

УДК 618.19-006.6

ПРЕИНВАЗИВНАЯ КАРЦИНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

А.М. Осомбаева, А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Макимбетов

Рассмотрены современные аспекты классификации, диагностики и лечения пре- и микроинвазивного рака молочной железы. Рак молочной железы занимает 1-е место в структуре женской онкологической заболеваемости. В последние годы во многих развитых странах мира наблюдается увеличение частоты ранних преинвазивных и микроинвазивных форм рака молочной железы. Это обусловлено проведением скрининговых мероприятий, направленных на раннюю диагностику опухоли. Конечной целью данной стратегии является улучшение и повышение выживаемости больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; преинвазивный рак; классификация; выживаемость.

ЭМЧЕК БЕЗИНИН ПРЕИНВАЗИВДҮҮ ЗАЛАЛДУУ ШИШИГИ (Адабияттарга сереп салуу)

А.М. Осомбаева, А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Макимбетов

Бул макалада эмчек безинин преинвазивдүү жана микроинвазивдүү залалдуу шишиктеринин классификациясы, дартты аныктоонун жана дарылоонун заманбап аспекти каралды. Эмчек безинин рагы аялдардын онкологиялык ооруларынын түзүмүндө биринчи орунду ээлейт. Акыркы жылдары көптөгөн өнүккөн өлкөлөрдө эмчек безинин преинвазивдүү жана микроинвазивдүү залалдуу шишиктеринин санынын өсүшү байкалууда. Мунун өзү шишик дартын эрте аныктоого багытталган скринг жүргүзүү иш-чаралары менен байланышкан. Бул стратегиянын акыркы максаты болуп эмчек безинин рагы менен ооругандардын жашап кетүү мүмкүнчүлүгүн жакшыртуу жана жогорулатуу болуп эсептелет.

Түйүндүү сөздөр: эмчек безинин рагы; преинвазивдүү залалдуу шишиктер; классификация; жашап кетүү мүмкүнчүлүгү.

PREINVASIVE BREAST CARCINOMA (Literature review)

A.M. Osombaeva, A.D. Zikiryahodhaev, E.K. Makimbetov

This review article highlights the current aspects of classification, diagnosis and treatment of pre- and microinvasive breast cancer. Breast cancer is a 1st place in the structure of female cancer incidence. In recent years, many developed countries have seen an increase in the incidence of early pre-invasive and micro-invasive forms of breast cancer. This is due to screening activities aimed at early diagnosis of the tumor. The ultimate goal of this strategy is to improve and increase the survival rate of breast cancer patients.

Keywords: breast cancer; micro-invasive carcinoma; classification; survival.

Введение. Начальный рак молочной железы (РМЖ), по данным разных авторов, встречается в 15–25 % случаев. Активный скрининг РМЖ с помощью маммографического исследования за последние годы привел к учащению диагностики преинвазивного рака. Одним из самых характерных рентгенологических критериев преинвазивного протокового рака являются выявляемые на маммограммах микрокальцинаты (50–87 %) либо характерная тень уплотнения, что в 50 % соответствует морфологии долькового рака *in situ*, или «рака на месте». Карцинома *in situ* классифицируется либо как внутрипротоковая карцинома *in situ* (ВПКС), возникающая из эпителия протоков, либо как дольковая карцинома *in situ* (ДКС), возникающая из эпителия долек. Если раньше считалось, что чаще встречается дольковый преинвазивный рак, то в последних работах показано соотношение долькового и протокового рака как 1:5 [1]. В 78 % наблюдений ДКС напоминает нормальные структуры протоков увеличенных размеров педжетоидного типа и составляет 0,8–3,8 % злокачественных поражений молочных желез. Он обычно обнаруживается случайно, либо при биопсии с целью диагностики другого заболевания, либо при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных заболеваний. Наиболее часто встречается в возрасте 44–47 лет, чаще слева.

Преинвазивный дольковый рак характеризуется широким распространением по молочной железе и часто бывает билатеральным. Для ДКС характерна высокая частота мультицентричности. Внутрипротоковый неинвазивный рак составляет от 5 до 11 % злокачественных новообразований молочных желез. Средний возраст больных колеблется в пределах 51–59 лет, крайне редко встречается у мужчин (7 %). Чаще всего ВПРС проявляется скоплениями на маммограммах микрокальцинатов с характерным бессимптомным течением (до 75 %). Реже выявляются небольшие участки уплотнения и деформации. Протоковая карцинома *in situ*, или преинвазивный протоковый рак, представляет собой рак протоков, характеризующийся различными типами роста: солидным, папиллярным, угревидным, криброзным.

