



Научно-практическая конференция «Рак молочной железы»

## *Протоковая карцинома in situ молочной железы*

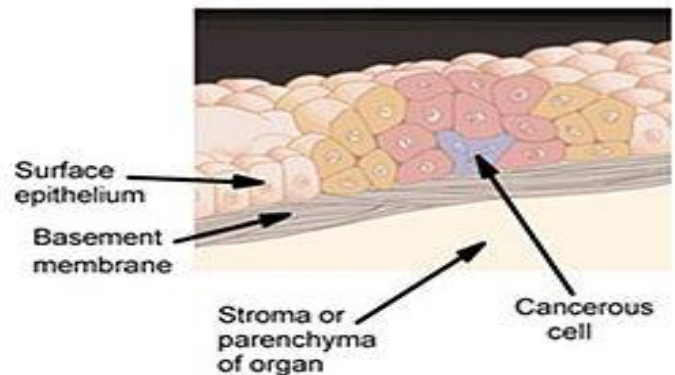
Н.А.Горбань, к.м.н.

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Москва, 23 октября 2021

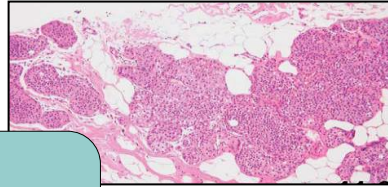
### **Карцинома in situ (лат. carcinoma in situ — рак на месте)**

Преинвазивный рак — злокачественная опухоль на начальных стадиях развития, особенностью которой является скопление гистологически измененных клеток без прорастания в подлежащую ткань.

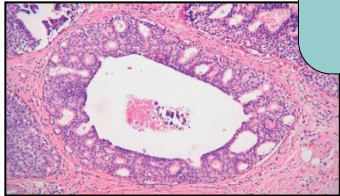


## Карцинома in situ МЖ

- Протоковая (DCIS)



- Дольковая (LCIS)

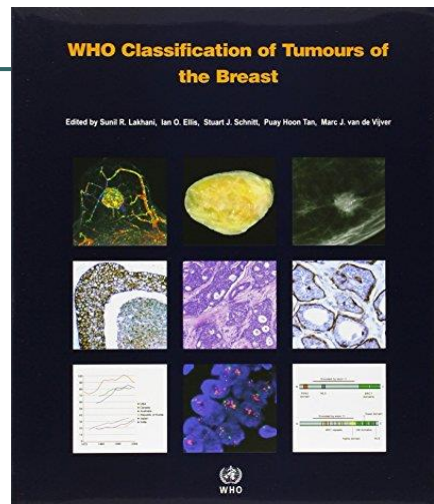


- Редкие варианты

## DCIS

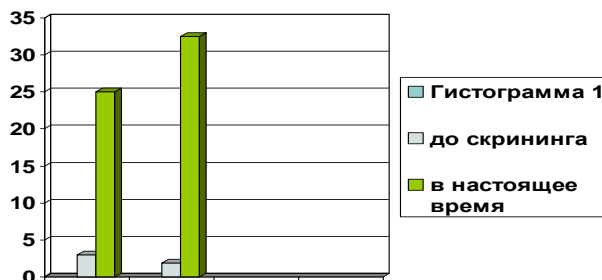
- **Определение:** опухолевая пролиферация эпителиальных клеток, ограниченная маммарной протоково-дольковой системой и характеризующаяся от трудноуловимой до выраженной цитологической атипией и свойственной, но не обязательной тенденцией к прогрессированию в инвазивный РМЖ. (ВОЗ 2012г.)

- DCIS – злокачественная клональная пролиферация клеток в протоковой системе без видимой стромальной инвазии.



## DCIS

- 20-25% от вновь диагностированных раков молочной железы (до маммографического скрининга 2-3%).
- Между 1983 и 2006 гг случаи DCIS среди женщин в возрасте до 50 лет увеличились на 29% и продолжают расти. У женщин 50 лет и выше 500% увеличение DCIS наблюдается за это время, но с тех пор снижается.
- В общем, случаи DCIS увеличились от 1,87 на 100 000 в 1973-75 гг до 32,5 на 100 000 в 2005, с выявлением 1,3 на 1000 скрининговых исследований у женщин 70-84гг по сравнению с 0,6 на 1000 скрининговых исследований у женщин 40-49 лет.



**Факторы риска:** семейная история, бездетность, поздний возраст первых родов, поздняя менопауза, увеличенный индекс массы тела после менопаузы.

ВОЗ 2012

## Естественная история

- По данным 3 небольших ретроспективных исследований, среди женщин, которым провели экцизию по поводу предполагаемых доброкачественных поражений молочной железы, а при ретроспективном гистологическом исследовании была верифицирована DCIS, только у **11%-32%** больных развивается инвазивный рак в той же груди за **17.5–25** лет после операции.

