

## ПРЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Б. Громов, И.Г. Шестопалова, Е.Р. Атрощенко

Курс онкологии медицинского института ОГУ; Областной онкологический диспансер, Орел

### BREAST CANCER IN SITU

G.B. Gromov, I.G. Shestopalova, Ye.R. Atroshchenko

Course of Oncology, Medical Institute, Oryol State University; Regional Cancer Dispensary, Oryol

*A hundred and ninety-seven cases of early breast cancer (BC) (T1, T0 by the classification given in the TNM-6th edition), outpatient cards, and case histories in the Oryol Region in 1996—2005 were the subject of this investigation. Among them there were 23 cases of breast carcinoma in situ. The incidence of BC in the Oryol Region was 31 per 100,000. The proportion of early BC was 7.5% of all cases of BC. There is a rise in the detection rates of early BC in the region. In the past decade, the number of organ-preserving treatments has been tended to increase up to 15 (66.4%) cases over the study period. It is necessary to set up a mammological center and to introduce the currently available diagnostic, therapeutic, and rehabilitative method on its base in order to increase the rates of detection and the quality of treatment and rehabilitation procedures in patients with BC in situ.*

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных форм рака у женщин во всем мире. По данным В.П. Летягина [1], в России в 2000 г. злокачественные опухоли молочной железы были обнаружены у 44 840 пациентов (38,24 на 100 тыс. населения). С каждым годом наблюдается рост заболеваемости РМЖ [2].

Раковая опухоль молочной железы возникает у 1 из 10 женщин. РМЖ составляет 22% от всех форм злокачественных опухолей у женщин (более 1 млн новых случаев в 2000 г.). Частота его в промышленно развитых странах в 2 раза превышает частоту других опухолей у женщин. Более половины случаев РМЖ в 2000 г. выявлялось в промышленно развитых странах.

Начиная с 1990 г. отмечается снижение смертности от РМЖ в США, Великобритании, Швеции, Швейцарии, Финляндии, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, что связано с широким внедрением скрининговых программ по выявлению раннего РМЖ.

Скрининговые исследования позволили повысить выявляемость раннего РМЖ до 22,1% [3], 43% [4]. В Республике Карелия с 2001 до 2002 г. этот показатель возрос с 41,3 до 48,8%, что связано с открытием маммологического центра [5]. У 60,3% больных был РМЖ I—II стадии, у 26,3% — III, у 12,4% — IV. На долю карциномы *in situ* (Cis) приходится 10—20% всех случаев РМЖ I стадии [5].

Под термином «карцинома *in situ*» подразумевают наличие клеток злокачественной опухоли в пределах базальной мембраны [6]. Согласно классификации TNM (6-е издание), выделяют следующие формы Cis: интрадуктальную и лобулярную, болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла. По данным иностранных авторов, в США ежегодно выявляется более 50 тыс. случаев протоковой Cis. Данную морфологическую форму обнаруживают при маммографии в 20—30% случаев. Наиболее частая локализация при данной патологии — сос-

ковая или околососковая зона. Высока вероятность обнаружения мультифокальных очагов. При протоковой Cis метастазов не обнаруживается [7—9].

Дольковая Cis чаще обнаруживается у женщин репродуктивного возраста или в перименопаузе (35—55 лет). Ряд иностранных ученых понимают под этой формой не рак как таковой, а индикатор риска возникновения РМЖ в будущем. Отмечено, что через 20 лет рак развивается у 50% женщин с ранее диагностированной дольковой Cis. Данная морфологическая форма не диагностируется клинически и при маммографии, ее выявление возможно только с помощью микроскопии [10—12].

Материалом для исследования послужили 197 клинических случаев заболевания ранним РМЖ (T1, T0 по классификации TNM 6-го издания), амбулаторные карты и истории болезни за период 1996—2005 гг. в Орловской обл. Из них было выявлено 23 случая Cis. Уровень заболеваемости РМЖ в Орловской обл. составил 31 на 100 тыс. населения. Доля раннего РМЖ составила 7,5% от всех случаев. Наблюдается увеличение выявляемости больных с ранним РМЖ на территории региона (рис. 1).

