

Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости

О.Г. Григорук^{1,2}, Н.А. Михеева², А.Ф. Лазарев^{1,2}

¹Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

²ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

В статье представлены клинические и цитологические особенности диагностики и лечения 162 пациенток со слизистой формой рака молочной железы (РМЖ) с внеклеточным содержанием слизи. Наличие слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи является благоприятным фактором прогноза. В 85,8 % наблюдений отмечены ранние (I и II) стадии заболевания. Отдаленные метастазы на этапе первичной диагностики выявлены в 0,6 % случаев. В течение всего периода исследования при I стадии РМЖ прогрессирования не зарегистрировано. Смертность от прогрессирования заболевания во II стадии составила 5,4%, в III — 22,7%.

Ключевые слова: слизистый рак молочной железы, клиническая и цитологическая диагностика, выживаемость

Mucinous breast carcinoma: clinical and cytological features, management and outcome

O.G. Grigoruk^{1,2}, N.A. Mikhieva¹, A.F. Lazarev^{1,2}

¹Altai Division of N.N. Blokhin Cancer Research Center;

²Altai Oncological Hospital, Barnaul

The article presents the clinical and cytological features, management and clinical outcome of mucinous breast carcinomas in a group of 162 patients. Mucinous breast carcinoma with extracellular mucus is a favorable prognostic factor. Early forms of the disease (I and II stage) have been diagnosed in 85 % of cases. Remote metastases were revealed in 0.6 % in primary diagnosis. Within the study period the development of recurrence has not been recognized during initial stage. The mortality rate due to metastatic disease has been observed in 5.4 % of patients in the II stage and in 22.7 % in the III stage.

Key words: mucinous breast carcinoma, clinical and cytological diagnostics, clinical outcome

Введение

Слизистый рак молочной железы — РМЖ (синонимы: муцинозный, коллоидный, желатинозный, мукоидный) относится к редким формам и составляет 2–5 % всех злокачественных новообразований [1–3]. Продукция слизи при РМЖ проявляется внеклеточной или внутриклеточной секрецией, поэтому слизееобразующий рак подразделяют на 2 группы — перстневидно-клеточный (8490/3) и коллоидный — муцинозный (8480/3).

В 1972 г. известный советский патологоанатом Д.И. Головин указывал, что нормальному эпителию молочной железы свойственно образование небольшого количества слизи. Слизь секретирует эпителий концевых отделов и в меньшей степени — протоков. Ее можно обнаружить в виде мельчайших капель в надъядерной зоне и в несколько большем количестве — в области щеточной каемки.

Способность слизееобразования сохраняется и при развитии некоторых форм рака. Небольшое количество слизи постоянно находят при РМЖ самого разнообраз-

ного строения. Однако к слизистому раку относят лишь те формы заболевания, в которых слизееобразование достигает высокой степени.

Многими авторами отмечается, что слизистый рак отнесен к числу более благоприятных, характеризуется низкой метастатической активностью и хорошими отдаленными результатами лечения [2–6]. Перстневидно-клеточному раку свойственна ранняя диссеминация опухолевого процесса [3]. Различный прогноз диктует необходимость разделения вариантов слизееобразующего РМЖ на догоспитальном этапе диагностики.

Исследовательских работ, в которых оценивались возможности дооперационной диагностики, результаты лечения и анализ выживаемости пациенток с данными формами РМЖ, немного [2, 7].

С учетом разноречивых сведений о возможностях цитологического исследования слизистых форм РМЖ и единичных сообщений о результатах лечения и анализе выживаемости пациенток была поставлена цель оценить эти данные по результатам работы Алтайского краевого онкологического диспансера.

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы данные 162 пациенток со слизистой формой РМЖ, обследованных и пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере в период с 2001 по 2011 г. В проведенной работе оценивали результаты обследования и лечения больных со слизистой формой РМЖ с внеклеточным содержанием слизи без учета пациенток с перстневидно-клеточной формой рака. Использовали стандартные методы диагностики. У всех изучаемых пациенток диагноз слизистого РМЖ был установлен с применением цитологического метода диагностики на этапе обследования. Использовали методику тонкоигольной аспирационной биопсии, окрашивание препаратов по Паппенгейму. Получение сведений о методах лечения (хирургический, комбинированный или комплексный) происходило с помощью амбулаторных карт и историй болезни больных, данных канцер-регистра диспансера.

