

На правах рукописи

УСОВ ФЁДОР НИКОЛАЕВИЧ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР МЕТОДА
ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМЕ IN SITU МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 - онкология

14.00.19 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2007

Работа выполнена на кафедре онкологии ФППО Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова на базе ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Росмедтехнологии (директор - академик РАМН, профессор В.И.Чиссов)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Пак Дингир Дмитриевич**

доктор медицинских наук, профессор **Дарьялова Софья Львовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Стаханов Михаил Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор **Мамонтов Анатолий Сергеевич**

Ведущее учреждение: ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Росмедтехнологии.

Защита состоится 18 сентября 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.01 при ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологии» (Москва, 125284, 2-ой Боткинский проезд, д.3.)

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Росмедтехнологии (Москва, 125284, 2-ой Боткинский проезд, д.3)

Автореферат разослан 15 августа 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

СЕДЫХ С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно выявляется от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев рака молочной железы. Из-за отсутствия в Российской Федерации общенациональных программ скрининга и первичной профилактики до сих пор сохраняются тенденции к росту заболеваемости и достаточно высокие показатели смертности. В структуре заболеваемости злокачественными образованиями женского населения России рак молочной железы (РМЖ) в 2005 г. занял 1-е место, а по показателям смертности 2-е место. При этом число заболевших увеличилось с 33,7 тыс. в 1995 г. до 40,9 тыс. в 2005 г. Однако благодаря развитию маммографической техники, внедрению в ряде регионов маммографического скрининга, более широкому использованию УЗИ и новых методов прицельной биопсии появилась возможность выявления клинически скрыто протекающего рака *in situ* молочной железы.

Одним из перспективных направлений в борьбе за снижение инвазивных форм рака молочной железы является ранняя диагностика неинвазивных форм рака.

Еще около 10 лет назад карцинома *in situ* встречалась крайне редко, частота ее выявления не превышала 3% случаев от числа всех вновь обнаруживаемых раков молочной железы.

Показатели общей выживаемости больных с неинвазивным раком молочной железы при условии адекватного лечения приближаются к 100 %. К сожалению, во многих регионах практически еще не решена проблема диагностики непальпируемых форм рака молочной железы, в том числе и CIS. У большинства больных неинвазивные формы РМЖ являются случайной находкой, поэтому очень важно правильно выбрать стратегию при подозрении на клинически скрыто протекающую карциному.

Для выявления потенциально излечимых форм рака молочной железы необходим четкий алгоритм диагностических мероприятий.

Лечение больных РМЖ - сложная и еще не решенная проблема. Наиболее эффективным методом лечения CIS остается хирургическое вмешательство, объем которого весьма различен. Первоначальный опыт применения сохраненных операций у больных с карциномой *in situ* оказался неудачным, так как отмечалась высокая частота возникновения местных

рецидивов (в том числе инвазивного рака) в неудаленной части молочной железы. Эти данные послужили толчком к поиску адекватного объема резекции при разных вариантах CIS.

Цель исследования

Цель настоящего исследования - оптимизировать диагностические алгоритмы при подозрении на карциному in situ молочной железы. Улучшить результаты лечения больных карциномой in situ и при сочетании карциномы in situ и инвазивного рака молочной железы. Разработать эффективные варианты хирургического и комбинированного лечения.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинической, ультразвуковой, рентгенологической семиотики при новообразованиях, подозрительных на карциному in situ.
2. Изучить информативность пункционной биопсии у больных с карциномой in situ.
3. Разработать эффективные варианты хирургического и комбинированного лечения, позволяющие улучшить безрецидивную выживаемость у больных карциномой in situ и пациентов с сочетанием карциномы in situ с инвазивным раком молочной железы.
4. Провести сравнительный анализ пятилетних результатов лечения больных в зависимости от проведенной терапии и объема хирургического вмешательства.

Научная новизна

Определены принципы современного подхода к диагностике и лечению карциномы in situ молочной железы с учетом последних достижений онкологии. Разработаны адекватные схемы лечения протоковой карциномы in situ и дольковой карциномы in situ с учетом ряда прогностических факторов. Определены оптимальные объемы резекции тканей молочной железы во время органосохранных операций при карциноме in situ молочной железы и при сочетании карциномы in situ с инвазивным раком.

Практическая значимость работы

На основании проведенных исследований и анализа результатов лечения больных раком молочной железы, разработан оптимизированный алгоритм диагностических мероприятий, направленных на своевременное выявление данной патологии. Определена диагностическая ценность маммографии, УЗИ, цитологии при диагностике карциномы in situ молочной железы. Определены рациональные объемы операции при планировании органосохранного лечения больных с неинвазивной формой РМЖ.

Внедрение в практику

Разработанные методики лечения больных применяются в отделениях общей онкологии, лучевой терапии, химиотерапии ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ.

Апробация работы

Апробация проведена на совместной научной конференции кафедры онкологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова и диагностических и клинических отделений МНИОИ им. П.А.Герцена 14 декабря 2006г.

Основные положения и материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием ряда стран, посвященной 60-летию онкологической службы Республики Татарстан и кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии 13-15 сентября 2006 года.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текстовая часть содержит 31 рисунок и 34 таблицы. Библиографический указатель содержит 100 источников (37 отечественных и 63 зарубежных работ).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты клинического обследования и лечения 569 пациенток, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А.Герцена с 1994 по 2005 год по поводу рака молочной железы. По результатам морфологического исследования опухоли больные были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 63 пациентки в возрасте от 21 года до 73 лет с карциномой *in situ* молочной железы. Вторую группу - 220 больных от 33 до 77 лет с сочетанием инвазивного рака и карциномы *in situ* молочной железы. Третью - 286 больных от 25 до 68 лет с инвазивным раком молочной железы. Все больные, вошедшие в исследование, - женщины.

