

Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

КАРЦИНОМА IN SITU МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

В.В. Семиглазов, канд. мед. наук

DCIS – относительно частое заболевание. Благодаря маммографии выявляемость DCIS стремительно увеличивается, особенно за счет непальпируемых форм.

Еще около 20 лет назад рак in situ диагностировали только в 3–5% случаев от всех вновь выявляемых раков молочной железы (РМЖ). Карцинома in situ (CIS), как правило, выявлялась при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала на фоне фиброаденоматоза или вблизи от очага инвазивной карциномы. Ее клинические проявления в большинстве случаев ограничивались пальпируемым образованием, выделениями из сосков или болезнью Педжета.

Благодаря развитию рентгеномаммографии и внедрению маммографического скрининга значительно возросла частота выявления клинически скрыто протекающих как минимальных форм РМЖ, так и CIS. По данным мировой литературы, в настоящее время CIS составляет 20–40% случаев от всех вновь выявляемых РМЖ.

Средний возраст больных с клинически определяемой (пальпируемой) карциномой in situ приблизительно такой же, как и при инвазивном раке. Однако при маммографическом скрининге внутрипротоковые формы карциномы in situ выявляются у более молодых женщин, чем при пальпируемых CIS. Это говорит о том, что рентгенологически выявляемые опухоли то или иное время остаются клинически оккультными, а часть из них никогда не превращается в инвазивный рак (2/3 больных). Другие же формы могут стремительно развиваться, трансформируясь в инвазивную (инфильтративную) карциному.

Согласно международной классификации по системе TNM, карцинома in situ относится к стадии 0, а первичная опухоль кодируется как Tis. Все это, с общепринятой точки зрения, говорит о минимальных размерах CIS, ограниченном распространении опухоли и необходимости микроскопического исследования препарата для обнаружения CIS. В действительности же DCIS может достигать 5, иногда 10 см, а в ряде случаев и больших размеров, не имея при этом признаков инвазии ни на одном из гистологических срезов. По этой причине ряд исследователей предложили разделить CIS на две группы – клиническую (пальпируемая опухоль) и субклиническую (выявляемую только при маммографии) [4], считая, что прогноз и соответственно тактика лечения в этих группах различные.

Диагностика карциномы in situ

Морфологическая диагностика. В 1908 г. А. Cornil описал схожесть клеток инвазивного рака с клетками, ограниченными эпителием протоков [10], а G. Cheatele и M. Cutler [9] были одними из первых, которые предположили, что карцинома in situ является формой рака, представленного изначально пулом злокачественных клеток, ограниченных эпителием, не вовлекающих в процесс базальную мембрану, но потенциально способных к инвазии. Это не противоречит современным представлениям о карциноме in situ как о интраэпителиальной фазе развития истинного рака молочной железы, а не предраковом состоянии. Термин CIS молочной железы объединяет два типа заболевания, имеющих различную биологию, отличающихся риском развития инвазивного рака и методами лечения: протоковая карцинома in situ (ductal

carcinoma in situ—DCIS) и дольковая карцинома in situ (lobular carcinoma in situ—LCIS).

Протоковая карцинома in situ. С морфологической точки зрения, DCIS достаточно гетерогенное заболевание. Патоморфологами предложено множество классификаций. Так, в Европейской классификации выделено три категории DCIS: низкодифференцированная, умереннодифференцированная и высокодифференцированная. В основе большинства классификаций лежит морфологическая структура опухоли, что позволяет выделить два основных типа DCIS – комедо (угреподобная) и некомедо DCIS. Такое разделение, с одной стороны, связано с диаметрально противоположной прогностической значимостью этих типов DCIS, а с другой стороны, определено схожестью некоторых морфологических маркеров некомедо форм DCIS. Последние представлены криброзной, папиллярной, микропапиллярной, солидной и «цепляющейся» формами протокового рака и объединены такими общими признаками, как низкая степень клеточной пролиферации и низкая степень гистологической злокачественности (рис. 1). Эти формы протоковой карциномы

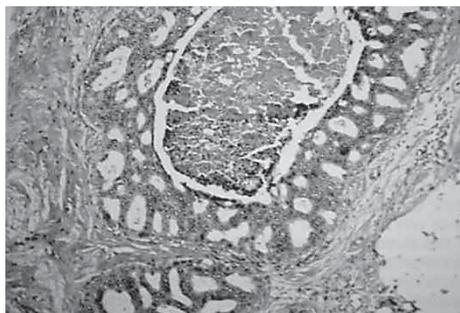


Рис.1. Криброзная форма протоковой карциномы in situ.

in situ редко обнаруживают в чистом виде, обычно встречается сочетание минимум двух форм. Комедо тип DCIS, как правило, сопровождается центральным дуктальным некрозом, нередко достаточно выраженным, что и определяет его название «угреподобный» рак. В опухолевой ткани часто обнаруживают анеуплоидность, повышенную экспрессию онкогена HER2/неу, мутацию гена p53, а в окружающей строме регистрируется ангиогенез, т.е. те же признаки, что и при инвазивном раке [1, 8]. С прогностической точки зрения, эта форма DCIS является наименее благоприятной (рис 2).