● **DCIS - предшественник (но! не облигатный)  
инвазивного рака молочной железы**

Биологическое поведение не понятно



Натуральная история неизвестна



Оптимальное лечение противоречиво

## Клиническая картина

- Клиническая картина DCIS включает в себя пальпируемое уплотнение, патологические выделения из соска с или без уплотнения, болезнь Педжета соска.
- Однако, около 80-85% случаев DCIS определяется маммографически при отсутствии клинических признаков, и еще 5% - как случайная находка на биопсии, проведенной по другим показаниям.
- Макроскопически явных изменений может не быть.
- Бывает заметным фиброзный компонент вокруг протоков или мелкий крап при комедо-некрозах.
- 13% мультифокальная DCIS

## DCIS

---

- Низкая смертность (1,0-2,6% умерших от инвазивного РМЖ в течение 8-10 лет после диагноза DCIS)
- Мастэктомия приводит практически к 100% излечению.
- Однако рутинное использование мастэктомии у больных с DCIS в настоящее время дискуссионно
- На данный момент нет убедительных крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность мастэктомии и органосохраняющих операций, тем не менее, первая остается “стандартом”, с которым сравнивают остальные методы лечения.

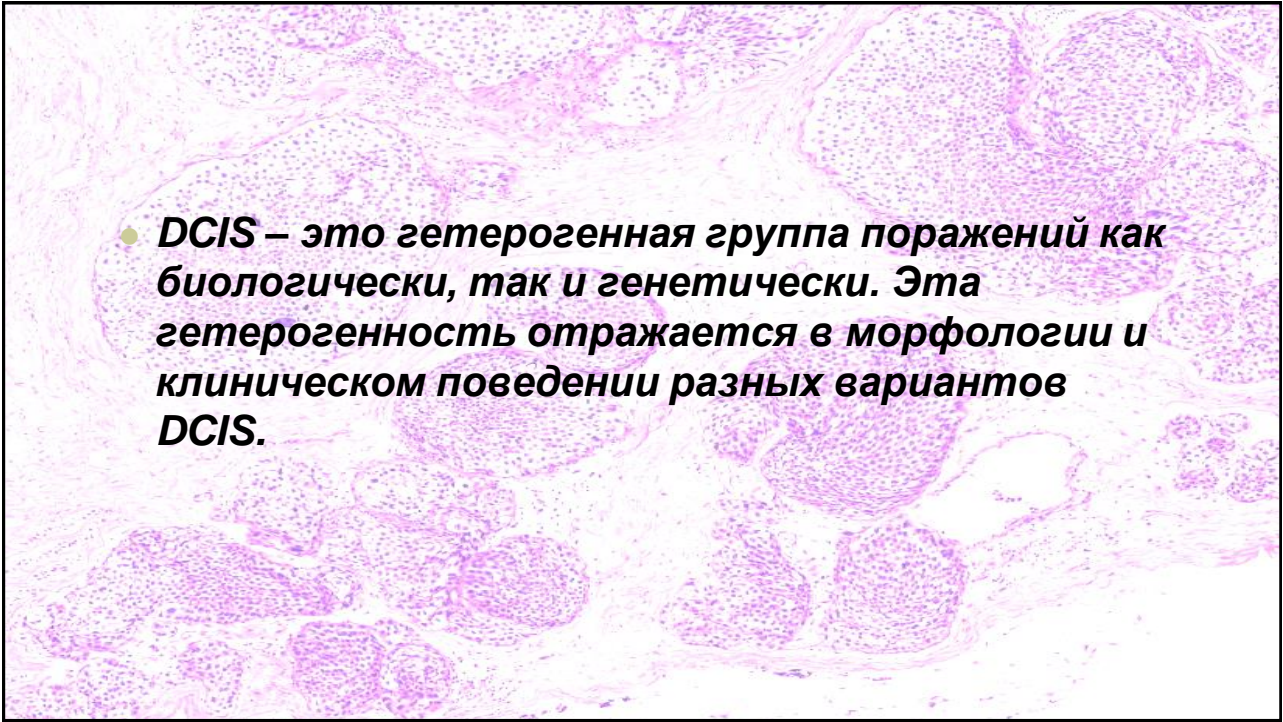
- 
- Исследования показали, что после органосохранной терапии для DCIS показатель рецидивирования возрос с 1-2% после мастэктомии до 30-50% после органосохраняющего лечения.
    - Локальный рецидив это:
      - инвазивный рак
      - DCIS.
    - Реже опухоль может быть обнаружена в аксиллярных лимфоузлах у пациенток с DCIS благодаря нераспознанным фокусам инвазивного рака в молочной железе

## Кому нужна дополнительная терапия после резекции?

- «Наша неспособность предсказать, у каких женщин с диагнозом DCIS в последующем будет прогрессия в инвазивный рак, приводит к тому, что почти всех женщин с диагностированной DCIS подвергают хирургическому лечению и/или адъювантной терапии».

John M.S. Bartlett, Sharon Nofech-Moses, Eileen Rakovitch Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Can Biomarkers Improve Current Management?

