

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.Н. Коростелева, А.Д. Макаров, З.Д. Гурьева, Н.М. Слепцова, Н.Н., Корякина, А.С. Иннокентьева

ПРОТОВОКАЯ КАРЦИНОМА IN SITU МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ РОСТОМ

УДК 616-006.04:618.19

Карцинома in situ является неинвазивной формой рака молочной железы, представленной злокачественными клетками, ограниченными эпителием, без вовлечения в процесс базальной мембраны, но имеющими потенциальную способность к инвазии. Современные достижения молекулярной генетики, открытие онкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста подтверждают мнение о карциноме in situ как ранней фазе истинного рака молочной железы. Эти опухоли имеют разные биологические свойства, отличаются риском развития инвазивного рака и методами лечения.

Ключевые слова: протоковая карцинома in situ (DCIS), маммография, ультрасонография, биопсия опухоли, секторальная резекция, мастэктомия.

The carcinoma in situ is a noninvasive form of the mammary gland cancer presented by malignant cells localized in the epithelium and not penetrating the basement membrane, but potentially, capable of invasion. The latest developments in the molecular genetics, discovery of oncogenes and tumor growth suppressing genes confirm the opinion that the carcinoma in situ is an early phase of the genuine breast cancer. These neoplasms possess various biological properties and differ in the risk of progressing into invasive cancer and treatment practices.

Keyword: ductal carcinoma in situ (DCIS), mammography, ultrasonography, tumor biopsy, lumpectomy, mastectomy.

В последнее время в мире отмечена тенденция к увеличению частоты выявления клинически скрыто протекающих форм рака молочной железы: минимальных форм и карциномы in situ (CIS). Это стало возможным благодаря совершенствованию маммографической и ультрасонографической техники с внедрением новых методов прицельной биопсии патологических очагов [1,2]. В странах, где проводится популяционный маммографический скрининг, карцинома in situ составляет 20-40% от всех вновь выявленных случаев рака молочной железы. В некоторых центрах США и Западной Европы на два случая инвазивного рака молочной железы, выявленного при маммографии, приходится одна CIS [5,6]. Термин «карцинома in situ молочной железы» объединяет два типа заболевания: протоковая карцинома in situ (ductal carcinoma in situ - DCIS) и дольковая карцинома in situ (lobular carcinoma in situ - LCIS). Карцинома in situ по международной классификации рака молочной железы по системе TNM относится к стадии 0, первичная опухоль кодируется как Tis. По международной классификации CIS - это минимальная опухоль с ограниченным

распространением, для обнаружения которой необходимо тщательное микроскопическое исследование препарата. Протоковая карцинома in situ часто распространяется сегментарно, иногда вовлекая в процесс два и более квадранта молочной железы, т.е. DCIS может быть изначально диффузным (мультицентричным) заболеванием. Это подтверждается тем, что при морфологическом исследовании у больных с DCIS нередко обнаруживают множество очагов или фокусов неинвазивного, а иногда и инвазивного рака. При этом чем больше гистологических срезов исследуется, тем больше выявляется очагов рака. По литературным данным, мультифокальность при DCIS встречается у 30% больных [3,4]. Клиническая диагностика DCIS затруднена в тех случаях, когда опухоль не пальпируется и нет выделений из соска. DCIS разделены на две группы: клиническую - опухоль определяется при пальпации, и субклиническую, когда опухоль выявляется только при маммографии. Прогноз и тактика лечения заболевания при этих клинических формах различные. В большинстве случаев DCIS обнаруживается при маммографическом или ультразвуковом исследовании и зачастую характеризуется лишь наличием микрокальцинатов и, реже, деформацией тяжистого рисунка. Лучевая диагностика внутрипротоковой карциномы in situ представляет большие трудности, т.к. примерно в 72% случаев она проявляется лишь очагами микрокальцинации. При пальпируемых формах CIS выполняется биопсия под контролем УЗИ или стереотаксическая биопсия.

В случае непальпируемой CIS проводится секторальная резекция молочной железы как завершающий этап диагностики. Операция выполняется после тщательного изучения патологического очага на маммограммах. Морфологическая форма карциномы in situ - один из важных факторов, влияющих на выбор тактики лечения заболевания. Наиболее эффективным методом лечения CIS остается хирургическое вмешательство в объеме органосохраняющей операции или мастэктомии. Первоначальным результатом широкого применения органосохраняющего лечения (секторальная резекция с лучевой терапией или без) стало увеличение частоты местных рецидивов. Показатель частоты рецидивов после органосохраняющего лечения достигает 30-50% [6,7]. Однако рутинное проведение мастэктомии у всех больных с DCIS в настоящее время дискуссионно. Споры в отношении объема операции при DCIS продолжаются, поскольку трудно предвидеть, какое лечение будет лучшим в том или ином случае и не возникнет рецидив опухоли. В случае рецидива заболевания примерно у 50% больных при морфологическом исследовании операционного препарата выявляется не CIS, а инвазивный рак.