Число пациенток первой группы составило 1,5% от общего числа пролеченных больных - 4125 женщин за указанный период времени.

Критериями исключения для этой группы служили:

- возраст старше 80 лет,
- тяжелая соматическая патология, требующая длительной терапевтической коррекции.
- сочетание с инвазивным раком молочной железы или злокачественной опухолью другой локализации,
- наличие начала инвазии (при гистологическом исследовании) на фоне карциномы *in situ* молочной железы.

Средний возраст пациенток, проходивших лечение, составил - 48,9 лет.

26 (41,3%) пациенток находились в менопаузе и 37 (58,7%) - в репродуктивном периоде.

В первой группе основную часть составили 60 пациенток (95,2%) 0 стадии T₀N₀M₀ и 3 пациентки (4,8%) - на стадии T_{is}N₁M₀.

В 37 случаях (58,7% от общего числа больных) опухоль была выявлена в левой молочной железе и в 26 случаях (41,3%) - в правой.

Наиболее часто опухоль определялась в верхненаружном квадранте - у 32 пациенток (50,8%); в нижненаружном квадранте опухоль обнаружена у 12 (19,0%), реже она выявлялась в центральных отделах у 8 больных (12,7%), верхневнутреннем - у 7 (11,1%) и нижневнутреннем - у 4 (6,4%) пациенток.

Клинический диагноз до операции: у 28 (44,4%) больных доброкачественная патология молочных желез, у 23 (36,5%) - подозрение на рак, у 10 (15,9%) - рак молочной железы, у 2 (3,2%) - карцинома *in situ*.

У 59 (93,7%) больных выполнили пункционную биопсию объемного образования молочной железы с цитологическим исследованием полученного материала. При отсутствии пальпируемого образования, данная манипуляция проводилась под контролем УЗИ.

При цитологическом исследовании пунктата подозрение на рак молочной железы установлено у 13 пациенток (20,6 % от выполненных исследований - 59), рак молочной железы - у 11 (17,5 %); 2 пациенткам проводили гистологическое исследование материала, полученного путем вакуумной биопсии аппаратом «Маммотом»; на дооперационном этапе установлен диагноз рак *in situ*.

При выполнении патогистологического исследования операционного материала узловая форма карциномы *in situ* выявлена у 34 больных (53,9 %). Распределение больных в соответствии с размером опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных в соответствии с размером опухоли молочной железы по результатам макроскопического морфологического исследования

Размер опухоли, см	Число больных	
	абс.	%
0-1,0	12	19,0
1,1-2,0	18	28,6
2,1-3,0	4	6,4
Размеры определить не возможно	29	46,0
Всего	63	100,0

У 53 (84,1%) больных опухоль была представлена клетками протокового рака, у 6 (9,5%) - долькового и у 4 (6,4%) выявлено сочетание протокового и долькового рака.

При анализе материалов исследования установлено, что монофокальный рост опухоли выявлен у 34 (54%) больных, мультифокальный - 20 (31,7%), мультицентричный - 9 (14,3%).

Распределение больных в зависимости от гистологической формы фоновых патологических изменений молочных желез при карциноме in situ представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от типа опухолевого роста и гистологической формы

	Монофокальный		Мультифокальный		Мультицентричный	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Протоковый	32	50,8	15	23,8	6	9,5
Дольковый	1	1,6	2	3,2		4,8
Протоковый + дольковый	1	1,6	3	4,8	0	0
Всего больных	34	54	20	31,7	9	14,3

Таблица 3

Фоновые патологические изменения молочных желез при карциноме in situ

Вид изменений	Число больных, %
Диффузная мастопатия	9(14,2)
Внутрипротоковые папилломы	16(25,4)
Цистаденопапиллома	7(11,1)
Аденоз	22 (34,9)
Дисплазия эпителия протоков II—III ст.	3 (4,8)
Фиброаденома	6 (9,5)
Всего больных	63(100,0)

При плановом патогистологическом исследовании операционного материала у 3 больных выявлено метастатическое поражение подмышечных

лимфоузлов, что составило 6,3 % от общего числа выполненных лимфаденэктомий - 48.

Во второй группе проанализированы результаты обследования и лечения 220 больных инвазивным раком молочной железы в сочетании с карциномой in situ молочной железы.

Средний возраст пациенток, включенных в исследование - 52 года.

Соответственно менопаузальному статусу распределение больных было следующим: 120 (54,5%) пациенток находились в менопаузе, и 100 (45,5%) в репродуктивном периоде.

У 120 пациенток (54,5%) опухоль была выявлена в левой молочной железе и в 100 (45,5%) - в правой.

Частота локализации опухолевого роста в определенных квадрантах молочной железы была следующей: наиболее часто опухоль определялась в верхненаружном - 114 (51,8%) и верхневнутреннем - 48 (21,8%) квадрантах, реже - в центральных отделах (20 больных - 9,1%), нижненаружном квадранте (30 больных - 13,6%) и нижневнутреннем - 8 (3,6 %).

Распределение больных по стадиям и системе TNM представлены в табл. 4.

