

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СОЧЕТАНИЕ ТРЕХ РЕДКИХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ОДНОЙ ПАЦИЕНТКИ

Г.В. Мартынова, В.П. Лetyагин, В.Д. Ермилова, И.В. Высоцкая

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CONCURRENCE OF THREE RARE HISTOLOGICAL FORMS OF PRIMARY MULTIPLE CARCINOMA OF THE BREAST IN A FEMALE PATIENT: A CLINICAL CASE

G.V. Martynova, V.P. Letyagin, V.D. Yermilova, I.V. Vysotskaya

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Description of sporadic clinical cases is of great importance due to the low incidence of rare forms of breast cancer (BC) and to difficulties in the preoperative diagnosis of their histological pattern. The files available at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, from 1985 to 2005 inclusive were analyzed in the framework of the present study. A total of 1070 cases of rare forms of BC, including 11 cases of metachronous carcinoma in various combinations of two rare histological forms, and only one case of a concurrence of three rare structural histological types. An account of this clinical case is given in this paper.

Редкие формы рака молочной железы (РМЖ) выделены в самостоятельную нозологическую единицу благодаря особенностям гистологического строения, своеобразной морфологической картине, отличительным чертам в клиническом течении и прогнозе заболевания. Частота редких форм РМЖ, по данным разных авторов, колеблется в пределах 4,1—25%. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, редкие формы составляют 12,7% от всех случаев РМЖ [1].

Среди редких морфологических вариантов в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (1984) принято выделять следующие: слизистый (частота встречаемости 0,7—7,2%), медулярный (0,4—16%), папиллярный (0,3—3%), аденокистозный (менее 1%), тубулярный (0,4—21%) и рак с метаплазией (0,00075—4%) [2].

Тубулярный РМЖ впервые описан Cornil и Ranvier в 1869 г., затем вторично выделен из группы склерозирующего аденоза в качестве особой группы рака [3].

В литературе нет единого мнения по вопросу гистогенеза этой формы. Так, одни авторы относят ее к высококодифференцированному инфильтративно-протоковому раку [4], а Г.А. Франк и соавт. [5] настаивают на выделении его в особую, самостоятельную гистологическую единицу и считают, что он развивается из мелких протоков. В свою очередь, V. Eusebi и соавт. [6] рассматривают тубулярный рак как высококодифференцированный вариант секреторного рака долькового происхождения.

Большинство ученых сходятся на том, что тубулярный рак — ранняя форма РМЖ; по их мнению, это подтверждается поражением более молодой возрастной группы с нарастанием степени злокачественности опухолевого узла и сохранением очагов тубулярного рака в инфильтративном протоковом раке [1—6].

Средний возраст больных этой формой рака, по данным разных авторов, составляет от 50 до 55 лет. Его характерной особенностью является небольшой размер опухолевого узла — от 1,5 до 2 см. При клиническом обследовании узел, как правило, плотной консистенции, безболезненный, спаян с окружающими тканями, поверхность его бугристая на ощупь.

Маммографически узел выглядит стандартно — звездчатый контур, нечеткие границы.

Микроскопически картина тубулярного рака представлена мелкими железами, расположенными на значительном расстоянии друг от друга в обильной строме. Строма железы богата клеточными элементами. Железы в ней не ветвятся и не анастомозируют друг с другом. Эпителий желез кубический или цилиндрический, располагается в один ряд. Многие клетки на апикальной поверхности имеют реснички. Миоэпителиальные клетки не определяются, базальная мембрана отсутствует или обнаруживается в виде небольших фрагментов, что хорошо видно при проведении ШИК-реакции. Микрокальцинаты выявляются примерно в 50% случаев тубулярного рака и располагаются в просветах желез и в строме. В 2/3 тубулярных карцином в опухолевом узле или по периферии определя-

ются очаги внутримышечного или долькового рака, как правило, микропапиллярного или криброзного строения [7]. Встречаются комбинации тубулярного рака с медуллярным, аденокистозным и слизистым [8].

Слизистый рак (муцинозный, коллоидный, желатинозный) обычно встречается у женщин в менопаузе; по данным разных авторов, пик заболеваемости приходится на возраст от 55 до 70 лет. Доля слизистого рака среди всех форм РМЖ составляет 0,7—7,2% [9].

