

## Внутрипротоковые папилломы молочных желез. Вопросы патогенеза, лечения и профилактики внутрипротокового рака

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, У.Ю. Мальцева, А.Е. Мазур

Екатеринбургская ГКБ № 40; кафедра онкологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Обобщены результаты наблюдений за 624 пациентками, прооперированными по поводу клиничко-рентгено-цитологически установленных внутрипротоковых папиллом (ВПП) молочных желез. При морфологическом исследовании удаленного во время операций материала у 91,4% пациенток выявлено наличие папиллом, у 3,9% — очаги пролиферации эпителия без дисплазии, у 2,3% — фиброз, гиалиноз, у 0,6% — лимфоидные пролифераты в стенках протоков. В ходе иммуногистохимического исследования перидуктальных тканей в 44% случаев установлено наличие в клетках рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Антиэстрогеновое лечение в отличие от наблюдения без лечения после проведенных операций способствовало снижению частоты развития рецидивов ВПП (с 7,9 до 2,7%) и профилактике внутрипротокового рака (3,2–0%). Это свидетельствует о важной роли эстрогенов в патогенезе обоих процессов в случаях, когда клетки перидуктальных тканей содержат рецепторы к половым гормонам. При отсутствии в них рецепторов резорбция патологического секрета приводит к развитию аутоиммунного воспаления, гиалиноза, фиброза стенок протоков, обструкции их просвета и вследствие этого — к формированию дуктоэктазий и кист в молочных железах.

**Ключевые слова:** молочная железа, внутрипротоковая папиллома, патогенез, лечение, профилактика

### Intraductal papillomas of the breast. The problems of the pathogenesis, treatment, and prevention of intraductal carcinoma

G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin, U.Yu. Maltseva, A.E. Mazur

Yekaterinburg City Clinical Hospital Forty; Department of Oncology, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

The paper summarizes the results of follow-ups of 624 patients operated on for clinically, radiologically, and cytologically verified intraductal papillomas (IDP) of the breast. Morphological study of the intraoperatively removed material revealed papillomas in 91.4% of the patients, epithelial proliferation foci without dysplasia in 3.9%, fibrosis and hyalinosis in 2.3%, and lymphoid proliferations in the duct walls in 0.6%. Immunohistochemical study of periductal tissues identified cell receptors to estrogens and progesterone in 44% of cases. Antiestrogen treatment versus no treatment postoperatively contributed to a reduction in the rate of recurrent IDP (from 7.9 to 2.7%) and to the prevention of intraductal carcinoma (3.2-0%). This suggests that estrogens play an important role in the pathogenesis of both processes when the periductal tissue cells contain sex hormone receptors. If they lack the receptors, resorption of pathological secretion gives rise to autoimmune inflammation, hyalinosis, fibrosis of the walls of ducts, their luminal obstruction and as a consequence to duct ectasias and breast cysts.

**Key words:** breast, intraductal papilloma, pathogenesis, treatment, prevention

#### Введение

Внутрипротоковые папилломы (ВПП) молочных желез (МЖ) считаются предраковым состоянием, в то время как по данным литературы нет достоверных сведений о перерождении ВПП в рак, как это прослеживается при очаговой форме фиброаденоматоза. В клинической практике кровянистые выделения из сосков часто ассоциируются с раком МЖ (РМЖ), и невыясненные истинные причины их возникновения нередко порождают сомнения по поводу тактики лечения при этих состояниях, особенно при отсутствии прямых показаний (цитологическое или дуктографическое подтверждение ВПП) к оперативному лечению. Часть исследователей считают, что происходящие в МЖ пролиферативные процессы с образованием ВПП захватывают все протоки, и, следовательно, если выбирать хирургический вариант лечения, то целесообразнее всего остановиться на мастэктомии [1]. По данным других авторов, следует удалять лишь клиничко-рентгенологически установленные очаги в выводных про-

токах, а в последующем — ограничиваться только динамическим наблюдением [1]. Третьи рекомендуют рассматривать папилломатозный процесс в протоках как один из вариантов мастопатии — фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ), требующую, помимо оперативного, еще и медикаментозного лечения [2]. По их мнению, единичные папилломы представляют такой же риск развития РМЖ, как и пролиферативные формы ФКБ, а множественность папиллом в сочетании с пролиферативной формой ФКБ повышает риск развития РМЖ настолько, что делает это состояние облигатно предраковым [2, 3].