В третьей группе проанализированы результаты лечения 286 больных с инвазивным раком молочной железы. Средний возраст больных составил 45,3 (от 25 до 68) лет. С сохраненной менструальной функцией было 213 (74,5%) пациенток, в менопаузе 73 (25,5 %).

Группа больных с начальным РМЖ (I, ПА) составила 173 (60,5%) человек, с местно-распространенными формами (II В, III А, ШВ) - 111 (38,8%), с генерализованными формами - 2 (0,7%) (табл. 8). У 2 пациенток после оперативного вмешательства было выполнено радиоизотопное исследование костей скелета и диагностированы метастазы в кости.

Таблица 7

Распределение больных по группам в зависимости от локализации опухоли в молочной железе

Квадрант	Число больных	
	абс.	%
Верхненаружный	117	40,9
Верхневнутренний	27	9,4
Граница верхних	52	18,2
Граница внутренних	7	2,5
Граница наружных	25	8,7
Нижненаружный	28	9,8
Нижневнутренний	7	2,5
Граница нижних	18	6,3
Центральный	5	1,7
Всего:	286	100,0

В третьей группе размер опухоли до 3 см диагностирован у 80,0 % больных (табл.8)

Таблица 8

Распределение больных по группам в зависимости от размера опухоли молочной железы

Размер опухоли, см	Число больных	
	абс.	%
0-1,0	33	11,5
1,1-2,0	99	34,6
2,1-3,0	97	33,9
3,1-4,0	34	11,9
4,1-5,0	16	5,6
5,1-6,0	5	1,6
6,1-7,0	2	0,6
7,1-8,0	1	0,3
Всего:	286	100,0

В третьей группе мультицентричный первично-множественный рак в виде нескольких очагов опухоли в одной молочной железе встречался в 43 (15,0%) случаях.

Таблица 9

Гистологическое строение опухолей молочной железы по результатам изучения послеоперационных препаратов

Гистологическая форма опухоли	Частота выявления	
	абс.	%
Инвазивный протоковый рак	191	66,8
Инвазивный дольковый рак	24	8,4
Инвазивный дольковый в комбинации с инвазивным протоковым	49	17,1
Рак Педжета	1	0,4
Инвазивный дольковый в комбинации с секреторным	1	0,4
Слизистый рак	1	0,4
Медулярный рак	7	2,4
Инвазивный протоковый с плоскоклеточной метаплазией	3	1,0
Тубулярный	5	1,7
Коллоидный	4	1,4
Всего	286	100,0

Методы лечения

Из общего числа 63 больных у 53 (84,1%) хирургический этап лечения начинался с секторальной резекции. В 35 случаях после секторальной резекции объем хирургического вмешательства был расширен (см. табл. 10).

Таблица 10

Распределение больных в соответствии с объемом оперативных вмешательств

Операция	Число больных	
	абс.	%
Радикальная мастэктомия по Мадден	9	14,3
Мастэктомия по Пирогову	3	4,8
Секторальная резекция	18	28,6
Радикальная резекция	16	25,4
Радикальная резекция с одномоментной пластикой большой грудной мышцей или широчайшей мышцей спины	4	6,3
Субтотальная мастэктомия с одномоментной пластикой молочной железы фрагментом широчайшей мышцы спины и эндопротезом	6	9,5
Подкожная мастэктомия с одномоментной пластикой молочной железы фрагментом широчайшей мышцы спины и эндопротезом	7	11,1
Всего	63	100,0

6 (9,5 %) пациенткам после хирургического этапа назначено дополнительно противоопухолевое лечение.

Тактику лечения больных инвазивным раком молочной железы в сочетании с карциномой *in situ* выбирали по общепринятым критериям: стадия, гистогенез, показатели иммуногистохимического исследования, возраст, сопутствующая соматическая патология (табл. 11).

Таблица 11

Распределение больных в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных	
	абс.	%
Хирургический	56	25,5
Комбинированный	26	11,8
Комплексный	138	62,7
Всего больных	220	100

Таблица 12

Распределение больных второй группы по видам хирургического лечения

Операция	Число больных	
	абс.	%
Радикальная мастэктомия по Мадден	76	34,5
Мастэктомия по Пирогову	6	2,7
Радикальная резекция	36	16,4
Радикальная резекция с пластикой большой грудной мышцей или широчайшей мышцей спины (ШМС)	20	9,1
Субтотальная резекция с одномоментной пластикой молочной железы большой грудной мышцей или фрагментом ШМС (и эндопротезом)	34	15,5
Подкожная мастэктомия с одномоментной пластикой молочной железы большой грудной мышцей или фрагментом ШМС (и эндопротезом), или TRAM - лоскутом.	40	18,2
Радикальная мастэктомия с сохранение грудных мышц и удалением прилежащих мягких тканей и пластикой дефекта местными тканями	6	2,7
Радикальная мастэктомия с одномоментной пластикой TRAM - лоскутом	2	0,9
Всего больных	220	100

По объему оперативного вмешательства на молочной железе больные распределились следующим образом: радикальная резекция 56 (25,5%), субтотальная резекция - 34 (15,5%), мастэктомия - 130 (59,0%).

Предоперационное лечение получили 10 (4,5%) пациенток. Предоперационная лучевая терапия методом укрупненного фракционирования дозы проведена 2 (0,9%) больным на молочную железу и регионарные зоны.

Неoadьювантная ПХТ выполнена у 8 (3,6%) больных. Схемы химиотерапии: 2-4 курса CAF.