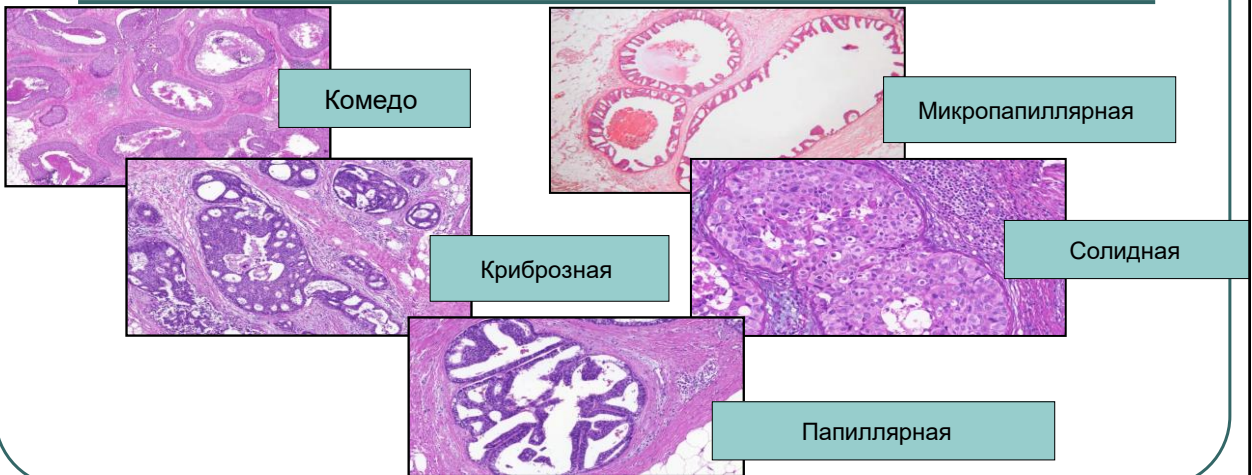
DOI: 10.1373/clinchem.2013.207183 Published December 2013

- 
- ***DCIS – это гетерогенная группа поражений как биологически, так и генетически. Эта гетерогенность отражается в морфологии и клиническом поведении разных вариантов DCIS.***

## Классификация DCIS

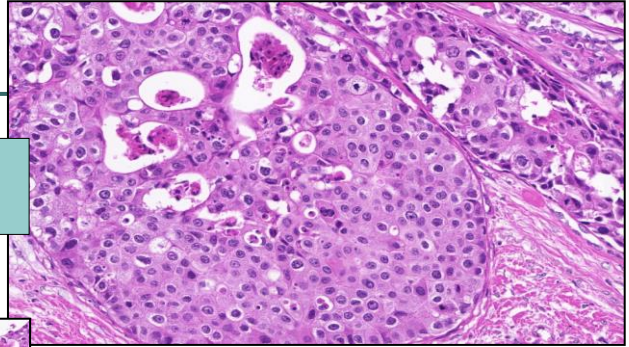
- В настоящее время нет единого согласия по классификационной системе DCIS.

**Гистологически DCIS классифицируется на основании структурного строения эпителиальных пролифератов на подтипы:**

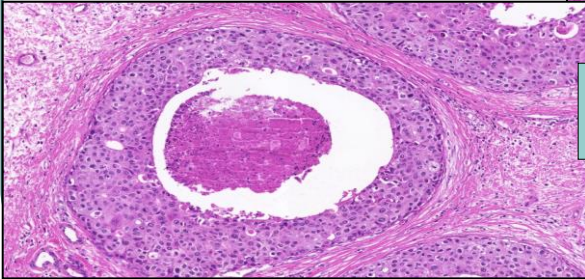


## Типы некроза

Точечные некрозы



Комедо-некроз

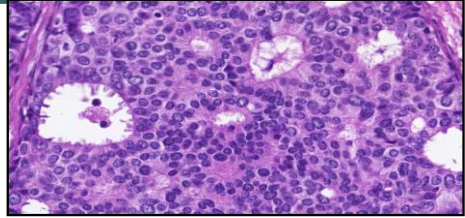
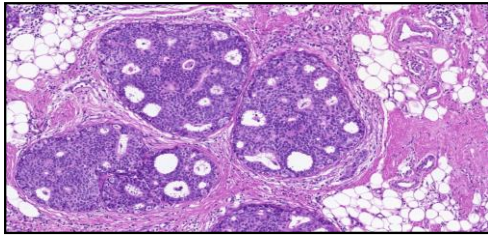


- Однако воспроизводимость - проблематична, так как очень часто сосуществуют разные типы.
- Комедо DCIS не привязана к типу строения. Этот термин не имеет специфичности ни для ядерной градации, ни для типа строения.
- Другая система предлагает использовать ядерную градацию и присутствие или отсутствие комедо-некроза (CAP)



## DCIS низкой ядерной градации

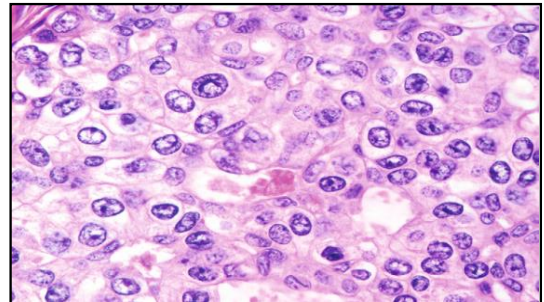
- из мелких правильных клеток с округлыми ядрами.
- микропапиллярный и криброзный рисунок,
- четко очерченные клеточные границы и поляризация
- Митозы редкие, хроматин обычно диффузный, тонкодисперсный.



- NB!** Некрозы редки, но! фокусы точечного или комедо-некроза не исключают низкую степень DCIS.
- DCIS с чистым микропапиллярным строением связана с более экстенсивным распространением, чем при других вариантах, вовлекающим множество квадрантов молочной железы.

