

РОЛЬ И МЕСТО СКРИНИНГОВОЙ МАММОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ РАКА *IN SITU*

Л.Е. Комарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Внедрение маммографического скрининга способствовало значительному росту выявления рака молочной железы (РМЖ) *in situ* (CIS), составляя по одним данным 15–25% клинических случаев [1], а по другим — 20–30% [2]. По сведениям С. Luke и К. Priest [3], в Австралии в результате маммографического скрининга заболеваемость образованиями *in situ* увеличилась приблизительно в 7 раз за последние 20 лет по сравнению с ростом заболеваемости инвазивных форм рака — на 40%. Рост показателей заболеваемости *in situ* происходит за счет протоковых карцином с незначительными изменениями в росте показателей дольковых образований. Прирост заболеваемости инвазивных форм рака в основном наблюдался за счет дольковых раков *in situ* (LCIS). Рост образований *in situ* полностью отражает доминирующую роль маммографии в обнаружении протоковой неинвазивной карциномы. Отсутствие такого же роста показателей при наличии дольковой карциномы можно объяснить их более слабыми возможностями к радиологической визуализации [3]. Скрининговая маммография также способствовала изменению стадийности опухолей молочной железы и выявлению образований меньших размеров. Протоковый РМЖ (DCIS) или LCIS относят к начальным формам рака, возникающим из эпителия протоков (протоковый) или долек (дольковый). Эпидемиологические факторы риска возникновения DCIS в большинстве случаев такие же, как для инвазивных форм.

Лечение DCIS методом консервативной хирургии ассоциируется с существенным увеличением риска развития инвазивного рака в той же молочной железе. Например, в США у 8% женщин с DCIS, прошедших лечение только с помощью лампэктомии, инвазивный рак развился в той же железе в течение 5 лет [3], а по данным Европейских клинических протоколов, в течение 4 лет [4]. Результаты других клинических протоколов свидетельствуют о том, что применение дополнительной лучевой терапии (ЛТ) и/или тамоксифена способствует снижению последующих случаев рецидивирующих DCIS или инвазивного рака [5, 6]. Использование тамоксифена после лампэктомии и ЛТ при лечении маленьких, локализованных, маммографически определенных DCIS в рамках Национального проекта США позволило в течение 12 лет наблюдений сделать вы-

вод, что такой подход к лечению способствовал снижению на 50% риска развития инвазивного РМЖ у женщин с атипичной протоковой гиперплазией или LCIS. Тенденция снижения заболеваемости DCIS и LCIS отмечалась у женщин без предшествующей аналогичной патологии [7]. В Великобритании в 69% всех случаев DCIS, выявленных в результате скрининга, установлена злокачественность высокой степени [8]. В настоящее время не представляется возможным предсказать развитие инвазивного РМЖ у отдельно взятой женщины с обнаруженной DCIS. А.А. Evans и соавт. [8] в своей работе оценили прогностическую значимость DCIS, выявленных при маммографическом скрининге. Обнаружение на маммограммах микрокальцинатов с высокой степенью риска позволяет судить об occultном сосуществовании с DCIS инвазивного РМЖ. Факторы риска возникновения инвазивного РМЖ хорошо известны и описаны в литературе, а факторы риска развития CIS пока мало изучены. Е.В. Claus и соавт. [9] провели исследование по идентификации факторов риска возникновения DCIS (875 случаев) и LCIS (123 случая) с интервалом 5 лет у женщин различных возрастных групп. Группа контроля составила 999 женщин. Возраст пациенток колебался от 20 до 79 лет. По сравнению с контрольной группой среди больных с DCIS чаще встречался РМЖ у кровных родственников: отношение рисков (OR) — 1,48; 95% доверительный интервал (ДИ) — от 1,19 до 1,85%. Женщины были старше по возрасту при первой беременности и родах. Не было отмечено разницы по группам в отношении использования контрацептивов, гормональной заместительной терапии, потребления алкоголя, привычки к курению и регулярному самообследованию молочных желез. Авторы сделали вывод, что факторы риска, связанные с возникновением DCIS или LCIS, ассоциируются с таковыми при образовании инвазивного РМЖ. Диагноз DCIS напрямую связывают с широким распространением маммографического скрининга. По данным регистрации рака во Флориде, показатель заболеваемости DCIS возрос с 2,4 до 27,7 на 100 тыс. женщин в период с 1981 по 2001 г. Средний возраст заболевших — 64 года, а средний размер опухоли — 0,9 см. В 47% случаев больным было произведено сохранное лечение, после которого 37,5% пациенток получили

адьювантную ЛТ и лишь 13% — прошли курс лечения гормональной терапией.