Данная классификация, хотя и удобна для клиницистов, так как четко отграничивает прогностически благоприятные (некомедо) формы DCIS от неблагоприятных (комедо) форм, однако является чрезвычайно упрощенной, так как не полностью отражает биологические особенности роста внутрипротоковых карцином in situ и не учитывает пограничные формы DCIS.

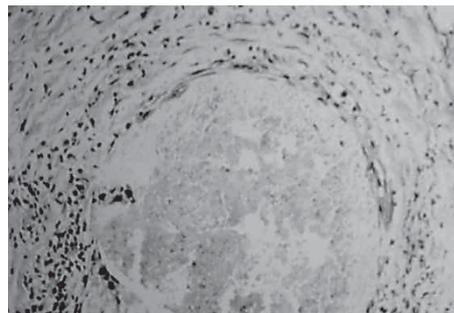


Рис.2. Протоковая комедокарцинома in situ с центральным некрозом.

Для того, чтобы преодолеть недостатки традиционной гистологической классификации, в последнее десятилетие предложено множество альтернативных классификаций, в основе которых лежат такие факторы, как степень злокачественности (основанная на морфологии клеточного ядра, Nuclear grade [NG] I, II, III) и наличие комедо-некроза. Используя комбинацию данных факторов, M.D. Lagios [23] и M.J. Silverstein и соавт. [33] предложили выделить при DCIS три степени гистологической злокачественности: высокую, промежуточную и низкую.

Сочетание «ядерной» степени злокачественности III (NGIII) и комедо-некроза, а также ряд случаев, когда при NGIII не обнаруживается комедо-некроза, классифицируются как DCIS высокой степени гистологической злокачественности (BCG3). Промежуточная степень гистологической злокачественности (PCG3) характеризуется наличием NGII или NGI с комедо-некрозом. При низкой степени гистологической злокачественности (HCG3) обнаруживается NGI или NGII без комедо-некроза. Данная классификация послужила основой для определения факторов прогноза при DCIS и определения групп риска развития рецидива.

Факторы прогноза при DCIS. Перед клиницистами стоит важная задача – определить оптимальную тактику лечения больных с DCIS. Для ее решения необходимо выявить категории больных как с благоприятным, так и неблагоприятным течением заболевания. Различия в данном течении прежде всего связаны с биологическими особенностями внутрипротоковых карцином in situ. Эти особенности находятся в прямой зависимости как от морфологической структуры опухоли, степени гистологической злокачественности, так и от ряда других биологических факторов, определяющих прогноз заболевания. До сих пор углубленно ведется поиск факторов, влияющих на риск развития местных рецидивов уже инвазивного рака с последующим развитием метастазов опухоли.

M.J. Silverstein и M.D. Lagios [31] при мультивариантном анализе определили, что статистически

значимыми являются три признака: гистологическая степень злокачественности, размер опухоли и ширина краев резекции. Частота рецидивирования в течение 84 мес наблюдения при ВСГЗ, ПСГЗ и НСГЗ составила 41%, 16% и 0% соответственно [22, 23]. Многие исследователи отметили, что большинство рецидивов возникают либо в области резекции, либо в непосредственной близости от нее, что говорит о неадекватности хирургического вмешательства (недостаточно широко иссечении опухоли). Еще R.Holland с помощью морфологических исследований показал, что протоковые карциномы *in situ* почти всегда уницентричные по генезу (т.е. вовлекают в процесс только один проток), но часто мультифокальные (так как множественные фокусы извитого протока попадают в микроскопический срез в одном сегменте молочной железы) [18]. Поэтому размеры очагов часто больше, чем ожидают, и они, как правило, распространяются за границы маммографически определяемых микрокальцинатов. В частности, R. Holland (1984) отметил, что в 40% случаев микроскопические и рентгенологические размеры DCIS отличаются более чем на 2 см [17]. Неточная ориентировка хирурга на рентгено-маммографические заключения отчасти объясняет высокую частоту местного рецидивирования при сверхэкономных операциях.

Таким образом, такие факторы, как степень злокачественности, наличие комедо-некроза, размер опухоли и ширина краев резекции являются важными прогностическими факторами в отношении риска развития местного рецидива у больных, подвергшихся органосохраняющему лечению по поводу DCIS. M.J.Silverstein и M.D.Lagios [32], используя данные признаки в комплексе, попытались определить группы риска развития местных рецидивов. В результате исследователями предложен Ван Наэский прогностический индекс (Van Nuys Prognostic Index – ВНПИ). В основе ВНПИ лежит трехбалльная градация каждого из вышеперечисленных признаков: 1 – лучший прогноз, 3 – худший (таблица).