Результаты и обсуждение

Доля пациенток со слизистой формой РМЖ составила 2% ($n = 162$) от числа всех больных с диагнозом РМЖ ($n = 8076$) за данный период в Алтайском крае. Преобладали пациентки в возрасте > 60 лет (64,2%). Распределение по возрасту было следующим: в возрастной группе ≤ 39 лет — 6 больных, 40–49 лет — 20, 50–59 лет — 32, 60–69 лет — 32, 70–79 лет — 48, 80–89 лет — 23 и 90 лет — 1 пациентка (рис. 1).



Рис. 1. Возрастные особенности пациенток со слизистой формой РМЖ за изучаемый период

В большинстве наблюдений при пальпации отмечали округлое образование, мягкой или плотной консистенции, четко отграниченное. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) при слизистом раке определялось круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование с четкими контурами (рис. 2). Образование чаще было гипоэхогенным (иногда изоэхогенным с умеренно гетерогенной внутренней структурой и гиперэхогенным ободком) и имело дистальную акустическую тень [8, 9].



Рис. 2. УЗИ при слизистом РМЖ

На маммографических снимках визуализировалось круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование, четко отграниченное, иногда с мелкобугристыми контурами (рис. 3). Микрокальцинаты встречались редко [9].

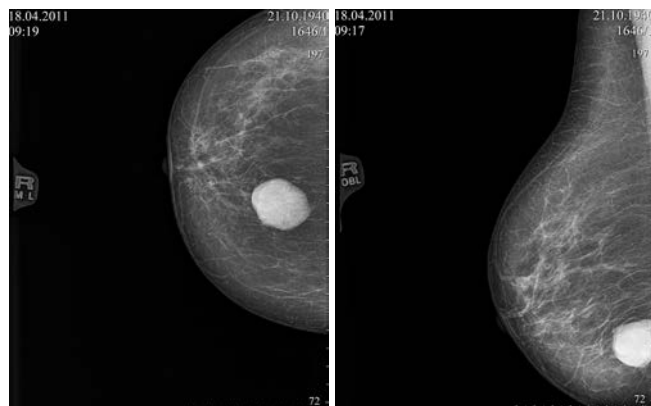
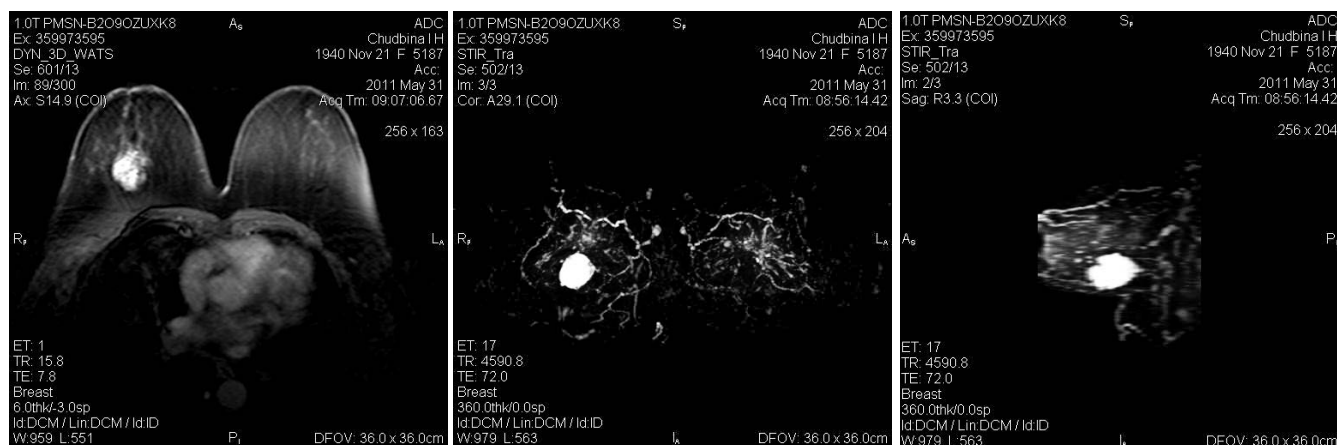