Оперировали больных через 1-3 дня после облучения, через 3 недели после неoadьювантной полихимиотерапии.

176 (80%) больных после хирургического этапа лечения получали дополнительную терапию. Распределение по видам послеоперационного лечения отражено в табл. 13.

Таблица 13

Распределение больных в соответствии с характером

Вид лечения	послеоперационного лечения	
	Количество случаев	
	абс.	%
Адьювантная полихимиотерапия	108	49,1
Гормонотерапия	46	20,9
Послеоперационная лучевая терапия	118	53,6
Наблюдение	44	20
Всего больных	220	100

Методы лечения больных третьей группы представлены в табл. 14

Таблица 14

Распределение больных в зависимости от проведенного метода лечения

Метод лечения	Число больных	
	абс.	%
Хирургический	26	9,1
Комбинированный	105	36,7
Комплексный	155	54,2
Всего:	286	100,0

Предоперационное лечение получили 33 (11,5%) пациенток. Варианты данного вида лечения представлены в табл. 15.

Таблица 15

Распределение больных в зависимости от проведенного предоперационного лечения

Предоперационное лечение	Число больных	
	абс.	%
Укрупненное фракционирование	15	45,5
Однократное облучение	8	24,2
Полихимиотерапия	10	30,3
Всего:		100,0

Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций и первичной реконструкции молочной железы представлено в табл.16.

Таблица 16

Распределение больных в зависимости от объема оперативного

Объем операции	вмешательства	
	абс.	%
Радикальная резекция молочной железы	129	45,1
Субтотальная радикальная резекция молочной железы	116	40,6
Подкожная мастэктомия	41	14,3
Всего:	286	100,0

Обсуждение полученных результатов

Особенности клинической, ультразвуковой, рентгенологической семиотики при новообразованиях, подозрительных на карциному in situ

В нашем исследовании пик заболеваемости при CIS приходится, как и при инвазивном раке, на возрастную группу 40-55 лет. Основным клиническим проявлением в исследуемой группе было наличие образования в молочной железе - 68,3%. 23,8 % больных жалоб не предъявляли, а патология была обнаружена при профилактическом обследовании. Как и при инвазивных формах рака, наиболее часто опухоль встречалась в верхненаружном квадранте молочной железы.

Характерным рентгенологическим признаком для CIS являются сгруппированные (реже рассеянные) микрокальцинаты. Сгруппированные микрокальцинаты обнаружены у 23 (36,5 %) из 63 пациенток. У 10 (15,9%) больных микрокальцинаты сочетались с очагом уплотнения и у 13 (20,6%) такого не определялось (табл. 17). Только узловое образование, по данным маммографии, выявлено у 19 (30,2 %) больных.

Таблица 17

Результаты маммографического исследования

Данные маммографии	Доля от общего количества наблюдений (%)		Доля от общего количества больных в группе (%)	
	абс.	%	абс.	%
Узел + микрокальцинаты	7	30,4	7	11,1
Микрокальцинаты	16	69,6	16	25,4
Всего	23	100,0	63	100,0

Чувствительность метода составила 36,5%

Позитивный результат теста составил 66,7%.

В нашем исследовании подтверждена зависимость частоты микрокальцификации от гистологической формы рака. При протоковой карциноме *in situ* отложения гидроксипатита в виде микрокальцинатов определяются гораздо чаще, чем при дольковой или их сочетании (табл. 18).

Таблица 18

Сопоставление данных маммографии и морфологических характеристик

опухоли

Данные маммографии	Морфологическая картина					
	протоковый		дольковый		протоковый+дольковый	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Узел+ микрокальцинаты	6	26,0	1	4,4	–	-
Микрокальцинаты	14	60,9	-	-	2	8,7
Всего	23(100,0)					

При анализе материалов исследуемой группы отмечалась невысокая информативность УЗИ в диагностике карциномы *in situ*. Чаще всего при ультразвуковом исследовании молочных желез находили признаки диффузных кистозных, фиброзных изменений. Многие очаговые образования при УЗИ имели признаки доброкачественной патологии - очаговый фиброз, фиброаденома. Результаты отражены в таблице 19.

Таблица 19

Информативность УЗИ при диагностике карциномы *in situ*

Результат УЗИ	Число больных	
	абс.	%
Доброкачественная патология (фиброаденома, мастопатия и др.)	38	60,3
Подозрение на злокачественное образование	15	23,8
Злокачественное образование	10	15,9
Всего	63	100,0

Чувствительность метода УЗИ составила 20,8 %. Позитивный результат теста - 39,7 %

В план обследования больных с узловой патологией молочных желез обязательно должна входить пункционная биопсия с цитологическим исследованием полученного материала (табл. 21).

Таблица 20

Распределение больных в зависимости от результатов цитологического исследования

Цитологическое заключение	Количество исследований	
	абс.	%
Доброкачественная патология	33	55,9
Предраковая пролиферация	12	20,3
Рак	10	17,0
Неинформативный мазок	4	6,8
Всего исследований	50	100,0

Таблица 21

Чувствительность цитологического исследования в исследуемой группе невелика и составляет 23,3 %. Позитивный результат теста - 37,3%.

Учитывая малую диагностическую эффективность цитологического исследования при карциноме *in situ*, необходимо проводить трепанобиопсию, позволяющую получить столбик ткани, достаточный как для гистологического исследования, так и для определения рецепторов эстрогенов и прогестерона. При непальпируемых формах выполняют стереотаксическую биопсию. Наиболее информативный материал получают путем вакуумной биопсии аппаратом «Маммотом». Полученные образцы биопсийной ткани по объему превосходят в 8 раз образцы тканей, полученных биопсийными иглами идентичного размера для традиционного пружинного пистолета.

