

НАЧАЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПО БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IN SITU

Косый В.В., Кедрова А.Г.

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России*

Совершенствование скрининга рака молочной железы (РМЖ) путем внедрения цифровой маммографии повысило обнаружение начальных форм опухоли, на стадии *in situ*, до 25% случаев от всех выявляемых РМЖ. Это привело к хирургическому или комбинированному лечению в 98% случаев, хотя риск прогрессирования в инвазивный рак наблюдался лишь у 50-75% больных. В этой связи поиск маркеров прогноза и степень радикализма лечения для таких пациенток – сегодня самые обсуждаемые вопросы клинических дискуссий. Предлагаем наш взгляд на проблему начальных раков молочной железы и выработку оптимального подхода в лечении.

Ключевые слова: протоковая карцинома *in situ*, дольковая карцинома *in situ*, лечение, диагностика, мониторинг.

EARLY BREAST CANCER. THE CONTROVERSY OF BREAST CANCER IN SITU

Kosyi V.V., Kedrova A.G.

Perfecting screening tests of breast cancer by introducing digital mammography has increased findings the initial stages of the growth (neoplasma) *in situ* up to 25% of all detected cases of breast cancer. It has lead to 98% of surgical or combined forms of treatment although the risk of the advance into intrusive cancer is observed only in 50% to 75% of patients. In this connection the search for the prognosis marker and the degree of the radicalism of the treatment of such patients is the most discussed questions on clinic forums. This article discusses the re-thinking of the problem of the initial stages of breast cancer and working-out the best possible approach to its treatment.

Keywords: Ductal carcinoma *in situ*, treatment DCIS, lobular carcinoma *in situ* (LCIS)

Введение. С улучшением методов точной диагностики и повышением их доступности ранняя диагностика непальпируемых форм рака молочной железы стала реальностью, прибавив множество дискуссионных вопросов клиницистам. Еще 10 лет назад карцинома *in situ* не превышала 3-5% от всех раков молочной железы, а по статистическим данным США в 2015 году интраэпителиальные формы могут быть выявлены у > 20% пациенток, что составит около 60-65 тысяч женщин [1]. Казалось бы, перво-

начальная роль маммографического скрининга уже достигнута, но это не привело к снижению заболеваемости инвазивным раком молочной железы (РМЖ), как при удалении полипов кишки или интраэпителиальных неоплазий при заболевании шейки матки. Рак молочной железы имеет свои особенности и крайне гетерогенен, что также характерно для подгрупп начальных повреждений: протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и железистого долькового рака *in situ* (LCIS).

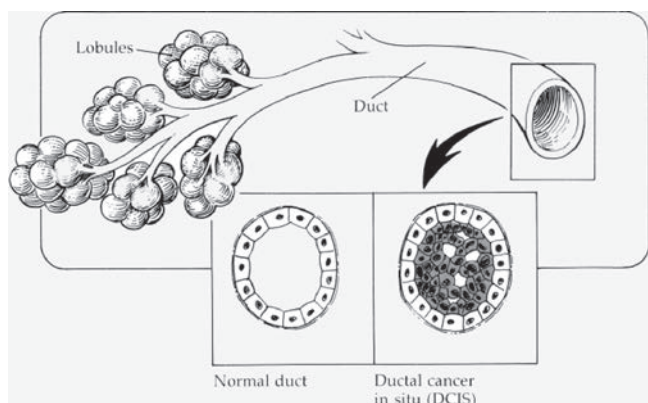


Рис. 1 Протоковая карцинома in situ - DCIS

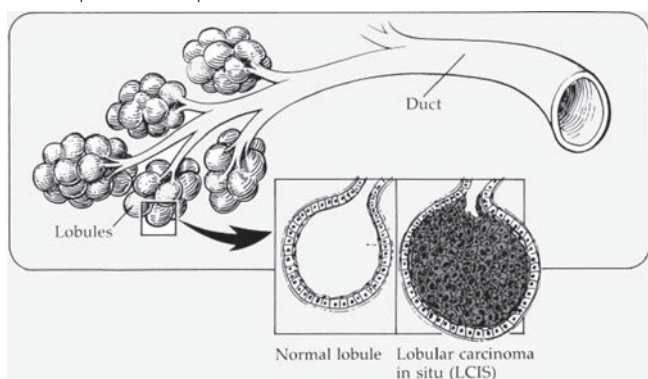


Рис. 2 Дольковая карцинома in situ

Преобладание частоты протоковой карциномы (DCIS) - 83%, над дольковой (LCIS) - 12%, требует понимания различий механизмов канцерогенеза РМЖ и молекулярных особенностей этих двух форм опухоли [2].