Выявляемость раннего РМЖ колебалась от 0,7 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 3,4 на 100 тыс. населения в 2005 г. В пересчете на женское население этот показатель составил 1,1 и 5,9 на 100 тыс. населения соответственно.

Доля преинвазивной карциномы составила 11,7% от всех случаев раннего РМЖ за 10 лет (рис. 2).

В 1996 г. было выявлено всего 2 случая преинвазивной карциномы (0,76% от заболеваемости РМЖ), в 1998 г. этот показатель составил 6 (2,3%) случаев, в 2004 г. — 4 (1,5%), в 2002 и 2000 гг. Cis не выявлялась. При увеличении заболеваемости РМЖ выявляемость преинвазивной карциномы остается на постоянном уровне и не превышает за год 2,3% по отношению к I стадии рака; с целью

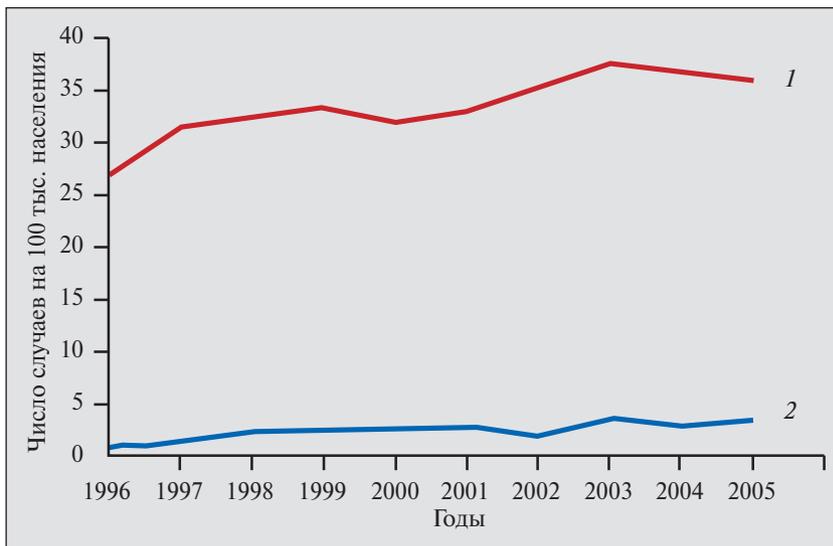


Рис. 1. РМЖ (1) и ранний РМЖ (2) в Орловской обл.

повышения ее выявляемости необходимо внедрение современных диагностических методов.

Средний возраст больных с ранним РМЖ составляет 46,6 года [5, 13, 14]; в других исследованиях указан пик заболеваемости в более старших возрастных группах: 50—59 лет [14, 15] и 60—69 лет [1, 5, 14, 16].

В группе больных с ранним РМЖ преинвазивная карцинома выявлялась в возрасте старше 40 лет в 21 (91,3%) случае.

Преинвазивная карцинома отмечалась в возрасте от 32 до 74 лет. В возрастной категории от 40 до 50 лет — у 8 (34,7%) больных, что совпадает с данными ряда авторов [5, 13, 14]. В возрастной категории 50—59 лет *Cis* выявлялась в 5 (21,7%) случаях, в 60—69 лет — в 4 (17,4%), до 40 лет была зарегистрирована лишь в 2 (8,7%) случаях, что связано с возникновением болезни в более старших возрастных группах и низкой информативностью

стандартных методов диагностики. Средний возраст больных преинвазивной карциномой в Орловской обл. составил 55,5 года, что на 2 года больше среднего возраста больных РМЖ на I стадии. Пик заболеваемости приходился на 40—49 лет.

Чаще опухоль встречается в левой молочной железе в верхненаружном квадранте [17]. По нашим данным, опухоль располагалась в 8 (30,5%) случаях в верхненаружном, в 4 (21,7%) — в нижненаружном квадранте с одинаковой частотой поражения левой и правой молочных желез.

При этом в 14 (60,9%) случаях наблюдался внутрипротоковый рак, в 2 (8,7%) случаях — дольковый, в 2 (8,7%) — рак Педжета.

