

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕКОНТРАСТНЫЙ РАК

ATYPICAL FORMS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE BREAST: NON-CONTRAST CANCER

I. Vasilyeva

Summary. The object of the study was a patient with an atypical form of breast cancer (with non-contrast cancer). The patient's age is 76 years. The obtained data confirm the fact that standard methods of visualization of breast cancer were ineffective. To confirm the diagnosis, it was necessary to resort to such methods as ultrasound examination. The neoplasms were categorized according to ACR-BI-RADS. A core biopsy was performed to clarify the diagnosis. Histological and immunohistochemical (IHC) studies were performed. All this confirmed the presence of atypical breast cancer (non-contrast cancer) in the patient. This is quite consistent with the literature data.

Keywords: breast cancer, non-contrast cancer, atypical cancer, atypia, visualization, contrast.

Васильева Ирина Яковлевна

Специалист по лучевой и малоинтервенционной
диагностике заболеваний молочных желез,

Первый Московский Медицинский институт
имени И.М. Сеченова;

Руководитель, «Европейский Медицинский Центр»
г. Москва

ivassilieva@emcmos.ru

Аннотация. В качестве объекта исследования выступала пациентка с атипичной формой рака молочной железы (с неконтрастным раком). Возраст пациентки — 76 лет. Полученные данные подтверждают тот факт, что стандартные методы визуализации рака молочной железы оказались неэффективными. Для подтверждения диагноза пришлось прибегнуть к таким методам, как ультразвуковое исследование. Была проведена категоризация новообразований по ACR-BI-RADS. Проведена core-биопсия для уточнения диагноза. Были выполнены гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования. Все это подтвердило наличие у пациентки нетипичного рака молочной железы (неконтрастный рак). Это вполне согласуется с литературными данными.

Ключевые слова: рак молочной железы, неконтрастный рак, атипичный рак, атипия, визуализация, контраст.

Актуальность темы

Атипичные формы злокачественных новообразований молочной железы представляют собой разнообразную группу опухолевых процессов, которые отличаются от классических форм рака молочной железы своими морфологическими, клиническими и биологическими характеристиками. К таким атипичным формам относятся, в частности, МР-неконтрастный рак, который вызывает особый интерес у клиницистов и исследователей.

Неконтрастный рак, или рак молочной железы с неконтрастными признаками, обозначает опухоль, которая, несмотря на наличие злокачественных клеток, не проявляет типичных признаков при МРТ, рентгенографических и ультразвуковых исследованиях. Это может затруднить раннюю диагностику и привести к задержке в установлении диагноза. К этому классу относятся различные формы опухолей, которые на ранних стадиях могут не проявляться характерными паттернами на стандартных визуализирующих методах [6].

Актуальность исследования неконтрастного рака заключается в том, что его ранняя диагностика крити-

чески важна для выбора эффективной тактики лечения [10; 11]. В результате недостаточной осведомленности и сложностей в визуализации данная форма рака может оставаться недиагностированной на длительные сроки, что приводит к более запущенным стадиям заболевания, снижению шансов на успешное лечение и повышению смертности среди пациентов.

Проблематика исследования

Сложность диагностики неконтрастного рака молочной железы обуславливается несколькими факторами. Во-первых, отсутствие типичных визуальных признаков на маммограммах или УЗИ может привести к ошибкам в интерпретации данных, в связи с чем человеку не ставят соответствующий диагноз. Во-вторых, для постановки диагноза возникает необходимость в использовании дополнительных и более сложных методов визуализации, таких как МРТ или ПЭТ-КТ. Важным становится наличие специфических молекулярных маркеров для диагностики и необходимость проведения биопсии для уточнения диагноза. Все это добавляет сложности в ходе диагностики, существенно усложняет диагностику [3; 5; 7; 10].

Кроме того, трудности в лечении атипичных форм рака, таких как неконтрастный рак, связаны с неоднородностью опухолевых клеток и их реакцией на стандартные методы терапии. Поскольку неконтрастные формы могут включать агрессивные подтипы, выбор адекватной терапевтической стратегии становится ещё более критическим. На фоне значительных различий в биологии опухолей, персонализированный подход к терапии в сочетании с комплексной диагностикой становится необходимым для повышения эффективности лечения [1; 4; 5; 6; 10].