При невозможности проведения толстоигольного или вакуумного забора тканей прибегают к ножевой биопсии со срочным гистологическим исследованием.

Тактика лечения больных карциномой *in situ* молочной железы

Местные рецидивы выявлены у 4 (6,4%) больных (табл. 21). С целью обнаружения местных рецидивов выполнялось: клиническое обследование, УЗИ и маммография.

Минимальный период от начала лечения до появления рецидива был равен 3 годам, максимальный - 6 годам. В 3 случаях местный рецидив инвазивного рака возник после выполнения хирургического лечения в объёме секторальной резекции, дополнительное лечение не проводили. В одном случае - после радикальной резекции (дополнительное лечение не проводилось). По данным планового гистологического исследования в удаленных секторах молочной железы имелись множественные очаги внутрипротокового рака.

Объем операции и частота рецидивов

Оперативное вмешательство	Число больных, %	Местные рецидивы (M±t%)
Секторальная резекция	18 (28,6)	3(16,7±9,1)
Радикальная резекция	20(31,7)	1 (5,0±5,0)
Другие операции	25 (39,7)	0
Всего:	63(100,0)	4 (6,4 ±3,1)

В течение 5 лет после операции прослежены 50 больных. В общей группе более 5 лет живы 100 %, без признаков рецидива и метастазов - 82,4±6,5 % пациенток (табл. 22).

Таблица 22

5-летние результаты лечения РМЖ в зависимости от стадии заболевания (n=50)

Стадии РМЖ	Количество больных, %	Местные рецидивы M±t, %	Отдаленные метастазы M±t, %	Выживаемость, M±t, %	
				общая	безрецидивная
0 ст TisN0M0	47	3 (6,4±3,6)	0	47	44 (93,6±3,6)
II ст TisN1M0	3	0	0	3	3
Всего больных	50 (100)	3 (6,0±3,4)	0	50 (100)	44 (88,0±4,6)

Следует отметить, что при плановом гистологическом исследовании препаратов, после расширения объема операции в 23 случаях в дополнительно удаленной ткани молочной железы определялись очаги карциномы *in situ*. Чаще определялись множественные очаги внутрипротокового рака.

Учитывая данные, приведенные выше, при обнаружении карциномы *in situ* не следует ограничивать объем хирургического вмешательства секторальной резекцией. Как и при инвазивном раке, чем больше объём

удаленной ткани молочной железы, тем меньше риск рецидива заболевания. При выполнении органосохранных операций предпочтительными остаются субтотальная радикальная резекция или подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы.

В проведенном нами исследовании процент регионарного метастазирования составил 6,3%- Во всех случаях метастазы были обнаружены в подмышечных лимфоузлах. Учитывая данные нашего исследования, у больных карциномой *in situ* необходимо при проведении хирургического лечения выполнять аксиллярную лимфаденэктомию.

Лучевая терапия на молочную железу показана при карциноме *in situ* в случаях выполнения экономных органосохранных операций и мультифокальном росте рака *in situ*, особенно при комедо-форме внутрипротокового рака. При внутридольковом раке желателно так же проведение лучевой терапии при экономных операциях. При данной форме карциномы *in situ* поражение распространяется по молочной железе и часто бывает билатеральным (10-30%) и мультицентричным. Частота появления на фоне внутридольковой карциномы инвазивного рака молочной железы по данным разных авторов колеблется от 5,3 до 25%.

Назначение адьювантной химиотерапии при раке *in situ* молочной железы показано при метастатическом поражении лимфоузлов; тактика лечения такая же как и при инвазивном раке.

Анализ результатов лечения больных с сочетанием инвазивного рака и карциномы *in situ*

Наиболее часто во второй группе больных (инвазивный рак и карцинома *in situ*) встречалось сочетание инвазивного протокового рака с внутрипротоковым раком - 122 (55,5 %) случая из 220, следующим по распространенности в исследуемой группе было сочетание инвазивного долькового и внутридолькового - 26 (11,8%) случаев.

Во второй группе метастазы в регионарных лимфоузлах обнаружены у 90 (40,9±3,3%) больных.

Нами прослежена зависимость частоты регионарного метастазирования от размеров опухолевого узла (табл. 23).

Таблица 23
Зависимость частоты формирования метастазов в регионарных лимфатических узлах от размеров опухолевого узла

Размер опухоли, см.	Число больных	Метастазы в лимфоузлах	
		абс.	M±ш, %
0-1	36	6	16,7±6,2
1,1-2,0	62	34	54,8±6,3
2,1-3,0	70	26	37,1±5,8
3,1-4,0	24	10	41,7±10,3
4,1-5,0	16	10	62,5±12,5
5,1-6,0	4	-	-
6,1-7,0	6	4	66,7±6,67
7,1-8,0	2	-	-
Всего больных	220	90	40.9±3,3

Из данных табл. 23 видно, что с увеличением размеров опухоли увеличивается частота регионарного лимфогенного метастазирования. Значительное увеличение метастазирования в исследуемой группе прослеживаются при опухолях размерами более 2 см.

В нашем исследовании мы оценили частоту регионарного метастазирования в зависимости от формы рака в сочетании с карциномой *in situ*. Данные представлены в таблице № 24.

