

ВНУТРИПРОТОВОКОВЫЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОПРОСЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

М.В. Мнихович

Учреждение Российской академии медицинских наук
НИИ морфологии человека РАМН, Москва
Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

В статье приводятся данные анализа литературы, касающиеся морфологии и морфологической диагностики внутрипротоковых поражений молочных желез. Описываются классификационные моменты и дифференциальная диагностика изменений, предшествующие развитию опухолей молочных желез.

Ключевые слова: молочная железа, внутрипротоковые поражения, пролиферация, морфологическая диагностика.

В поисках тканевых (структурных) изменений, предшествующих развитию рака молочной железы и переходящих в него процессов, клинические и экспериментальные патологи уделяют большое внимание эпителиальным пролифератам, фокусам гиперплазии, характеризующихся признаками тканевого и клеточного атипизма, нарушением и снижением дифференцировки клеток. Такие изменения обозначаются как дисплазия и рассматриваются как предраковые.

Внутрипротоковые пролиферативные поражения

К ним относят простую протоковую гиперплазию, гиперплазию со слабо выраженной пролиферацией эпителия, атипическую протоковую гиперплазию и протоковый рак *in situ* (трех степеней дифференцировки).

Существуют два классификационных подхода к оценке эпителиальных пролиферативных поражений протоков. Касательно молочной железы одновременно используют две классификационные схемы.

Протоковая интраэпителиальная неоплазия Grade3 [26,27]

Традиционная терминология (классификация ВОЗ)	Терминология DIN
Простая протоковая гиперплазия	Простая протоковая гиперплазия
Слабо выраженная протоковая атипия	Протоковая интраэпителиальная неоплазия атипия Grade 1A
Атипическая протоковая гиперплазия	Протоковая интраэпителиальная неоплазия гиперплазия Grade 1B
Протоковый рак <i>in situ</i> Grade 1	Протоковая интраэпителиальная неоплазия Grade 1C
Протоковый рак <i>in situ</i> Grade 2	Протоковая интраэпителиальная неоплазия Grade 2
Протоковый рак <i>in situ</i> Grade 3	Протоковая интраэпителиальная неоплазия Grade3

Левый столбик отражает взгляды большинства экспертов ВОЗ, терминологию, представленную справа, используют преимущественно в Северной Америке.

По мнению отечественных ученых и Украинских коллег [7,8,10], что классификация ВОЗ более отражает сущность опухолевой трансформации, кроме того эта схема более воспроизводима и более наглядна для восприятия в реальных практических условиях.

Традиционно внутрипротоковую пролиферацию разделяют на простую протоковую гиперплазию, атипическую протоковую гиперплазию и рак *in situ*. Однако сложилось так, что группа рак *in situ* оказалась гетерогенной, в нее вошли процессы, имеющие различное клиническое проявление, различную гистологическую структуру, различные биологические маркеры и генетические аномалии.

Популяционный маммологический скрининг требует выделения патологических состояний, имеющих чрезвычайно высокий риск развития инвазивного рака молочной железы. Результаты дальнейших клинических исследований, показали, что различные внутрипротоковые пролиферации с различной частотой переходят в рак *in situ* и инвазивный рак. Так, риск развития вазивного РМЖ из простой протоковой гиперплазия составляет 1,5%, из атипической протоковой гиперплазии 4-5% и рака *in situ* 8-10% [1].

Термин «интраэпителиальная неоплазия» широко пользуют для описания патологии не только молочной железы, но и предстательной железы, шейки матки.

При этом независимо от органа поражения очень трудно провести грань между атипической гиперплазией и раком *in situ*. Для этого используют особенности морфологического строения, подсчет количества митозов, наличие некрозов, но в основном признаки цитологической и тканевой атипии [1, 5,14, 17].

Простая (обычная) протоковая гиперплазия часто возникает на фоне мастопатии и выглядит как пролиферация эпителия с признаками некоторого полиморфизма внутри протоков. Протоки располагаются неравномерно их размеры разные. Характерно изменение нормальной структуры протоков, формирование расширенных, правильной формы протоков вокруг долек нормального строения. Протоки ветвятся в виде ручейков от центра участка гиперплазии к периферии. Клеточные пролифераты могут формировать солидные участки, криброзные структуры, мостики [1,21].