Степень разработанности тематики

Изученность и разработанность данной тематики находится на крайне низком уровне, поскольку неконтрастный рак — это крайне редкое явление. Каких-либо рандомизированных исследований на эту тему не проводилось, ввиду отсутствия необходимой выборки. Встречаются только отдельные, единичные клинические случаи, каждый из которых подвергается тщательному анализу.

Цель исследования — анализ клинического случая проявления атипичной формы злокачественного новообразования молочной железы (неконтрастный рак), обобщение имеющихся литературных данных относительно этого случая.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования выступала пациентка с атипичной формой рака молочной железы (с неконтрастным раком). Возраст пациентки — 76 лет. Была направлена врачом общей практики на скрининг рака молочной железы (РМЖ). Пациентке была проведена цифровая рентгеновская маммография с томосинтезом (ММГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование молочных желез (УЗИ), core-биопсия под эхо-навигацией с последующим гистологическим и ИГХ исследованием.

Был проведен анализ научных публикаций, литературных источников по теме исследования (применялись теоретические методы — анализ, обобщение, систематизация, классификация).

Результаты исследования

Рассмотрим клинический случай, а затем в разделе «Обсуждение» проведем его сопоставление с имеющимися литературными данными.

Анамнез пациента:

1. Общие данные:

— Фамилия, инициалы: Пациентка М.

— Возраст: 76 лет.

— Рост: 165 см.

— Вес: 61 кг.

2. Общие сведения:

— Пациентка направлена общим врачом для скрининга рака молочной железы (РМЖ).

— В семейной истории отсутствуют случаи злокачественных заболеваний молочных желез и яичников.

3. История заболеваний:

— Регулярные профилактические обследования проводились на протяжении жизни.

— При предыдущем исследовании, проведенном год назад, патологические изменения в молочных железах не были выявлены.

4. Клиническое обследование:

— При осмотре и пальпации молочных желез изменений не обнаружено.

— Подмышечные области также исследованы и изменений не выявлено.

5. Результаты маммографического исследования (ММГ):

— Плотность тканей обеих молочных желез: A-ACR.

— В нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы, на расстоянии 10 мм от грудной мышцы, визуализировано гиперденное новообразование неправильной формы размером 20x22x20 мм, неоднородной структуры с четкими неровными и частично размытыми контурами.

— В переднем отделе правой молочной железы определены обособленные участки измененной структуры ткани общей площадью 20 x 20 x 30 мм.

— Исследование оценено по классификации ACR BIRADS 4c. Данные представлены на рис. 1.

6. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ):

— МРТ молочных желез проведена с внутривенным контрастированием по короткому протоколу.

— Фоновое контрастирование тканей определено как низкое (не более 20 %).

— В правых верхних квадрантах выявлены четыре контрастированных новообразования диаметром от 5 мм до 8 мм, овальной и округлой формы, с неровными чёткими контурами. Контрастирование новообразований составило 200 % за 125 секунд, определён 3-й тип кинетической кривой на графике сила-сигнала — время.

— В нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы, в области, выявленной при ММГ, определено контрастируемое новообразование неправильной формы однородной структуры размером 18 x 20 x 20 мм, характеризующееся минимальным (менее фонового контрастирования) контрастированием в последовательности T1-ВИ и отсутствием контрастирования в субтракционном изображении.