Как показали Narod и коллеги [3], в исследовании, включающем более 100 000 женщин с диагнозом DCIS, смертность от прогрессирования болезни наступила менее чем у 1% женщин. В этой связи изменение образа жизни, борьба с ожирением и гормонотерапия [4] являются примером нового подхода в снижении риска инвазивного рака молочной железы. Так как биологические характеристики DCIS гетерогенны, а определение группы высокого риска крайне важно, современные генетические исследования являются необходимыми в клинической практике.

В этой статье мы анализируем опыт диагностики и лечения начального протокового рака молочной железы (DCIS), отслеживаем тенденции от щадящего органосохраняющего подхода к более радикальному – профилактическим операциям. Термин «карцинома in situ» или интраэпителиальный рак описывает переходную ступень от дисплазии к инвазивному раку и относится уже к злокачественной патологии, так как наличие атипичных клеток, лежащих до базальной мембраны, не исключает

наличие метастазов у 3% больных. Под микроскопом эти клетки похожи на инвазивный рак молочной железы, и, в зависимости от степени атипичности, DCIS можно разделить на 3 степени потенциала злокачественности: низкий, умеренный и высокий (рис. 1). Клинически DCIS может проявиться в виде пальпируемого образования, но чаще, выявляется на маммограммах в виде микрокальцинатов. В 10-летний срок наблюдений до 46% опухолей «in situ» без лечения прогрессируют в инвазивный рак; другая часть – регрессирует или останавливается в своем развитии. Обобщенные риски генерализации болезни составляют около 30% и поэтому один из самых важных элементов планирования лечения – понимание вероятности прогрессии рака молочной железы [5]. Молекулярный и протеомный профили могут объяснить клинические особенности подгрупп, имеющих высокий потенциал к прогрессии и требующих агрессивной лечебной тактики [6]. Однако не все стандартные маркеры могут служить правильным ориентиром в оценке рисков у больных с DCIS. Так, например, анализ статуса HER2 и ЭР показал их разнонаправленную динамику. Только в 3 из 15 исследований, изучающих прогностическую роль HER2 статуса, был отмечен повышенный риск к прогрессии при HER2++ [7]. Прогноз DCIS, при статусе ER/PR+, зависел от уровня Ki67. При Ki67 >10% имелся высокий риск развития местного рецидива, особенно при ER/PR- опухолях [8]. Последние работы показывают, что более точный прогноз можно получить при анализе профилирования экспрессии генов, что позволяет точно разделить пациентов с DCIS на классические молекулярные фенотипы: Luminal A (ER / PR + и HER2-), Luminal B (ER + / PR + и HER2 +), тип HER2 (ER- / PR- / HER2 +) и тройной негативный (ER- / PR- / HER2-). В этой связи иммуногистохимический метод с применением методики IHC DCIS позволяет обеспечивать точность и прогностическую ценность дифференциальной диагностики. Например, между внутрипротоковой папилломой, сохраняющей миоэпителиальный слой, и папиллярным раком. Как правило, при всех DCIS окраска препарата с помощью CK 5/6 демонстрирует отсутствие миоэпителиальных клеток в протоках и частично положительную окраску по периферии. В то время как при нормальных протоках или

доброкачественных поражениях: склерозирующем аденозе и рубцовых изменениях, миоэпителиальные клетки присутствуют и хорошо прокрашиваются (СК5/6 +) в протоках. Применение окраски на содержание Е-кадгерина применяется для дифдиагностики DCIS и LCIS, что клинически важно для выбора объема операции и дополнительного обследования. Так как морфологический диагноз LCIS может быть достаточно сложным, то определение базальных цитокератинов и рецепторного статуса является полезным [9]. Более совершенные молекулярно-генетические методики пока не рекомендованы для клинической практики из-за их высокой стоимости [10].