Клеточный состав пролифератов полиморфный. При чем необходимо отметить, что полиморфизм клеток опухолевый. Эпителий протоков, несмотря на различный размер ядер и разную выраженность цитоплазмы имеет зрелый вид. Полиморфизм клеток формируете счет наличия эпителия, находящегося в функционал различном состоянии. В одном протоке могут отмечать клетки с выраженными признаками секреции (часто клетки находятся в центре протока), а также с признаками пролиферации (чаще возле базальной мембраны). Эпителиальные клетки могут формировать 2-4 слоя. Следует отметить, что общее строение протоков сохранено, имеется четкая базальная мембрана, слой миоэпителиальных клеток. Возможны очаги апокриновой метаплазии. Наличие такого разнообразия типов клеток является характерным для этого вида гиперплазии. Не исключается наличие микрокальцинатов и некрозов. В случаях отсутствия истинной атипии клеток эти признаки не должны склонить патолога в сторону диагноза за «атипическая гиперплазия» или «рак *in situ*». Следует отметить, что некрозы и микрокальцинаты часто имитируют рак *in situ*. Решающее значение в установлю диагноза имеют цитологические признаки истинной атипии.

Критерии простой протоковой гиперплазии

Цитологические. Вариабельность форм ядер с гиперхромными округлыми и овальными ядрышками, ассиметричными нуклеолами.

Гистологические. Эпителиальные клетки имеют тенденцию к беспорядочному расположению в протоках, отмечается вариабельность расстояния между ядрами, ориентация клеток нарушена, их цитоплазма нечетко очерчена, часто выявляют секрецию.

Интерцеллюлярные расстояния отличаются по размеру и форме, часто отмечают щелеподобные структуры.

Иммуногистохимическое исследование подтверждает мозаичность различных паттернов клеток. Часть клеток экспрессирует цитокератин высокой молекулярной массы (СК НМВ), таких как СК 5/10/14. Отмечается высокая экспрессия E-cadherin. Количество клеток, имеющих рецептор эстрогена, выше, чем в нормальной ткани молочной железы. Cyclin D1 выявлен в 11—19% случаев простой протоковой гиперплазии [1,21,26].

Риск развития инвазивного рака из простой протоковой гиперплазии составляет 2,6% за период наблюдения около 14 лет. Следует отметить, что такой процент инвазивного рака на фоне

атипической протоковой гиперплазии формируется за 8,3 года [11,21]. В другом исследовании указывается, что в 4% случаев простая протоковая гиперплазия трансформировалась в инвазивный РМЖ за 15 лет наблюдения [12]. Однако риск развития рака на фоне этой гиперплазии значительно ниже, чем при других вариантах гиперплазии.

Обычная протоковая гиперплазия является одним из морфологических проявлений гормональных изменений в организме женщины.

Морфофункциональные изменения, возникающие в различные периоды менструального цикла и беременности, могут имитировать обычную протоковую гиперплазию, поэтому патологоанатом должен иметь информацию о состоянии женщины, ее возрасте, наличии эндокринных и гинекологических заболеваний. Обязательно следует выдерживать сроки взятия биопсии или проведения операции в соответствии с менструальным циклом.

Протоковая неоплазия со слабо выраженной атипией

В данном варианте протоковой неоплазии по сравнению с предыдущим более выражена пролиферация эпителия, клетки формируют в протоке от 1 до 3—5 рядов, более существенно проявление атипии клеток. Папиллярные, криброзные, солидные пролифераты отсутствуют. Часто отмечают секрецию эпителия (цитоплазма клеток становится обильной светлой пенистой, ядро расположено ассиметрично, ближе к базальному краю) и секрет в просвете протоков. Возможны микрокальцинаты.

Морфологическая картина при этой патологии соответствует протоковой интраэпителиальной неоплазии Grade 1A.

Риск развития инвазивного рака на фоне простой протоковой атипии выше, чем на фоне простой протоковой гиперплазии.

Атипическая протоковая гиперплазия

Это заболевание характеризуется более выраженной пролиферацией эпителия, усилением признаке точного полиморфизма и появлением атипии различной степени выраженности. Заболевание характеризуется умеренным риском развития инвазивного рака молочной железы. В протоках отмечают равномерное распределение мноморфных клеток с округлым ядром. Эпителиальные клетки формируют папиллярные структуры, солидные группы, пучки, аркады, криброзные структуры внутри протоков. Морфологическая картина соответствует протоковой интраэпителиальной неоплазии Grade 1B, местами протоки похожи на рак *in situ* G1. Для атипической протоковой гиперплазии обязательны участки простой протоковой гиперплазии. Для исключения рака *in situ* общим требованием является взятие на исследование ткани через каждый 1 мм и исследование серийных срезов гистологического блока.