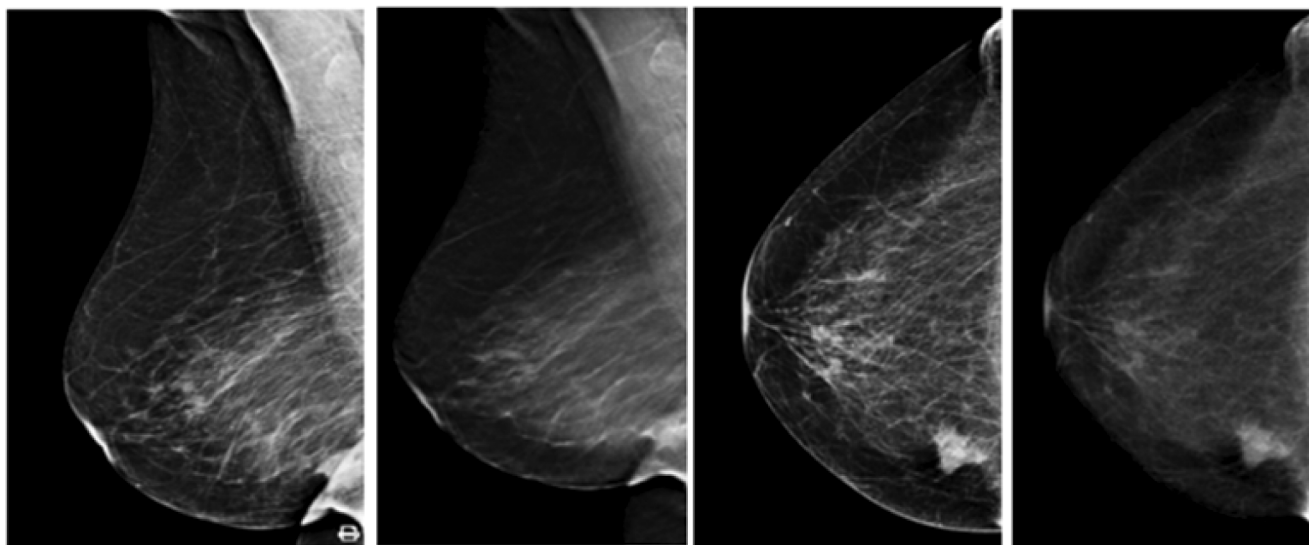


Рис. 1. Цифровая рентгеновская маммография правой молочной железы с томосинтезом: в нижневнутреннем квадранте неоднородное плотное новообразование неправильной формы с неровным краем. В переднем отделе локальные изменения структуры ткани

- При сканировании в последовательности T2-ВИ отмечена неоднородность структуры опухоли в центральных отделах, проявляющаяся тонкими единичными контурными спикулами и однородным снижением МР-сигнала по периферии. Размер опухоли в T2-ВИ составил 20 x 25 x 25 мм. Данные представлены на рис. 2.

Таким образом, полученная нами информация характеризует клиническую ситуацию пациентки и обоснованно подчеркивает необходимость дальнейшей диагностики и возможного лечения с учётом выявленных изменений в структурах молочной железы. Поэтому далее нами было проведено ультразвуковое исследование молочной железы, а также было выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Ультразвуковое исследование:

- Новообразования были обнаружены при ультразвуковом исследовании.
- Категоризация новообразований по ACR-BI-RADS: 4.
- Проведена core-биопсия для уточнения диагноза.

Гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования:

- Во всех образцах ткани, полученных в ходе биопсии, был выявлен неспецифицированный рак молочной железы.
- Рецепторный статус опухоли:
- Эстроген: положительный.
- Прогестерон: отрицательный.
- HER2: положительный (3+).
- Индекс пролиферации Ki67:
- В опухолевых узлах верхних квадрантов молоч-

