяемое с помощью биопсии. Из остальных 80 женщин, не имеющих злокачественных новообразований или атипичных поражений, 5 имели диагноз различных доброкачественных болезней молочных желез, которые только в одном случае были подтверждены предварительно проведенной биопсией.

Из 22 женщин со злокачественными новообразованиям, 10 (45%) имели мультицентричные и 9 (41%) – двухсторонние повреждения (Таблица 2). За исключением одной, все женщины с двухсторонним заболеванием имели мультицентричное поражение. В 59% злокачественные



новообразования располагались в центре, а в 36% в верхнем внешнем квадранте. Из 8-ми женщин только с атипичной протоковой гиперплазией, 5 имели мультицентричные и 3 женщины – двухсторонние поражения (Таблица 2).



Рис. 5. Женщина, 30 лет. Криброзная, клейкая внутрипротоковая карцинома (clinging carcinoma), 0,9 мм в диаметре (H & E, x 120).



Рис. 6. Женщина, 50 лет. Часть очага с дольковой карциномой in situ, 2 мм в диаметре (H & E, x 480).

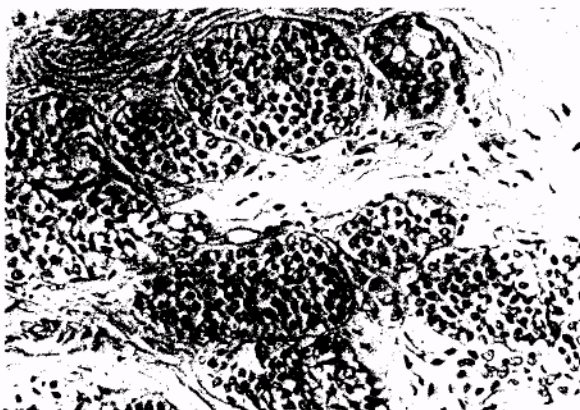


Рис. 7. Женщина, 49 лет. Часть очага с дольковой карциномой in situ, 1,5 мм в диаметре (H & E, x 480).

Все женщины со злокачественными новообразованиями имели доброкачественную эпителиальную гиперплазию в каком-то другом месте той же самой молочной железы. Атипичная протоковая гиперплазия также была обнаружена у всех женщин со злокачественным новообразованием, за исключением одной, у которой была дольковая карцинома in situ. Атипичная дольковая гиперплазия не была выявлена ни в одном из случаев. Аденоз, доброкачественная

эпителиальная гиперплазия, папиллома и протоковая эктазия также чаще встречались у женщин со злокачественными новообразованиями (Таблица 3).

Таблица 2

**Распределение злокачественных и атипичных поражений молочных желез среди 110 судебно-медицинских вскрытий**

	Инвазивный рак МЖ	Внутрипротоковый рак in situ	Дольковый рак in situ	Дольковый и внутрипротоковый рак in situ	Атипичная протоковая гиперплазия
Кол-во женщин	2	15	4	1	8
Двухстороннее поражение	2	5	0	1	1
Мультицентричное поражение	2	7	0	1	5



Таблица 3

**Гистологические параметры 110 женщин с раком МЖ и без рака МЖ**

	Рак молочный железы		P
	Обнаружен (n=22)	Не обнаружен (n=88)	
Апокринная метаплазия	21 (95%)	75 (85%)	NS
Аденоз	17(77%)	41(47%)	< 0,01
Доброкачественная эпителиальная гиперплазия	22 (100%)	48 (55%)	< 0,0005
Атипичная эпителиальная гиперплазия	21 (95%)	8 (9%)	<0,0001
Папиллома	12 (55%)	26 (30%)	< 0,05
Протоковая эктазия	19 (86%)	54 (61%)	< 0,05
Радиальный рубец	7 (32%)	24 (27%)	NS
Мастит	0	2 (2%)	NS
Аденома соска	0	2 (2%)	NS
Фиброаденома	4 (18%)	20 (23%)	NS

Ни у одной из женщин не было метастаз в подмышечных лимфатических узлах. Ни в одном из случаев не было пальпируемой или видимой аномалии, которая была определена при микроскопическом исследовании, как злокачественность или атипия.