Микрокальцинаты могут отсутствовать, быть представленными фокально или на большом протяжении, и это не является ведущим фактором для установления диагноза.

Рецепторы эстрогена и прогестерона выявляют в большом количестве клеток, белок ERBB2 экспрессируется крайне редко, экспрессия этого белка более характерна для рака *in situ*. Белок p53 не выявляют как в атипической протоковой гиперплазии, так и раке *in situ*. Однако, экспрессия Cyclin D1 выявлена в 27-57% случаев атипической протоковой гиперплазии. Около 90% случаев атипической протоковой гиперплазии не имеют экспрессии цитокератина высокого молекулярного веса (СК НМВ), таких как СК 5/10/14, поэтому их можно использовать для дифференциальной диагностики с простой протоковой гиперплазией [1, 4,6,10,19,23].

Атипическая протоковая гиперплазия имеет довольно высокий риск развития инвазивного РМЖ. По данным различных авторов инвазивный рак развивается в 3,7—22% случаев атипической протоковой гиперплазии [26, 27].

Важнейшим отличительным признаком любой формы протоковой интраэпителиальной неоплазии является наличие непрерывной базальной мембраны и слоя миоэпителиальных клеток. В зависимости от степени проток интраэпителиальной неоплазии количество эпителиальных клеток отличается.

Наиболее важная и сложная задача патологоанатома не пропустить инвазию опухолевыми клетками базальной мембраны. Эта задача может быть выполнена только в результате кропотливого исследования большого количества срезов, отбора наиболее подозрительных на малигнизацию участков и проведения дополнительных методов окраски базальной мембраны и миоэпителиальных клеток.

Неоценимую помощь в этом оказывает иммуногистохимический метод исследования. Для маркировки миоэпителиальных клеток применяются антитела к гладкомышечному актину, которые дают четкое окрашивание, и реакция легко воспроизводима

Внутрипротоковая папиллома

Эти образования возможны в любом месте в пределах системы протоков от соска до терминальной дольково-протоковой единицы. Бывают доброкачественные варианты (внутрипротоковая папиллома), атипические (атипическая папиллома) и злокачественные (внутрипротоковый папиллярный рак) [2,5,7].

Среди внутрипротоковых папиллом в зависимости от локализации выделяют центральные и периферические варианты. Центральная внутрипротоковая папиллома — это одиночное образование, располагающееся, как правило, в субареолярной зоне, часто в кистозно-расширенном протоке. Периферические внутрипротоковые папилломы чаще множественные. Большинство исследователей считают, что одиночные внутрипротоковые папилломы не имеют тенденции к малигнизации. Множественные папилломы, особенно в периферических отделах дольково-протоковой системы, склонны к озлокачествлению. Большие затруднения возникают при диагностике центральных внутрипротоковых папиллом, так как они могут клинически сопровождаться кровянистыми выделениями из соска [5,10,13,16].

Диагностика папиллом включает обязательно маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), а также цитологическое исследование выделений из соска.

Внутрипротоковая папиллома — округлое образование с четкой границей размером 3—4 см, но возможны процессы, занимающие несколько сантиметров в диаметре. Внутрипротоковая папиллома представлена сосочковыми разрастаниями, состоящими из фиброваскулярной ножки, покрытой эпителием и миоэпителием. Часто отмечают апокринизацию эпителия [5].

Термин «папилломатоз» молочной железы эксперты ВОЗ рекомендуют избегать и использовать термин «множественные внутрипротоковые папилломы».

Все внутрипротоковые папилломы имеют общий морфологический код в Международном классификаторе онкологических заболеваний — 8503/0.

Центральная внутрипротоковая папиллома

Составляет 10% всех доброкачественных поражений молочной железы. Чаще выявляют у женщин среднего возраста (40—50 лет). Пальпаторные поражения — это округлые образования с четко ограниченными контурами, имеется связь с расширенным крупным протоком. Пункционная биопсия позволяет получить серозное содержимое. Размер, как правило, большой, от 3-4 мм и до нескольких сантиметров.