Рис. 3. Маммографические снимки при слизистом РМЖ

На магнитно-резонансных (МР) маммограммах, используемых в последние годы, определялось гипointенсивное, круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование на пре-контрастном Т1-взвешенном изображении — ВИ (рис. 4).

Образование было четко отграничено, имело частично нечеткие или фестончатые контуры, неомогенное или периферическое (кольцевидное) контрастное усиление на постконтрастном Т1-ВИ. Часто наблюдались выраженное начальное контрастное усиление (увели-



DYN contrast

STIR 3D coronal

STIR 3D



STIR transverse

T1 Sag postcontrast

T1 transverse



T1 WATS postcontrast coronal

THRIVE postcontrast transverse

Рис. 4. МР-маммограммы при слизистой РМЖ

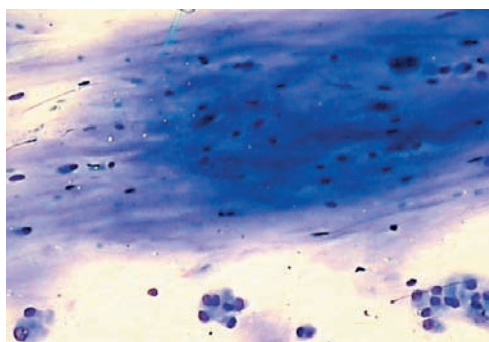


Рис. 5. Цитограмма слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи. Отмечены обильные слизистые массы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 100$

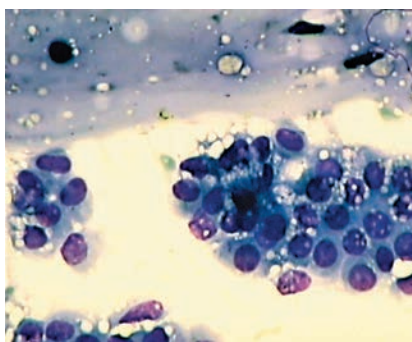


Рис. 6. Цитограмма слизистого РМЖ. Железистоподобные структуры клеток с выраженными признаками злокачественности, умеренное количество слизи. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

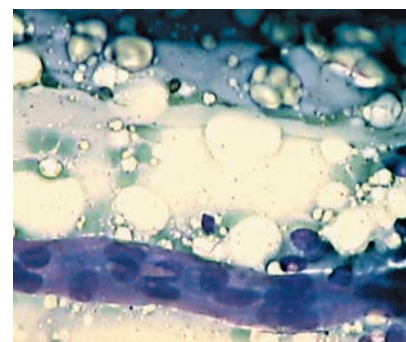


Рис. 7. Цитограмма слизистого РМЖ. Слизистые массы, микрокапилляры. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

чение сигнала $> 100\%$), постконтрастное плато или феномен вымывания. На Т2-ВИ обычно визуализировалось гипер- или изоинтенсивное, редко гипоинтенсивное образование. В некоторых случаях слизистого рака контрастное усиление отсутствовало [9].

Для верификации диагноза было показано выполнение аспирационной тонкоигольной пункционной биопсии или трепан-биопсии. При пункции слизистых опухолей биологического материала, как правило, было много, и он имел особый вязкий желатиноподобный характер.

В ходе оценки результатов цитологической диагностики было установлено, что слизистый рак по клеточному составу и наличию слизи можно разделить на несколько групп.

Для 1-й группы ($n = 62$; 38,3 %) пациенток было характерно наличие обильных слизистых масс, располагающихся по препарату в виде сплошных полей и «озер» (рис. 5) [1]. Клеточный состав был представлен небольшими группами клеток с незначительным полиморфизмом ядер. В последующей гистологии диагностировали слизистый рак I степени злокачественности (3 балла).