Таким образом, расширение понимания патогенеза и прогноза у больных с DCIS ставит задачу переосмысления клинической тактики с учетом хороших отдаленных результатов (смертность 3,3% за 20 лет). Выделение около 20% женщин молодого возраста со специфическими характеристиками DCIS является необходимым условием для назначения «агрессивного лечения», призванного снизить риск местного рецидива и генерализации болезни. Если говорить о профилактике местного рецидива, то мастэктомия с последующей лучевой терапией является приоритетом. Для профилактики прогрессирования болезни применяется гормонотерапия и наблюдение, позволяющее выявить инвазивный рак. Оба подхода меняют сложившийся стандарт – лампэктомию с последующей лучевой терапией [11].

За последние 3 года несколько больших исследований показали, что каждая 5-я женщина с DCIS имеет потенциальный риск развития инвазивного рака. Для всех остальных ранняя диагностика приводит к неоправданно агрессивному лечению. Эти факты свидетельствуют лишь о том, что, как и инвазивный рак молочной железы, DCIS может проявляться по-разному и является гетерогенной группой опухолей. Прогностические и предсказывающие факторы, которые оцениваются у больных с DCIS, включают в себя степень дифференцировки, гистологический тип опухоли, размер образования, рецепторный статус: гормонов и эпидермального фактора роста 2 (HER2) [12]. Распределение прогностических факторов иногда трудно коррелирует с клиникой болезни. Например, половина диагностируемых DCIS имеют размеры до 2см, высокую степень диф-

ференцировки (70%), ER-положительный статус (72%) и неопределенный гистологический тип (DCIS, NOS: 68%). При этом DCIS и инвазивный рак молочной железы имеют много общих факторов риска, определяющих стратегию лечения. Исследование, включившее 1,2 млн женщин из Великобритании, показало, что DCIS: чаще встречается у малорожавших или позднорожавших женщин; ассоциируется с возрастом начала менархе; индексом массы тела; употреблением алкоголя; семейной историей рака молочной железы; применением менопаузальной гормонотерапии. Перечисленные, так называемые «независимые факторы риска» могут суммироваться, повышая опасность опухоли. Также было установлено, что при наличии даже одного неблагоприятного критерия, применение комбинированных эстроген/гестогенных препаратов может повышать риск DCIS [13]. Из объективных диагностических критериев риска по результатам 6 исследований, включивших более 10 тысяч пациенток, рентгенологическая высокая плотность молочной железы также является фактором риска для развития DCIS, инвазивного и контрлатерального рака. Такой риск увеличивается с возрастом, достигая максимума у женщин в постменопаузе [14]. Клинические испытания химиопрофилактических агентов для женщин с высоким риском рака молочной железы обнаружили уменьшение числа случаев DCIS среди пациенток, получающих тамоксифен, ралоксифен или анастразол. На заседаниях ASCO 2015 было продемонстрировано преимущество анастазола перед тамоксифеном для женщин пременопаузального и менопаузального возраста с DCIS (ER/PR+ и HER2-). 10-летняя безрецидивная выживаемость составила: в группе анастазола – 93,5%, а в группе тамоксифена – 89,2%. При этом, меньше побочных проявлений терапии наблюдалось в группе анастазола [15]. Анализ объема хирургических пособий у женщин с DCIS показал, что около 50% больных оперируются радикально, что снижает частоту локальных рецидивов до 1-5%. В случае выполнения органосохраняющей операции, лучевая терапия снижает риски местного рецидива на 52%, хотя при 10-летнем наблюдении риски нивелируются до 12% [16]. В ряде исследований пытались выявить пациенток с DCIS, имеющих низкий риск местного рецидива после радикальных резекций молочной железы,

Таблица 1

Прогностический индекс для пациенток с DCIS

Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
Размеры DCIS	<= 15 мм	16-40 мм	> 40 мм
Класс	Оценка I-II	Оценка I-II + некроза	III степень
Границы нормальной ткани около DCIS	> = 10 мм	1-9 мм	<1 мм
Возраст больной	> 60	40-60	<40

минимальный риск - от 4 до 6 баллов; промежуточный риск - 7, 8, 9 баллов; высокий риск ≥ 10 баллов

для которых лучевая терапия может быть исключена из программы лечения. Применение прогностического индекса Ван Найс (Van Nuys Prognostic Index – таблица 1), показало свою хорошую информативность для оценки прогноза.