Изменения на маммограмме, которые могли бы дать повод проведения биопсии, если бы они были обнаружены при жизни, были выявлены у 23 женщин (11%) с помощью коррелятивной радиографии (Таблица 4). Из них в 10 случаях злокачественность была подтверждена микроскопическими исследованиями ( $P_v \text{ pos} = 43\%$ ). Пять случаев внутрипротокового рака и один случай долькового рака были обнаружены с помощью микрокальцификации, а два случая внутрипротокового рака и один случай долькового рака – благодаря уплотнению мягких тканей, которое оказалось фиброзной областью со злокачественностью или атипией протоков.

Дольковый рак молочной железы *in situ* был обнаружен в уплотнении мягких тканей, вызванном доброкачественной эпителиальной пролиферацией. Из 87 женщин с отрицательным радиологическим исследованием, 12 имели микрофокальный рак молочной железы *in situ* ( $P_v \text{ neg} = 86\%$ ). Чувствительность составила 0,45 (10/22 случаев злокачественности), и специфичность – 0,85 (75/88 незлокачественных случаев).

На момент вскрытия средний возраст всей группы составил 39 лет (диапазон 20-54 года). Средний возраст женщин, имеющих злокачественные новообразования – 45 лет, по сравнению с 37 годами для оставшейся группы. И эта разница статистически достоверна ( $P < 0,001$ ). Средний возраст женщин с атипичной протоковой гиперплазией составил 42 года, что не значительно отличается от среднего возраста женщин без злокачественных и атипичных новообразований.



Таблица 5 показывает распределение инвазивного рака молочной железы, рака in situ и атипичной гиперплазии по возрастам. Только 3 случая рака молочной железы in situ были выявлены у женщин в возрастной группе 20-39 лет. У одной женщины была семейная история рака молочной железы (мать), при вскрытии у нее был обнаружен внутрипротоковый рак in situ.

У двадцати трех женщин (28%) первая полноценная беременность была в возрасте старше 25 лет. Поздний возраст первой беременности достоверно связан ( $P < 0,02$ ) со злокачественными новообразованиями (9/23 женщины или 39%) в сравнении с женщинами, их не имеющими (9/60 женщин или 15%). Также регистрировались такие параметры как способность к деторождению, оральная контрацепция, нарушения репродуктивной системы, рост, избыточный вес ( $\geq 10$ -ти процентного отклонения от рекомендуемых стандартов (Natvig, 1956)), вес молочной железы и относительное количество железистой и жировой тканей. Связей между этими параметрами и увеличением частоты злокачественных новообразований и атипичной протоковой гиперплазией обнаружено не было.

В настоящих исследованиях женщин с алкогольной зависимостью было 45%. Частота алкогольной зависимости, а также случаев стеатоза и/или цирроза печени была значительно выше среди женщин со злокачественными новообразованиями ( $P < 0,02$  и  $P < 0,02$  соответственно, Таблица 6). Средний возраст женщин с алкогольной зависимостью и без нее сопоставим (40 и 38 лет соответственно). Мы не имеем подробную информацию о продолжительности, количестве, типе (вино, пиво, спирт) и схеме потребления алкоголя. Изменения печени оценивались с помощью общего осмотра и в некоторых случаях с помощью микроскопического исследования. Стеатоз и цирроз во всех случаях были связаны со злоупотреблением алкоголем.

Таблица 4

**Радиологические изменения у 110 женщин с раком и без рака молочной железы**

	Кол-во женщин с раком МЖ (n=22)	Кол-во женщин без рака МЖ (n=88)
Микрокальцификация		7
Инвазивный рак МЖ	1	
Внутрипротоковый рак in situ	4	
Внутрипротоковый и дольковый рак in situ	1	
Плотность мягких тканей		6
Инвазивный рак МЖ	1	
Внутрипротоковый рак in situ	2	
Дольковый рак in situ	1	
Общее количество женщин с подозрительными изменениями	12	75
Внутрипротоковый рак in situ	9	
Дольковый рак in situ	3	





Таблица 5

**Возрастное распределение 110 женщин со злокачественными новообразованиями, атипичными поражениями молочных желез и без них**