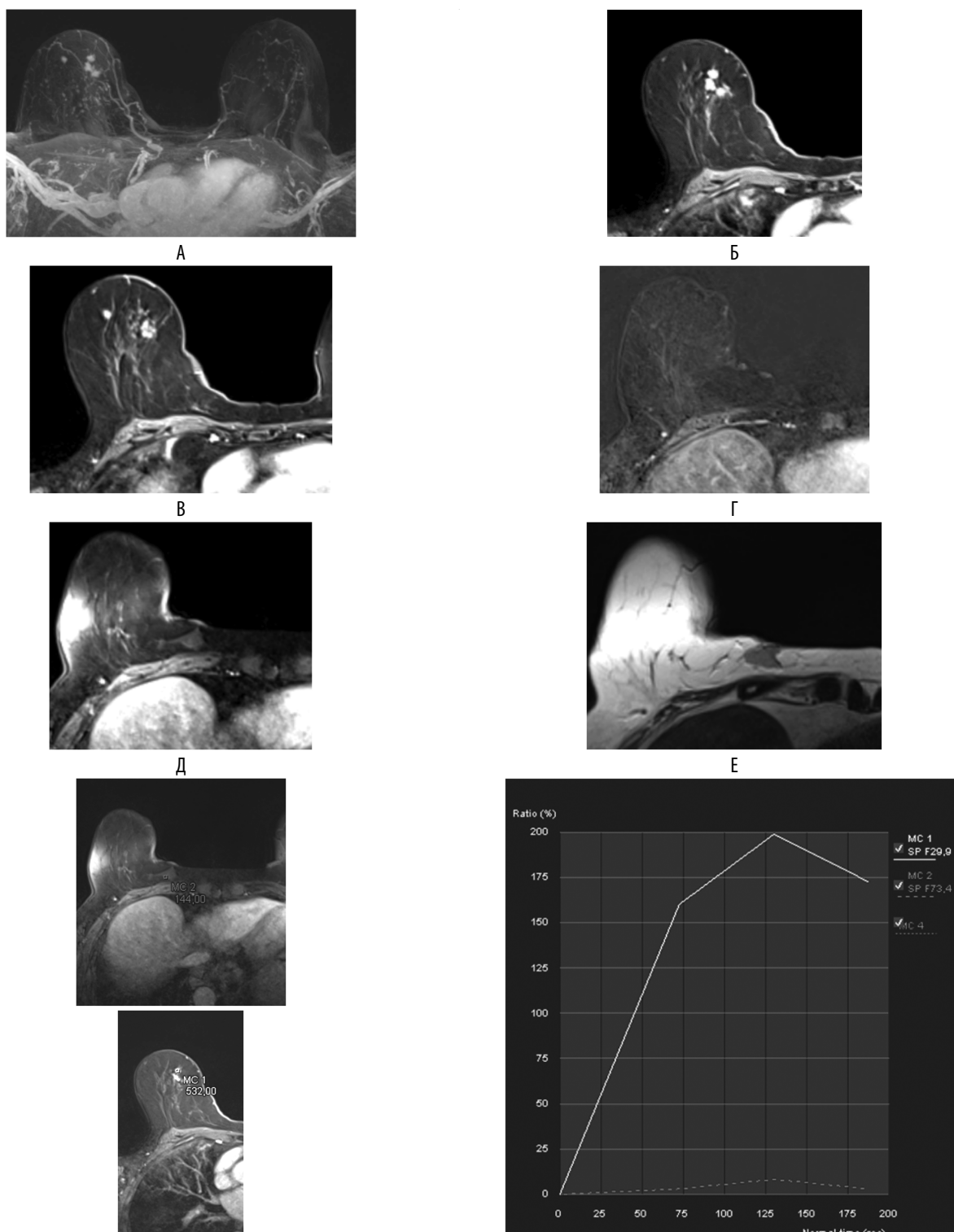
ной железы: 24 %.

- В опухоли нижневнутреннего квадранта: 25 %.

Итоговое гистологическое исследование: проведено хирургическое вмешательство в объёме сосок сохраняющей мастэктомии с удалением сигнальных лимфатических узлов. Результаты гистологического и ИГХ исследования после операции показали идентичные показатели, как и при первоначальных исследованиях. Метастазы в удалённых лимфатических узлах не обнаружены. Гистологический размер поражения верхних квадрантов молочной железы соответствовал размерам, указанным в последовательности T1-ВИ. Размер опухолевого узла нижневнутреннего квадранта при итоговом гистологическом исследовании совпадал с размерами, оценёнными в последовательности T2-ВИ.

Результаты ультразвуковой диагностики представлены на рис. 3.

Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что стандартные методы визуализации рака молочной железы оказались неэффективными. Для подтверждения диагноза пришлось прибегнуть к таким методам, как ультразвуковое исследование. Была проведена категоризация новообразований по ACR-BI-RADS. Проведена core-биопсия для уточнения диагноза. Были выполнены гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования. Все это подтвердило наличие у пациентки нетипичного рака молочной железы (неконтрастный рак). Далее нами был проведен анализ доступной литературы на предмет выявления и анализа аналогичных клинических случаев, обобщения имеющегося зарубежного и отечественного опыта в этом направлении.



Ж

Рис. 2. Изображения МРТ исследования пациентки М.: а) МIP-реконструкция с признаками патологических новообразований в верхних отделах правой молочной железы; б), в) T1-ВИ последовательность: определяются мелкие контрастные новообразования двух верхних квадрантов; г), д) изображение в T1-ВИ и субтракции области нижневнутреннего квадранта: в последовательности T1-ВИ определяется новообразование с фоновым контрастированием, не контрастное в субтракции; е) изображение T2-ВИ в области нижневнутреннего квадранта: определяется патологическое новообразование, расположенное ближе к переходной складке, плотно прилежит к коже. Новообразование имеет пониженный МР-сигнал с центра и низкий МР-сигнал по периферии; ж) построение кривых интенсивности МР сигнала от выявленных новообразований нижневнутреннего и верхне-внутреннего квадрантов