Таблица 24
Распределение больных второй группы в зависимости от частоты метастазирования и формы рака

Гистологическая форма опухоли	Число больных абс.	Метастазы в лимфоузлах	
		абс.	М±т, %
Инвазивный протоковый + внутрипротоковый	122	46	37,7±4,3
Инвазивный дольковый + внутريدольковый	26	6	23,1±8,3
Рак Педжета + внутрипротоковый рак	2	2	100
Инвазивный протоковый + внутريدольковый	4	2	50,0±28,9
Инвазивный дольковый + внутрипротоковый	6	4	66,7±21,1
Инвазивный дольковый + инвазивный протоковый + внутрипротоковый	2	-	-
Инвазивный дольковый + инвазивный протоковый + внутريدольковый	6	6	100,0
Инвазивный дольковый + внутрипротоковый + внутريدольковый	12	8	66,7±13,6
Инвазивный протоковый + внутрипротоковый + внутريدольковый	16	2	12,5±12,5
Инвазивный протоковый + инвазивный дольковый + внутрипротоковый + внутريدольковый	14	12	85,7±9,7
Слизистый + инвазивный протоковый + внутрипротоковый	4		
Слизистый + инвазивный дольковый + внутريدольковый	2		
Медулярный рак + внутрипротоковый	2		
Всего больных	220	88	40,0±3,3

Во второй группе минимальный период от начала лечения до появления рецидива был равен 13 мес, максимальный - 6,5 лет. Местные рецидивы

отмечены в 4,5 ±1,2% случаев, причем после радикальной резекции они возникали чаще, чем после субтотальной радикальной резекции: 14,3±6,7% против 5,9±5,8% (табл. 25, рис. 1). В то же время после подкожной мастэктомии за весь период наблюдения не было выявлено ни одного рецидива. При подкожной мастэктомии риск рецидивов снизился в связи с полным удалением ткани молочной железы. С уверенностью об этом судить нельзя из-за небольших сроков наблюдения за данной группой пациенток.

Таблица 25
Распределение больных второй группы в зависимости от объема операции и частоты рецидивов.

Оперативное вмешательство	Число больных, %	Местные рецидивы М±т, %
Радикальная резекция	56(25,5)	8(14,3±6,7)
Субтотальная радикальная резекция	34(15,5)	2 (5,9±5,8)
Подкожная мастэктомия	40(18,2)	-
Всего больных	220 (100,0)	10(4.5±1,2)



Рис. 1. Зависимость местного рецидивирования от объёма операции.

Характерно, что все рецидивы возникли в области послеоперационного рубца **или** непосредственной близости от нее. Все эти больные в послеоперационном периоде не получали дополнительного лечения.

При сравнении с данными третьей группы установлено, что при инвазивном раке молочной железы без сочетания с карциномой *in situ* после выполнения радикальной резекции риск развития местного рецидива ниже, чем при сочетании инвазивного рака с CIS (табл. 26, рис. 2).

Таблица 26

Объем оперативного вмешательства и частота рецидивов

Стадия TNM	Радикальная резекция, %	Субтотальная резекция, %	Подкожная мастэктомия
T1-2N0-1M0	4(4,3±2,1)	2 (3,2±2,2)	-
T2-3N0-1M0	2(10,5±7,2)	2 (6,3±4,3)	-
T1-3N1-2M0	3(16,7±9,0)	1 (4,8±4,8)	-



Рис. 2. Рецидивы рака молочной железы и объем оперативного вмешательства

Пятилетние отдаленные результаты изучены у 202 больных. Местные рецидивы обнаружены за пятилетний период в 18 (8,9±2,0%) случаях. Отдаленные метастазы появились в 32 (15,8±2,6) случаях. Общая 5-летняя выживаемость при 0-IIA (Tis-2N0-1M0) составила 93,4±2,2%. безрецидивная - 81,9±3,5%. При местно-распространенных формах (T2-4N1-3M0) эти показатели составили 81,2±4,6 и 62,2±5,6% соответственно (табл. 27, рис.3).

Таблица 27

5-летние результаты лечения больных с сочетанием инвазивного рака и карциномы *in situ* в зависимости от стадии заболевания

'Стадии РМЖ	Количество во больных, %	Местные рецидивы М±т, %	Отдаленные метастазы М±т, %	Выживаемость М±т, %	
				общая	безрецидивная
I T1N0M0	54	6 (П,1±4,3)	4 (7,4±3,6)	52 (96,3±2,6)	44 (81,5±5,3)
IIА T0-2N0-1M0	68	4 (5,9*2,9)	8 (П,8±3,9)	62 (91,2±3,4)	56 (82,4±4,6)
IIВ T2-3N0-1M0	44	4 (9,1±4,3)	12 (27,3±6,7)	38 (86,4±5,2)	28 (63,6±7,3)
IIIА T0-3N1-2M0	30	4 (13,3±6,2)	8 (26,7±8,1)	22 (73,3±8,1)	18 (60,0±8,9)
IV T0-4N0-3M1	4	0	0	4	4
Всего	202 (100)	18 (8,9±2,0)	32 (15,8±2,6)	178 (88,1±2,3)	150 (74,3±3,1)