Ван Наэский прогностический индекс местного рецидива (по M.J. Silverstain и M.D. Lagios [31])

Баллы	1	2	3
Размер опухоли (мм)	≤15 мм	16–40 мм	≥41 мм
Ширина краев резекции (мм)	≥10 мм	1–9 мм	< 1 мм
Степень гистологической злокачественности	Низкая или промежуточная степень, без некроза (NG I и II)	Низкая или промежуточная, с некрозом (NG I и II)	Высокая, с или без некроза (NG III)
Сумма баллов			
Низкий риск рецидива	3–4		
Умеренный риск рецидива	5–7		
Высокий риск рецидива	8–9		

Прогностический индекс равен сумме баллов, полученных при оценке размера опухоли, ширины краев резекции и морфологическом исследовании опухоли. Согласно данной градации, в каждом отдельном случае может быть получено от минимум 3 баллов до максимум 9 баллов. При 3,4 баллах частота местного рецидивирования низкая (I), 5–7 – умеренная (II) и при 8–9 баллах – высокая (III). Исследование выявило, что показатели безрецидивной выживаемости в каждой из этих групп статистически достоверно отличаются друг от друга. Ван Наэский прогностический индекс положен в основу алгоритма лечения DCIS.

Микроинвазия. При исследовании послеоперационного материала морфологи сталкиваются с достаточно серьезной проблемой выявления стромальной инвазии при DCIS. Диагностика микроинвазии, даже при условии использования современных методик исследования, достаточно сложна, что обусловлено как техническими погрешностями, так и сложностями интерпретации полученных данных [21]. В частности, выявляемые при биопсии протоковые карциномы *in situ* при дальнейшем тщательном исследовании послеоперационного материала в 6–18% случаев оказывались DCIS с микроинвазивным компонентом [19].

Морфологическим критерием инвазии является проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану молочного протока и их распространение в строму. Механизмы инвазии могут быть самыми разнообразными: 1) давление некротического фокуса на миоэпителиальные клетки в области пролиферации опухолевых эпителиальных клеток; 2) литическое действие неопластических клеток; 3) ферментативная дегенерация фибропектина, участвующего в создании базальной мембраны. Проникновение опухолевых клеток по мелким каналикулярным разветвлениям часто ошибочно расценивают как инвазию, однако целостность базальной мембраны, наличие миоэпителиального слоя, окружающего опухоль в канальцах, говорят об отсутствии инвазии [1]. Кроме этого, микроин-

вазию могут напоминать и другие сопутствующие протоковой карциноме *in situ* изменения в молочной железе, в том числе вызванные ятрогенными причинами. Наиболее распространенными являются: 1) артефакты при электрокоагуляции во время операции; 2) дуктальный склероз; 3) пролиферация перидуктальных фибробластов и микрососудов; 4) проникновение опухолевых клеток в строму вдоль тракта иглы при проведении стереотаксической биопсии [21]. Все эти факторы искажают интерпретацию данных, полученных при микроскопическом исследовании. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при недостаточно тщательном исследовании материала. Выявление при морфологическом исследовании позитивных лимфатических узлов достоверно говорит о нераспознанной микроинвазии.

Мультицентричность. Протоковая карцинома *in situ* многими представляется изначально диффузным (мультицентричным) заболеванием, вовлекающим в процесс все ткани молочной железы. Доказательством этому, по их мнению, служит частое обнаружение у больных с DCIS множественных фокусов как инвазивных, так и неинвазивных раков. Чем больше гистологических срезов исследуется, тем больше occultных очагов выявляется [2]. Мультицентричность при DCIS выявляется несколько чаще, чем при инвазивных формах РМЖ. Возможно, это объясняет лучший местный контроль при органосохраняющих операциях по поводу минимальных инвазивных карцином. По данным мировой литературы, мультицентричность встречается приблизительно у 30% больных с DCIS [7]. Это действительно так, если под мультицентричностью понимать поражение двух различных квад-

может сопровождаться в 10–30% случаев поражением контралатеральной молочной железы (билатеральность) [3, 7].

Клиническая диагностика

Клинически более крупные по размеру (более 1 см) DCIS проявляются пальпируемым образованием и выделениями различного характера из соска. В большинстве случаев DCIS выявляется при маммографическом или ультразвуковом исследовании.

При лучевой диагностике внутрипротоковой карциномы *in situ* рентгенолог сталкивается с большими трудностями, так как примерно в 72% случаев она проявляется лишь очагами микрокальцификации. В 12% наблюдений микрокальцификация сочетается с очагом уплотнения, в 10% – имеется только уплотнение, и, наконец, в 6% случаев DCIS протекает совершенно бессимптомно. Еще сложнее выявление долевой карциномы *in situ*, так как при LCIS микрокальцинация наблюдается намного реже, чем при DCIS.

Очаги микрокальцификации при DCIS дифференцируют от кальцинатов при доброкачественных новообразованиях по плотности, размерам, форме, количеству и распределению. При карциноме микрокальцинаты, как правило, имеют различную плотность, размеры и форму (рис.3). Они могут быть как тесно сгруппированы, так и рассеяны по паренхиме органа. Но все же наибольшую диагностическую ценность имеют именно очаговые скопления кальцинатов различной формы, плотности и размеров и, особенно, на фоне локального уплотнения ткани железы. Относительно достоверным признаком злокачественности является наличие 15 кальцинатов на 1 см² ткани молочной железы [1].