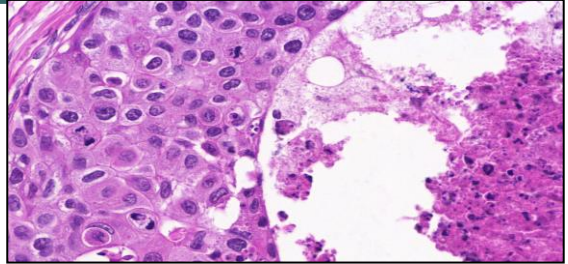
## DCIS промежуточной ядерной градации

- Ядра с умеренным полиморфизмом, теряется монотонность,.
- Ядра в 2-2,5 раза больше, чем эритроцит. Могут содержать 1-2 ядрышка.
- Характер роста чаще солидный или криброзный.
- Клеточная поляризация не так хорошо выражена как при низкой ядерной градации.
- Митозы могут присутствовать.
- Точечные или комедонекрозы могут присутствовать.



## DCIS высокой ядерной градации

- из плеоморфных крупных клеток, разного размера и формы с грубым хроматином и наличием множества ядрышек.
- Ядра обычно более чем в 2 с половиной раза больше эритроцита или ядра нормальной протоковой клетки.
- Часто солидный, криброзный или микропапиллярный характер.
- Митозы часты, но их наличие не обязательно.
- Комедо некрозы часты, но необязательны.



**NB!**

Даже единственный слой высоко атипичных клеток, выстилающих проток должен быть расценен как DCIS HG. DCIS HG обычно более 5 мм в размере, но даже одно пространство с типичной морфологической картиной достаточно для диагноза.

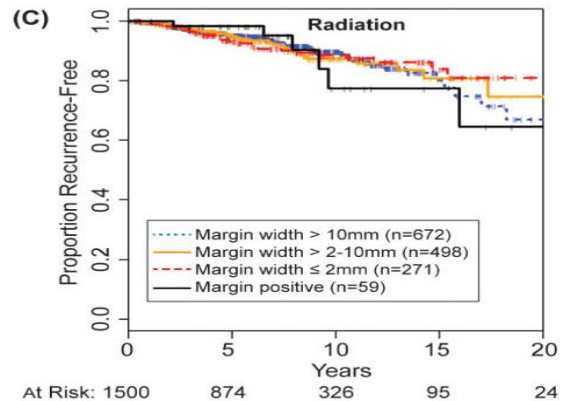
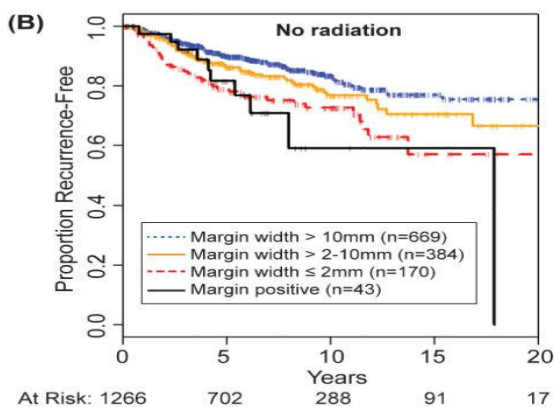
## Преимущества классификации

- Ядерная градация редко варьирует, в отличие частой гетерогенности характера роста.
  - **Однако, редко, но DCIS может иметь смешанную ядерную градацию. В таких случаях заключение дается по самой высокой градации.**
  - DCIS HG 44%, DCIS IG 37% и 19% LG.
- Относительно воспроизводима.
- Коррелирует с биологическим поведением:
  - интервал между DCIS и инвазивным раком:
    - для HG DCIS в среднем 5 лет, для LG DCIS более 15 лет
    - частота рецидивов в течение 84 мес. наблюдения при составила 41%, 16% и 0% соответственно (Silverstein)

## Размер опухоли и края резекции

По данным Lagios с соавт., увеличение размера опухоли с 15 мм до 40 мм сопровождается удвоением количества рецидивов (25,5% и 57% соответственно), а увеличение ширины краев резекции от 1 мм до 10 мм наоборот приводит к снижению частоты местного рецидивирования практически в 5 раз (от 42% до 8,3%).

## Безрецидивная выживаемость в зависимости от края резекции без ЛТ и с ЛТ



Van Zee et al. 2015

## Ван-Найсская система

- Использует комбинацию цитонуклеарной градации и наличие комедо-некрозов.
- *Silverstein M.S., Lagios M.D.* Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast//Oncology. - 1997. - Vol. 11, N. 3. - P.393-410.

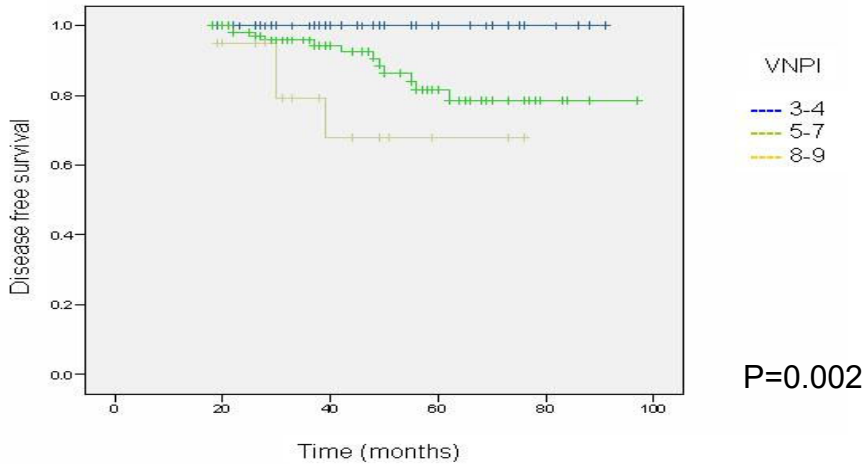
**Ван-Найс** (англ. **Van Nuys**) — район в долине Сан-Фернандо, Лос-Анджелес, Калифорния, США.