Первое описание морфологии слизистого рака сделано F. Lange (1896). Наибольшим спорным моментом в изучении слизистого рака является его гистогенез. Существует несколько объяснений формирования слизистого компонента в опухоли. Первое предполагало формирование слизи как результат экссудации плазмы крови, по аналогии с воспалительным процессом (T. Douthett и соавт.). Если это не так, то следует предположить, что слизь продуцируют сами эпителиальные или стромальные клетки опухоли, либо слизь — это продукт клеточной дегенерации (M.W. Ribbert, 1904). Высказывалось предположение о двойственной природе клеточных масс: эпителиальной и стромальной, а также о слизистой метаплазии, которая может являться результатом нарушения физиологических процессов и клеточной дифференцировки (M. Borst, 1902) [3].

При пальпации обращают на себя внимание крепитирующая консистенция узла, его достаточно четкие контуры. Кожа, как правило, не поражается, нет болезненности узла и отека кожи. При маммографии контуры опухолевого узла четкие, что требует дифференцировки от доброкачественных образований молочных желез.

При микроскопическом исследовании видны обширные скопления слизи с «плавающими» в ней опухолевыми клетками, которые довольно мономорфны, ядра их умеренно гиперхромны. Лимфоидная инфильтрация, как правило, отсутствует. Выделяют «чистые» слизистые раки, доля слизистого компонента в которых составляет не менее 30% от площади гистологического среза, а также смешанные — с участками обычного протокового рака [10].

Метапластический РМЖ составляет 0,00075—2% от всех форм рака этой локализации.

Первое подробное описание плоскоклеточной метаплазии относится к 1955 г. (T.G. James и C. Treir), а в 1968 г. впервые редкие формы РМЖ выделены в самостоятельную группу в Гистологической классификации пролиферативных процессов и опухолей молочных желез [11].

Сам термин «метапластический рак» является характеристикой типа дифференцировки ткани

опухоли. Выделяют метапластические опухоли, имеющие плоскоклеточную, веретенноклеточную, хондронную, остеонную дифференцировку, и опухоли, состоящие из сочетания этих структур, т.е. смешанного типа. При этом опухолей, имеющих чистую хрящевую или костную дифференцировку, практически не встречается, а чистый веретенноклеточный рак является большой редкостью [12].

Средний возраст больных редкими формами рака составляет $52,7 \pm 0,8$ года, а раком с хондронной метаплазией — $51,17 \pm 2,86$ года (38—58 лет).

Внешний вид пораженной молочной железы зависит от длительности анамнеза, объема опухоли, проводившегося ранее лечения и прочих факторов. Преимущественной локализацией рака с плоскоклеточной метаплазией является верхне-наружный квадрант молочной железы. Многие авторы описывают наличие кожных симптомов, в редких случаях втяжение соска и кровянистые выделения из него.

При пальпации образования обращают на себя внимание бугристая поверхность и каменистая плотность его [12—17].

Точность маммографического исследования составляет при этой форме опухолевого процесса 94%, но в редких случаях может отмечаться четкость контуров образований малого объема (до 2—3 см), что требует особого внимания к таким больным.

Средний размер описанных узлов соответствует $3,6 \pm 1,2$ см, хотя может значительно варьировать — от 1,5 см до 8,0 и более. При этом истинного прорастания опухоли в окружающие ткани, как правило, не происходит [1].

Клиническая картина мало чем отличается от картины классических форм РМЖ, и зачастую диагноз рака с плоскоклеточной метаплазией ставится только после гистологического исследования операционного материала.

Наряду с железисто-солидными структурами обнаруживаются крупные компоненты из плоских клеток, иногда с формированием роговых жемчужин, которые, подвергаясь некрозу, образуют полости распада, заполненные бесструктурными массами. Лимфоидная инфильтрация выражена слабо [18—21].

В диагностике редких форм РМЖ немалая роль отводится цитологическому методу исследования. Так, при тубулярном раке эффективность этого метода зависит от величины узла и квалификации врача, проводящего пункцию, и составляет от 50 до 85%, но является лишь качественной, т.е. отвечает на вопрос злокачественности узла — «рак» или «клетки злокачественного образования». При слизистом раке цитологическое



исследование зачастую позволяет определить также и гистологическую форму рака (40—60%). При раке с плоскоклеточной метаплазией получить клеточный материал опухоли не составляет труда; эффективность, как и при классических раках, зависит от величины узла и мастерства врача, а диагноз является лишь качественной характеристикой процесса (30—83%).