У больных 2-й группы ($n = 70$; 43,2 %) выявлены многочисленные солидно расположенные клетки опухоли, тяжи слизи располагались между рядами клеток. Гистологический диагноз соответствовал слизистому раку II степени злокачественности (6 баллов).

Для 3-й группы пациенток ($n = 30$; 18,5 %) характерными признаками были умеренное количество слизи, железистоподобные структуры клеток с выраженными признаками злокачественности (рис. 6).

При всех типах коллоидного рака в слизистых массах всегда присутствуют микрокапилляры (рис. 7). Клеточный состав деления на группы условен, поскольку в каждой из групп можно найти участки, характерные для любой другой группы, хотя преобладание того или иного клеточного состава и наличие слизистых масс характерны для каждой из групп.

Морфологическое подтверждение диагноза слизистый РМЖ было получено у всех оперированных пациенток ($n = 124$; 100 %). В макропрепарате отмечали опухоль с четкими контурами, желатинозной, коллоидной, мягкой консистенции, серого цвета.

Определение рецепторного статуса опухоли проводили у 29 больных на 19 гистологических и 10 цитологических препаратах в группе «чистых» коллоидных раков. В 8 (27,6 %) случаях рецепторы эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) были отрицательными. РЭ были выражены в 10 (34,5 %) наблюдениях — при оценке полуколичественным методом > 200 (от 205 до 270) баллов. РП были отрицательными в 6 случаях (от 0 до 20 баллов) и выраженными — в 4 (203 и 260 баллов соответственно). В других 10 (34,5 %) наблюдениях РЭ были умеренно выражены (от 100 до 150 баллов); РП этих больных в 8 случаях были отрицательными, в 1 — слабopоложительными (55 баллов), в 2 — умеренно выражены (108 баллов). В 1 (3,4 %) наблюдении при отрицательных РЭ были умеренно выражены РП (120 баллов).

I стадия заболевания была верифицирована у 28 (17,3 %) пациенток, II (T1–2N0–1M0) — у 111 (68,5 %), III (T3–4N1–2M0) — у 22 (13,6 %), IV — у 1 (0,6 %) больной (рис. 8).

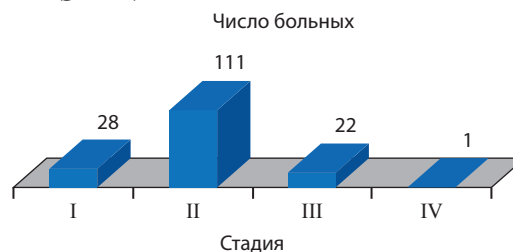


Рис. 8. Распределение пациенток по стадиям заболевания

Из числа больных с I стадией заболевания хирургическое лечение (радикальная мастэктомия — РМЭ) было проведено 12, комбинированное — 8, комплексное — 5 пациенткам; 3 женщины не получили специ-

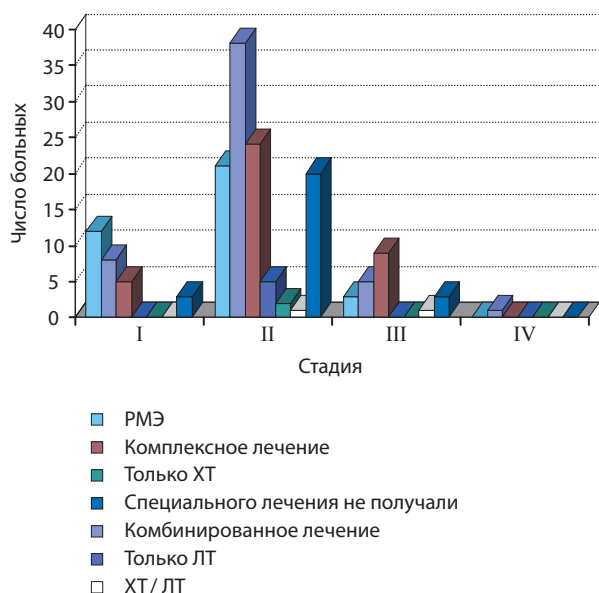


Рис. 9. Распределение методов специального лечения больных в зависимости от стадии заболевания

ального лечения в связи с наличием у них тяжелой соматической патологии (рис. 9).