**Цель исследования** — на основе морфологического изучения состояния протоков и перидуктальных тканей МЖ и пробного антигормонального лечения, проведенного после оперативного удаления пораженных папилломами протоков, во-первых, оценить результаты такого лечения, а во-вторых, составить представление о патогенезе самих ВПП и других дисгормональных заболеваний протоков — дуктоэктазий и кист МЖ.

## Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные 624 пациенток в возрасте 35–70 лет, прооперированных по поводу ВПП МЖ в Маммологическом центре Екатеринбургской городской клинической больницы № 40 в период с 1997 по 2007 г.

У всех больных диагноз ВПП был установлен клинически (кровянистые и сукровичные выделения из сосков), маммографически (дуктография), с помощью ультразвукового исследования и верифицирован цитологически по мазкам выделений. Всем пациенткам было проведено иссечение патологических участков МЖ трансареолярным доступом с интраоперационным окрашиванием протоков. Морфологически диагноз ВПП устанавливали только при наличии метаплазии эпителия в очагах его пролиферации. Кроме протоков, гистологически исследовали и перидуктальный фон на предмет наличия пролиферативного или непролиферативного фибroadеноматоза или хронического воспаления. Также у 50 пациенток было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование перидуктальных тканей на предмет наличия или отсутствия в клетках рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Двадцать две больные с положительным рецепторным статусом и 14 — с выраженными явлениями пролиферации эпителия перидуктальных тканей после хирургического этапа получали антигормональное лечение: в доклимактерическом периоде — бусерелином в дозе

900 мкг/сут интраназально в течение 3 мес, в климактерическом периоде — тамоксифеном — 20 мг/сут перорально на протяжении 6 мес. Отдаленные результаты этого лечения были сопоставлены с результатами динамического наблюдения после оперативного этапа у 63 пациенток.

## Результаты

По данным гистологических исследований удаленных тканей МЖ при клинико-рентгено-цитологически установленных ВПП, наличие их в протоках было подтверждено не во всех случаях. Часть находок трактовались как пролифераты протокового эпителия без дисплазии, перидуктальная лимфоидная инфильтрация, гиалиноз стенок протоков и внутрипротоковый рак (табл. 1).

Морфологические исследования удаленных тканей МЖ в период с 1997 по 2002 г. осуществляли в обычном светооптическом режиме, а с 2003 г. материал подвергался еще и ИГХ-исследованиям. Как видно из данных, представленных в табл. 1, ИГХ-исследования, проведенные в период с 2003 по 2006 г., обеспечили более частые подтверждения клинико-рентгено-цитологических дооперационных заключений ВПП — 91,4% против 75%. Реже чем ранее устанавливали пролиферацию протокового эпителия, перидуктальную лимфоидную инфильтрацию, фиброз или гиалиноз стенки и в 3 раза реже диагностировали внутрипротоковый рак.

При ВПП обычно происходит поражение одной МЖ (табл. 2). Исследования состояния перидукталь-

Таблица 1. Результаты гистологических и ИГХ-заключений по субареолярной ткани МЖ, удаленной по поводу ВПП

Период работы, годы	Число пациенток										
	общее	ВПП		пролиферация протокового эпителия		перидуктальная лимфоидная инфильтрация		фиброз, гиалиноз стенки протока		протоковый РМЖ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Весь	624	518	83,0	54	8,6	11	1,8	19	3,0	22	3,5
1997–2002	320	240	75,0	42	13,1	9	2,8	12	3,7	17	5,3
2003–2006	304	278	91,4	12	3,9	2	0,6	7	2,3	5	1,6

Таблица 2. Гистологические заключения по перидуктальным тканям МЖ при наличии ВПП

Локализация процесса	Число случаев									
	общее		пролиферативный фибroadеноматоз		отсутствие пролиферации		хроническое воспаление			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
В одной МЖ	486	94,0	335	68,9	111	22,8	40	8,2		
В двух МЖ	32	6,0	18	56,2	6	18,5	8	25,0		
Всего	518	100	353	68,4	117	22,6	48	9,3		

