

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29>

Рак молочной железы, ассоциированный с внутрипротоковым папилломатозом

Ю.И. Гаман¹, В.И. Апанасевич¹, А.В. Лагурёва^{1, 2}, О.М. Загруднинова², Н.Г. Плехова¹, О.А. Аргисhev²,
В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2а;

²ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Юлия Ивановна Гаман gammi1505@ya.ru

Введение. Внутрипротоковый папилломатоз (ВПП) молочной железы считается факультативным предраковым новообразованием, сведения о перерождении в рак которого крайне немногочисленны.

Цель исследования – изучить возможное влияние ВПП в анамнезе на риск развития рака молочной железы (РМЖ) в будущем.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили ретроспективные данные обследования 608 пациенток, оперированных по поводу ВПП ($n = 304$) и по поводу других доброкачественных новообразований молочной железы ($n = 304$) в возрасте 22–82 лет в период с 2014 по 2022 г. После формирования групп был проведен поиск данных пациенток в канцер-регистре ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» с целью установления диагноза злокачественного новообразования любой локализации, в том числе РМЖ. По результатам анализа рассчитан риск развития РМЖ в обеих группах.

Результаты и выводы. Было установлено, что риск развития РМЖ в 2,4 раза выше у пациенток, имеющих в анамнезе диагноз ВПП. Злокачественные новообразования других локализаций были выявлены в одинаковом количестве в обеих исследуемых группах. Полученные результаты сопоставимы с данными аналогичных зарубежных исследований и могут свидетельствовать о наличии общего этиологического фактора ВПП и РМЖ или указывать на особенности бессимптомного течения ВПП.

Ключевые слова: рак молочной железы, внутрипротоковый папилломатоз, вирус папилломы человека, канцер-регистр

Для цитирования: Гаман Ю.И., Апанасевич В.И., Лагурёва А.В. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с внутрипротоковым папилломатозом. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):25–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29

Breast cancer associated with intraductal papilloma

Yu. I. Gaman¹, V. I. Apanasevich¹, A. V. Laguryova^{1, 2}, O. M. Zagrudinova², N. G. Plekhova¹, O. A. Argishev²,
V. I. Nevozhay¹, E. P. Kostiv¹

¹Pacific State Medical University; 2a Prospekt Ostryakova, Vladivostok 690002, Russia;

²Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia

Contacts: Yuliya Ivanovna Gaman gammi1505@ya.ru

Background. Intraductal papilloma (IDP) is not usually considered as an obligate precancerous lesion since the cases of its progression into cancer are exceedingly rare.

Aim. To analyze the impact of IDP on the risk of breast cancer in the future.

Materials and methods. This retrospective study included patients aged 22–82 years operated on for IDP ($n = 304$) and other benign breast tumors ($n = 304$) between 2014 and 2022. We checked these patients in the cancer registry of Primorsky Regional Oncology Dispensary to find out whether any of them developed any type of cancer, including breast cancer. Then we calculated the odds of developing breast cancer in both groups.

Results and conclusion. We found that patients with a history of IDP are 2.4 times more likely to develop breast cancer. The incidence of other cancer types did not differ significantly between the two groups. Our findings are consistent with the results of similar foreign studies and might indicate that IDP and breast cancer share the same etiological factor. They can also highlight specific characteristics of asymptomatic IDP.

Keywords: breast cancer, intraductal papilloma, human papillomavirus, cancer registry

For citation: Gaman Yu.I., Apanasevich V.I., Laguryova A.V. et al. Breast cancer associated with intraductal papilloma. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):25–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из главных проблем мирового здравоохранения. Согласно статистике International Agency for Research on Cancer (IARC) за 2020 г., самым распространенным ЗНО в мире является рак молочной железы (РМЖ) – 2 261 419 случаев, или 11,7 % в структуре общей онкологической заболеваемости [1]. В России в 2021 г. было выявлено 62 729 первичных случаев РМЖ, что составило 18,3 % в структуре общей онкологической заболеваемости [2].

В начале XXI века установление взаимосвязи между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и раком шейки матки продемонстрировало медицинскому сообществу механизм вирусного канцерогенеза. В настоящее время, согласно мировой оценке количества впервые возникших случаев рака, около 4,8 % от общего числа опухолей приходится на долю ВПЧ-ассоциированных [3]. В последние годы получены новые доказательства ассоциации с онкогенными типами ВПЧ рака легких, молочной железы, предстательной железы, пищевода, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря [4–10]. При этом латентный период между заражением ВПЧ и клиническими проявлениями злокачественного процесса может составлять от 5 до 30 и более лет [11].