Согласно современной классификации прекурсорных (предраковых) поражений молочной железы, существуют следующие виды неоплазий – лобулярная, интрадуктальная (внутрипротоковая) пролиферативная, включающая протоковую, эпителиальную, атипичную гиперплазию, протоковую карциному *in situ*; микроинвазивную карциному, интрадуктальные папиллярные новообразования (центральная папиллома, периферическая папиллома, атипичная папиллома, внутрипротоковая папиллярная карцинома и внутрикистная папиллярная карцинома) [1].

Цель обзора – изучить современное состояние проблемы преинвазивного рака молочной железы по данным литературы.

Материал и методы. Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились – рак молочной железы, микроинвазивный рак, классификация. Поиск охватывал исследования зарубежных авторов за последние 5–7 лет.

Результаты исследования. Sopik V. и др. (2018) провели анализ смертности у более 500 тыс. женщин с протоковым раком *in situ* за 1990–2013 гг. При этом 161 тыс. женщин имели чистый рак *in situ*, 13 500 имели инвазивный рак размером 0,2–1,0 см и 196 тыс. – инвазивный рак размером 1,1–2,0 см. Были изучены данные о возрасте на момент постановки диагноза, размере опухоли, степени злокачественности, статусе рецепторов эстрогена, применении лучевой терапии, типе операции, причине смерти и времени наблюдения. Они оценили актуариальные показатели смертности в каждой возрастной категории. При этом 20-летняя актуариальная смертность от РМЖ составила 3,8 % для женщин с чистым раком *in situ*, 6,9 % – для женщин с микроинвазивной карциномой, 6,8 % – для женщин с инвазивным раком размером 0,2–1,0 см и 12,1 % – для женщин с инвазивным раком размером 1,1–2,0 см. Скорректированное отношение риска смерти, связанное с микроинвазивной карциномой (против – чистый протоковый рак *in situ*) составило 2,00 (95% ДИ 1,76–2,26; $P < 0,0001$). Авторы сделали вывод, что с точки зрения прогноза, микроинвазивный рак более близок к мелкоинвазивному

раку (0,2–1,0 см), чем чистый «рак на месте». Они заключили, что для инвазивных опухолей до 1,0 см размер оказывает незначительное влияние на смертность [2].

Narod S.A. и др. (2015) поставили цель – оценить смертность от РМЖ после постановки диагноза «Рак на месте» и установить, влияет ли на смертность возраст, этническая принадлежность и начальное лечение. Всего было проанализировано 108 196 женщин (1988–2011). Их риск умереть от РМЖ сравнивался с риском смерти женщин в общей популяции. Анализ пропорциональных рисков Кокса был выполнен для оценки отношения рисков (ОР). Результаты показали, что среди 108 196 женщин с протоковым раком *in situ* средний возраст (диапазон) на момент постановки диагноза составил 53,8 (15–69) года, а средняя продолжительность наблюдения (диапазон) составила 7,5 (0–23,9) года. Двадцатилетняя специфическая смертность от РМЖ составила 3,3 % (95% ДИ 3,0–3,6 %) и была выше у женщин < 35 лет, по сравнению с пожилыми женщинами (7,8 % против 3,2 %; ОР = 2,58 [95% ДИ 1,85–3,60]; P < 0,001) и для негроидной расы, по сравнению с неиспаноязычными белыми (7,0 % против 3,0 %; ОР = 2,55 [95% ДИ, 2,17–3,01]; P < 0,001). Риск смерти увеличивался при ипсилатеральном инвазивном РМЖ (ОР = 18,1 [95% ДИ, 14,0–23,6]; P < 0,001). В общей сложности 517 пациентов умерли от РМЖ после диагноза *in situ* (медиана = 7,5 [диапазон, 0–23,9] года). Среди пациентов, получавших лампэктомию, лучевая терапия ассоциировалась со снижением риска ипсилатерального инвазивного рецидива через 10 лет (2,5 % против 4,9 %; скорректированный ОР = 0,47 [95% ДИ 0,42–0,53]; P < 0,001), но не от специфической смертности от РМЖ через 10 лет (0,8 % против 0,9 %; ОР = 0,86 [95% ДИ 0,67–1,10]; P = 0,22). Авторы сделали выводы, что важными факторами риска смерти при раке *in situ* на момент постановки диагноза являются возраст (пожилой) и этническая принадлежность (чернокожие). Риск смерти повышается после постановки диагноза ипсилатерального РМЖ, но профилактика этих рецидивов с помощью лучевой терапии смертность не снижает [3].