Маммографическая картина метапластического и тубулярного раков не отличается от картины инфильтративного протокового и долькового раков — звездчатый узел с нечеткими контурами. Слизистый рак часто может иметь довольно четкие, ровные контуры, что необходимо дифференцировать от доброкачественных заболеваний молочных желез.

Факторы прогноза

Метастазы в регионарные лимфоузлы при тубулярном раке отмечаются в 44% случаев [3], по данным Г.А. Франка и соавт. [5], — в 6—30%.

При слизистом раке, по данным В. Rasmussen [22], частота регионарных метастазов составляет при «чистом» слизистом раке 3%, смешанном — 33%.

Частота метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов при раке с плоскоклеточной метаплазией составляет, по данным разных авторов, от 14,3% [1] до 19—25% при размерах опухоли 3—4 см [16], а отдаленные метастазы при таких же размерах опухолевого узла обнаруживаются в 21% случаев.

Среди морфологических критериев прогностически благоприятными признаками являются отсутствие метастазов и прорастание капсулы узла, а также редкое выявление инвазии опухолевых клеток в сосуды. Неблагоприятными признаками считаются большие размеры опухоли, высокая степень выраженности ядерного полиморфизма и гиперхроматоза, частые фигуры митозов.

Рецепторный статус опухолей с тубулярным строением составляет в среднем $73,37 \pm 16,78$ фмоль/мг белка (колеблется в пределах от полного отсутствия до 489,2 фмоль/мг) [3], при слизистом раке — в среднем $62,38 \pm 13,77$ фмоль/мг белка (от 0 до 538 фмоль/мг), при раке с плоскоклеточной метаплазией — $31,48 \pm 16,86$ фмоль/мг белка (от 0 до 111,2 фмоль/мг).

Местный рецидив при тубулярном раке возникает в 1,32% случаев, отдаленные метастазы — в 18,42%. Период их появления составляет в среднем $44,09 \pm 10,38$ мес (9—127 мес). Отдаленные метастазы возникают в сроки от 9 до 127 мес.

При слизистом раке рост в области рубца составляет до 3,6%, период их появления — до 21 мес. Отдаленное метастазирование проявляется в сроки от 17 до 207 мес.

Для метапластической формы опухолевого процесса нехарактерно возникновение местных рецидивов. Отдаленные метастазы чаще появляются на поздних сроках наблюдения (после 10 лет). По данным литературы, выживаемость составляет практически 100% на 10-летнем сроке наблюдения и падает на порядок при сроке более 10 лет.

Следует отметить, что после появления отдаленных метастазов заболевание быстро прогрессирует, и смерть наступает через непродолжительный период после их появления.

5-летняя выживаемость больных раком с плоскоклеточной метаплазией при комбинированном лечении составляет $11,1 \pm 10,4\%$ [1], а по данным F. Tavassoli и соавт. [16] — 63%.

Н. Gallager [23] указывает, что при этой форме РМЖ даже отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах не является благоприятным прогностическим фактором, а 5-летняя выживаемость составляет 35%. Эти данные подтверждаются исследованиями А. Huvet и соавт. [20], которые отмечают, что при небольшом проценте больных с локорегионарным прогрессированием (19%) прогноз при данной форме крайне неблагоприятный (5-летняя выживаемость равна 38%). Таким образом, необходимость использования комплексной терапии при редких морфологических вариантах несомненна, хотя имеются сведения о низкой чувствительности метапластических раков к системному лекарственному и лучевому лечению.

Клинический случай. В период набора клинической базы для проводимого нами ретроспективного описательного исследования по редким формам РМЖ был обнаружен интересный клинический случай. Мы приводим его, поскольку эта информация может быть полезна врачам клинической практики и научным сотрудникам.

В отделении опухолей молочных желез ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с августа по сентябрь 2001 г. находилась пациентка В., 41 года, с диагнозом рак правой молочной железы T2N0M0 (II стадия).

Женщина считала себя больной с июля 2001 г., когда самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе, обратилась в поликлинику ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и была госпитализирована для диагностики и лечения.

Наследственность: мать — рак щитовидной железы, дядя по материнской линии — рак желудка, тетя по отцовской линии — рак легкого.

Соматическая патология — узловый зоб с 2000 г.

Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, 2 родов, 3 аборта; цикл сохранен, регулярный. PV — без патологии.

Цитологическое исследование неинформативно.