Таблица 3. Находки патологии в МЖ после оперативного лечения ВПП

Срок, годы	Число находок патологии													
	общее		внутрипротоковый рак		рецидив ВПП		филлоидная фиброаденома		очаговый фиброаденоматоз		поликистоз, дуктоэктазия		липогранулема	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 3	11	17,4	0	0	4	6,4	1	1,6	2	3,2	3	4,8	1	1,6
4–10	6	9,5	2	3,2	1	1,6	0	0	0	0	3	4,8	0	0
Всего	17	27,0	2	3,2	5	7,9	1	1,6	2	3,2	6	9,6	1	1,6

Таблица 4. Отдаленные результаты оперативного лечения ВПП МЖ в сочетании с антиэстрогенной терапией

Срок, годы	Число находок патологии													
	общее		внутрипротоковый рак		рецидив ВПП		филлоидная фиброаденома		очаговый фиброаденоматоз		поликистоз, дуктоэктазия		липогранулема	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 3	3	8,3	0	0	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	1	2,7
4–10	6	10,6	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	3	8,3	1	2,7
Всего	9	25,0	0	0	1	2,7	1	2,7	1	2,7	4	11,1	2	5,4

ных тканей при наличии ВПП продемонстрировали, что в большинстве (> 2/3) случаев фоном, на котором развились папилломы, как в одной, так и в обеих МЖ был пролиферативный фиброаденоматоз. Почти в 1/4 наблюдений пролиферативные изменения отсутствовали, и в 9 % случаев фоном служили проявления хронического воспаления. Воспаление было существенно более частым фоном при двустороннем поражении желез ВПП, однако это различие, вероятно, связано с малым числом больных, имевших билатеральный процесс.

При исследовании перидуктальных тканей МЖ оперированных пациенток на предмет наличия в них рецепторов эстрогенов и прогестерона выделены следующие особенности:

- наличие рецепторов эстрогенов и прогестерона 2–4-го уровней установлено у 10 (20 %) больных;
- наличие рецепторов только к эстрогенам 1–3-го уровней выявлено в 4 (8 %) случаях;
- наличие рецепторов только к прогестерону 3-го уровня обнаружено у 8 (16 %) пациенток;
- отсутствие рецепторов и к эстрогенам и к прогестерону зарегистрировано в 28 (56 %) наблюдениях.

Следовательно, положительным рецепторный статус к половым гормонам оказался в перидуктальных тканях суммарно у 44 % пациенток с ВПП МЖ.

Далее мы изучили и сравнили результаты находок патологии в МЖ среди 63 пациенток, подвергнутых после операций только динамическому наблюдению

(табл. 3), и среди 36 больных, получивших еще и антигормональное лечение (табл. 4).

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, после только хирургического удаления ВПП риск развития внутрипротокового рака в отдаленном периоде остается достаточно высоким — 3,2 %, что в расчете на 1 год (период от 4 до 10 лет) составляет 0,46 % случаев. В общей популяции среди взрослого населения Екатеринбурга этот показатель равен 0,17 %. Вероятность развития рака, очевидно, остается высокой потому, что в 7,9 % наблюдений субстрат малигнизации, т. е. ВПП, рецидивирует, причем преимущественно в первые 3 года.

Появление в МЖ у прооперированных пациенток таких дисгормонально-пролиферативных процессов, как филоидные фиброаденомы и очаговый фиброаденоматоз, позволило предположить наличие патологического эстрогенного влияния на них. В связи с этим после оперативного удаления ретроареолярных тканей с ВПП мы назначали больным антиэстрогенное лечение. Как уже было указано, в доклимактерическом периоде пациентки получали бусерелин, а в постклимактерическом — тамоксифен в течение 3 и 6 мес соответственно. В табл. 4 представлены отдаленные результаты лечения больных с ВПП МЖ, дополненного проведением антиэстрогенной терапии.

Как видно из табл. 4, проведение антиэстрогенного лечения способствовало снижению частоты развития рецидивов ВПП в 3 раза и служило профилактикой внутрипротокового рака. Ни одного случая

возникновения внутрипротокового рака у этого контингента больных не зарегистрировано. Что же касается единичных случаев развития филоидных фиброаденом и очагового фиброаденоматоза, то они встречались в обеих группах, т. е. и среди пациенток, получавших лечение антиэстрогенами, и среди больных, не получавших его. Уменьшения частоты обнаружения поликистоза и дуктоэктазий не отмечено, а случаев возникновения липогранулем стало даже чуть больше.