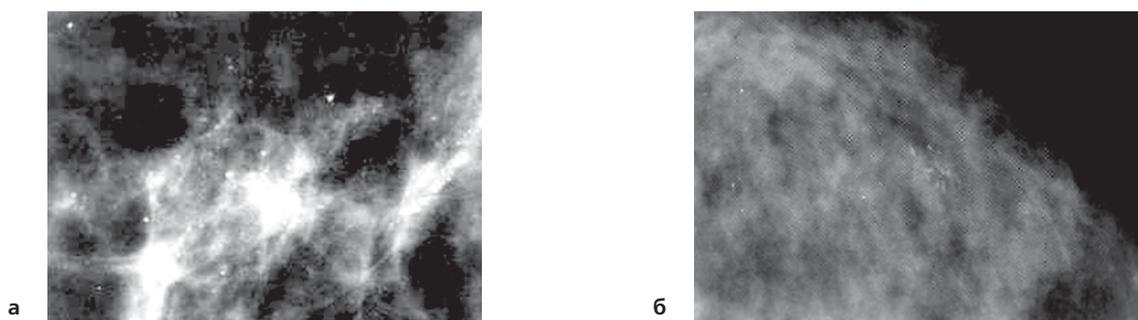


Рис.3. Маммограммы больных с протоковыми карциномами *in situ*.

А – диффузное скопление микрокальцинатов; Б – очаговое скопление микрокальцинатов.

рантов. Однако в большинстве случаев DCIS распространяется сегментарно, и вовлечение в процесс двух квадрантов отражает распространение внутрипротоковой карциномы *in situ* в единственном сегменте. Поэтому следует говорить скорее о мультифокальном росте, а не о мультицентрическом. Истинная мультицентричность встречается не более чем в 8–12% случаев [21]. Кроме того, DCIS

Очаги микрокальцификации при DCIS в большинстве случаев не отражают истинное распространение опухоли, что необходимо помнить клиницистам, планирующим органосохраняющее лечение. После нерадикально проведенной органосохраняющей операции оставшаяся рентгеногетивная масса опухоли продолжает секреторный процесс (отложение гидроксиапатита), приводя к

кальцификации, что может быть идентифицировано впоследствии при маммографии.

При дольковой карциноме *in situ* кальцинатов в большинстве случаев не наблюдается, а если они есть, то микрокальцификации в 60% случаев подвергается не сама опухоль, а окружающие ткани, иногда на значительном расстоянии от первичного очага. Кроме того, при LCIS структура кальцинатов и их распределение в паренхиме молочной железы может напоминать доброкачественный процесс. Все это значительно затрудняет диагностику LCIS.

Биопсия. В случае непальпируемой CIS, обнаруженной при маммографии, выполняется *эксцизионная биопсия*. Лучшие результаты достигаются при секторальной резекции, которая производится после уточнения локализации патологического очага на основании изучения снимков молочной железы, выполненных в двух взаимно-перпендикулярных проекциях. *Трепанобиопсия* производится с помощью специальных игл, иногда в комплексе с биопсийным пистолетом, позволяющих получить столбик ткани, достаточный как для гистологического исследования, так и определения рецепторов эстрогенов и прогестерона. При непальпируемых формах выполняют *стереотаксическую биопсию* (автоматическая трепанобиопсия под контролем цифрового стереоизображения интересующей области молочной железы).

Лечение

Развитие маммографической техники привело к улучшению качества диагностики карциномы *in situ*, что явилось толчком к разработке новых методов лечения DCIS. Наиболее эффективным методом лечения карциномы *in situ* по-прежнему остается хирургическое вмешательство.

Мастэктомия приводит практически к 100% излечению от заболевания [16]. На данный момент нет убедительных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность мастэктомии и органосохраняющих операций, тем не менее первая остается «стандартом», с которым сравнивают остальные методы лечения.

Споры в отношении объема оперативного вмешательства при DCIS продолжаются, так как до сих пор трудно предвидеть, какое лечение будет лучшим в том или ином случае. Тем не менее существует категория больных с DCIS (приблизительно 25%), которые имеют абсолютные показания к мастэктомии: 1) больные с большим размером опухоли (более 5 см), не позволяющим выполнить органосохраняющую операцию радикально; 2) больные с множественными очагами DCIS при относительно малом размере молочной железы; 3) больные, которые не могут подвергаться лучевой терапии (напри-

мер, из-за сопутствующей патологии или предыдущей лучевой терапии на грудную клетку по поводу другого заболевания) [30].

Органосохраняющее лечение. Первоначальным результатом широкого применения сохранных операций (с лучевой терапией или без нее) при DCIS явился значительный рост частоты развития местных рецидивов. Показатель рецидивирования возрос с 1–2% после мастэктомии до 30–50% после органосохраняющего лечения [3, 20]. Полученные данные заставили исследователей искать факторы, влияющие на риск развития рецидивов (о чем сказано выше).