В настоящее время в качестве важных составляющих в лечении DCIS рассматриваются биопсия сторожевых лимфоузлов и использование тамоксифена [10]. При изучении биологических особенностей роста DCIS по сравнению с ростом клеток нормального эпителия было показано, что в случае DCIS в 10 раз превышен рост и в 15 раз увеличен апоптоз. Микроинвазию, ассоциированную с DCIS, можно рассматривать в качестве показателя для взятия биопсии сторожевого лимфоузла [11]. Рост числа определенных посредством скрининга опухолей молочной железы, в основном DCIS, сокращается с возрастом осмотренных женщин: с 28,2% (95% ДИ 23,9—32,5%) для пациенток 40—49 лет до 16% (95% ДИ 13,3—18,7%) для возрастной группы женщин 70—84 лет. Однако показатель выявленных в результате скрининга DCIS на 1000 маммограмм нарастает с возрастом (от 0,56 для пациенток 40—49 лет до 1,07 для женщин 70—84 лет). Чувствительность маммографического метода при скрининге для всех возрастных групп женщин в целом была выше при обнаружении DCIS — 86,0% (95% ДИ 83,2—88,8%) по сравнению с выявлением инвазивного РМЖ — 75,1% (95% ДИ 73,5—76,8%). Как оказалось, по приблизительным подсчетам на 1300 заключений по скрининговой маммографии приходится 1 случай с диагнозом DCIS [12]. В исследовании, проведенном под руководством R.M. Kaplan [13], отмечено, что в возрастном интервале женщин от 40 до 74 лет происходит значительный рост CIS, а начиная с возраста 75 лет — такое же стремительное снижение показателя выявленных образований. Следует отметить, что в этом же возрасте наблюдается и существенное снижение участия женщин в маммографическом скрининге. Видимо, это сказывается на данных о заболеваемости. Однако возникает вопрос: существует ли некий потенциал недиагностируемых случаев развития CIS в популяции? Может быть, имеет смысл заняться изучением аутопсийного материала для оценки истинной распространенности CIS у женщин старших возрастных групп [13]. Одно из своих исследований В. Erbas и соавт. [14] посвятили проблеме целесообразности проведения маммографического скрининга в возрастной группе женщин старше 70 лет. Авторы исследования делают вывод, что преклонный возраст больных ассоциируется с благоприятными прогностическими характеристиками опухолей и более низкими показателями заболеваемости протоковой CIS [14].

Продолжает быть предметом пристального изучения проблема риска возникновения контралатерального РМЖ в связи с установленным диагнозом CIS. Улучшение результатов выживаемости

при лечении данной формы рака увеличивает вероятность развития контралатеральных опухолей. При анализе базы данных в Швеции риск контралатерального РМЖ колебался в пределах 1,85 и 3,79, а в случае установленного CIS эта тенденция возрастает. Так, при обнаружении первой дольковой CIS в возрасте до 45 лет риск развития контралатерального долькового рака составил 32,20 [15]. CIS, как и инвазивные случаи РМЖ, имеют приблизительно одинаковый риск развития контралатерального рака. Представляет значительный интерес изучение таких аспектов, как величина риска возникновения и взаимосвязь риска и возраста женщины, времени с момента установления диагноза, гистологического подтипа образования, тактики лечения первичного РМЖ. Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального рака у женщин с первоначально установленным диагнозом CIS составила 4,3% (95% ДИ 3,6—5,0%) и 6,8% (95% ДИ 5,5—8,2%) соответственно. Величина данного риска в 3,5 раза больше по сравнению с таковой в группе женщин, не имеющих в анамнезе РМЖ, но имеет схожесть с группой пациенток, у которых была диагностирована неметастатическая инвазивная протоковая карцинома. Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального РМЖ у женщин с первоначальным диагнозом LCIS составила 11,9% (95% ДИ 9,5—14,3%) и 13,9% (95% ДИ 11,0—16,8%) соответственно. У женщин с диагнозом LCIS в 2,6 раза больше вероятность развития контралатерального РМЖ в течение 6 мес с момента установления диагноза первичной опухоли в молочной железе, чем в группе пациенток, у которых был установлен DCIS. Риск развития контралатерального РМЖ более чем через 6 мес после первичного рака возникает независимо от хирургического или лучевого лечения, времени и возраста с момента установления диагноза, гистологического заключения, анатомического расположения опухоли в железе, семейного статуса, расовой принадлежности и т.д. [16]. По данным M.B. Daly [17], приблизительно у 15% женщин, несмотря на проведенное комбинированное лечение — лампэктомию и ЛТ, возникает ипсилатеральный рецидив в молочной железе. В 50% случаев в данных рецидивах имеет место инвазивный процесс. Также было отмечено, что после лечения DCIS в 6% случаев обнаруживают контралатеральный РМЖ. При неадекватно проведенном лечении DCIS существует риск перерождения в злокачественный фенотип. Однако величина и время проявления данного риска в настоящее время мало изучены. Вызывает значительный интерес изучение вопроса о существовании различий между DCIS, обнаруженными в результате маммографической скрининговой про-