Sopik V. и др. (2016) полагают, что прогноз инвазивного РМЖ после «рака на месте» может быть описан как новый первичный рак или как местный инвазивный рецидив. Авторы изучили данные 306 249 женщин с диагнозом РМЖ I или II стадии (с 2004 по 2012 г.), из которых 5395 имели предыдущий диагноз РМЖ *in situ*. Они оценили риск смерти у 3979 пациентов с предшествующим раком *in situ* с 3979 пациентами без этого риска. При этом 2335 женщин имели предшествующий ипсилатеральный и 3060 – контралатеральный рак *in situ*. Специфическая выживаемость (9 лет) составила 94,6 % для пациентов с предшествующим раком *in situ* (ипсилатеральным или контралатеральным) и 95,2 % – для пациентов без предшествующего рака *in situ* (p = 0,32). В сопоставленном анализе (3979 сопоставленных пар) отношение рисков смерти для пациентов с предшествующим ипсилатеральным раком *in situ* по сравнению с пациентами без предшествующего рака *in situ* составило 0,91 (95% ДИ = 0,49–1,68; P = 0,75). Следовательно, предварительный диагноз ипсилатерального рака *in situ* не влияет на прогноз при ранней стадии инвазивного РМЖ. Это говорит о том, что первичный РМЖ и местные инвазивные рецидивы после рака *in situ* являются сходными состояниями и должны лечиться одинаково [4].

Ottesen G.L. и др. (2013) считают, что карциномы *in situ* представляют собой гетерогенную группу поражений, охватывающую широкий спектр клинических состояний и гистопатологических изменений. Что касается биологического поведения, то опухоли *in situ* варьируют от биологически агрессивных поражений со значительным риском прогрессирования в инвазивную карциному, до поражений с очень низким злокачественным потенциалом. Описаны два основных типа опухолей – протоковая карцинома *in situ* и дольковая карцинома *in situ*.

Предыдущие исследования свидетельствуют о том, что примерно треть из них впоследствии переходит в инвазивные формы. Данные аутопсии показывают, что рак *in situ* встречается у женщин довольно часто, и было подсчитано, что примерно у 20 % всех женщин в течение жизни может развиваться рак

in situ. Отсутствие знаний о биологической значимости гистопатологических подтипов явилось предпосылкой исследования в Дании (за 1982–1989 гг. было изучено 275 женщин). Исследования показали, что частота рецидивов была значительно связана с размером ядра первичного очага. Многие инвазивные карциномы молочной железы являются ДНК-анеуплоидными (более 80 %), как при инвазивных карциномах. Это открытие выдвинуло гипотезу о том, что ДНК-паттерн инвазивной карциномы уже был установлен на преинвазивной стадии рака *in situ*. При карциноме *in situ* была показана значительная корреляция между большим размером ядра и комедонекрозом, оба из которых показали также сильную ассоциацию с анеуплоидией ДНК, высокой активностью пролиферации, низким содержанием стероидных рецепторов и гиперэкспрессией c-erbB-2 и p53-факторов, которые могут указывать на агрессивное поведение. Малоядерные опухоли, будь то дольковый или протоковый рак *in situ*, напротив, были с диплоидными ДНК с низкой пролиферацией, и ни в одном случае не было выявлено гиперэкспрессии c-erbB-2 и p53 [5].

De Brot M. и др. (2017) проанализировали редкие случаи плеоморфной дольковой карциномы *in situ*. Из 233 пациентов они выявили 32 с диагнозом «Дольковая карцинома». После пересмотра 16 случаев были исключены из-за отсутствия плеоморфизма. Остальные 16 были классифицированы как плеоморфные опухоли. При этом 12 из 16 пациентов были пролечены хирургически и химиотерапией. В 57 % случаев развился ипсилатеральный РМЖ (медиана наблюдения 67 мес.). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет, а медиана времени от рака *in situ* до инвазивного рака составила 59 мес. (диапазон 45–66 мес.). Эти опухоли включали 1 инвазивный дольковый, 1 микроинвазивный, 1 инвазивный протоковый рак и 1 протоковую карциному [6].