Преинвазивная карцинома клинически, как правило, не проявляется. Жалобы возникают при наличии сопутствующей патологии молочной железы. На группе больных с преинвазивной карциномой молочной железы выявлено, что в 14 (60,7%) случаях клинические проявления отсутствовали, 7 (30,4%) женщин с *Cis* жаловались на геморрагические выделения из соска, что связано с внутрипротоковым расположением папиллом и опухоли, 2 (8,8%) отмечали отек железы и ее покраснение на фоне сопутствующего хронического мастита и дисгормональных заболеваний молочных желез.

Подавляющее большинство опухолей выявлено в доклиническом периоде заболевания как случайная находка при обследовании по поводу доброкачественных образований в молочных железах. Обследование включало осмотр, пальпацию, маммографию. Впоследствии диагноз *Cis* верифицирован при гистологическом исследовании препаратов молочных желез, которые были получены после удаления доброкачественных образований.

Трудности диагностики *Cis* могут быть обусловлены малыми размерами опухоли (что значительно снижает эффективность клинического выявления), отсутствием систематизированного врачебного контроля за женщинами с повышенным риском возникновения РМЖ, отсутствием специальной службы лучевой диагностики, осуществляющей скрининговый контроль.

Трудности диагностики *Cis* могут быть обусловлены малыми размерами опухоли (что значительно снижает эффективность клинического выявления), отсутствием систематизированного врачебного контроля за женщинами с повышенным риском возникновения РМЖ, отсутствием специальной службы лучевой диагностики, осуществляющей скрининговый контроль.

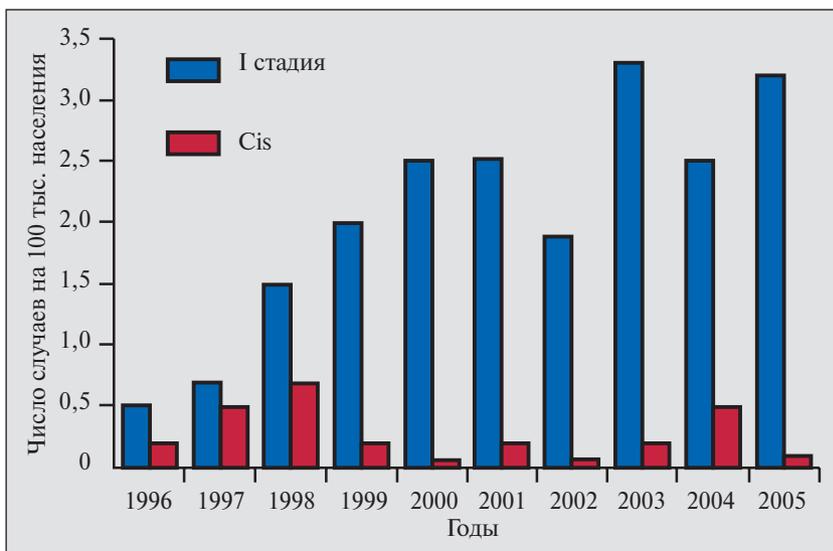


Рис. 2. Ранний РМЖ в Орловской обл.

В настоящее время основным методом лечения преинвазивного РМЖ является хирургический, который представлен различными модификациями мастэктомии и органосохраняющими операциями. Приоритетным направлением в оперативном лечении *Cis* является уменьшение объема хирургического вмешательства [1].

Существует категория больных с протоковой *Cis*, которые имеют абсолютные показания к мастэктомии: множественные очаги протоковой *Cis*; невозможность проведения лучевой терапии (например, из-за сопутствующей патологии или предыдущей лучевой терапии на грудную клетку по поводу другого заболевания) [18].

Материалы проведенного исследования демонстрируют тенденцию к изменению подходов к хирургическому лечению (рис. 3).

Радикальная мастэктомия по Холстеду была выполнена в 1 (5,7%) случае в 1996 г., по Маддену — в 5 (21,7%). Количество выполненных радикальных резекций колебалось в пределах от 3 (13%) в 1997 г. до 5 (21,7%) в 1998 г. Секторальная резекция применялась в 14 (60,7%) случаях, квадрантэктомия — в 1 (5,7%) случае, на долю других вмешательств приходится 6,2%.