Status localis. Молочные железы симметричные. Сосково-ареоларные комплексы не изменены. В левой молочной железе без узлообразований. В верхненаружном квадранте правой молочной железы пальпируется плотное, бугристое образование, не спаянное с кожей, подвижное. В правой подмышечной области — без пальпируемых лимфоузлов.

Маммография: в верхненаружном квадранте на фоне фиброзно-кистозной мастопатии плотное образование со звездчатыми нечеткими контурами, размером 2,5—3,0 см. В аксиллярной области без метастатических лимфоузлов.

При соматическом обследовании без отдаленных метастазов.

28.08.2001 больной проведена радикальная резекция правой молочной железы со срочным гистологическим исследованием.

При срочном гистологическом исследовании — рак. При плановом гистологическом исследовании — узел 2,5 × 1,5 × 1,5 см, представлен разрастаниями тубулярного рака с очагами слизистого, с участками некроза; криброзными структурами, распространяющимися по лимфатическим щелям. В лимфатических узлах — гиперплазия лимфоидных элементов.

Рецепторный статус: рецепторы эстрогенов (РЭ) — 23,7 фмоль/мг белка, рецепторы прогестерона (РП) — 0 фмоль/мг белка.

В послеоперационном периоде проведена лучевая терапия на резецированную часть молочной железы СОД 50 Гр.

При контрольном обследовании в июле 2006 г. было обнаружено уплотнение в левой молочной железе. По семейным обстоятельствам от госпитализации больная отказалась, лечилась «домашними» средствами. В ноябре 2006 г. опухоль стала быстро увеличиваться в размере, больная обратилась в поликлинику ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, госпитализирована для хирургического лечения (02.2007 по 03.2007).

Соматическая патология — узловый зоб с 2000 г.

Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, 2 родов, 3 аборта; цикл сохранен, регулярный. PV без патологии.

Цитологическое исследование неинформативно.

Status localis: молочные железы асимметричные; правая молочная железа слегка подтянута рубцом после радикальной резекции

в 2001 г., без рецидива. Сосково-ареоларный комплекс не изменен. В правой подмышечной области без пальпируемых лимфоузлов. В ткани молочной железы без узлообразований. В левой молочной железе в верхненаружном квадранте пальпируется плотное образование, с бугристой поверхностью, слегка болезненное. Сосково-ареоларный комплекс несколько отечен, сосок подтянут к образованию, не фиксирован, выделений из него нет. Кожа над образованием не изменена. В левой подмышечной области без пальпируемых лимфоузлов.

Маммография: в верхневнутреннем и центральном квадрантах плотное образование с четкими контурами, содержит солидный и кистозный компонент с преобладанием последнего, с признаками васкуляризации, размером 11,5—10,0 см. В аксиллярной области без метастатических лимфоузлов.

При соматическом обследовании без отдаленных метастазов.

01.03.2007 больной проведена радикальная мастэктомия слева со срочным гистологическим исследованием.

При срочном гистологическом исследовании — рак. При плановом гистологическом исследовании — узел 8,5 × 7,5 см, представлен разрастаниями инфильтративного рака с фокусами плоскоклеточной метаплазии, III степени злокачественности, с массивными зонами некроза. Сосок и окружающая ткань молочной железы без патологии. В лимфатических узлах — гиперплазия лимфоидных элементов.

Рецепторный статус: РЭ — 0 фмоль/мг белка, РП — 0 фмоль/мг белка.

В послеоперационном периоде назначено 6 курсов полихимиотерапии по схеме CAF. В настоящее время больная проходит их по месту жительства.