В этой связи рекомендации NCCN предполагают, что радикальная резекция молочной железы с последующим наблюдением является достаточным объемом лечения для женщин с низкими факторами риска [17]. Канадское исследование оценило общий 10-летний риск местного рецидива для больных с DCIS после органосохраняющей операции, он составил 19,2%. Из них 61,1% больных имели низкий риск рецидива, 16,6% – средний риск и 21,2% – высокий риск. Риск местного рецидива был выше при ER+ раке и при «положительном» крае резекции, однако в работе недооценена роль гормонотерапии для этой группы женщин [18].

Для пожилых пациенток лучевая терапия не продемонстрировала достоверный эффект, так как эти женщины чаще оперировались радикально и не всегда получали запланированный курс лечения из-за побочных эффектов. Например, ишемия миокарда, слабость, кожные реакции, развитие второго рака [19]. Для таких женщин, по мнению Хагеса и Шнапера, приоритетна радикальная операция и пожизненная гормонотерапия, которая снижает риск генерализации болезни в 5-7 раз [20].

Таким образом, мастэктомия больше не является стандартом лечения для DCIS, она остается приемлемым вариантом и рекомендуется для лечения пациентов, у которых размеры DCIS > 4-5 см или имеется мультицентричный рост опухоли, или для тех кто не может подвергаться лучевой терапии из-за противо-

показаний. В случаях эстроген-рецептор-положительных DCIS, после операции более 5 лет проводится гормонотерапия, а при HER2-положительном статусе имеется польза от трастузумаба. Во всех случаях желательно учитывать риски рецидива и генерализации согласно расчетам по прогностическим индексам. Генетический анализ рисков, например, Oncotype® DCIS, дает хорошую идентификацию прогноза, основываясь на биологическом свойстве опухоли (мутации), но не учитывает важные прогностические факторы: возраст, ширина резекции, степень DCIS, гистологические характеристики (некрозы, пролиферацию), что делает его неточным. С учетом современных данных о кумулятивном риске контралатерального рака, который встречается за 5 лет наблюдений - у 3% больных, за 10 лет наблюдений у 6% женщин [21], необходимо выполнять маммографию оставшейся молочной железы или МРТ [22]. Некоторые женщины с DCIS выбирают двустороннюю мастэктомию для предотвращения рака в контралатеральной молочной железе [23]. Доля больных с DCIS, подвергающихся двусторонней мастэктомии, увеличилось за последние 2 десятилетия, от 2% пациентов в 1998 году до 8% в 2011 году. Фактически, большинство больных раком молочной железы моложе 40 лет подвергаются мастэктомии (53%), выбирая двустороннюю мастэктомию немного чаще, чем одностороннюю (28% против 25%, соответственно).

Намного реже, в соотношении 1/7, встречается рак *in situ* в дольковой железистой ткани молочной железы (LCIS), который имеет совершенно иные прогностические критерии и требует другого клинического подхода. LCIS редко рассматривается как предшественник инвазивного рака. Исключением является от-

носителем редкий вариант опухоли – плеоморфный LCIS, в котором присутствуют элементы деструктурированной железистой ткани и клетки с выраженной атипией. Такой плеоморфизм связан с высоким риском развития инвазивного рака [24]. Опираясь на анализ базы реестров пациенток с LCIS, проходивших лечение с 1973 по 1998 гг., было обнаружено, что всего у 7% больных развился инвазивный рак. При этом, риски были синхронными для обеих молочных желез [25], что требует двусторонней мастэктомии, а не радикальной резекции с последующей лучевой терапией, как в случаях с DCIS.

Из особенностей LCIS можно отметить следующее: пик заболеваемости приходится на 50-59 лет; риск выше для европеоидной расы; LCIS нелегко обнаружить на маммографии, но она часто обнаруживается в биопсии, выполняемой для исследования маммографических аномалий. Если при выполнении биопсии обнаруживается LCIS, то вся подозрительная область удаляется при начатой диагностикой процедуре. Такой подход позволяет исключить DCIS, агрессивную плеоморфную LCIS, или инвазивный рак, хотя и вызывает много дискуссий [26]. Для уменьшения опасности развития инвазивного рака, особенно для женщин с LCIS и историей семейного рака груди, целесообразно выполнять двустороннюю мастэктомию. Доля таких женщин значительно увеличилась за последние годы, так как по-