Микроинвазивные протоковые карциномы молочной железы *in situ* встречаются редко и имеют хороший прогноз. Они сгруппированы с ранними стадиями инвазивных карцином в классификации TNM 2017 г. В исследовании Bouter J. и др. (2019) оцени-

вались решения врачей о лечении и их обоснования в сравнении с литературой. Авторы не обнаружили единого подхода при данных опухолях, так как некоторые предлагали проведение только операции, не всегда исследовался сторожевой лимфоузел, гормонотерапия и лучевая терапия проводились с неодинаковой частотой [7].

Costarelli L. и др. (2019) в Италии также считают, что протоковый микроинвазивный рак является нечастым заболеванием, диагноз и лечение которого четко не определены. Из 17 431 случаев РМЖ 15 091 (86,6 %) были инфильтрирующим раком, 2107 (12,1 %) – протоковым раком *in situ* и 233 (1,3 %) – микроинвазивным раком. Возраст на момент постановки диагноза не отличался между раком *in situ* и микроинвазивной опухолью. Последние, как правило, чаще выражали биологически агрессивные признаки (более высокие значения Ki-67, негативность рецепторов гормонов и избыточная экспрессия HER2/neu) ($P < 0,01$). Подмышечные лимфатические узлы были вовлечены в 25 случаях при микроинвазивном раке (12 %), но > 3 лимфатических узла были вовлечены только в двух случаях (1 %). При многофакторном анализе только лимфоваскулярная инвазия ассоциировалась со статусом лимфоузлов ($P < 0,01$). Гормональная терапия была назначена в 388 из 1462 случаев протокового рака *in situ* (26,5 %), в 84/200 случаях микроинвазивного рака (42 %) и в 11 086 из 14 188 случаев инвазивного рака (84,7 %) ($P < 0,01$). Химиотерапия была назначена в 14,7 % при микроинвазивном раке и в 35,3 % – при инвазивном раке ($P < 0,001$).

Это одно из крупнейших исследований, посвященных микроинвазивным карциномам молочной железы, опубликованных в литературе. Примерно 10 % протоковых карцином *in situ* содержат один или несколько очагов микроинвазий, и последние часто выражают агрессивные биологические особенности. Лимфоваскулярная инвазия является предиктором вовлечения подмышечных узлов. Авторы заключили, что консервативная хирургия выполняется реже при микроинвазивном раке, чем при карциноме *in situ*, а адьювантная химиотерапия используется реже, чем при инвазивном раке [8].

Хотя микроинвазивная карцинома отличается от протоковой карциномы *in situ*, клиническое значение микроинвазии остается неуловимым. Целью исследования Kim M. и др. (2018) в Корее стала оценка клинико-патологических особенностей и исходов микроинвазивной карциномы в сравнении с чистым раком *in situ*. Они оценили 613 случаев протоковой карциномы *in situ* и микроинвазивной карциномы, которые были последовательно резецированы с 2003 по 2014 г., и проанализировали экспрессию стандартных биомаркеров (рецепторы гормонов, эпидермального фактора роста (HER2), p53 и Ki-67) и частоту рецидива. Из 613 случаев 136 (22,2 %) были классифицированы, как микроинвазивная карцинома. Микроинвазивная карцинома была значительно связана с карциномой *in situ* с большей распространенностью опухоли, высоким ядерным индексом, некрозом и архитектурным рисунком комедотипа. Экспрессия гормонов доминировала в чистых карциномах *in situ*, в то время как положительный статус HER2, гиперэкспрессия p53 и высокие индексы пролиферации Ki-67 чаще наблюдались в микроинвазивной карциноме.