В ряде работ оценена эффективность широкой секторальной резекции при DCIS (без дополнительного лечения) [30]. 33% местных рецидивов обнаружены у больных с DCIS высокой степенью гистологической злокачественности и комедо-некротом, в то время как при DCIS с промежуточной и низкой степенями гистологической злокачественности рецидивы выявлены только у 2% больных. Отмечено, что увеличение размера опухоли с 15 мм до 40 мм сопровождается удвоением количества рецидивов (25,5% и 57% соответственно), а увеличение ширины краев резекции от 1 мм до 10 мм, наоборот, приводит к снижению частоты местного рецидивирования практически в 5 раз (от 42% до 8,3%). Однако для достижения адекватной хирургической резекции молочной железы достаточно сложно точно определить как истинную распространенность опухоли по протокам, так и соответственно необходимую ширину резекции. Клинические признаки минимальной опухоли или маммографически определяемые очаги микрокальцификации, как уже говорилось, не всегда отражают действительные границы опухоли [1]. В результате при DCIS в 40% случаев требуется повторная операция из-за вовлечения краев резекции в опухолевый процесс [21]. Обширные фокусы DCIS (более 41–45 мм) увеличивают как вероятность нерадикального выполнения оперативного вмешательства, так и оставление очагов стромальной инвазии [23]. Остатки внутрипротоковой карциномы *in situ* являются основным источником рецидивов, а в случае микроинвазии – регионарных метастазов. Для того, чтобы избежать появления рецидива и произвести своевременную «спасительную» повторную резекцию или даже мастэктомию, необходимо сфокусировать внимание на тщательном морфологическом исследовании краев хирургической резекции, так как «чистые» хирургические края – один из основных критериев органосохраняющего лечения DCIS. Широкое распространение нашел рентгенологический метод исследования операционного материала, служащий для немедленного решения вопроса о расширении объема операции в случае обнару-

жения микрокальцинатов в операционном материале по краю резекции (при последующем срочном морфологическом подтверждении наличия остатков опухоли) [29]. С этой же целью часто производится постэксцизионная маммография.

Ряд исследований [5, 11] показал, что на риск развития местного рецидива влияет и возраст. У женщин 40 лет и моложе выявлено значительное достоверное увеличение частоты развития местных рецидивов по сравнению со старшей группой. Скорее всего, это связано с меньшим объемом резекций у молодых женщин и преобладание у них CIS высокой степени гистологической злокачественности и комедо-некроза.

Для того, чтобы решить вопрос о возможности проведения органосохраняющих операций, необходимы следующие условия: 1) размер DCIS не должен превышать 2–3 см в диаметре. Если размер опухоли оценивается по микрокальцинатам на маммограмме, то его площадь не должна превышать 6 см². При большом распространении опухоли органосохранная операция возможна только при достаточном размере молочной железы, позволяющем избежать значительной деформации в случае удаления большого объема тканей; 2) ширина краев резекции должна быть не менее 10 мм; 3) степень гистологической злокачественности должна быть низкой или промежуточной, хотя некоторые исследователи считают, что пациентки с DCIS высокой степени гистологической злокачественности тоже могут быть кандидатами для сохранных операций, если есть возможность отступить от края опухоли на 10 мм или более; 4) молочная железа должна выглядеть после операции эстетично. Если этого добиться невозможно, предпочтительно выполнить мастэктомию (с последующей реконструкцией молочной железы) (заключительная конференция, посвященная лечению DCIS, Филадельфия, 1999).

Подмышечная лимфаденэктомия. Подмышечная лимфаденэктомия у больных с непальпируемыми формами DCIS, как правило, не производится, так как количество оккультных инвазивных карцином, сопровождающихся метастазированием в аксиллярные лимфатические узлы, не превышает 1–3%. Больным, которым производится мастэктомию, в последнее время выполняется биопсия сторожевых узлов (sentinel node biopsy). Для идентификации этих узлов в настоящее время используют радиоизотопные щупы, фиксирующие накопление введенных рядом с опухолью радиофармпрепаратов (вместе с красителем blue dye для визуализации их точного расположения).

Лучевая терапия (ЛТ). В рамках NSABP (протокол В-17, 1993 г.) было проведено первое проспективное исследование роли ЛТ при выполне-

нии органосохраняющего лечения у больных с протоковой карциномой *in situ* [13]. Было зарегистрировано значительное снижение частоты развития местных рецидивов, в особенности рецидивов с инвазивным компонентом среди больных, подвергшихся послеоперационной лучевой терапии. Полученные данные позволили NSABP рекомендовать проведение послеоперационной лучевой терапии всем больным с протоковой карциномой *in situ*, которым планируется выполнение сохранных операций.