## Ван Найсский прогностический индекс местного рецидива (по M J. Silverstain и M.D. Lagios )

Баллы	1	2	3
Размер опухоли (м)	<15	16-40	>41
Ширина краев резекции (мм)	>10	1-9	<1
Гистологическая степень злокачественности (NG и некроз)	Низкая или промежуточная без комедо-некроза	Низкая или промежуточная с комедо-некрозом	Высокая, с или без некроза

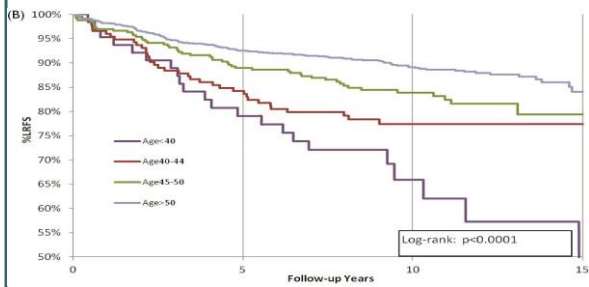
3-4 балла – низкий риск рецидива  
 5-7 баллов – умеренный риск рецидива  
 8-9 – высокий риск рецидива

## Безрецидивная выживаемость в зависимости от Ван Найсского прогностического индекса

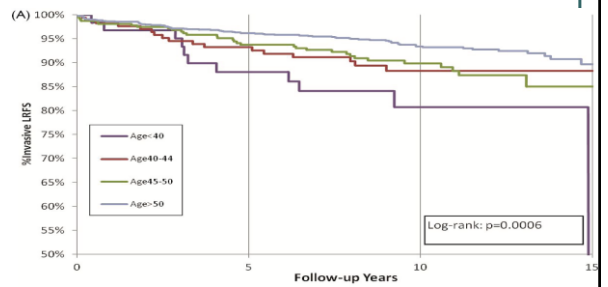


World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:61 <http://www.wjso.com/content/6/1/61>

## Безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста



Локальный рецидив  
в зависимости от возраста

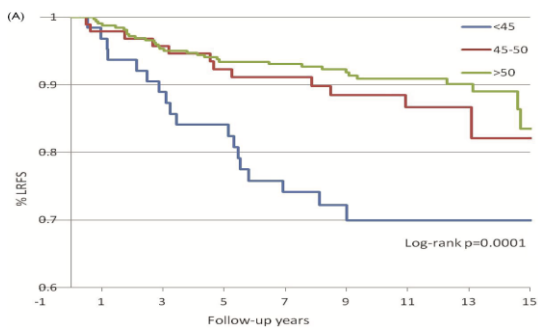


Инвазивный рецидив  
в зависимости от возраста

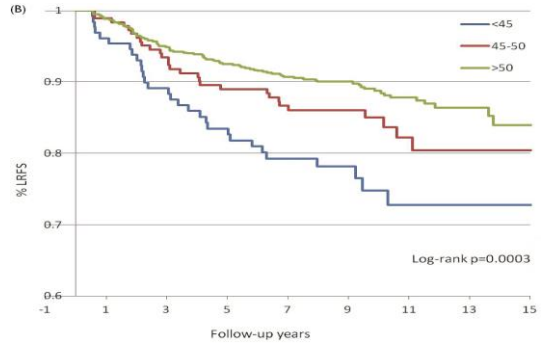
KONG et al.

Curr Oncol, Vol. 21, pp. e96-104; doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.21.1604>

## Безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и наличия или отсутствия ЛТ



ЛТ+



ЛТ-

*Curr Oncol*, Vol. 21, pp. e96-104; doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.21.1604>

## Усовершенствованный Ван Найский прогностический индекс местного рецидива (2003, University of California )

Баллы	1	2	3
Размер опухоли (м)	<15	16-40	>41
Ширина краев резекции (мм)	>10	1-9	<1
Гистологическая степень злокачественности (NG и некроз)	Низкая или промежуточная без комедо-некроза	Низкая или промежуточная с комедо-некрозом	Высокая, с или без некроза
Возраст, лет	>60	40-60	<40

## Выбор терапии на основании Ван Нейсского прогностического индекса

---

1997 г

- 3-4 балла - тунорэктомия
- 5-7 баллов - тунорэктомия + лучевая терапия
- 8-9 баллов - мастэктомия

2003 г

- 4,5,6 баллов - тунорэктомия
- 7,8,9 баллов - тунорэктомия + лучевая терапия
- 10,11,12 баллов - мастэктомия

## Проблемы:

---

- Точная диагностика DCIS
- Диагностика фокусов инвазии
- Определение точного размера поражения
- Определение расстояния до края резекции
- Срочное гистологическое исследование

Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995;75:1310–9.

- Центральный пересмотр препаратов, полученных из 2 рандомизированных исследований (NSABP B-17):
  - Реклассификации в 9% диагностированных как dcis,
  - в 7% классифицированы как доброкачественные заболевания
  - 2% - как инвазивный рак.
- Пересмотр (EORTC)
  - выявлено 45 случаев рака, из 863 диагностированных как dcis.
  - У 9% из этих женщин (4 из 45) развился инвазивный рецидив.

Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263–71.

## Гипердиагностика DCIS

### Pathologist Agreement: Local vs. Central Dx Summary

Study	#	% Not DCIS
NSABP B-17	818	6.2%
RDOG 5	123	7.0%
CRN DCIS	708	9.9%
ECOG	662	7.4%

Problems with both under-diagnosis and over-diagnosis

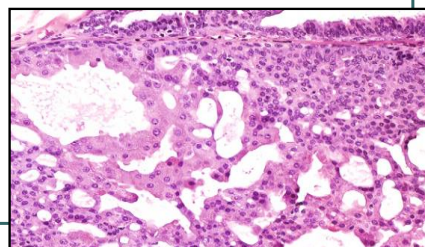
- Простая протоковая гиперплазия
- Атипичная протоковая гиперплазия
- Радиальный рубец с протоковой гиперплазией
- Внутрипротоковая папиллома

L. C. Collins



## Атипичическая протоковая гиперплазия

- Сложно разграничить атипическую протоковую гиперплазию и карциному in situ ductalae низкой степени злокачественности по ограниченному биоптату;
  - В 50% случаев после резекции диагноз изменяется на DCIS низкой степени злокачественности;
  - В случаях атипической внутрипротоковой гиперплазии должна быть выполнена секторальная резекция и окончательная оценка процесса.
- Апокриновые пролифераты , особенно связанные со склерозирующим аденозом могут вызвать затруднения в диагностике – гипердиагностика DCIS



## Размер и края резекции

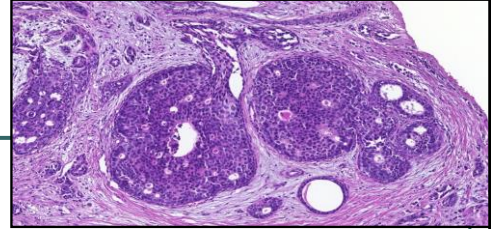
- Оценка распространения DCIS и расстояние до края сильно зависит от метода вырезки материала.
- Обычно вырезка на основе наличия пальпируемого поражения и данных предоперационной визуализации молочных желез.
- Непальпируемые поражения (80%, NSABP-B17) требуют рентгенографии удаленной части молочной железы. Но этот метод может существенно занижать размер (23%).

Чувствительность оценки размера DCIS ниже для непальпируемых поражений.

Точность определения микроинвазии в настоящее время неизвестна.

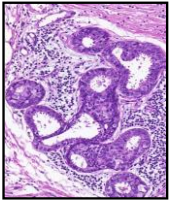
## Микроинвазивный рак

- Инвазия стромы, которая определяется как наличие злокачественных клеток за пределы базальной мембраны.



### Гипердиагностика:

- злокачественные клетки перемещаются в строме иглой при биопсии, и поэтому стромальная инвазия нельзя определять в области линейного фиброза, жирового некроза и отложения гемосидерина (признаки прохождения иглы);
- тангенциальный срез,
- канцеризацией долек,
- вовлечением склерозирующего аденоз или радиального рубца.



В сложных случаях иммуногистохимия поможет продемонстрировать отсутствие миоэпителиальных клеток с использованием 1 или более маркеров (наиболее часто используемые SMA, p63, и calponin).

## Гиподиагностика микроинвазии

- Невнимательный просмотр
  - Усталость, большая загруженность, «замыливание глаза», неопытность морфолога
- Фокус не попал в срез
  - Вариации в макропротоколов вырезки и обработки ткани
  - Объем исследованных блоков
- CAP в настоящее время рекомендует для микроскопического исследовании забирать практически всю зону с патологическими изменениями и прилежащие участки.
  - НО! Невозможно забрать весь материал и сделать с каждого блока серийные срезы!

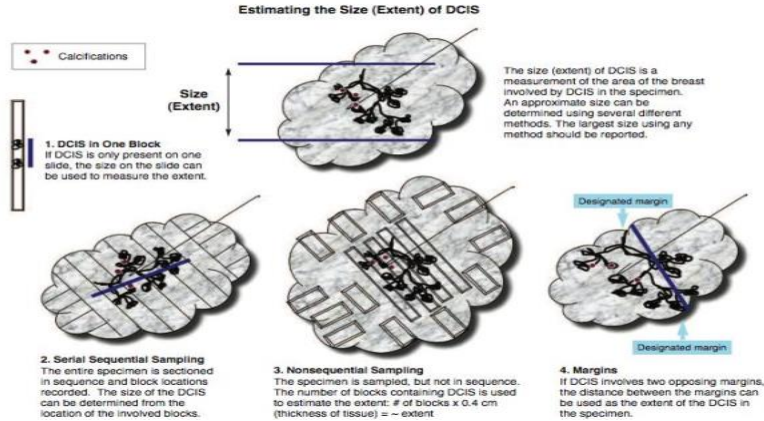


# cap

## Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast

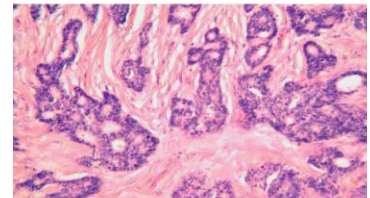
Protocol applies to DCIS without invasive carcinoma or microinvasion.

Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition  
Protocol web posting date: June 2012



## Инвазивный рак мимикрирует DCIS

- Криброзный рак
- Адено-кистозный рак
- Солидная папиллярная карцинома
- Обычный/протоковый рак
- Дифференциальная диагностика - ИГХ



## Редкие формы DCIS

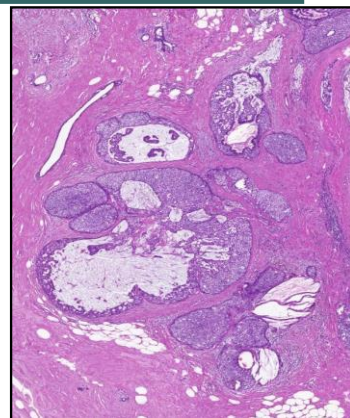
- **Апокриновая DCIS** состоит из клеток с признаками апокринизации: обильная зернистая цитоплазма, заметные ядрышки. HG апокриновая DCIS имеет выраженную атипию и плеоморфизм с крупными ядрами с ядрышками. Часто имеются центральные некрозы.
- **Диагноз апокриновой DCIS должен быть осмотрительным при отсутствии комедо-некрозов**, редко бывает высокая клеточная атипия без некроза.
- Есть сомнения как оценивать ядерную градацию апокриновой DCIS. Некоторые авторы призывают все апокриновые DCIS относить к промежуточной градации, другие поддерживают 3-х ступенчатую градацию.

## Редкие формы DCIS

- **Папиллярная DCIS** может сочетаться с другими вариантами DCIS. Представлена фибро-васкулярными стержнями, покрытыми перпендикулярными столбчатыми клетками, **ключевой признак – отсутствие миоэпителиальных клеток**.
  - *Диффдиагноз с внутрипротоковой папилломой*
- **Нейроэндокринная DCIS** - клетки полигональные или веретеновидные, часто с зернистой цитоплазмой, могут напоминать карциноид. Рост солидный или с псевдорозетками, часты папиллярные структуры. ER+, нейроэндокринные маркеры +.
  - *Диффдиагноз с простой протоковой гиперплазией, солидной папиллярной карциномой*

## Редкие формы DCIS

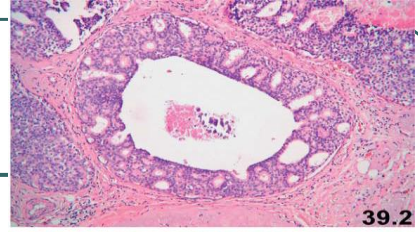
- **Светлоклеточный вариант DCIS** сформирован клетками со светлой цитоплазмой и четкими краями. Как правило, криброзного и солидного строения с центральными некрозами. **Не надо путать с артефициальными изменениями морфологии при плохой фиксации!**
- Муцинозный вариант DCIS.
- Перстневидно-клеточный вариант DCIS.



## DCIS или LCIS?

- 3795 DCIS, 628 случаев были исключены после рассмотрения патологии
  - 494 имели фокус инвазивного рака
  - 100 доброкачественный диагноз
  - **34 LCIS**
  - **182 случая первоначально диагностированы как LCIS, при пересмотре переквалифицированы в DCIS**

Breast Cancer Res Treat (2015) 152:389–398



- 1. LCIS с комедо-некрозами
  - Гистологически классическая LCIS, но содержащая поля центрального некроза тип комедо. Большинство диагностируется как DCIS, в дифдиагностике помогает Е-кадгерин.
- 2. сочетание DCIS и LCIS
- 3. карцинома in situ промежуточного типа
  - признаки как дольковой, так и протоковой карциномы, и отнести ее в какую-то из этих категорий затруднительно, а практически невозможно при рутинном гистологическом исследовании. Строение солидное или мозаичное, микроацинарно-подобные структуры, окрашивание Е-кадгерином гетерогенное.

## Молекулярный подтипы DCIS и РМЖ

### Molecular Phenotypes of Invasive Breast Cancers and DCIS

Tamimi, Breast Cancer Res, 2008

Molecular Category	Invasive (N=2,138)	DCIS (N=263)
<b>Luminal A</b> ER+ and/or PR+, HER2-	77.2%	64.3%
<b>Luminal B</b> ER+ and/or PR+, HER2+	5.4%	13.7%
<b>HER2</b> ER- and PR-, HER2+	6.0%	14.1%
<b>Basal-like</b> ER-, PR-, HER2- CK5/6 or EGFR+	11.4%	8.0%

## Результаты исследования DCIS

- HR+ в 238 случаях (79%)
- HR- в 63 случаях (21%)
- HER2 положительный результат в 57 случаях (19%)
- HER2 отрицательный в 244 случаях (81%).