Возраст	Общее число женщин (n=110)	Кол-во женщин с раком МЖ (n=27)	Кол-во женщин с атипичными изменениями (n=8)
20-29	23	0	1
30-39	36	3 (8%)	2
40-49	33	13 (39%)	4
50-54	18	6 (33%)*	1

\* У двух женщин инвазивный рак молочной железы

Таблица 6

**Число женщин, злоупотребляющих алкоголем, со стеатозом и/или циррозом среди 110 судебно-медицинских вскрытий с раком молочной железы или без него**

	Женщины с раком МЖ (n=22)	Женщины без рака МЖ (n=88)
+ Злоупотребление алкоголем	15 (68%)	35 (40%)
- Злоупотребление алкоголем	7 (32%)	53 (60%)
+ Стеатоз/цирроз	12 (55%)	23 (26%)
- Стеатоз/цирроз	10 (45%)	65 (74%)

56 женщин (51%) злоупотребляли наркотическими средствами (антидепрессанты, анальгетики, анксиолитики и наркотики), часто в комбинации с алкоголем. Злоупотребление наркотическими средствами не было достоверно связано с увеличением частоты злокачественных новообразований.

Таблица 7

**Тип смерти для 110 судебно-медицинских вскрытий с раком и без рака молочной железы**

	Кол-во женщин без рака МЖ (n=88)	Кол-во женщин с раком МЖ (n=22)
Естественная смерть:		
сердечно-сосудистые заболевания	22 (25%)	6 (27%)
заболевания сосудов головного мозга	11	1
диабет	4	2
инфекционные заболевания	1	0
	6	3
Неестественная смерть:	61 (69%)	16 (73%)
несчастный случай	33	9
суицид	23	5
убийство	5	2
Не установленная причина	5	0



Таблица 7 показывает тип смерти. Двадцать пять процентов имели естественную смерть, 70% - неестественную, а для оставшихся 5% причина смерти неопределенна. Значимой разницы обнаружено не было между женщинами, умершими естественной и неестественной смертью, в группах женщин со злокачественными новообразованиями и без них.

### Обсуждение

Данные экстенсивные гистопатологические исследования судебно-медицинских вскрытий дали возможность оценить наличие клинически скрытых злокачественных новообразований и атипичных изменений в молочной железе в группе датчанок молодого и среднего возраста. Рак молочной железы *in situ* и атипичная протоковая гиперплазия не вызывали видимых и определяемых аномалий, так как большинство изменений носило микрофокальный характер, т.е. диаметр составлял 5 мм и менее. По тем же самым причинам многие поражения не определялись с помощью коррелятивной радиографии взятых образцов, так как рак молочной железы *in situ* и атипичная протоковая гиперплазия часто находится вне диапазона размеров, которые могут быть определены с помощью рентгена. Однако процент ложноотрицательных диагнозов рака молочной железы *in situ*, полученных с помощью радиологических исследований (55%), находится в рамках диапазона, обсуждаемого в литературе – 15-67% невидимых случаев (Holland et al., 1983).

За исключением гипотезы, что алкоголь вызывает повышение частоты рака молочной железы, у нас нет причин допускать, что в этих исследованиях участвовала группа женщин высокого риска для инвазивного рака молочной железы. (Danielson et al., 1982, Dansk Isgemiddelstatistik, 1985; Hardt, pers. comm.; Kelsey, 1979; Lynge & Thygesen, pers. comm.; Medicinalstatistiske meddelelser, 1973; Mouridsen & Blichert-Toft, 1982; Nielsen et al., 1986; Osier, 1986; Page et al., 1978; Rosenberg et al., 1982; Sattin et al., 1986; Williams & Horum, 1977). Большинство женщин (75%) умерли вне больницы и, как можно предположить, в основном, неестественной смертью (70%). Ни один из этих фактов, однако, не может прямо указывать на то, что выборка была сделана из женщин группы высокого риска, и датские исследования (Asnas and Paaske, 1980) не показывают высокую частоту клинически скрытых злокачественных заболеваний в рассмотренных судебно-медицинских случаях.