Однако в данном исследовании не были выделены группы больных с различным риском рецидива CIS. Приблизительно для 30–40% больных с протоковой карциномой *in situ*, которым выполняются органосохраняющие операции, последующая ЛТ, как и мастэктомию, являются избыточным лечением. Поэтому в ряде работ делается акцент на тщательном подборе больных, у которых вероятность дополнительного положительного эффекта ЛТ высокая.

Применение Ван Наэского прогностического индекса послужило основой для разработки алгоритма лечения, в том числе лучевой терапии протоковой карциномы *in situ*. Проанализированы результаты лечения трех групп риска развития местных рецидивов [31]. В группе I – низкого риска развития рецидива (3–4 балла) – ЛТ не оказала статистически значимого эффекта. Во II группе – умеренного риска развития рецидива (5–7 баллов) – при проведении ЛТ отмечено снижение частоты местных рецидивов на 13%. Наибольшее преимущество ЛТ зарегистрировано в III группе – высокого риска развития рецидива (8–9 баллов).

Исходя из полученных результатов, были даны рекомендации по лечению DCIS. При суммарном индексе в 8–9 баллов, учитывая высокую степень риска развития местных рецидивов (более 60% за 5 лет), рекомендовано выполнять мастэктомию. При индексе в 5–7 баллов необходима широкая резекция с послеоперационной ЛТ, а при индексе в 3–4 балла достаточно секторальной резекции молочной железы.

Анализ показателей общей выживаемости, проведенный NSABP и EORTC, не выявил их статистически значимой разницы в группах больных, подвергавшихся только секторальной резекции и секторальной резекции, дополненной адьювантной ЛТ.

Таким образом, показания к проведению послеоперационной ЛТ должны быть основаны только на тщательном определении факторов риска развития местного рецидива заболевания.

Адьювантная терапия. Адьювантная цитотоксическая терапия у больных с DCIS не проводится. Если у пациентки, подвергшейся оперативному

вмешательству по поводу предполагаемой DCIS, обнаруживают инвазивный фокус, то последующее лечение должно соответствовать лечению больных с I стадией РМЖ аналогичного размера.

Иначе дело обстоит с гормональным лечением. Рандомизированные клинические испытания, проведенные В. Fisher в проекте NSABP, показали, что назначение тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет больным с DCIS, подвергшимся органосохраняющему лечению и ЛТ, снижает частоту инвазивных рецидивов в той же молочной железе. Кроме того, гормонотерапия существенно снижает частоту как инвазивных, так и неинвазивных рецидивов в контралатеральной молочной железе. Тамоксифен улучшает показатели безрецидивной выживаемости вне зависимости от состояния краев резекции и наличия комедо-типа некроза. Однако на показатели общей выживаемости назначение препарата не влияет [30].

Использовать ли тамоксифен рутинно у всех больных с DCIS или применять его только при рецептор-положительных опухолях (РЭ+/РП+), пока не ясно. На данный момент нет достаточных данных со статистически значимым эффектом лечения тамоксифеном. В настоящее время исследуется эффективность селективных модуляторов рецепторов эстрогенов при лечении DCIS (ралоксифен).

Лечение больных с рецидивами после органосохраняющего лечения. При инвазивном рецидиве лечение соответствует лечению инвазивного РМЖ аналогичной стадии.

Лечение неинвазивного рецидива зависит от первоначального лечения. Если больная подвергалась только локальному иссечению, то методами выбора являются реэксцизия, реэксцизия и ЛТ или мастэктомия. У некоторых больных можно производить повторные попытки локального иссечения опухоли. Если же проводилась лучевая терапия, то при наступлении рецидива, как правило, выполняется мастэктомия [30].

Наблюдение. Все больные, подвергшиеся лечению по поводу DCIS, требуют наблюдения в течение всей жизни. Маммография выполняется всем больным, подвергшимся органосохраняющему лечению, ежегодно, причем первые два года после лечения маммография должна выполняться каждые 6 мес. Клиническое обследование больных в течение первых лет также должно выполняться каждые 6 мес, а затем ежегодно. Другие дополнительные методы диагностики имеют относительные показания.

Дольковая карцинома in situ выявляется случайно и достаточно редко при биопсии, производимой по поводу какого-либо доброкачественного заболевания молочной железы. С.Д.Наagensen при ис-

следованиях 10 000 больных с доброкачественными опухолями обнаружил LCIS у 2,7%, а D.L. Page только у 0,5% больных [15, 25]. В отличие от протоковой карциномы in situ LCIS обычно не выявляется при пальпации, не характеризуется выделениями из сосков и, как правило, не имеет отчетливой маммографической симптоматики. Такой характерный рентгенологический симптом DCIS, как микрокальцификация, при LCIS встречается крайне редко. Морфологическая интерпретация также может быть затруднена, так как в процесс нередко вовлекаются как ацинусы долек, так и терминальные отделы протоков, поэтому нелегко при гистологическом исследовании отличить LCIS от протоковой карциномы in situ или от атипической дольковой гиперплазии. Дольковая карцинома in situ наиболее часто встречается у женщин в пременопаузальном периоде (90%) или у женщин в постменопаузальном периоде, которые получают эстрогностимулирующую терапию. Пик выявления LCIS приходится на 45 лет. Высокая частота дольковой карциномы in situ в пременопаузальном периоде свидетельствует о ее гормональной зависимости. Кроме того, при LCIS намного чаще, чем при DCIS, выявляются рецепторы эстрогенов [24].