## Обсуждение

Схожесть клинических проявлений (кровянистые и сукровичные выделения из сосков МЖ) и рентгенологических и цитологических признаков морфологически различных процессов в протоках (рак, ВПП, пролифераты эпителия без дисплазии, гиалиноз стенок, перидуктальная лимфоидная пролиферация) позволяет предполагать наличие общего элемента в их патогенезе. Таковым, вероятнее всего, является патологическая секреция, запущенная пока не установленной конкретной дисгормональной комбинацией. В ответе на эту комбинацию важная роль принадлежит эстрогенам — гормонам, тропным к эпителию протоков. Больные, имевшие положительный рецепторный статус к ним, составили в исследованном контингенте 44 % (по оценкам многих исследователей, положительного статуса только по прогестероновым рецепторам не бывает, он указывает на наличие и эстрогеновых рецепторов, не найденных использованными методами). Однако и этот показатель низок для того, чтобы связать находки у 91,4 % пациенток с клинико-рентгено-цитологически установленными ВПП только с эстрогеновым эффектом. Тем не менее уменьшение числа рецидивов ВПП у больных, получавших после операции антиэстрогеновое лечение, свидетельствует о том, что роль эстрогенов в их патогенезе значительна. Еще больше возрастает она в развитии из папиллом рака. По этой причине назначение антиэстрогенового лечения пациенткам после оперативного удаления ВПП может являться по отношению к внутрипротоковому раку профилактическим.

По единичным случаям выявления в перидуктальных тканях МЖ таких признанных дисгормонально-

пролиферативных процессов, как филоидные фиброаденомы и очаговый Ф АМ, как у пациенток, лечившихся после операций по поводу ВПП, так и у не получавших лечение антиэстрогенами больных, патогенез их определить трудно, хотя складывается впечатление, что преимущественная роль в нем принадлежит не эстрогенам.

Что касается дуктоэктазий и кист, то их развитие прямой связи с эстрогенами, очевидно, не имеет. Находки у больных с подозрением на наличие ВПП перидуктальных лимфоидных инфильтраций, фиброза и гиалиноза стенок наводят на мысль об аутоиммунном ответе стенок протоков на присутствие в них патологического секрета. Следует отметить, что изначально секрет может быть и не кровянистым. Таковым он, по нашему мнению, обычно становится при неполноценном, пролиферирующем эпителии в железах с положительным гормональным статусом. При отрицательном же гормональном статусе пролифераты эпителия в протоках не развиваются. Ответом на реабсорбцию секрета в этих случаях являются аутоиммунные процессы, приводящие через фиброз и гиалиноз стенок к обструкции протоков и образованию кист. Накопление в содержимом кист большого количества маммотропных гормонов (факт, установленный нами ранее [4]) объясняется доставкой их протоковым секретом в полости, клетки которых не акцептируют эти гормоны, так как не имеют рецепторов к ним.

## Выводы

1. Наиболее точная морфологическая верификация оперативно удаленных ВПП обеспечивается при проведении ИГХ-исследования.
2. Положительные результаты антигормональной терапии прооперированных по поводу ВПП МЖ пациенток в плане развития рецидивов ВПП и внутрипротокового рака указывают на патогенетическую связь обоих процессов с гиперэстрогемией в случаях, когда ткани МЖ содержат рецепторы к половым гормонам.
3. При отсутствии в клетках МЖ рецепторов к половым гормонам патологический секрет, резорбируясь, вызывает аутоиммунное воспаление стенок протоков с исходом в гиалиноз, фиброз, обструкцию просвета с образованием дуктоэктазий и кист.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2006  
 2. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.  
 3. Франк Г.А. Предрак, дисплазия и рак. Избранные лекции по клинической онко-

логии. М., 2000; с. 52–63.  
 4. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Бушуева Т.В. Кистозная болезнь молочных желез. Екатеринбург, 2002.  
 5. Берзин С.А., Лисьева С.Д., Демидов С.М. Возможности УЗИ в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний протоков молочной железы. *Рос Онкол Журн* 1997; (3):54–6.

6. Возный Э.К. Эндокринная терапия рака молочной железы. М.: Финтрекс, 1999.  
 7. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Коновалов В.И. и др. Диагностический алгоритм выяснения состояния молочных желез у женщин. Тезисы материалов XVII Областной конференции онкологов, посвященной 70-летию онкологической службы Свердловской области. Екатеринбург, 2000., с. 58.