Гистологическое строение центральной и периферической внутрипротоковой папилломы одинаковое. Однако, учитывая большие размеры центральной папилломы в ней можно отметить участки двух видов: протоковый и папиллярный. Папиллярные образования представлены фиброваскулярной ножкой, покрытой двумя с эпителия. Протоковый компонент имеет строение описанных выше протоковых гиперплазии. Опухоли, в которых преобладает протоковый компонент и склероз, обычно называют «склерозирующая папиллома»

В центральных внутрипротоковых папилломах быть представлены участки пролиферации миоэпителия, апокринизация эпителия, плоскоклеточная, хрящевая и костная метаплазия, внутрипротоковая пролиферация эпителия, воспалительная инфильтрация. Отсутствие клеточной атипии, инвазии стромы позволит диагностировать центральную внутрипротоковую папиллomu. Особенно кропотливой работы требуют папилломы с участками, имитирующими микроинвазию. Большую помощь в таких случаях оказывает иммуногистохимическое исследование компонентов базальной мембраны и миоэпителия. Чаще для этих целей применяют антитела, выявляющие коллаген IV типа и гладкомышечный актин [11,15,18].

Периферическая внутрипротоковая папиллома

В отличие от центральной внутрипротоковой папилломы, эта опухоль развивается у женщин более молодого, возраста. Клиническое течение чаще протекает скрыто. Большие размеры папиллом могут пальпироваться. Маммография выявляет чаще множественные узловое образования с четкими контурами, возможны и микрокальцинаты [21].

Характерный мультицентричный рост периферической внутрипротоковой папилломы может быть на фоне внутрипротоковой гиперплазии, карциномы *in situ* или инвазивного рака.

Термин «микропапиллома» применяют к малым формам периферической внутрипротоковой папилломы, микропапилломы выявляют в больших фокусах аденоза молочной железы [6,23].

Атипичическая внутрипротоковая папиллома

Эта форма внутрипротоковой папилломы выделена ее важным прогностическим значением, поскольку на фоне атипичической внутрипротоковой папи чаще возникают инвазивные карциномы [5,6,10].

В отличие от описанных выше папиллом, атипичическая внутрипротоковая папиллома характеризуется атипичией, часто многорядностью эпителия, наличием солидных участков с некрозами, могут быть небольшие участки высококодифференцированной карциномы *in situ*. Если участки рака в папилломе значительны (до 90% площади), то к этой опухоли применим термин «внутрипротоковый папиллярный рак». Характерной особенностью этого рака является отсутствие инвазии опухолевых клеток через базальную мембрану в окружающую строму. Кроме исследования большого количества срезов опухоли, исключить очаги инвазии помогает иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену IV типа и гладкомышечному актину, а также отсутствие лимфоцитарной инфильтрации в строме вокруг папилломы [14,20].

Внутрипротоковый папиллярный рак лишен (почти на всем протяжении) миоэпителиального клеточного слоя и характеризуется пролиферацией атипичного эпителия. Часто бывает мультицентричный рост [23].