В клинической практике внутримаммарные папилломы (ВПП) молочной железы считаются факультативным предраковым новообразованием, однако в научной литературе отсутствуют достоверные сведения о перерождении ВПП в РМЖ. На момент написания статьи сведения об ассоциации ВПЧ и ВПП крайне немногочисленны [12]. Однако в 30 исследованиях, проведенных в 17 странах мира, было выявлено наличие онкогенных типов ВПЧ в тканях РМЖ [13, 14].

Цель настоящего исследования заключалась в попытке найти взаимосвязь между наличием или отсутствием в анамнезе у пациенток ВПП и последующим развитием РМЖ у этих же пациенток.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили ретроспективные данные обследования 608 пациенток в возрасте 22–82 лет (± 3 года), обратившихся в ООО «Маммологический центр» в период с 2014 по 2022 г. Всем пациенткам выполнялся общепринятый комплекс обследования, включавший физикальное исследование, маммографию, цитологическое исследование отделяемого из сосков, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез.

Пациентки были разделены на 2 группы: группа больных с гистологически подтвержденным ВПП и группа здоровых женщин (контрольная). К 1-й группе отнесены 304 пациентки, оперированные по поводу ВПП. Критерии включения в группу ВПП:

1. Женский пол.
2. Отсутствие узловых новообразований в молочной железе по данным маммографии или УЗИ. Результат маммографического исследования или УЗИ соответствует категории BI-RADS 1–2.
3. Наличие выделений из сосков коричневого цвета, геморрагического или серозного характера.
4. Выявляемые при дуктографии «дефекты наполнения» протоков, или симптом «ампутации» протоков, и/или наличие в протоке папилломы, выявленной при УЗИ.
5. Цитологическое подтверждение в уверенной или предположительной форме диагноза ВПП. В материале отделяемого из соска обнаруживаются папиллярные эпителиальные структуры, эритроциты или гемосидерофаги.
6. Подтвержденный при гистологическом исследовании операционного материала диагноз ВПП.
7. Наличие узловых новообразований, заключение BI-RADS 3–5 по данным УЗИ или маммографии, отсутствие гистологического подтверждения ВПП служили критериями исключения из группы ВПП. Пациентки группы ВПП были оперированы в объеме центральной резекции (пирамидальная резекция) в зоне рентгенологических (ультразвуковых) находок.

В контрольную группу были включены ретроспективные данные 304 пациенток, обратившихся на плановый прием в ООО «Маммологический центр». Критерии включения в данную группу:

1. Женский пол.
2. Отсутствие узловых новообразований в молочной железе по данным маммографии или УЗИ. Результат маммографического исследования или УЗИ соответствует категории BI-RADS 1–2.
3. Отсутствие жалоб на наличие выделений из соска.
4. При наличии выделений — отрицательный результат цитологического исследования отделяемого из соска. В материале обнаружены молозивные тельца, роговые чешуйки или оксифильные массы.
5. Возраст, сопоставимый с таковым пациентки группы ВПП, ± 3 года.
6. Наличие узловых новообразований, заключение BI-RADS 3–5 по данным УЗИ или маммографии

служили критериями исключения из контрольной группы.

Далее был проведен поиск ретроспективных данных всех пациенток обеих групп в базе канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» с целью выявления наличия у этих пациенток установленного диагноза ЗНО любой локализации, в том числе РМЖ. По результатам анализа рассчитан риск развития РМЖ в обеих группах.

Результаты

Средний возраст пациенток в исследуемой и контрольной группах составил $50,4 \pm 11,1$ года (табл. 1). Средний возраст установления диагноза РМЖ в группе пациенток с наличием ВПП составил $63,1 \pm 8,2$ года, в то время как в контрольной — $51,0 \pm 6,2$ года. Интервал между установлением диагноза ВПП и моментом установления диагноза РМЖ составил $27,3 \pm 21,6$ мес. Нормальность распределения по возрасту в обеих группах доказана с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Данные пациенток обеих групп были проверены по базе канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», и выявлены случаи ЗНО различных локализаций, в том числе РМЖ, у этих паци-

енток. Выяснилось, что у 7 пациенток группы ВПП (2,3 % от общего числа исследуемых) впоследствии развился РМЖ. В контрольной группе только у 3 (1,0 %) пациенток впоследствии был зарегистрирован РМЖ. В то же время ЗНО других локализаций были зарегистрированы у 6 (2,0 %) пациенток в каждой группе. Таким образом, в группе ВПП общее количество ЗНО различных локализаций составило 13 (4,3 %) случаев, в контрольной группе — 9 (3,0 %) случаев (табл. 2).