На протяжении последних 10 лет отмечается тенденция к увеличению количества органосохраняющих операций — до 15 (66,4%) случаев за исследуемый промежуток времени.

В рамках NSABP (протокол В-17) было выявлено, что 3-летняя частота рецидивирования у больных с протоковой *Cis* после органосохраняющих операций и лучевой терапии составила 10%, а после органосохраняющих операций без лучевой терапии — 21%. 8-летняя частота рецидивирования составила 12 и 27%, а через 10 лет — 13 и 31% соответственно. В то же время Lagios и соавт. попытались оценить эффективность лучевой терапии при протоковой *Cis* с учетом факторов риска развития местных рецидивов. Отмечена высокая эффективность лучевой терапии при протоковой *Cis* высокой степени гистологической злокачественности, если резекция выполнена с отступом 1—10 мм от края опухоли. В остальных случаях не обнаружено преимуществ лучевой терапии [19]. Таким образом показаниями к лучевой терапии у больных протоковой *Cis* служат высокая степень гистологической злокачественности, ширина резекции (расстояние от края опухоли до края резекции) менее 10 мм [18].

В то же время планируется увеличить долю лучевой терапии в составе комбинированного лечения по Орловской обл., которая в настоящее время составляет всего 8,7% (2 случая).

Для дольковой *Cis* характерны эстроген+ рецепторы, нетипичны *c-erbB-2*-рецепторы [10, 12]. Активное внедрение в клиническую практику гормонотерапии расширяет возможности онкологов при лечении больных с *Cis* молочных желез. Последовательное применение на I этапе антиэстрогенов (2—3 года), переход на втором этапе на ингибиторы или ингибиторы ароматазы (2—3 года) позволяют снизить риск генерализации процесса и возникновения рака во второй молочной железе [2, 20—22].

Гормонотерапия у больных преинвазивной карциномой в ООД не проводилась, так как не определялась чувствительность опухолей к гормонам. Планируется увеличить долю гормонотерапии в составе адьювантного лечения. Планируется также более широкое применение онкомаркеров для диагностики РМЖ, таких как маркеры активности синтеза ДНК (индекс метки, фракция S-фазы, активность тимидинкиназы, Ki-67), определения уровней рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), рецепторов факторов роста, включая онкогены (EGF-R, Her-2/neu, IGF-R), опухолесупрессорных генов (*p53*, *Nm23*) и др. В настоящее время применение онкомаркеров находится на стадии освоения и внедрения в работу онкодиспансера.

Больные, пролеченные по поводу преинвазивной карциномы, пережили 5-летний срок и находятся под наблюдением. Одна больная умерла; летальность не связана с онкопатологией.

По данным Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ, у 74,8% женщин на-



Рис. 3. Хирургические методы лечения РМЖ на стадии *Cis*

блюдалась социальная дезадаптация [2]. На группе больных преинвазивной карциномой молочной железы выявлено, что у половины начинают формироваться нарушения невротического уровня, которые усиливаются при отсутствии реабилитационных мероприятий.

В настоящее время лечение больных РМЖ на стадии Cis проходит в отделении общей онкологии. Все опрошенные больные испытывали дискомфорт от пребывания в одном отделении с больными с распространенной онкологической патологией других органов, чего можно избежать при создании маммологического центра. Работа онкопсихолога позволит уменьшить влияние проводимого лечения и ускорит реабилитацию.

В заключение можно отметить, что РМЖ на стадии T0 выявлялся редко и составил 11,7% от раннего РМЖ за 10 лет (1996—2005 гг.).