граммы, и DCIS, выявленными при обращении женщин, т.е. симптомными образованиями. А.А. Evans и соавт. [18] проанализировали результаты исследования маммографических и патоморфологических характеристик двух видов DCIS. Проводилось сравнение 54 случаев CIS, обнаруженных при скрининге, и 77 симптомных случаев. Возраст больных колебался от 30 до 76 лет (средний возраст — 58 лет). Авторы отметили у 13% пациентов с симптомными CIS диффузное врастание, но ни одного случая не было зафиксировано в группе скрининга ($p < 0,05$). Рентгенологически заболевание носило более обширный характер у больных с симптомными образованиями. В этой же группе у 48 пациентов с кальцификатами в меньшей степени было выражено протоковое распространение по сравнению с группой скрининга ($n=48$): 30 (63%) против 40 (83%) соответственно. В отдельных случаях при гистологическом анализе было показано, что в группе из 76 симптомных больных у 8 (11%) пациентов имели место крибровые — микрососочковые, крупноклеточные опухоли ($p < 0,05$) и в меньшей степени — комедокарциномы: 20 (26%) против 23 (45%) соответственно при сравнении с группой скрининга. Авторы указывают на имеющиеся отличия при описании рентгенологических и патоморфологических характеристик DCIS, обнаруженных в результате скрининга и у симптомных образований [18]. Н.А. Shin и соавт. [19] ретроспективно изучали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и патоморфологические особенности протоковых CIS в группах скрининга и симптомных карцином. По результатам анализа продемонстрировано, что при УЗИ чаще наблюдались ассоциированные микрокальцинаты и затемнения на заднем плане в группе скрининга. По результатам маммографии, микрокальцинаты в большем числе случаев были отмечены на снимках CIS в группе скрининга, чем в группе с симптомными образованиями [19].

По мнению С.А. Li и соавт. [20], показатели заболеваемости DCIS и LCIS значительно выросли, но пока нет достаточных сведений о дальнейшей судьбе больных, т.е. неизвестно, у кого разовьется инвазивный РМЖ или какие типы опухолей в дальнейшем можно будет наблюдать у данных пациентов. В своей работе авторы провели анализ диагностированных типов опухолевых образований у 37 692 больных с DCIS и у 4490 — с LCIS. Параллельно были изучены клинические характеристики, оказывающие влияние на риск развития РМЖ. Так, у больных с LCIS в 5,3 раза чаще по сравнению с группой DCIS развивались инвазивные дольковые карциномы. Женщины, у которых DCIS имели комедо-гистологические характеристики или были слабо дифференциро-

ваны, в 1,4 или 2,0 раза выше были подвержены риску развития инвазивного РМЖ [20]. По данным современной литературы, DCIS молочной железы не так часто встречается у женщин, имеющих мутации гена *BRCA*. Было проведено исследование по изучению частоты распространения и заболеваемости DCIS в группе риска у женщин с наследственными синдромами РМЖ, прошедших тестирование на наличие *BRCA 1* и *BRCA 2* по сравнению с группой пациенток высокого риска, но без присутствия данных генов [21]. Параллельно в обеих группах проводилось сравнение степени гистологической злокачественности выявленных DCIS. Многофакторный анализ полученных данных показал, что DCIS с одинаковой частотой встречается как в группе больных — носителей мутаций гена *BRCA* (в 37% случаев), так и у женщин с семейной предрасположенностью и не являющихся носителями данных генов (34% случаев). Как DCIS, так и инвазивный рак развиваются на более ранних сроках жизни в группе женщин — носителей мутаций. Высокая степень злокачественности DCIS чаще отмечалась в группе пациенток — носителей мутаций гена *BRCA 1* ($p=0,02$) [21]. Однако распространенность генов *BRCA 1* и *BRCA 2* у больных с неинвазивным РМЖ пока не известна. Были проанализированы данные 369 больных DCIS в возрасте от 20 до 79 лет за период 1994—1998 гг. У 3 (0,8%) и у 9 (2,4%) женщин выявлены ассоциированные с болезнью мутации в генах *BRCA 1* и *BRCA 2*. У 1 из обследованных женщин имелись мутации в обоих генах (*BRCA 1 W321X* и *BRCA 2 3398del5*). У носителей генов значительно чаще отмечается РМЖ в семье по первой линии родства (мать, сестра или дочь), а также наличие рака яичников у самой женщины [22]. В своей работе К. Smith и соавт. [23] сделали попытку определить частоту взаимосвязи протоковой CIS и мутаций гена *BRCA*. Частота мутаций оценивалась в 3 группах обследуемых: 1) женщины с выявленными в результате скрининга DCIS, 2) группа со случайными находками DCIS и 3) пациентки, самостоятельно обратившиеся в клинику по поводу оценки наследственного риска развития рака. Установлено, что мутации генов *BRCA* значительно реже встречались в группе женщин с протоковыми карциномами без семейной предрасположенности (4,8%), а во 2-й группе ни у одной из 58 больных не было отмечено мутаций гена. В 3-й группе мутации встречались в 12,7% случаев [23].