Как уже говорилось выше, пациентки с дольковой карциномой in situ имеют достаточно высокий риск развития инвазивного рака (больше в 8–10 раз, чем в здоровой популяции). Причем риск развития инвазивной карциномы одинаков как для пораженной молочной железы, так и контралатеральной. Отмечено, что только у 27% больных с LCIS в дальнейшем выявляются инвазивные дольковые карциномы. У остальных больных, как правило, обнаруживают протоковые инвазивные карциномы различных морфологических типов. Все это говорит о том, что LCIS, скорее, является индикатором повышенного риска последующего развития инвазивного рака, чем преинвазивным заболеванием. Риск выявления инвазивной карциномы увеличивается у пациенток, близкие родственники которых болели РМЖ (т.е. у носителей BRCA-1 и BRCA-2 генов), особенно это касается женщин моложе 40 лет [6].

Р. Rosen отметил, что у больных с LCIS при последующем обнаружении инвазивной карциномы, по крайней мере в 20% случаев, выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах. При отсутствии признаков инвазии частота метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов не превышает 1–2% [26]. Обнаружение этих метастазов, скорее, является результатом недиагностированного фокуса оккультной инвазии.

LCIS склонна к мультицентрическому и билатеральному поражению молочных желез. При обнаружении LCIS при биопсии одного из участков

молочной железы вероятность выявления других фокусов в оставшейся части железы превышает 50%, а вероятность обнаружения фокусов LCIS в противоположной железе приближается к 50% [28].

В ряде случаев одновременно с дольковой карциномой *in situ* обнаруживают инвазивную карциному. P. Rosen зарегистрировал такое сочетание в 4% случаев [27]. В других исследованиях LCIS сопутствовала инвазивная карцинома в той же молочной железе в 11–13% случаев, а в контралатеральной – 5% случаев. Эти наблюдения указывают на необходимость тщательного полного исследования операционного материала.

Лечение LCIS. Учитывая мультицентрическую природу LCIS и высокую вероятность билатерального поражения молочных желез, на данный момент существует два пути ведения больных с дольковой карциномой *in situ*: либо наблюдение в течение жизни, либо хирургическое вмешательство. Целью наблюдения является наиболее ранняя диагностика инвазивной карциномы, а оперативное вмешательство, скорее, преследует профилактические, чем лечебные цели. Причем экономные операции типа эксцизионной биопсии или секторальной резекции не имеют успеха, так как риск развития в дальнейшем инвазивной карциномы остается прежним. Наиболее оптимальной операцией является двусторонняя мастэктомия [12].

Предложенная методика билатеральной подкожной мастэктомии поддерживается не всеми специалистами в связи с вероятностью развития инвазивного рака в резидуальных тканях молочной железы [14]. Наиболее приемлемой считается тотальная мастэктомия с последующей пластической реконструкцией молочной железы. Вопрос, касающийся необходимости подмышечной лимфа-

денэктомии, учитывая низкий риск поражения аксиллярных лимфатических узлов, пока остается спорным. Однако удаление аксиллярных узлов I уровня не ухудшает качества жизни больных и может иметь некоторые диагностические преимущества при occultной инвазии.

Лучевая терапия и системное лечение при отсутствии признаков инвазии при LCIS не проводятся, хотя терапия тамоксифеном, скорее всего, была бы эффективной. Сейчас такие исследования планируются.

Заключение

1. DCIS – относительно частое заболевание. Благодаря маммографии выявляемость DCIS стремительно увеличивается, особенно за счет непальпируемых форм.

2. Не все формы DCIS превращаются в инвазивный рак, однако, если у пациентки обнаруживается карцинома *in situ*, то вероятность развития инвазивного рака у нее больше, чем у женщины без DCIS.

3. DCIS высокой степени гистологической злокачественности протекают более агрессивно и обладают более высоким инвазивным потенциалом, чем DCIS низкой степени гистологической злокачественности.

4. Частота регионарного метастазирования при карциноме *in situ* не превышает 1-2%, поэтому лимфаденэктомия для большинства больных является излишней.

5. Успех лечения карциномы *in situ* зависит от выбора оптимального объема лечения, который основывается на тщательной оценке прогностических критериев и оценке риска развития рецидива.