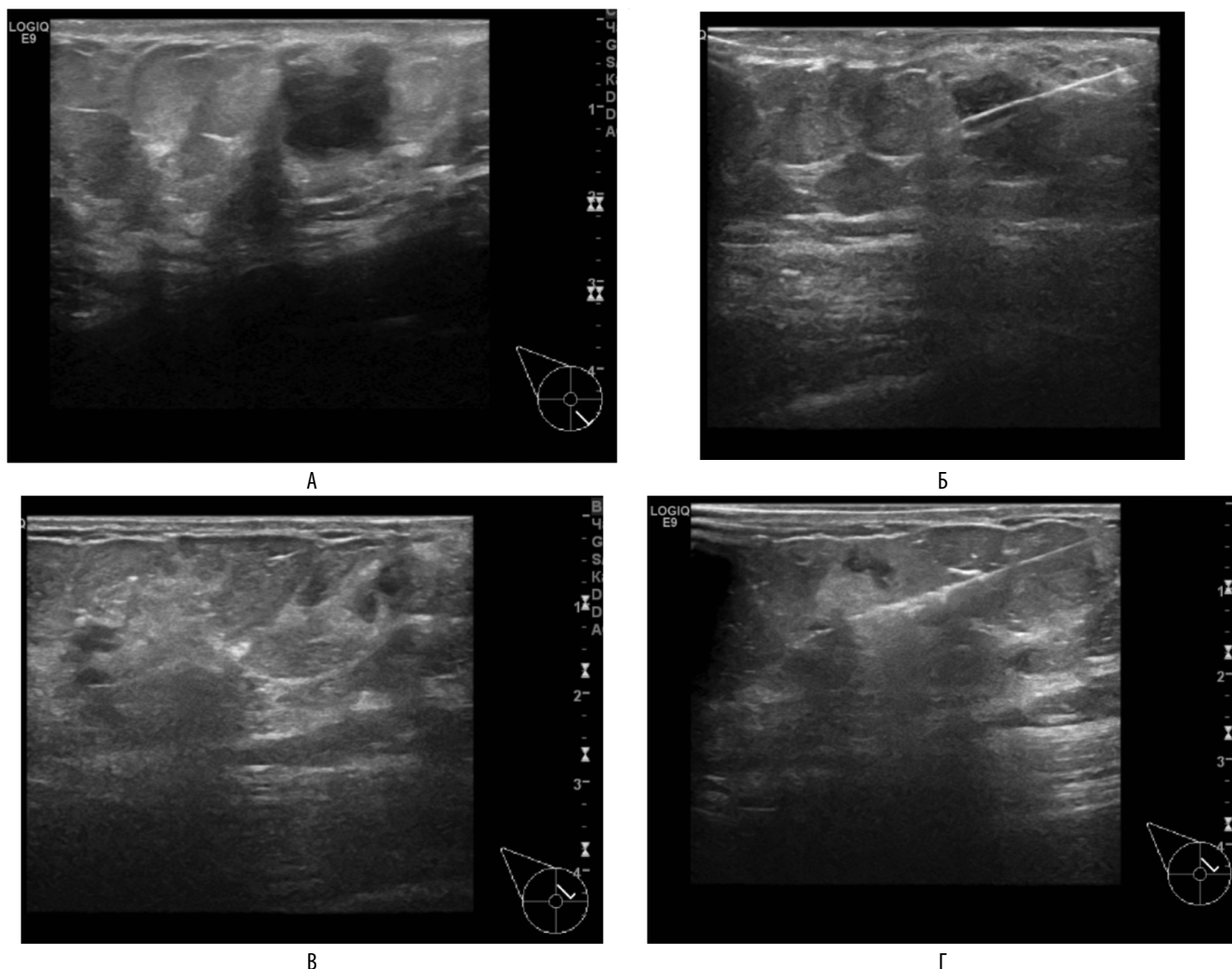


Рис. 3. Ультразвуковые изображения области верхних отделов правой молочной железы: а), б) с новообразованием нижневнутреннего отдела и его биопсия; в), г) новообразования верхних отделов правой железы и биопсия.

Обсуждение результатов

Источников, посвященных изучению особенностей атипичного пака немного. Определенный интерес представляют исследования, проведенные Санджиевой Л.Н. и соавт. [9]. Авторы детально изучили этиопатогенетические механизмы, факторы риска, особенности развития атипичного рака на примере рака эндометрия. Исследователи выделяют «метаболическую триаду» (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия), которая часто наблюдается у молодых женщин с гиперпластическими патологиями.