Используя экстенсивные гистопатологические методы при вскрытии, Крамер и Раш (1973) определили среди пожилых женщин частоту скрытого инвазивного рака молочной железы – 1,4%, внутрипротокового рака *in situ* – 4,3%, а также атипичной протоковой гиперплазии – 10%. Среди случайно выбранных вскрытий женщин Альперс и Велингс (1985) не обнаружили ни одного предполагаемого инвазивного рака молочной железы, однако внутрипротоковый рак *in situ* составил 5,9%. Ни в одном из этих исследований не был выявлен дольковый рак *in situ*. В предыдущих исследованиях, проводимых в больнице среди пожилых женщин, мы обнаружили, что кумулятивная частота злокачественного заболевания за всю жизнь должна составлять 25% (Nielsen et al., 1984). Скрытые злокачественные поражения включали 1,3% инвазивного рака молочных желез и 18% рака молочных желез *in situ*, из которых 4% - это дольковый рак *in situ*, и еще 4% - комбинация долькового и внутрипротокового рака *in situ*. Частота атипичных поражений составляла 4%.

В текущих исследованиях выполнялись подобные же, но более обширные работы по взятию образцов, включая образцы жировой ткани молочных желез, так как в предыдущих исследованиях нас заинтересовал тот факт, что рак молочной железы *in situ* часто микрофокален и ограничен несколькими небольшими протоками и/или дольками. Частота клинического инвазивного рака молочной железы среди женщин молодого и среднего возраста соответствует его доле среди датских женщин в этой возрастной группе (0,8%, Датский регистр раковых заболеваний, 1983). Скрытый инвазивный рак молочных желез был редок и сопоставим с его частотой среди пожилых женщин, тогда как частота клинически скрытого рака *in situ* была по меньшей мере в два раза выше чем существующая кумулятивная частота клинического инвазивного рака молочных желез за всю жизнь (6,5%, Датский регистр раковых заболеваний, 1983). Соотношение между дольковым и внутрипротоковым раком *in situ* было определено как 1:4, что сравнимо с известным коэффициентом для долькового и протокового инвазивного рака молочных желез, а также согласуется с последними хирургическими и скрининговыми исследованиями (Andersen, 1981; Moskowitz, 1981; Rosen et al., 1980; Schwartz et al., 1980; Tabar et al., 1985).



Как показали наши исследования, для женщин пожилого возраста доля инвазивного рака молочных желез выше, чем для женщин молодого и среднего возраста, но это не обязательно предполагает соответственно более высокую частоту рака *in situ* и атипичных изменений. Стратификация по возрасту показала, что женщины моложе 40 лет в настоящих исследованиях имеют очень низкую частоту атипичной протоковой гиперплазии и рака *in situ* (Таблица 5). С другой стороны, женщины среднего возраста имеют высокую частоту по сравнению с цифрами, известными для пожилых женщин (Alpers & Wellings, 1985; Kramer & Rush, 1973; Nielsen et al., 1984).

Частота мультицентричности внутрипротокового рака *in situ* (50%, Таблица 2) находится в соответствии с недавними исследованиями (Lagios et al., 1982; Schwartz et al., 1980). Однако частота случаев двухстороннего внутрипротокового рака *in situ* (40%, Таблица 2), оказалась выше, чем в других исследованиях (Urban, 1969; Webber, et al., 1981), что может быть объяснено более обширным взятием образцов тканей обеих молочных желез. Относительно долькового рака *in situ* нельзя сделать каких-либо заключений из-за небольшого числа его случаев.

Как выделено и предыдущими работами (Gallager, 1980; Kramer & Rush, 1973), в настоящих исследованиях злокачественность была выявлена преимущественно в тех молочных железах, где присутствовала доброкачественная внутрипротоковая гиперплазия (Таблица 3), которая, как представляется, является предпосылкой для развития инвазивного рака молочной железы. Высокая частота случаев рака молочной железы *in situ* и атипичной протоковой гиперплазии с общими морфологическими чертами такими, что нельзя было провести четких критериев между ними, согласуется с гипотезой, что большинство инвазивных раков молочных желез проходят через последовательность гистологически определяемых изменений (Gallager, 1980). Частое размещение внутри маленьких протоков и/или дольках, а также морфологическая схожесть между микрофокальным внутрипротоковым раком *in situ* и дольковым раком *in situ* хорошо согласуется с гипотезой Вилинга и Женсена (1973), что оба поражения возникают в дольково-терминальной единице. Отмеченные связи злокачественности с папилломами подтверждают результаты других исследований (Naagensen et al., 1981; Ohuchi et al., 1984), однако количество случаев было слишком мало, чтобы оценить влияние этих поражений независимо от возраста (Таблица 3). То же самое можно сказать и про аденоз, и протоковую эктазию (Таблица 3).