В нашем исследовании у 3 пациенток рак развивался в той же молочной железе, где ранее был выявлен ВПП, в то же время у 4 пациенток стороны выявления ВПП и РМЖ не совпали.

Полученные данные можно использовать для расчета относительного риска развития РМЖ (табл. 3).

Результаты исследования указывают на наличие связи между выявлением в анамнезе диагноза ВПП молочной железы и вероятностью последующего развития РМЖ. Шанс заболеваемости РМЖ у пациенток с наличием ВПП в анамнезе в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе у пациенток без предшествовавшего ВПП. Полученные данные статистически значимы, исходя из значения p (вероятности ошибки). Таким образом, наличие в анамнезе перенесенного ВПП повышает риск развития РМЖ в 2,4 раза.

Таблица 1. Характеристика групп пациенток по возрасту

Table 1. Characteristics of patient groups

Группа Group	Общее число пациенток Total number of patients	Средний воз- раст, лет Mean age, years	Средний возраст установле- ния диагноза РМЖ, лет Mean age at BC diagnosis, years	Период с момента установления диагноза ВПП до установления диагноза РМЖ, мес Time between IDP diagnosis and BC diagnosis, months
ВПП IDP	304	$50,4 \pm 11,1$	$63,1 \pm 8,2$	$27,3 \pm 21,6$
Контроль Control	304	$50,4 \pm 11,1$	$51,0 \pm 6,2$	Не определен Undefined

Примечание. ВПП — внутрипротоковый папилломатоз; РМЖ — рак молочной железы.

Note. IDP — intraductal papilloma; BC — breast cancer.

Таблица 2. Характеристика групп пациенток по онкологическим патологиям

Table 2. Cancer types in the groups

Группа Group	Общее число пациенток Total number of patients	Число онкопатологий Number of cancers					
		Рак молочной железы Breast cancer		Злокачественные новообразова- ния других локализаций Cancers of other locations		Всего Total	
		n	%	n	%	n	%
Внутрипротоковый папилломатоз Intraductal papilloma	304	7	2,3	6	2,0	13	4,3
Контроль Control	304	3	1,0	6	2,0	9	3,0

Таблица 3. Относительный риск развития рака молочной железы в группах
Table 3. Odds of developing breast cancer in groups

Группа Group	Число пациенток с раком молочной железы Number of patients with breast cancer	Число пациенток без рака молоч- ной железы Number of patients without breast cancer	Всего Total
Внутрипротоковый папилломатоз Intraductal papilloma	7	297	304
Контроль Control	3	301	304
Отношение шансов = 2,4; p (вероятность ошибки) = 0,03 Odds ratio = 2.4; p (significance) = 0.03			

Период от момента установления диагноза ВПП до выявления РМЖ в среднем составил $27,3 \pm 21,6$ мес. Такой разброс данных обусловлен значительным различием в интервалах выявления РМЖ после установления диагноза ВПП (от 12 до 72 мес).

Обсуждение

Внутрипротоковые папилломы — доброкачественные опухоли молочной железы, возникающие из эпителия млечных протоков, т.е. системы, соединяющей долики молочной железы с вершущкой соска [15]. Данные нашего исследования показывают, что у пациенток с наличием в анамнезе ВПП РМЖ выявлен в 2,3 % случаев, в то время как среди аналогичной по численности группы пациенток без ВПП — только в 1,0 % (3 случая). Риск развития РМЖ у пациенток с ВПП в анамнезе в 2,4 раза выше.

Однако рассчитанный в нашем исследовании риск относится только к РМЖ и не связан с ЗНО другой локализации. ЗНО других локализаций были выявлены в одинаковом количестве — у 6 (2,0 %) пациенток в обеих группах. Таким образом, наличие у пациенток в анамнезе ВПП не оказало влияния на развитие ЗНО других локализаций.

Наши результаты и выводы соответствуют данным современной литературы. Так, китайском исследовании, включившем 4450 женщин, в 817 (18,36 %) случаях был диагностирован ВПП одновременно с ЗНО

в молочной железе [16]. Исследователи высказали мысль об однотипности причин, вызвавших оба заболевания, поскольку они выявлялись одномоментно и в сочетании. Аналогичные данные были получены при изучении атипичных папиллом, когда гистологические данные показали, что ВПП с наличием атипичской гиперплазии эпителия сочетался с РМЖ в 22,5 %, а ВПП без атипии — только в 3 % случаев [17].