Перед клиницистами стоит важная задача - решить оптимальную тактику лечения больных с DCIS. Для ее решения необходимо определить группы больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Различия в выборе объема операции связаны с биологическими особенностями карцином in situ.

КОРОСТЕЛОВА Любовь Никифоровна - к.м.н., доцент ИПОВ СВФУ, korln@mail.ru; **МАКАРОВ Альберт Дмитриевич** - к.м.н., доцент МИ СВФУ; РБ № 1 - НЦМ: **ГУРЬЕВА Зинаида Дмитриевна** - врач онколог-маммолог, **СЛЕПЦОВА Наталья Михайловна** - к.м.н., врач рентгенолог, **КОРЯКИНА Надежда Николаевна** - зав. рентгенотделением РБ №1-НЦМ МЗ РС(Я), **ИННОКЕНТЬЕВА Александра Степановна** - врач патоморфолог.

Мы приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка О., 48 лет, поступила в х/о № 1 КЦ РБ № 1-НЦМ с предварительным диагнозом – *Suspicio cancer mammae sinistrae*. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., АГ 2, риск ССО 3, сахарный диабет II типа, ст. степени тяжести, хронический вирусный гепатит «С» минимальной степени активности, жировой гепатоз печени, хронический пиелонефрит. Общее состояние относительно удовлетворительное. Рост 165 см, масса тела 97 кг, ИМТ – 36. В анамнезе: впервые выделения из протоков левой молочной железы (ЛМЖ) серозно-геморрагического характера появились осенью 2010 г. Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет, установились сразу, через 28-30 дней. Беременностей – 4; родов – 4; лактация после всех родов до 11-12 месяцев, лактостаз в ЛМЖ. Нарушение менструально-овариального цикла с 2009 г., последняя менструация в 2010 г. Status localis: макромastia, молочные железы симметричны, соски и ареолы не изменены, на момент осмотра выделений нет. При пальпации молочные железы с инволютивными изменениями, отмечается диффузная тягистость стромы преимущественно в проекции наружных квадрантов, четких узловых образований нет. В ЛМЖ в проекции верхне-наружного квадранта (ВНК) точечный след после биопсии, под ним без узловых образований. Пальпируются увеличенные лимфатические узлы в обеих аксиллярных областях, подвижные, не спаянные между собой, безболезненные. Проведено обследование: цифровая маммография (рис. 1, а, б), томосинтез ЛМЖ (рис. 2, а, б). Кожные полосы тонкие, ровные на всем протяжении. Соски не деформированы. На фоне жировой инволюции определяются участки невыраженного фиброзирования стромальных структур и остатки железистой ткани. На границе верхних квадрантов ЛМЖ выявляются множественные плеоморфные микро- и макрокальцинаты, расположенные сегментарно, на протяжении 39х41мм, некоторые из них в виде скоплений визуализируются в позадиссосковой области. При ультрасонографии дифференциация тканей молочных желез четкая. Кожа в виде гиперэхогенной равномерной полосы. Соски не изменены. В строме преобладает жировой компонент. На фоне подкожно-жировой клетчатки