жизненный риск инвазивного рака молочной железы для пациентки с LCIS может превышать 20%. Медицинские рекомендации наблюдения NCCN для женщин с LCIS включают ежегодную маммографию и клинический осмотр каждые 6-12 месяцев. Однако руководство Американского противоракового общества не поддерживает рутинное применение МРТ-скрининга для наблюдения за женщинами с LCIS, поскольку доказательства его эффективности как дополнения к маммографии не получено [27].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) и NCCN рекомендуют рассмотреть химиопрофилактику у пациентов с LCIS; тамоксифен является единственным вариантом для женщин в пременопаузе, и тамоксифен или ралоксифен – для женщин в постменопаузе, в зависимости от предпочтений [28]. ASCO также перечисляет экземестан и ингибиторы ароматазы в качестве вариантов терапии у женщин в постменопаузе.

Таким образом, рак *in situ* является относительно распространенным диагнозом и может достигать 20% от всего РМЖ при хорошем маммографическом скрининге. Протоковый рак молочной железы *in situ* следует считать «фактором риска» для инвазивного рака молочной железы и проводить целенаправленную профилактику в зависимости от биологической характеристики опухоли и возраста пациентки.

Литература

1. Nekhlyudov L, Habel LA, Achacoso N, et al. Ten-year risk of diagnostic mammograms and invasive breast procedures after breast-conserving surgery for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104: 614-621
2. Cancer facts and figures 2015. Breast Carcinoma In situ. 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015. pp.26-37
3. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ [published online August 20, 2015]. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510.
4. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67-75.
5. Morrow M, Schnitt Stuart J, Norton L. // Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015, 12, 237-8.
6. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003; 39: 622–30.
7. Lari SA, Kuerer HM. //Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer* 2011; 2: 232–261
8. Solin L, Gray R, Baehner FL, Butler S et al. A prospective validation study of the DCIS score from

ECOG E5194. Cancer Res 2011; 71: 41.

9. Lee H.S. Use of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Problematic Breast Lesions. J Clin Pathol. 2013;66(6):471-477.

10. Barnes, A. Cramer, R. Johnson, K. Cheema, et al. Bundred Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. Ann Onc 2015 May 1; 26(5): 1019 -25.

11. Esserman L., Yau C., Rethinking the Standard for Ductal Carcinoma In Situ Treatment. JAMA Oncol. 2015 DOI: 10.1001 / jamaoncol.2015.2607.

12. Guillot E, Vaysse C, Goetgeluck J, Falcou M.C., Extensive pure ductal carcinoma in situ of the breast: identification of predictors of associated infiltrating carcinoma and lymph node metastasis before immediate reconstructive surgery. Breast. 2014 Apr;23(2):97-103. doi: 10.1016/j.breast.2013.12.002.

13. American Cancer Society. Lifetime risk of developing or dying from cancer. Revised October 1, 2014. <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer>. Accessed June 25, 2015.

14. Luo J, Cochrane BB, Wactawski-Wende J, Hunt JR, Ockene JK, Margolis KL. Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2013;137: 915-925

15. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: a clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy. Am Soc Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstr LBA500

16. Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010: 162-177.

17. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2014 October, 2014). Available from URL www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

18. Rakovitch E., Nofech-Mozes S., Hanna W., et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated

by breast-conserving surgery alone. Breast Cancer Research and Treatment, July 2015, Volume 152, Issue 2, pp 389-398.

19. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(11):987-98

20. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013;31(19):2382-87.

21. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56: 1038-45.

22. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57: 75-89

23. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009; 27: 1362-1367

24. Pieri A, Harvey J, Bundred N. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: Can the evidence guide practice? World J of Clin Onco. 2014;5: 546-553

25. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results data. J Clin Oncol. 2005;23: 5534-5541

26. Portschy PR, Marmor S, Nzara R, Virnig BA, Tuttle TM. Trends in incidence and management of lobular carcinoma in situ: a population based analysis. Ann Surg Oncol. 2013;20: 3240-46.

27. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57: 75-89.

28. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol. 2012;30: 1268-73.

Информация об авторах:

Косый Валентина Васильевна – врач-онколог онкологического отделения ФНКЦ ФМБА

Кедрова Анна Генриховна – д.м.н., профессор, зав. онкологическим отделением ФНКЦ ФМБА России
Тел.: 8(916)135-96-00, e-mail: kedrova.anna@gmail.com