Таким образом, включение в скрининговые программы современных методов маммографии позволяет повысить качество диагностики и, следовательно, чаще диагностировать различные формы CIS, и, что особенно важно, улучшить качество диагностики контралатерального РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак молочной железы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.; 2006.
2. Silva O.E., Zurrida S. Breast cancer: a practical guide. 3rd. NY, Elsevier; 2005. p. 54—5.
3. Luke C., Priest K., Roder D. Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening. Asian Pac J Cancer Prev 2006;7(1):69—74.
4. Julien J.-P. et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the EORTC Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results from the EORTC randomized phase III trial 10853. Lancet 2000;355:528—33.
5. Fisher B., Dignam J., Wolmar K.N. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993—2000.
6. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UK CCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS). Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. Lancet 2003;362:95—102.
7. Fisher B., Land S., Mamonnas E. et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol 2001;28(4):400—18.
8. Evans A.J., Pinder S.E., Ellis I.O. et al. Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or obligate precursor of invasive disease? J Med Screen 2001;8:149—51.
9. Claus E.B., Stowe M., Carter D. Breast carcinoma in situ; risk factors and screening patterns. J Natl Cancer Inst 2001;93(23):1811—7.
10. Summer W.E., Koniari L.G., Snell S.E. et al. Results of 23810 cases of ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 2007;14:1540—50.
11. Irvine T., Fentiman I.S. Biology and treatment of ductal carcinoma in situ. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7(2):135—45.
12. Ernster V.L., Ballard-Barbash R., Barlow W.E. et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 2003;95(6):487—8.
13. Kaplan R.M., Saltzstein S.L. Reduced mammographic screening may explain declines in breast carcinoma in older women. J Am Geriatr Soc 2005;53(5):862—6.
14. Erbas B., Amos A., Fletcher A. et al. Incidence of invasive breast cancer carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(10):1569—73.
15. Li J., Hemminki K. Risk for contralateral breast cancers in population covered by mammography: effects of family history, age at diagnosis and histology. Breast Cancer Res Treat 2007;105(2):229—36.
16. Claus E.B., Stowe M. et al. The risk of contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast 2003;12(6):451—6.
17. Daly M.B. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ. Semin Oncol 2006;33(6):647—9.
18. Evans A.J., Pinder S., Ellis I.O. et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 1994;191(1):237—40.
19. Shin H.J., Kim H.H., Kim S.M. et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: differences in the sonographic and pathologic features. Am J Roentgenol 2008;190(2):516—25.
20. Li C.I., Malone K.E., Satzman B.S. et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. Cancer 2006;106(10):2104—12.
21. Hwang E.S., Mc Lennan J.L., Moore D.H. et al. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2007;25(6):642—7.
22. Claus E.B., Petruzella S., Carter D. et al. Prevalence of BRCA 1 and BRCA 2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA 2005;294(5):553—4.
23. Smith K.L., Adank M., Kauff N. et al. BRCA mutation in women with ductal carcinoma in situ. Clin Cancer Res 2007;13(14):4306—10.

НОВЫЕ КНИГИ

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла новая книга под редакцией проф. В.П. Летягина
**«ФИТОТЕРАПИЯ ДИФУЗНОЙ
ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ».**

Книга посвящена фитотерапии при диффузной фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у каждой 4-й пациентки в возрасте до 30 лет и у каждой 6-й после 40 лет. Половину из них составляют различные варианты ФКБ. Боли, сопровождающие мастопатию, доставляют женщинам немало беспокойства. Но самая главная опасность, подстерегающая женщин, страдающих дисгормональными заболеваниями, — рак молочной железы. Частота возникновения рака у таких пациенток в 3—5 раз выше, чем в общей популяции.

Описаны механизмы развития мастопатии, принципы ее диагностики и лечения. Большая часть книги посвящена фитотерапии — использованию целебных трав или их сборов и фитопрепаратов.

Стоимость книги, включая расходы на пересылку, — 85 руб.

По вопросам приобретения книги обращайтесь по телефону:
8 (499) 929 96 19.