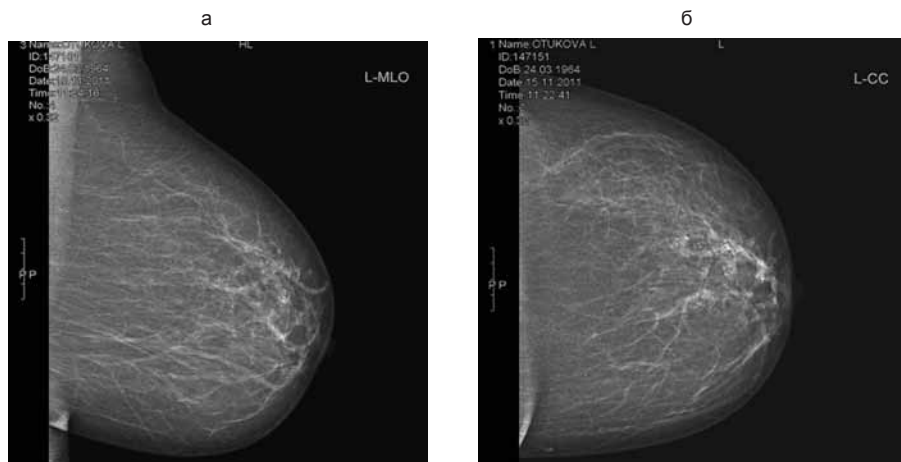


Рис.1. Цифровая маммография ЛМЖ: а - в косой проекции, б - в прямой проекции

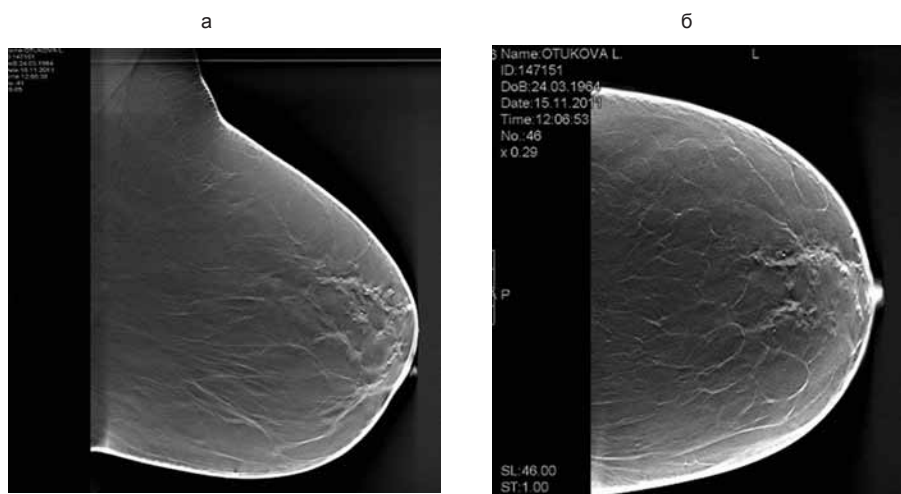


Рис.2. Томосинтез ЛМЖ: а - в косой проекции, б - в прямой проекции

визуализируются фиброзированные связки Купера в виде гиперэхогенных линейных теней, охватывающих жировые дольки. Железистый слой повышенной эхогенности, с гиперэхогенными линейными тяжами. В ЛМЖ выявляются расширенные до 4 мм ретроареоларные протоки, в ВНК протоки расширены до 3 мм, стенки их уплотнены, вокруг визуализируются множественные мелкие гиперэхогенные сигналы. Регионарные л/узлы не визуализируются. Заключение: Множественные плеоморфные сегментарные микро-макро кальцинаты ВНК ЛМЖ. Протоковый рак? Гистологическое заключение стереотактической биопсии - фиброзная ткань с клетками, подозрительными на протоковый рак. Цитологическое заключение - цитограмма характерна для протокового рака. 06.03.12 под общим обезболиванием произведена операция - секторальная резекция ЛМЖ с иссечением кожи в месте биопсии в проекции ВНК и удаление субареоларной зоны. Результат

экспресс-биопсии субареоларной зоны - фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией клеток протокового эпителия, злокачественный рост не обнаружен. Удаленный сектор молочной железы макроскопически был представлен жировой тканью и не подвергнут экспресс-замораживанию. При окончательном морфологическом исследовании послеоперационного препарата диагностирован протоковый рак *in situ* в большом числе гистологических срезов без признаков инвазивного роста (рис. 3, а, б?). Учитывая полученное морфологическое заключение и невозможность исключения других очагов протоковой карциномы *in situ* (мультифокальный рост) в оставшейся ткани молочной железы, пациентка повторно госпитализирована для проведения радикальной операции. 11.04.2012 выполнена операция - мастэктомия слева с подмышечной лимфодиссекцией. Плановое гистологическое исследование - молочная железа с гранулематозным воспалением, в этой же

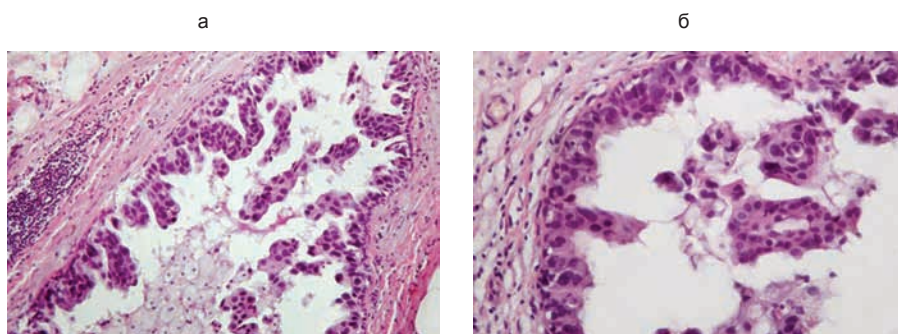


Рис.3. Гистологическая картина протоковой карциномы in situ. (Гематоксилин-эозин, увеличение а – х200, б –х400)