В рамках метаболического синдрома происходят изменения в метаболических процессах, хронический окислительный стресс и воспаление, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и злокачественных преобразований клеток. Нарушается функция адипоцитов, которыми вырабатываются лептин, фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлей-

кин-6 (ИЛ-6). Эти вещества участвуют в воспалительных процессах и нарушениях обмена веществ, что приводит к риску гиперплазии и атипии.

Гиперинсулинемия и повышение инсулиноподобного фактора роста (ИФР) способствуют пролиферации клеток рака. Показано, что более тяжелая стадия рака эндометрия и низкая степень гистологической дифференцировки ассоциированы с повышенной концентрацией лептина. Клетки рака эндометрия (линии Ishikawa, ECC-1, HEC-1-A, HEC-1-B, RL95-2 и AN3CA) экспрессируют изоформы рецептора лептина Ob-Ra и Ob-Rb, что подчеркивает их роль в патогенезе болезни.

Таким образом, данное исследование подчеркивает важность понимания взаимосвязи между метаболическими нарушениями и риском развития гиперплазии эндометрия и рака, что может помочь в разработке эффективных стратегий профилактики и лечения этих заболеваний [9].

В исследованиях Никитиной Е.А. и соавт. [7], описана еще одна атипичная форма рака молочной железы — рак Педжета. Рак развивается, затрагивая клетки Педжета, которые обладают характеристиками, схожими с железистыми клетками, и часто демонстрируют гиперэкспрессию рецептора HER-2/neu. Клетки Педжета могут быть производными железистых стволовых клеток или эпидермальных Токер-клеток (жидкостное эпителиальное образование соска), с которыми они имеют схожие морфологические особенности.

Клетки Педжета имеют специфические молекулярные маркеры, такие как гиперэкспрессия апомуцинов (MUC1, MUC2, MUC5AC). Некоторые исследования указывают на хромосомные изменения и потерю гетерозиготности в клетках Педжета, однако большинство авторов склоняются к тому, что клетки Педжета имеют общие черты с внутрипротоковым раком. Клетки Педжета способны экспрессировать херегулин- α , который взаимодействует с рецепторами HER-2/neu и активирует процесс инфильтрации клеток, вызывая их внедрение в эпидермис. Это взаимодействие способствует хемотаксису клеток внутрипротоковой аденокарциномы, усиливая патогенез РП.

Диагноз основывается на клинических данных, однако необходимо применять маммографию и ультразвуковое исследование для оценки стадии и подлежащих опухолей, поскольку они также не всегда диагностируются при помощи стандартных контрастных методов. Маммография должна включать медиолатеральные и краниокаудальные проекции для анализа изменений соска (утолщение, втяжение, уплощение). На снимках могут обнаруживаться микрокальцинаты в области соска и САК, а также другие очаговые образования, указывающие на возможное присутствие инвазивного протокового рака. Эти аспекты патогенеза и клинической диагностики рака Педжета подчеркивают его сложность и необходимость комплексного подхода в лечении и диагностике этого заболевания [7].

Кайгорода Е.В. изучала прогностические факторы, которые могут применяться в диагностики злокачественных новообразований, и в частности, атипичных форм. Было показано, что количество атипичных / гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ до начала лечения связано с риском развития рецидивов и гематогенных метастазов у пациентов [5].

Также определенный интерес представляют исследования Павловой Т.В., которая изучала атипичный опухолевый рост. Было показано, что в участках скопления опухолевых клеток наблюдается повышение содержания кислорода, а по мере удаления от скопления опухолевых клеток содержание кислорода и азота уменьшается. При изучении содержания азота и углерода было

установлено, что их содержание снижено в участках скопления атипичных клеток и увеличивается по мере отдаления от них [8].

Высоцкая И.В. и соавт. изучали случаи поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом, в том числе, атипичные формы новообразований. Показано, что риск рака молочной железы для женщин с атипичной гиперплазией составляет 1 % в год; через 5 лет риск увеличивается до 7 %, через 10 лет — до 13 %, а через 25 лет каждая третья женщина заболевает. Выделено несколько форм атипии.