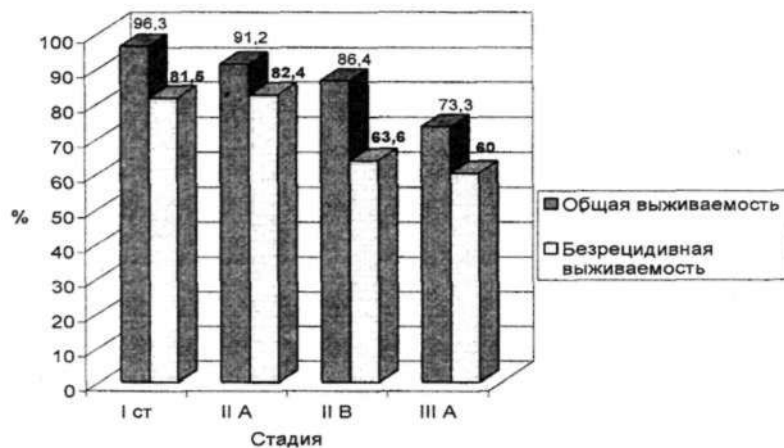


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость больных второй группы в зависимости от стадии заболевания

При сравнении 5-летних результатов лечения второй и третьей групп достоверных различий в зависимости от стадии не получено (табл. 28. рис. 4).

Таблица 28

5-летние результаты лечения больных III группы в зависимости от стадии заболевания

Стадии РМЖ	Количество больных (%)	Местные рецидивы (М±м%)	Отдаленные метастазы (М±м%)	Выживаемость (М±м%)	
				общая	безрецидивная
I ст T1N0M0	39	3 (7,7±4,3)	3 (7,7±4,3)	37 (94,9±3,5)	33 (84,6±5,7)
IIА T0-2N0-1M0	48	2 (4,2±2,9)	5 (10,4±4,4)	44 (91,7±3,9)	41 (85,4±5,1)
IIВ T2-3N0-1M0	31	2 (6,4±4,4)	8 (25,8±7,9)	26 (83,9±6,6)	21 (67,7±8,4)
IIIА T0-3N1-2M0	21	2 (9,5±6,6)	5 (23,8±9,5)	16 (76,2±9,5)	14 (66,7±10,5)
IV T0-4N0-3M1	2	0	0	2	2
Всего	141 (100)	9 (6,4±2,1)	21 (14,9±2,9)	125 (88,7±2,7)	111 (78,7±3,4)

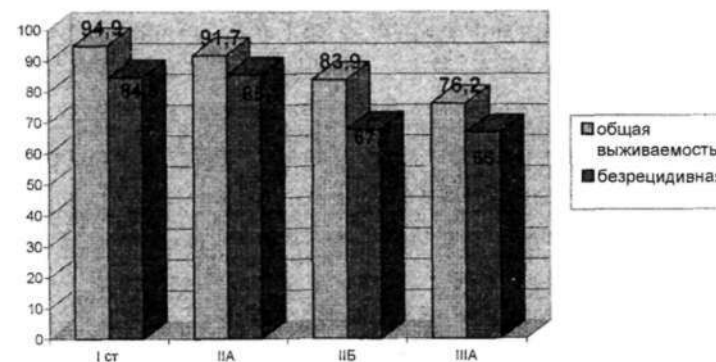


Рис. 4 5-летние результаты лечения

При планировании органосохранных операций при инвазивном раке хирург всегда ориентируется на размеры опухолевого узла, но макроразмеры не всегда совпадают с микроразмерами опухоли. В проведенном нами исследовании по результатам гистологических заключений вокруг узлов инфильтративного рака определялись (чаще всего множественные) очаги карциномы *in situ*. Таким образом, макроскопически описанный очаг рака реально был меньше существующего.

ВЫВОДЫ

1. Современные методы дооперационного обследования молочных желез с целью обнаружения рака *in situ* малоинформативны: при УЗИ чувствительность метода составляет 20,8%, позитивный результат теста - 39,7%, цитологического исследования - 23,7 и 37,3 % соответственно. Только при маммографии чувствительность достигает 36,5 %, а позитивный результат теста - 66,7%. При этом основным признаком опухолевого поражения служат скопления сгруппированных микрокальцинатов.

2. Только морфологическое исследование биопсийного материала позволяет с уверенностью диагностировать карциному *in situ* молочной железы, поэтому биопсии следует подвергать любое уплотнение в молочных железах, выявленное при пальпации, УЗИ или маммографии. После секторальной резекции из общего числа больных 63 у 53 (84,1%) карцинома *in situ* диагностирована после секторальной резекции и у 2 (3,2%) больных после вакуумной биопсии молочной железы.

3. Основным методом лечения карциномы *in situ* молочной железы является хирургический. Не следует ограничивать объем операции секторальной резекцией из-за возможного мультифокального распространения протоковой карциномы *in situ* в пределах одного сегмента или мультицентричного роста опухоли при дольковой карциномы *in situ* (50%). Выполнение экономных органосохранных операций при ширине

резекции менее 2 см от края опухолевого роста сопровождаются высоким риском развития местного рецидива (от 1 до 23 %). После секторальной резекции местный рецидив развился у 16,7%, после радикальной резекции - у 5% больных.

4. При выполнении органосохранных операций предпочтительными остаются субтотальная радикальная резекция или подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы, которые приводят практически к полному излечению. По результатам исследования у больных с карциномой *in situ*, которым выполнена субтотальная резекция или подкожная мастэктомия, местных рецидивов не было. Учитывая данные проведенного анализа, можно считать, что органосохранное лечение в объеме субтотальной резекции или подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией являются адекватными и важными этапами социальной и психической реабилитации больных с неинвазивными формами рака молочной железы.