Информации о последующем развитии инвазивного рака молочной железы у женщин, прошедших биопсию, которая задела маленький внутрипротоковый рак *in situ*, в настоящее время недостаточно. Несколько длительных исследований с последующим наблюдением показали, что риск составляет 25-30%, т.е. тот же что и для долькового рака *in situ* (Andersen & Ottesen, unpublished data; Andersen & Schiodt, 1980; Betsill et al., 1978; Page et al., 1982; Rosen et al., 1980). Предполагая, что инвазивный рак молочной железы развивается только из рака *in situ* у женщин молодого и среднего возраста, наша высокая частота рака молочной железы *in situ* не является не сопоставимой с подобными оценками, имеющими место. Наши исследования показывают, что неинвазивные фазы могут быть длительными, т.е. они появляются за 15-20 лет до среднего возраста женщин с клиническим инвазивным раком молочных желез, они даже могут быть пожизненными, однако, эти данные не могут быть применимы к раку молочных желез *in situ*, теоретически сформированному после менопаузы.

Настоящие исследования дают серьезное основание для оценки частоты клинически скрытых злокачественных новообразований и атипичных заболеваний молочных желез. Результаты показали, что рак молочной железы *in situ* и атипичная протоковая гиперплазия часто встречаются среди женщин среднего возраста. Необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы лучше понять природу инвазивного рака молочных желез, так как неинвазивные поражения представляют сложную терапевтическую дилемму, и в настоящий момент нет способов предсказать, какие повреждения преобразуются в инвазивный рак молочной железы.

Обеспечены грантами Датского Медицинского Исследовательского Совета (12-4720) и Фонда Астрида Тайсенса (ATL 09/84). Авторы благодарят Ингу Снетофт за секретарскую помощь.

## Литература



1. ALPERS, C.E. & WELLINGS, S.R. (1985). The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breasts. *Hum. Pathol.*, 16, 796.
2. ANDERSEN, I. (1981). Radiologic screening for breast carcinoma. *Acta Radial. Diag.*, 22, 227.
3. ANDERSEN, J.A. & OTTESEN, G.L. (1988). Ductal carcinoma in situ: A lifelong follow-up of 30 biopsy treated cases (unpublished data).
4. ANDERSEN, J.A. & SCHIÖDT, T. (1980). On the concept of carcinoma in situ of the breast. *Path. Res. Pracl.* 166, 407.
5. ANDERSEN, J.A. & VENDELBOE, M.L. (1981). Cytoplasmic mucous globules in lobular carcinoma in situ. Diagnosis and prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 5, 251. ASNAS, S. & PAASKE, F. (1980). A systematic autopsy study. *Forensic Sci.*, 15, 3.
6. AZZOPARDI, J.G. (1979). Problems in breast pathology, vol. II, pp.1 (3 & 192. W.B. Saunders: New York.
7. BETSILL, W.L., ROSEN, P.P., LIEBERMAN, P.M. & ROBBINS, G.F. (1978). Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *J. Amer. Med. Assoc.*, 239, 1863.
8. CADY, B. (1973). Total mastectomy and partial axillary dissection. *Surg. Clin. North. Am.*, 53, 313.
9. DANIELSON, D.A., J[CK, H., HUNTER, J.R., STERGACHIS, A. & MADSEN, S. (1982). Nonestrogenic drugs and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 116, 329.
10. DANISH CANCER REGISTRY (1983). Cancer incidence in Denmark 1978, 1979 and 1980. Danish Cancer Society: Copenhagen,
11. DANMARKS STATISTIC (1985). Statistical Yearbook. Copenhagen, vol. 89.
12. DANSK LAGEMIDDELSTATISTIK (1985). Lagemiddelforbruget I Danmark, p. 70.
13. FISHER. E.R., SASS, R , FISHER, B., WICKERHAM, L., PAIK, S.M. & COLLABORATING NSABP INVESTIGATORS (1986). Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer*, 57, 197.
14. GALLAGER. H.S. (1980). The developmental pathology of breast cancer. *Cancer*, 46, 905.
15. HAAGENSEN. CD., BODLAN, C. & HAAGENSEN, D.E. (1981). Breast carcinoma. Risk and detection, p. 197. W.B. Saunders: London.
16. HOLLAND, R., HENDRICKS, J.H.C. & MRVUNAC, M. (1983). Mammographically occult breast cancer. A pathologic and radiologic study. *Cancer*, 52, 1810.
17. KELSEY, J.L. (1979). A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol. Rev.*, 1, 74. KRAMER. W.M. & RUSH, B.F. (1973). Mammary duct proliferation in the elderly. A histopathologic study. *Cancer*, 31, 130.
18. LAGIOS. M.D., WESTDAHL, PR., MARGOLIN, F.R. & ROSE, M.R. (1982). Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer*, 50, 1309.
19. MEDICINALSTATISTISKE MEDDELELSER (1973). I, Sundheds-styrelsen, Denmark: Medicinsk fodselsstatistik 1970, p. 28. MOSKOWITZ, M. (1981). Mammographic screening: Significance of minimal breast cancers. *Am. J. Roentgenoi*, 136, 735.
20. MOSKOWITZ, M. (1983). The predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. *Cancer*, 51, 1007.