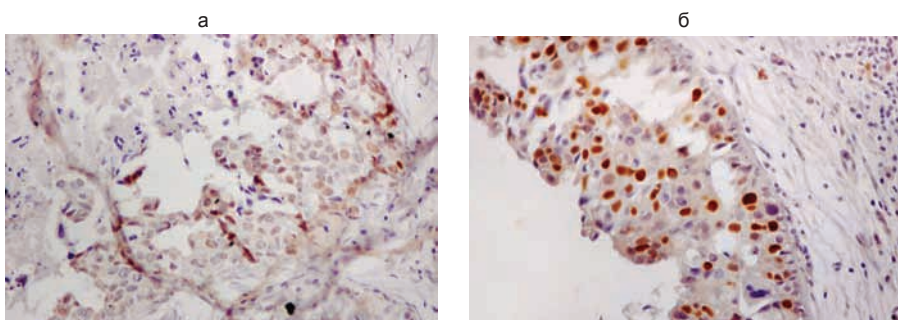


Рис.4. Иммуногистохимическое исследование экспрессии: а - к рецепторам эстрогена, б - к рецепторам прогестерона в опухоли. В большинстве клеток реакция положительная (коричневое окрашивание)

зоне обнаружены структуры внутри-протокового рака. В других участках молочной железы явления атипической протоковой гиперплазии. Во всех исследованных лимфатических узлах подмышечной области (14 шт.) метастазов не выявлено. При дополнительном морфологическом исследовании всех послеоперационных препаратов установлена высокая степень злокачественности протокового рака in situ (High grade DCIS). Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) опухоли - экспрессия рецепторов эстрогенов положительная (+) 4 (рис.4,а); экспрессия рецепторов прогестерона – положительная (+)7 (рис.4,б); экспрессия мутантного гена-супрессора p53 - 3%; пролиферативный пул опухоли по экспрессии Ki-67 - 0%. Течение по-

слеоперационного периода гладкое, заживление первичным натяжением. С учетом положительной экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани опухоли пациентке назначена гормонотерапия (тамоксифен 20 мг ежедневно, длительно).

Выбор объема операции в нашем клиническом случае был определен следующими факторами: 1) рентгенологическими признаками мультифокального роста опухоли – сегментарное расположение микрокальцинатов в проекции нескольких протоков и их ветвей на протяжении более 4 см; 2) результатом морфологического исследования - множественные очаги протоковой карциномы in situ в большом числе гистологических срезов. Возраст пациентки, мультифокальная форма роста протокового рака in situ, степень

злокачественности опухоли являются факторами высокого риска рецидива опухоли. Таким образом, мастэктомия является единственным радикальным хирургическим методом лечения у аналогичной группы больных DCIS с мультифокальным ростом.

Литература

1. Нейштадт Э.Л. Мастопатия. Есть ли повод для беспокойства? / Э.Л. Нейштадт// Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы 1-й междунар. онкологич. конф. – СПб., 2004. – С.80 – 82.

Neischadt, E.L. Mastopathy. Is there a reason to worry? // Proceedings of the 1st International conference on Breast Cancer Diagnostics and Treatment. St. Petersburg, 2004, pp. 80-82.

2. Семиглазов В.В. Клиническая характеристика и лечение неинвазивных и минимальных инвазивных форм рака молочной железы / В.В. Семиглазов. - СПб.: Эскулап, 2004.- С.47.

Semiglavov, V.V. Clinical characteristics and treatment of noninvasive and minimally invasive forms of breast cancer. /St. Petersburg: Eskulap, 2004. p. 47.

3. Семиглазов В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов; под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазова. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.

Semiglavov V.V., Topuzov, E.ER. Breast cancer. Edited by Prof. Semiglavov, V.F., correspondent member of the Russian Academy of Medical Sciences. Moscow: MEDpress-inform, 2009. – 176 p.

4. Gump F.E. Ductal carcinoma in situ A revised concept/ F.E. Gump, D.L. Jicha, L. Ozello // Surgery.- 1987. -Vol. 102. – P. 790 – 795.

5. Nakhlis F. Ductal carcinoma in situ / F. Nakhlis, M. Morrow // Surg. Clin. North Am. - 2003. Vol. 4 – p. 821-839.

6. Sibbering D.M. Nottingham experience / D.M. Sibbering, R.W. Blamey; Silverstein M.G. (Ed.) //Ductal carcinoma in situ of the breast. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. - P. 367 – 372.

7. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone / Cornfield D.B., Palazzo J.P., Schwarz G.F. [et al.] // Cancer. - 2004. – Jun 1/- Vol. 100 (11) - p. 2317-2327.