Метастазирование лимфоузлов было обнаружено только в четырех случаях микроинвазивной карциномы с мультифокальной микроинвазией. При многофакторном анализе было обнаружено, что карциномы *in situ* с выраженной распространенностью, архитектурным рисунком типа комедона и отрицательным статусом рецептора эстрогена являются независимыми предикторами микроинвазии. Во время наблюдения 12 пациенток имели ipsilateralный рецидив молочной железы, различий в частоте рецидивов между пациентками с карциномой *in situ* и пациентками с микроинвазивной карциномой не наблюдалось. Тройной отрицательный подтип был единственным фактором, который был связан с рецидивом опухоли [9].

Заключение. Таким образом, микроинвазивная карцинома определяется как поражение, характеризующееся наличием в строме молочной железы одного или более микроскопических фокусов инфильтративного рака, каждый размером не более 1 мм, часто наблюдаемых вблизи протоковой карциномы *in situ* высокой степени злокачественности.

Ранее допускались значительные вариации в толковании этого термина. Некоторые авторы предлагали называть микроинвазивной карциномой только те поражения, которые выходят за пределы специализированной дольковой стромы, однако иногда это бывает трудно определить, и в настоящее время от этого критерия отказались. Следует отметить, что наблюдается значительная гипердиагностика микроинвазивных карцином. Так, при пересмотре 109 случаев микроинвазивной карциномы только в 21 (19,3 %) выявлена истинная микроинвазия, остальные были классифицированы как карцинома *in situ*. Авторы классификации настаивают: если инвазия сомнительна, то поражение следует относить к карциноме *in situ*.

Микроинвазивная карцинома может развиваться также на фоне карциномы *in situ* низкой степени злокачественности и очень редко на фоне других предраковых процессов. Дифференцировать микроинвазивную карциному необходимо, в первую очередь, с так называемой канцеризацией долек или с доброкачественными процессами (склерозирующий аденоз, радиальный рубец). Иммуногистохимическое исследование с маркерами миеоэпителия (α -актин, СК-Н, p63, кальпонин, кальдесмон) также имеет важное значение в диагностике микроинвазивной карциномы.

Наиболее заметным изменением, касающимся инвазивной карциномы, является исчезновение из новой классификации термина «протоковая», т. е. вместо «неспецифицированной инфильтративной протоковой карциномы» (not otherwise specified, NOS, 8500/3) в новой классификации появляется «инвазивная карцинома неспецифического типа» (no special type, NST, 8500/3). Термин «протоковая» удален из классификации, поскольку он отражает традиционное, но неправильное представление о том, что эти опухоли происходят исключительно из протокового эпителия молочной железы, в отличие от дольковых, происходящих из эпителия долек, чему тоже нет достоверных доказательств. Более того, показано, что большинство карцином молочной железы развиваются из терминальной дольково-протоковой структурной единицы (TDLU, terminal duct lobular unit) [1].

Литература

1. *Lakhani S., Ellis I., Schnitt S. et al.* WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. 240 p.
2. *Sopik V., Sun P., Narod S.A.* Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ // *Breast Cancer Res Treat.* 2018. V. 167 (3). P. 787–795.
3. *Narod S.A., Iqbal J., Giannakeas V. et al.* Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ // *JAMA Oncol.* 2015. V. 1 (7). P. 888–96.
4. *Sopik V., Iqbal J., Sun P., Narod S.A.* Impact of a prior diagnosis of DCIS on survival from invasive breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2016. V. 158 (2). P. 385–93.
5. *Ottesen G.L.* Carcinoma in situ of the female breast. A clinico-pathological, immunohistological, and DNA ploidy study // *APMIS Suppl.* 2013. P. (108). P. 1–67.
6. *De Brot M., Koslow Mautner S., Muhsen S. et al.* Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: a single institution experience with clinical follow-up and centralized pathology review // *Breast Cancer Res Treat.* 2017. V. 165 (2). P. 411–420.
7. *Bouter J., Geffrelot J., Danhier S. et al.* Decision making factors of the management of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion // *Bull Cancer.* 2019. V. 106 (11). P. 1000–1007.
8. *Costarelli L., Cianchetti E., Corsi F. et al.* Microinvasive breast carcinoma: An analysis from ten Senonetwork Italia breast centres // *Eur J Surg Oncol.* 2019. V. 45 (2). P. 147–152.
9. *Kim M., Kim H.J., Chung Y.R., Kang E. et al.* Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma *In Situ*: A Comparison of Clinico-pathological Features and Clinical Outcomes // *J Breast Cancer.* 2018. V. 21 (2). P. 197–205.