Литература

1. Семглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. – СПб: Гиппократ, 1992. – 240 с.
2. Andersen J.A., Schiodt T. On the concept of carcinoma *in situ* of the breast // *Pathol. Res. Pract.* – 1980. – Vol. 166. – P. 407-414.
3. Ashikari R., Hajdu S.I., Robbins G.F. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969) // *Cancer (Philad.)*. – 1971. – Vol. 28. – P. 1182-1187.
4. Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V. Manual for staging of cancer//Ed. 4. – Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. – P. 149-154.
5. Bijker N., Peterse J.L., Duchateau L. et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma *in situ*; Analysis of EORTC trial 10853//*EJC*. – 2000. – Vol. 36. (Suppl. 5). – Abstr. 120.
6. Bodian C.A., Perzin K.H., Lattes R. Lobular neoplasia: Long-term risk of breast cancer and relation to other factors//*Cancer (Philad.)*. – 1996. – Vol. 78. – P.1024-1034.
7. Brown P.W., Silverman J., Owens E. et al. Intraductal «noninfiltrating» carcinoma of the breast//*Arch. Surg.* – 1976. – Vol. 111. – P. 1063-1067.
8. Carpenter R., Boulter P.S. Cooke T., Gibbs N.M. Management of screen detected ductal carcinoma *in situ* of the female breast// *Brit. J. Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 564-567.

9. Cheatle G.L., Cutler M. *Tumors of the breast*. – Philadelphia: J.B. Lippincott, 1931.
10. Cornil A.V. *Les Tumeurs du Sein*. – Paris: Libraire Germer Bailliere and Company, 1908.
11. Cutuli B., Mignotte H., De Lafontan B. et al. *Outcome after local recurrence in women with for ductal carcinoma in situ//EJC*. – 2000. – Vol. 36 (Suppl. 5). – Abstr. 121.
12. Davis R.P., Baird R.M. *Breast cancer in association with lobular carcinoma in situ: clinicopathologic review and treatment recommendation//Amer. J. Surg.* – 1984. – Vol. 147. – P. 641-645.
13. Fisher B., Costantino J., Redmond C. et al. *Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer//N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1581-1586.
14. Goodnight J.E., Quagliana J.M., Morton D.L. *Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer//J. Surg. Oncol.* – 1984. – Vol. 26. – P. 198-201.
15. Haagensen C.D. *Diseases of the breast*. Ed. 3. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. – P. 211.
16. Hetelekidis S., Schnitt S.J., Morrow M., Harris J.R. *Management od ductal carcinoma in situ//Cancer J. Clinic.* – 1995. – Vol. 45. – P. 244-253.
17. Holland R. *New aspects and pitfalls in the diagnosis of breast cancer//Thesis. Nijmegen.* – 1994. – P. 79-109.
18. Holland R., Faverly D.R. *Whole-organ studies//In. Silverstein M.J., ed. Ductal carcinoma in situ of the breast.* – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 233-240.
19. Kraus F.T., Neubecker R.D. *The differential diagnosis of papillary tumors of the breast//Cancer (Philad.).* – 1962. – Vol. 15. – P. 444-455.
20. Lagios M.D. *Ductal carcinoma in situ: biological and therapeutic implications of classification//The Breast J.* – 1996. – Vol. 2, N 2. – P. 32-34.
21. Lagios M.D. *Ductal carcinoma in situ: Controversies in diagnosis, biology, and treatment//The Breast J.* – 1995. – Vol. 1, N 2. – P. 68-78.
22. Lagios M.D. *Heterogeneity of ductal carcinoma in situ: Relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation//Cancer Letters.* – 1995. – Vol. 90. – P. 97-102.
23. Lagios M.D., Margolin F.R., Westdahl P.R., Rose M.R. *Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence//Cancer (Philad.).* – 1989. – Vol. 63. – P. 618-624.
24. Lattes R. *Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ) of the breast- a histological entity of controversial clinical significance// Pathol. Res. Pract.* – 1980. – Vol. 166. – P. 415-429.
25. Page D.L., Kidd T.E., Dupont W.D. et al. *Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease//Hum Pathol.* – 1991. – Vol. 22. – P. 1232-1239.
26. Rosen P.P. *Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma//Cancer (Philad.).* – 1980. – Vol. 46. – P. 1289-1306.
27. Rosen P.P. *Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast//Monogr. Pathol.* – 1984. – Vol. 25. – P. 59-105.
28. Rosen P.P., Braun D.W., Lyngholm B. et al. *Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral masectomy and contralateral breast biopsy//Cancer (Philad.).* – 1981. – Vol. 47. – P. 813-819.
29. Rubio I., Mirza N., Sahin A. et al. *Role of specimen radiograph in patient treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast//ASCO.* – 2000. – Abstracts on CD-ROM. – Abstr. 346.
30. Schwarts G.F., Solin L.J., Olivotto I.A., Ernster V.L. *The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999//The Breast J.* – 2000. – Vol. 6, N 1. – P. 4-13.
31. Silverstein M.J., Lagios M.D. *Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast//Oncology.* – 1997. – Vol. 11, N. 3. – P. 393-410.
32. Silverstein M.J., Lagios M.D., Craig P.H. et al. *A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast//Cancer (Philad.).* – 1996. – Vol. 77. – P. 1167-1174.
33. Silverstein M.J., Poller D.N., Waisman J.R. et al. *Prognostic classification of breast duct carcinoma in situ//Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1154-1157.