HR + / HER2- 74%,	HR- / HER2 + (15%),
HR + / HER2 + 4%,	HR- / HER2 - 7%

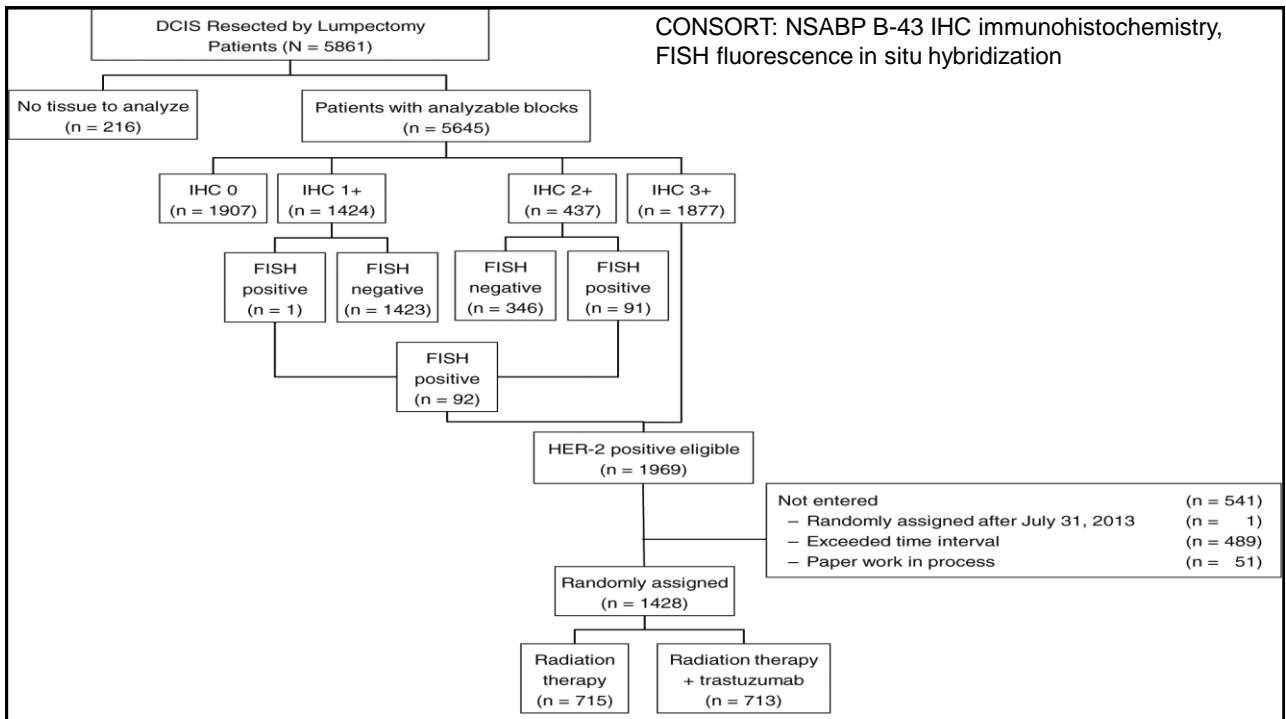
Tamura N et al. Breast Cancer (2016) 23:510–518

## NSABP-B-24

- В настоящее время ER единственный биомаркер, валидизированный для рутинной клинической практики при DCIS (NSABP-B-24).
- Адьювантная терапия тамоксифеном значительно редуцирует риск рецидива DCIS и/или прогрессии в инвазивный рак у около 50% пациентов, леченных лампэктомией и ЛТ и что польза есть у пациентов с ER+ опухолью.
- Результат для PR похожий, но менее значимый и противоречивый

## NSABP B-43

- Основная цель: определить значение трастузумаба данного во время ЛТ по сравнению с одной ЛТ в предотвращении возникновения рецидива рака молочной железы, DCIS или инвазивного, у женщин с HER2-положительным DCIS после резекции.
- Первое крупномасштабное национальное исследование HER2-статуса DCIS у 5,861 больных DCIS из большого числа учреждений.





## NSABP B-43

- Процент HER2-положительных случаев DCIS ниже, 34,9%.
- Трастузумаб может также играть роль в качестве агента химиопрофилактического, прерывая прогрессирование HER2-положительных DCIS к инвазивным раком.
- Зафиксированы иммунологические эффекты даже одной дозы трастузумаба при HER2-положительном DCIS.

## Рецидив при разном молекулярном фенотипе

	Общий рецидив			Инвазивный рецидив		
	Нет	5-летняя частота (%)	10-летняя частота (%)	Нет	5-летняя частота (%)	10-летняя частота (%)
Люминальный A (n=134)	7	7,6	7,6	1	1,3	1,3
Люминальный B (n=88)	24	23,2	41,5	9	12,1	16,1
HER2+ (n=51)	16	36,1	47,7	6	13,8	29,5
Тройной негативный (n=41)	10	15,8	34,3	6	12,1	23,1
Метод Каплана-Мейера						

G. Veronesi et al.

## Факторы риска локального рецидива

- Клинические:
  - Молодой возраст
  - Объем операции
  - Использование ЛТ
  - Использование ГТ
- Морфологические
  - Размер поражения
  - Ядерная градация
  - Комедо некрозы
  - Вариант строения
  - Края резекции
  - Расстояние до края резекции

## Морфологическое заключение

- В заключении по DCIS морфолог должен включать
- Ядерную градацию
- Наличие и тип некроза (точечный, комедо)
- Вариант строения
- Клеточную поляризацию
- Размер/распространение поражения
- Статус хирургического края
- Расстояние до хирургического края
- Дополнительно:
  - локализацию кальцификатов (только в DCIS только в доброкачественных структурах или обоих) и
- Статус гормональных рецепторов

- 
- Протоковая карцинома in situ относится к гетерогенной группе опухолей, которые отличаются по своей клинической презентации, гистологическому строению, профилю биомаркеров, генетической патологии и биологическому потенциалу.
  - Общим является наличие опухолевых клеток, которые ограничены маммарной терминальной протоковой единицей без распространения за пределы базальной мембраны.