21. MOURIDSEN, H.T. & BLICHERT-TOFT, M. (1982). *Brystkræft. Diagnostik og behandling*, p. 17. Roche: Copenhagen.
22. NATVIG, N. (1956). Nye heyde-vektlabeler for norske kvinner og menn. Landsforeningen for kosthold og helse. Oslo.
23. NIELSEN, M., JENSEN, J. & ANDERSEN, J. (1984). Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. *Cancer*, 54, 612.
24. NIELSEN, M., CHRISTENSEN, L. & ANDERSEN, J. (1986). Contra-lateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer*, 57, 897.
25. OHUCHI, N., ABE, R., & KASAI, M. (1984). Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases. *Cancer*, 54, 605.
26. OSLER, M. (1986). Overvagt - et dansk sundhedsproblem. *Ernæringsnyl*, 48, 2.
27. PAGE, D.L., DUPONT, W.D., ROGERS, L.W. & LANDENBERGER, M. (1982). Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. *Cancer*, 49, 751.
28. PAGE, D.L., ZWAAG, R.V., ROGERS, L.W. & 3 others (1978). Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.*, 61, 1055.
29. ROSEN, P.P., BRAUN, D.W. JR. & KINNE, D.E. (1980). The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer*, 46, 919.
30. ROSENBERG, L., SLONE, D., SHAPIRO, S. & 8 others (1982). Breast cancer and alcoholic-beverage consumption. *Lancet*, i, 267.
31. SATTIN, R.W., RUBIN, G.L., WINGO, P.A., WEBSTER, L.A. & ORY, H.W. (1986). Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N. Engl. J. Med.*, 315, 405.
32. SCHWARTZ, G.F., PATCHESFSKY, A.S., FEIG, S.A., SHABER, G.S. & SCHWARTZ, A.B. (1980). Multicentricity of non-palpable breast cancer. *Cancer*, 45, 2913.
33. SOBIN, L.H. (1981). *Histological Typing of Breast Tumours*. 2nd ed. WHO: Geneva.
34. TABAR, L., FAGERBERG, G.J.G., GAD, A. & 9 others (1985). Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet*, i, 829.
35. URBAN, J.A. (1969). Bilateral breast cancer. *Cancer*, 24, 1310.
36. WEBBER, B.L., HEISE, H., NEIFELD, J.P. & CASTA, J. (1981). Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in-situ breast carcinoma. *Cancer*, 47, 2928.
37. WELLINGS, S.R. & JENSEN, H.M. (1973). On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J. Natl Cancer Inst.*, 50, III.
38. WILLIAMS, R.G. & HORUM, J.W. (1977). Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study from the Third National Cancer Survey. *J. Natl. Cancer Inst.*, 58, 527.