Эта опухоль имеет свой морфологический код в Международном классификаторе онкологических заболеваний — 8503/2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Леденева Е. В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 6. - 7 - 9.
2. Волченко Н.Н. Инвазивный протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента / Н.Н. Волченко // Российский онкологический журнал. - 2002. - № 2. - 12-14.
3. Голубев О.А. Морфометрические и иммуногистохимические маркеры прогрессии рака молочной железы Текст. / О.А. Голубев, С.Ю. Абросимов, О.А. Шистерова // Архив патологии. - 2001. — № 4. - 57-60.
4. Жак Д. Д. Прогностическое значение некоторых клинико-морфологических факторов при инвазивном дольковом раке молочной железы / Д.Д. Пак, Г.А. Франк, И.И. Рябов // Рос. онкол. журнал. - 2006. - № 1. - 17-21.
5. Крючков А.Н. Возрастные особенности инвазивной протоковой карциномы молочной железы Текст. / А.Н. Крючков, Г.Г. Фрейнд // Архив патологии. - 2007. - № 6. - 15-16.
6. Митотический индекс как фактор прогноза при протоковом раке молочной железы / И.А. Казанцева, Ю.Н. Потапов, Ф. Линелль, Н. Стернби // Архив патологии. - 1995. - № 2. - 18-21.
7. Нейштадт Э.Л. Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: Фолиант, 2003. 208 с.
8. Патогистологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей молочной железы / Г.Г. Автандилов, Л.Ю. Перов, Г. Григорьева, О.В. Зайратьянц // Архив патологии. - 2001. — № 2. - С. 21-26.
9. Роль эпителиальных антигенов в диагностике и стадировании рака молочной железы / Е.В. Артамонова, Н.Н. Тупицын, З.Г. Кадагидзе и др. // Архив патологии. - 2002. - № 6. - 13-15.
10. Семиглазов В.В. Карцинома *in situ* молочной железы — морфологические и клинические проблемы / В.В. Семиглазов // Практическая онкология. - 2002. - Т. 3, № 1. - 60-68.
11. Семиглазов В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клецель. -СПб., 2006. - 349 с.
86. Семиглазов В.Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. - Алмата, 2001. - 344 с.
12. Baer H.J., Schnitt SJ, Connolly J.L., Byrne C Willett W.C., Rosner B., Colditz G.A. Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. 2005. Vol. 14 P 2889-2897.
13. Baer H.J., Schnitt SJ, Connolly J.L., Byrne C Willett W.C., Rosner B., Colditz G.A. Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. 2005. Vol. 14 P 2889-2897.
14. Bratthauer G.L, Miettinen M, Tavassoli F.A. Cytokeratin immunoreactivity in lobular intraepithelial neoplasia. J Histochem. Cytochem. - 2003. -51. - P. 1527-1531.
15. Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, et al. Histologic analysis of atypical lesions in image-guided breast biopsies. Mod. Pathol. -2003. - 16. - P. 154-160.

16. Goldstein N.S, Bassi D, Watts J.C, et al. E-cadherin reactivity of 95 noninvasive ductal and lobular lesions of the breast. Implications for the interpretation of problematic lesions. *Am. J. Clin. Pathol.*- 2001.-115.- P. 534-542.
17. Gudjonsson T., Adriaance M.C., Sternlicht M.D., Petersen O.W., Bisseil M.J. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2005. Vol. 10, 3. P. 261-272.
18. Dabbs D.J, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am. J. Surg. Pathol.*- 2007.-31.- P. 427-437.
19. Lu Y.J, Osin P, Lakhani S.R, et. al. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer. Res.*- 1998;-58:-. P. 4721-4727.
20. Moinfar F, Man Y.G, Lininger R.A, et al. Use of keratin 35betaE12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type—benign and malignant intraductal proliferations. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999. -23. - P. 1048-1058.
21. Meyer J.S. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age, and oral contraceptive hormones *Hum. Pathol.* 2002. Vol. 22, 2. P 1641-1345.
22. Minami Y., Ohuchi N., Taeda Y., et al. Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: comparisons with risk factors for breast cancer *Jpn J Cancer Res* 1998. Vol. 89. P. 116 123.
23. Raju U. Molecular classification of breast carci situ. *Current. Genomics.* -2006. -8. – P.523-532.
24. Elsheikh T.M, Silverman J.F. Follow-up surgical is indicated when breast core needle biopsy atypical lobular hyperplasia: a correlative study of 33 patients with of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* – 2005. -29. –P. 534
25. Petersen O.W., Hoyer P.E., van Deurs B. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue *Cancer Res.* 1987. Vol. 47, 21. P. 5748 5751.
26. Potten C.S., Watson R.J., Williams G.T., Tickle S., Roberts S.A., Harris M., Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast *Br J. Cancer.* 2008. Vol. 58., №2. 163-170.
27. Ramakrishnan R., Khan S.A., Badve S. Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle *Mod. Pathol.* 2002. Vol. 15, 15. P. 1348-1356.

DUCTAL PROLIFERATIVE LESION BREAST CANCER: QUESTIONS MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS

M.V. Mnikhovich

The article presents data analysis of the literature concerning the morphology and morphological diagnosis intraduct lesions of the mammary glands. We describe the classification points and differential diagnosis of changes precede the development of mammary tumors.

Key words: mammary gland, intraduct destruction, proliferation, morphological diagnosis.

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории УРАМН НИИ Морфологии человека РАМН; врач-патологоанатом НМХЦ им. Н.И. Пирогова;
mnichmaxim@yandex.ru