Описанный клинический случай наглядно иллюстрирует литературную справку, приведенную в начале статьи. Исходя из исключительной редкости данной патологии, дать статистически достоверную оценку прогноза течения заболевания, прогноза безрецидивной и общей выживаемости крайне трудно. Но учитывая ряд клинических случаев, описанных не только в российской, но и зарубежной литературе, можно сделать следующий вывод: прогноз течения редких форм РМЖ зависит более всего от четкости границ опухолевого узла, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы, количества фигур митозов и полиморфизма ядер опухолевых клеток. Тем не менее при прочих равных условиях продолжительность безрецидивной выживаемости этих больных меньше, чем при типичных гистологических формах РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдылдаев Д.К. Редкие формы рака молочной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2002.
2. Гистологическая классификация опухолей молочных желез. Пер. с англ. 2-е изд. М., Медицина; 1984. с. 30.
3. Летягин В.П., Лактионов К.П., Ермилова В.Д. и др. Редкие формы рака молочной железы М., Медицина; 1995. с. 55—60.
4. Erlandson R.A., Carstens P.H.B. Ultrastructure of tubular carcinoma of the breast cancer. Am J Clin Oncol 1972;29:987—95.
5. Франк Г.А., Волченко Н.Н. Тубулярный рак молочной железы (клинико-морфологическая характеристика). Вopr онкол 1985;(5):15—21.
6. Eusebi V., Betts C.M., Bussolatin G. Tubular carcinoma. Histopatology 1979;3:407—19.
7. Крылова М.О. Редкие формы рака молочной железы (клинико-морфологические особенности и факторы прогноза). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
8. Франк Г.Ф., Волченко Н.Н. Медулярный рак молочной железы. Сов мед 1986;(8):37—40.
9. А.П. Баженова, О.В. Неклюева. О коллоидном раке молочной железы. Хирургия 1965;(4):37—40.
10. Дегель И. Атлас заболеваний молочных желез. Будапешт, Издательство АН Венгрии; 1977.
11. Ермилова В.Д., Крылова М.О. Смешанный метапластический рак молочных желез. Вopr онкол 1989;60—4.
12. Сидорова Н.А., Волченко Н.Н. Цитологические картины некоторых редких опухолей молочной железы (наблюдение из практики) Лаб дело 1987;(6):417—9.
13. Головин Д.И. О гистологических классификациях рака молочной железы. Вopr онкол 1972;(10):15—9.
14. Головин Д. И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. М., Медицина; 1982. с. 200.
15. Ласкина А.В. Опухоли молочной железы. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. М.; 1976. с. 201—4.
16. Tavassoli F.A., Deville P. Pathology and genetics of the breast and female genitalis organs. IARS, Lyon; 2003. p. 40.
17. Boccato P., Briani G., d'Atri и. et al. Spindle cell and cartilaginous metaplasia in a breast carcinoma with osteodastlike stromal cell. A difficult fine needle aspiration diagnosis. Acta Cytol Philad 1988;32:75—8.
18. Dalas J.F., Calvin S.C., LaSalle L.D. Breast ductal carcinoma with osseous metaplasia. J Nat Med Ass 1982;74(12):1223—5.
19. De Brux J.A. Pitfalls of fine needle cytology. New. Frontiers in Mammary Pathology. N Y, L., 1983. Vol. 2. p. 301—17.
20. Huves A.G., Lucas J.C., Foote F.W. Metaplastic breast carcinoma. N Y State J Med 1973;73:1078—82.
21. James T.C., Treip C. Squamous celled carcinoma of breast. Br J Surg 1955;42:650—4.
22. Rasmussen B.B. Human mucinous breast carcinoma and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases. Path Res Pract 1985;180(4):377—82.
23. Gallager H.S. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. Cancer 1984;53(3 Suppl):623—9.



ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
практическое руководство для специалистов
под редакцией проф. В.П. ЛЕТАГИНА

Сотрудниками ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и кафедрой онкологии ММА им. И.М. Сеченова совместно с фирмой «АстраЗенека» подготовлена и реализована видеопрограмма, включающая обучающие материалы по эндокринотерапии и хирургическому лечению первичного рака молочной железы.

Диск предназначен для онкологов широкой лечебной сети и постдипломного образования.

По вопросам приобретения диска можно обращаться в редакцию журнала

«Опухоли женской репродуктивной системы».

Зикиряходжаев Азиз Дилишодович

Телефон: +7(495)3242830

E-mail: azizz@mail.ru

Представленные данные комментирует академик Академии медико-технических наук РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения опухолей молочных желез В.П. Летягин.

Содержание диска:

I часть.

Комментарии к хирургическому лечению.
Радикальная резекция молочной железы.
Клинический диагноз: рак молочной железы T2N2M0, состояние после предоперационной химиолучевой терапии.
Радикальная резекция молочной железы.
Клинический диагноз: рак левой молочной железы T1N1M0.
Радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц.
Клинический диагноз: рак Педжета левой молочной железы.

II часть.

Комментарии к лекарственной терапии.
Клинический случай №1.
Клинический случай №2.
Клинический случай №3.
Клинический случай №4.
Клинический случай №5.
Клинический случай №6.