При ежегодном наблюдении доля преинвазивной карциномы не превышает 2,3% по отношению к I стадии рака. Чаще Cis является случайной находкой при обследовании больных по поводу доброкачественных образований молочных желез. С целью повышения выявляемости, качества лечения и реабилитации больных РМЖ на стадии Cis необходимо создание маммологического центра и внедрение на его базе современных диагностических, лечебных, реабилитационных методов. Необходимо:

- формирование групп риска по возникновению РМЖ, дальнейшее активное наблюдение больных в специализированном центре с соблюдением принципа врачебной преемственности, активная санитарно-просветительская работа по обучению методике обследования молочных желез;
- создание специализированной службы лечевого контроля с внедрением цифровой маммографии для скринингового обследования населения на опухолевую патологию молочной железы, что позволит выявлять рак на ранних, прогностически более благоприятных для лечения стадиях;
- создание современной лаборатории для гистоиммунохимической верификации РМЖ, определения маркеров опухоли, что позволит улучшить диагностику и результат лечения, выявлять раннее развитие рецидивов опухоли;
- более широкое использование методов лучевой, лекарственной терапии для увеличения безрецидивной и общей выживаемости, уменьшения объема хирургических вмешательств, что значительно облегчит реабилитацию данной категории больных;
- создание реабилитационной службы для больных с заболеваниями молочных желез, включающей экзо- и эндопротезирование молочных желез, консультации врача по вопросам лечебной физкультуры, квалифицированную психотерапевтическую помощь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Летагин В.П. Опухоли молочных желез. Маммология 2005;(1):14—6.
2. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып/ 4: Лечение, реабилитация и профилактика заболеваний молочной железы. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой, Э.К. Ввозного и др. М.; 2001. с. 106.
3. Хинт Э.К. Программа раннего выявления рака молочной железы. Вопр онкол 1992;38(3):362.
4. Семиглазов В.В., Веснин А.Г., Черномордикова М.Ф. и др. Опыт и перспективы работы Всесоюзного центра по раннему выявлению рака молочной железы. Вопр онкол 1984;30(10):60.
5. Михетько А.А., Перов В.В. Информативность цитологического метода исследования в диагностике заболеваний молочной железы на дооперационном этапе. Вопр онкол 2005;51(1):125.
6. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М.; 1999. с. 30—1.
7. Burstein H.J., Polyak K., Wong J.C. et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004;359(14):1430—41.
8. Harris J.R. Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
9. Ductal carcinoma in situ of the breast. M.J. Silverstein (ed). Baltimore, Williams & Wilkins; 1997.
10. Schnit S.J., Morrow M. Lobular carcinoma in situ: current concepts and controversies. Semin Diagn Pathol 1999;16(3):209—23.
11. Zurrida S., Bartoli C., Galimberti V. et al. Interpretation of the risk associated with the unexpected finding of lobular carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 1996;3(1):57—61.
12. Horriguchi J., Iino Y., Takei H. et al. Immunohistochemical study on the expression of c-erbB-2 oncoprotein in breast cancer. Oncology 1994;51:47—57.
13. Бекназаров З.П., Ходжаев А.В., Алиджанова В.А. и др. Клинико-морфологическая характеристика прединвазивного рака молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Республиканская научно-практическая конференция. Ташкент; 2002. с. 39.
14. Нуммаев Г.Н., Хумметов О.М., Хатамова П.Т. и др. Заболеваемость раком молочной железы в Туркменистане и его регионах. В кн.: Рак молочной железы. Республиканская научно-практическая конференция. Ташкент; 2002. с. 21.
15. Демидов В.П., Варшавский Ю.В., Франк Г.А. и др. Проблемы ранней диагностики рака молочной железы. Вопр онкол 1983;29(11):38.
16. Магарилл Ю.А., Еремина Н.А., Кузнецова Т.А. Проблема рака молочной железы в Кузбассе. Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. Белые ночи Санкт-Петербурга, 2005. с. 75.
17. Дудниченко А.С., Дышлева Л.Н., Садчикова М.В. Рак молочной железы. Стандарты обследования и лечения. Харьков; 2004. с. 3.
18. Семиглазов В.В. Диагностика и лечение карциномы in situ молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Республиканская научно-практическая конференция. Тезисы докладов. Ташкент; 2002. с. 12.
19. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. С.-Пб.; 2001. с. 384—9.
20. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М.; 2005. с. 152.
21. Личиницер М.Р., Вышинская Г.В., Сельчук В.Ю. Клинические рекомендации по лечению больных раком молочной железы в постменопаузе. Рус мед журн 2005.
22. Макаренко Н.П. Новые акценты в эндокринной терапии рака молочных желез. Соврем онкол 2004; 6(4):2.