Наиболее вероятная причина взаимосвязи между ВПП и РМЖ — наличие общего этиологического фактора — ВПЧ, который может выявляться как при ВПП, так и при РМЖ [18, 19]. ВПЧ может инфицировать эпителий молочной железы, распространяясь как через протоковую систему, так и через систему лимфо- и кровообращения. В то же время нельзя полностью исключить бессимптомное течение ВПП, не диагностированное у пациенток по ряду причин и впоследствии приводящее к развитию РМЖ [20].

Выводы

Полученные нами данные показывают, что наличие в анамнезе перенесенного ВПП повышает риск развития РМЖ у женщин в 2,4 раза. Возможно, говоря о возникновении РМЖ без предшествующей клинической картины ВПП, мы имеем дело с бессимптомным течением ВПП, хотя это утверждение требует дополнительного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today International Agency for Research on Cancer/Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. С. 4, 5. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. By A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. Pp. 4, 5. (In Russ.)
3. Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;5:12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
4. Xiong W.M., Xu Q.P., Li X. et al. The association between human papillomavirusinfection and lung cancer: A system review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(56):9–32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055

5. Yang L., Xie S., Feng X. et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus and relative risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:46–67. DOI: 10.1038/srep14667
6. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена E7 вируса папиллом человека 18 типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(1):37–41.
7. Volgareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogenes in patients with prostate cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2019;18(1):37–41. (In Russ.)
8. Zhang S.K., Guo L.W., Chen Q. et al. The association between human papillomavirus16 and esophageal cancer in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:1–10. DOI: 10.1186/s12885-015-1096-1
9. Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Hassan Z.K. et al. Human papillomavirus genotyping and integration in ovarian cancer Saudi patients. *Virology J* 2013;10:13–23. DOI: 10.1186/1743-422X-10-343
10. Li Y.X., Zhang L., Simayi D. et al. Human papillomavirus infection correlates with inflammatory Stat3-signaling activity and IL-17 level in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(2):11–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0118391
11. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Infect Dis* 2011;204(2): 217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Available at: <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470204505700863/fulltext>.
13. Guo H., Idrovo J.P., Cao J. et al. Human papillomavirus (HPV) detection by chromogenic *in situ* hybridization (CISH) and p16 immunohistochemistry (IHC) in breast intraductal papilloma and breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):e638–e646. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.04.006
14. Li N., Bi X., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and sporadic breast carcinoma risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Treat* 2011;126:515–20. DOI: 10.1007/s10549-010-1128-0
15. Simões P.W., Medeiros L.R., Simões Pires P.D. et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: A systematic review. *Int Gynecol Cancer* 2012;22:343–7. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31823c712e
16. Sakai T., Makita M., Akiyama F. et al. Intraductal papilloma with bloody discharge from Montgomery's areolar tubercle examined by ductoscopy from the areola. *Breast Cancer* 2006;13(1):104–6. DOI: 10.2325/jbcs.13.104
17. Li X., Wang H., Sun Z. et al. A retrospective observational study of intraductal breast papilloma and its coexisting lesions: A real-world experience. *Cancer Med* 2020;9(20):7751–62. DOI: 10.1002/cam4.3308
18. Ahmadiyeh N., Stoleru M.A., Raza S. et al. Management of intraductal papillomas of the breast: An analysis of 129 cases and their outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2264–9. DOI: 10.1245/s10434-009-0534-1
19. Balci F.L., Uras C., Feldman S.M. Is human papillomavirus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge? *Cancer Treat* 2019;19:40–52. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.100122
20. Kudela E., Kudelova E., Kozubik E. et al. HPV-associated breast cancer: Myth or fact? *Pathogens* 2022;11(12):10–5. DOI: 10.3390/pathogens11121510
21. De Villiers E.M., Sandstrom R.E., zur Hausen H. et al. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2005;7:1–11. DOI: 10.1186/bcr940

Вклад авторов

Ю.И. Таман: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

В.И. Апанасевич, Н.Г. Плехова: написание статьи;

А.В. Лагурёва, О.М. Загруднинова, О.А. Аргисhev, В.И. Невожай, Е.П. Костив: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.I. Gaman: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

V.I. Apanasevich, N.G. Plekhova: article writing;

A.V. Laguryova, O.M. Zagrutdinova, O.A. Argishev, V.I. Nevozhay, E.P. Kostiv: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Апанасевич / V.I. Apanasevich: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

А.В. Лагурёва / A.V. Laguryova: <https://orcid.org/0000-0002-4195-9184>

Н.Г. Плехова / N.G. Plekhova: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

Е.П. Костив / E.P. Kostiv: <https://orcid.org/0000-0002-6484-7476>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 27.07.2023. Принята к публикации: 17.08.2023.

Article submitted: 27.07.2023. Accepted for publication: 17.08.2023.