5. Рак *in situ* молочной железы в большинстве случаев сопровождается фоновыми патологическими изменениями. Особое внимание следует обращать на внутрипротоковый папилломатоз, аденоз и дисплазию эпителия, на фоне которых неинвазивный рак молочной железы выявлен нами у 85,7% больных.

Частота регионарного метастазирования при карциномы *in situ* молочной железы в исследовании составила 6,5 %, поэтому при выявлении данной формы рака (особенно угревидной формы) мы рекомендуем выполнять подмышечную лимфаденэктомию (D I).

6. Отдаленные результаты лечения больных с сочетанием инвазивного рака и карциномы *in situ* молочной железы не отличаются от показателей выживаемости в группе больных инвазивным раком без сочетания с карциномой *in situ*. Общая пятилетняя выживаемость во II и III группе при 1 ст. - $96,3 \pm 2,6\%$ и $94,9 \pm 3,5\%$, II А ст. - $91,2 \pm 3,4\%$ и $91,7 \pm 3,9\%$, II В ст. - $86,4 \pm 5,2\%$ и $83,9 \pm 6,6\%$, III А ст. - $73,3 \pm 8,1\%$ и $76,2 \pm 9,5\%$.

7. При выполнении радикальной резекции у больных инвазивным раком молочной железы в сочетании с карциномой *in situ* риск местного рецидива достоверно выше, чем в группе больных раком без сочетания с карциномой *in situ* (14,3±6,7% против 6,9±2,2%). При субтотальной резекции незначительные различия в частоте местного рецидивирования 5,9±5,8% против 4,3±1,9%. При выполнении подкожной мастэктомии в перечисленных группах местные рецидивы не обнаружены.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью своевременной диагностики раннего рака молочной железы необходимо повсеместное внедрение скринингового обследования женщин в возрасте 40 - 55 лет.

2. Дооперационная диагностика карциномы *in situ* молочной железы, основанная на рентгеномаммографии и УЗИ, не представляется возможной. Только морфологическое исследование биопсийного материала из узлового образования или участка со сгруппированными микрокальцинатами под контролем стереотаксической установки («Маммотест» с системой автоматического наведения «Auto guide») или УЗ сканера в сочетании с маммотомом (или биопсийным пистолетом). При отсутствии перечисленного выше оборудования необходимо выполнять секторальную резекцию молочной железы с предварительной разметкой. При цитологическом исследовании невозможно установить диагноз карциномы *in situ*. Исследование носит ориентировочный характер и позволяет определить наличие или отсутствие рака.

3. При планировании органосохранного лечения больных с карциномой *in situ* молочной железы необходимо интраоперационное морфологическое исследование края резекции (забор материала не менее чем из 3 точек препарата). При выявлении опухолевого роста показано расширение объема до субтотальной резекции или подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы. Объем органосохранной операции во многом определяют размер первичной

опухоли, возраст больной, локализация и размер молочной железы. Учитывая высокий риск возникновения местного рецидива после секторальной резекции, оптимальным объемом операции может считаться удаление от 1/4 до 1/2 ткани молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. При мультицентричном поражении CIS, когда есть риск пропустить очаг микроинвазии, необходимо выполнять субтотальную радикальную резекцию или мастэктомию с одномоментной реконструкцией или без нее.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пак Д.Д., Усов Ф.Н. Хирургическое лечение карциномы *in situ* молочной железы // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической онкологии» Тезисы докладов. - М.: ГВКТ им. Н.Н.Бурденко, 9 декабря 2005. - Москва. - С.120.
2. Пак Д.Д., Усов Ф.Н. Хирургическое лечение неинвазивных форм молочной железы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию онкологической службы Республики Татарстан и кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии 13-15 сентября 2006 года - «Онкология сегодня. Успехи и перспективы» - с.187-188.
3. Пак Д.Д., Усов Ф.Н. Хирургическое лечение карциномы *in situ* молочной железы // IV Съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда 28 сентября - 01 октября 2006 г. - Баку, с. 132.
4. Усов Ф.Н., Пак Д.Д. Диагностика и лечение карциномы *in situ* молочной железы // Материалы V Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии». - М.: НИИ-Природа, 2005. - С. 101, 252 с.
5. Усов Ф.Н., Пак Д.Д. Диагностика и лечение карциномы *in situ* молочной железы // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии. Материалы V Всероссийской конференции молодых ученых в рамках VI съезда онкологов России. - Ростов-на-Дону, 2005. - С.101-103.

6. *Усов Ф.Н., Пак Д.Д., Джубалиева С.К.* Хирургическое лечение карциномы in situ молочной железы // Материалы Российской научно-практической конференции «Применение высоких технологий в диагностике и лечения рака молочной железы» 16-17 ноября 2006г. - М, с.66-67.
7. *Усов Ф.Н., Пак Д.Д.* Хирургическое лечение карциномы in situ молочной железы // Материалы X онкологического конгресса 21-23 ноября 2006 г. - М., с.181.
8. *Усов Ф.Н., Пак Д.Д.* Варианты хирургического лечения больных карциномой in situ молочной железы // Академический журнал Западной Сибири, Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию Тюменского онкологического диспансера 7-8 декабря 2006г. - Тюмень, с. 104-105.
9. *Усов Ф.Н., Пак Д.Д.* Клиническая диагностика и выбор метода хирургического лечения при карциноме in situ молочной железы // IY международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» 20-22 июня 2007, С-Пб - с.95