При II стадии слизистого РМЖ РМЭ была выполнена 21 пациентке, комбинированное лечение проведено 38 больным, комплексное — 24, только лучевая терапия (ЛТ) — 5, только химиотерапия (ХТ) — 2, сочетание ХТ и ЛТ — 1; специального лечения из-за наличия сопутствующей патологии не получили 20 пациенток (см. рис. 9).

При III стадии заболевания РМЭ перенесли 4 пациентки, комбинированное лечение — 5, комплексное — 9, ХТ/ЛТ — 1; специального лечения не получили 3 больные (см. рис. 9).

IV стадия слизистого РМЖ была обнаружена у 1 (0,6%) больной. Ей было проведено комплексное лечение, по прошествии 2 лет пациентка жива.

Из 28 больных с I стадией заболевания лишь 1 пациентка умерла через 8 лет после проведенного лечения от сопутствующей соматической патологии,

остальные 27 женщин живы без прогрессирования заболевания.

Из 111 пациенток со II стадией заболевания на сегодняшний день живы 87 (78,4%), умерли — 24, из них от сопутствующей патологии — 18, от прогрессирования заболевания — 6 (5,4%). Из числа последних после проведенного лечения 1 больная прожила 9 лет, 3 пациентки — 6–7,5; 2 — 3,5–4 года.

Из 22 больных с III стадией заболевания живы 13 (59,1%), умерли — 9 (40,9%) пациенток, из них от сопутствующей патологии — 4, от прогрессирования процесса — 5 (22,7%). Для них продолжительность жизни после проведенного лечения составила: в 1 случае — 5 лет, в 2 — 4, в 1 — 3, еще в 1 — 2 года.

Метастазирование в кости зарегистрировано в 7, в легкие — в 4, в лимфатические узлы — в 1 наблюдении. У 5 больных отмечено 2 локализации метастазов.

Таким образом, за изучаемый период от прогрессирования слизистого РМЖ умерли всего 11 (6,8%) пациенток, от сопутствующей патологии — 18 больных. До настоящего времени 132 женщины живы без прогрессирования заболевания.

Заключение

По нашим данным, слизеобразующий РМЖ составляет 2% от всех форм РМЖ и чаще встречается у пациенток в возрасте старше 60 лет (64,2% случаев). При диагностике слизистого рака с внеклеточным содержанием слизи на амбулаторном этапе обследования для констатации точного диагноза цитологические критерии достаточно достоверны. При иммуногистохимическом исследовании РЭ и РП в группе «чистых» коллоидных раков наблюдалась разнообразная картина, определенной закономерности не отмечено.

Нами установлено, что наличие слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи является благоприятным фактором прогноза. В течение всего периода исследования при I стадии РМЖ прогрессирования не зарегистрировано. Смертность от прогрессирования заболевания во II стадии составила 5,4%, в III — 22,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачёв К.К. Цитологический атлас: Диагностика заболеваний молочной железы. Тверь: Триада, 2005; с. 90–3.
2. Diab S.G., Clark G.M., Osborne C.K. et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. J Clin Oncol 1999; 17:1442–51.
3. Tavassoli F.A., Deville P. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003; p.30–2.
4. Маммология: национальное руководство. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 108–9.
5. Клиническая маммография. Современное состояние проблемы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 34–5.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005; с. 278–9.
7. Высоцкая И.В., Мартынова Г.В., Летагин В.П. и др. Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы. ОЖРС 2010; (1):29–36.
8. Терновой С.К., Абдурашимов А.В. Лучевая маммология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 74–5.
9. Фишер У. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез. Пер. с англ. Под ред. Б.И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ, 2009; с. 184–7.