Так, атипичная протоковая гиперплазия (АДГ) представляет собой неопластическую интрадуктальную пролиферацию, ограниченную одной терминальной протоково-дольковой единицей, размером обычно ≤ 2 мм. Молекулярно-биологические характеристики АДГ схожи с DCIS (доктильный карцином in situ), что затрудняет их дифференцирование по результатам биопсии. Также трудно поддаются диагностике при помощи контрастных методов. Почти 90 % случаев АДГ показывают отрицательную реакцию на высокомолекулярные цитокератины.

Дольковая (лобулярная) неоплазия (ЛН) включает ряд атипичных интралобулярных пролифераций терминальной протоково-дольковой единицы. Классическая ЛН включает LCIS и атипичную лобулярную гиперплазию (АЛГ), которые составляют большинство ЛН. Использование Е-кадгерина и катенина P120 помогает исключить АДГ и DCIS, облегчая диагностику [3].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования показали, что стандартные методы визуализации рака молочной железы, в частности МРТ с контрастированием могут не показать контрастирование в области злокачественной опухоли. Существуют неконтрастные формы, при работе с которыми целесообразно проанализировать T2 –ВИ и оценив МР-морфологию находки и прибегнуть к таким методам, как ультразвуковое исследование, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования. Атипичные формы рака молочной железы, которые могут не всегда быть диагностированы с помощью контрастных методов, включают следующие:

1. Атипичная протоковая гиперплазия (АДГ). Представляет собой неопластическую пролиферацию в пределах одной терминальной протоково-дольковой единицы. Она, может быть, не выявлена при рутинных визуализационных методах, таких как маммография или УЗИ [1].
2. Атипичная лобулярная гиперплазия (АЛГ). Состояние характеризуется атипичными изменениями в клетках, которые составляют лобулярные струк-

- туры молочной железы. АЛГ также может быть не видна на маммографии [1].
3. Дольковая карцинома in situ (LCIS). Хотя LCIS не является инвазивной формой рака, она считается атипичной пролиферацией, потому что является предшественником инвазивного рака молочной железы и может быть пропущена при использовании традиционных визуализационных методов [2].
 4. Микрогландулярная атипия. Редкая форма, связанная с атипичными изменениями в малых структурах, таких как мелкие железы в молочной железе.
 5. Плеоморфная атипичная лобулярная гиперплазия. Редкий вариант атипичной лобулярной гиперплазии с более сложными морфологическими изменениями, который также может не распознаваться при контрастной маммографии [4].
 6. Рак Педжета молочной железы. В некоторых случаях рак Педжета, может быть, не выявлен при маммографии, особенно если визуальные изменения незначительны [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А. Изменение экспрессии мРНК драйверных генов онкогенеза при атипичной протоковой гиперплазии молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2023. — №19(4). — С. 26–35.
2. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Апокринный рак молочной железы // Новости клинической цитологии России. — 2019. — 23(3). — С. 22–25.
3. Высоцкая И.В., Гладиллина И.А., Кирсанов В.Ю. Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2021. — Т.17. — №2. — С. 46–57.
4. Высоцкая И.В., Летягин В.П. Атипичные гиперплазии молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — Т.11. — №4. — С. 10–17.
5. Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Чернышова А.Л. Прогностическая значимость атипичных / гибридных форм клеток еpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2023. — №19(2). — С. 104–108.
6. Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е. Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы // Альманах клинической медицины. — 2016. — №44 (1). — С. 64–70.
7. Никитина Е.А., Нечушкин М.И., Триголосова А.В. Рак Педжета молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — №12(4). — С. 37–46.
8. Павлова Т.В., Малютина Е.С., Пилькевич Н.Б. Предикторы биохимического анализа в пожилом возрасте // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2021. — №2. — С. 119–132.
9. Санджиева Л.Н., Солопова А.Г., Блинов Д.В. Роль метаболического синдрома и современные подходы к лечению и реабилитации у пациенток с рецидивирующей атипичной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия // Врач. — 2022. — №33 (8). — С. 5–10.
10. Шкляев К.В., Дунай И.Н. Клинический случай атипичной формы рака Педжета молочной железы // Диагностика и лечение опухолей. Оригинальные статьи. — 2016. — №1. — С. 17–18.
11. Юсупова И.Р., Дуб А.А. Характеристика уровня простат-специфического антигена при атипической мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы в возрастном аспекте // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т.3. — №4 (15). — С. 30–34.

© Васильева Ирина Яковлевна (ivassilieva@emcmos.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»