

# Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения

И.В. Колядина<sup>1,2</sup>, А.С. Бутримова<sup>1,2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>, В.В. Кометова<sup>2</sup>, В.В. Родионов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Протоковая карцинома *in situ* (DCIS) является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с точки зрения клинических проявлений, морфологических изменений и экспрессии биомаркеров, которые и определяют риск последующего развития инвазивной опухоли. Диагностика и лечение карцином *in situ* позволяют предотвратить развитие инвазивной опухоли (что позволяет снизить потенциальный риск смерти от рака молочной железы), однако весомость локального лечения DCIS для дальнейшего прогноза определяется в первую очередь биологическими особенностями неинвазивной опухоли. Степень злокачественности опухоли, наличие комедонекроза и экспрессия рецепторов эстрогенов являются ключевыми прогностическими факторами при DCIS, определяющими лечебную тактику и прогноз. Клинические проявления карцином *in situ* весьма скудны, поэтому большинство DCIS диагностируется при скрининговой маммографии, патогномичными признаками DCIS являются злокачественные микрокальцинаты или нарушение архитектоники молочной железы, при этом характер выявленных изменений и чувствительность маммографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии напрямую зависят от биологических характеристик опухоли. Хирургическое лечение (органосохраняющая операция или мастэктомия) значимо снижает риск смерти при DCIS со степенью злокачественности G2 и G3, а проведение лучевой терапии после органосохраняющего лечения позволяет существенно снизить частоту возникновения локальных рецидивов неинвазивного рака и инвазивных опухолей. Выбор объема локального лечения (органосохраняющая операция ± лучевая терапия vs мастэктомия) определяется рядом факторов: площадью поражения, локализацией опухоли в молочной железе, краями резекции и биологическими характеристиками опухоли. В отличие от инвазивного рака негативным краем резекции при DCIS является отступ в >2 мм от краев опухоли. Поражение регионарных лимфоузлов при DCIS встречается менее чем в 1% случаев; однако у 15% больных при исследовании операционного материала выявляются очаги микроинвазии, что ставит вопрос о необходимости регионарного стадирования. Факторами риска наличия микроинвазии при DCIS являются возраст моложе 55 лет, размер опухолевого поражения более 4,0 см, степень злокачественности карциномы G3 и пальпируемость опухоли. Аджьювантная эндокринотерапия тамоксифеном значимо снижает 10-летний риск развития инвазивного рецидива на 51%, риск развития рака контрлатеральной молочной железы на 50% и риск смерти на 40%, но только для гормонопозитивного DCIS. Гиперэкспрессия HER2 встречается при DCIS существенно чаще (до 40% случаев), чем при инвазивном раке молочной железы, коррелирует с высокой степенью злокачественности G3, наличием комедонекроза и повышенным риском развития рецидива (как неинвазивного, так и инвазивного), но не является основанием для проведения анти-HER2-терапии. Опухоли низкого (DCIS low risk) и высокого риска (DCIS high risk) имеют не только различные морфологические характеристики, но и разные модели биологического поведения, что необходимо учитывать в выборе лечебной тактики.

**Ключевые слова:** протоковая карцинома *in situ*, протоковая карцинома *in situ* низкой степени злокачественности, протоковая карцинома *in situ* высокой степени злокачественности, локальное лечение, края резекции, прогностический индекс VNPI, адьювантная эндокринотерапия

**Для цитирования:** Колядина И.В., Бутримова А.С., Поддубная И.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 263–268. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Бутримова Анастасия Сергеевна – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butrimov2013@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Anastasia S. Butrimova – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butrimov2013@yandex.ru

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Valery V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

# Biological features of ductal carcinoma in situ: clinical role and basis for treatment individualization

Irina V. Kolyadina<sup>✉1,2</sup>, Anastasia S. Butrimova<sup>1,2</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>, Vlada V. Kometova<sup>2</sup>, Valery V. Rodionov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is an extremely heterogeneous disease in terms of clinical manifestations, morphological changes, and expression of biomarkers, which determine the risk of subsequent development of an invasive breast cancer (BC). Diagnosis and treatment of DCIS prevents the development of invasive tumors (which reduces the potential risk of death from BC); however, the prognostic value of local treatment depends on the biological characteristics of its. The tumor grade, presence of comedonecrosis and expression of estrogen receptors are the key prognostic factors in DCIS for the treatment tactics and prognosis. The clinical symptoms of DCIS are very scarce, the most of tumors is diagnosed by screening mammography; the typical sign of DCIS is malignant microcalcifications or changes of breast architectonic. The sensitivity of mammography, ultrasound and MRI directly depend on the biological characteristics of DCIS. Surgical treatment (breast-conserving surgery or mastectomy) significantly reduces the risk of BC death in women with DCIS G2/G3, and radiotherapy after breast-conserving surgery reduce the risk of local recurrence of non-invasive and invasive BC. The choice of the local treatment (breast-conserving surgery ± radiation therapy vs mastectomy) depend on such factors as: tumor size, localization, clear margins, and biological characteristics of DCIS. In contrast to invasive cancers, the negative margin in DCIS is more than 2 mm from the tumor. Regional lymph node involvement in DCIS occurs in less than 1% of cases; however, microinvasion is found in analyze the surgical specimen in 15% of patients, which raises the question about regional staging. Risk factors for microinvasion in DCIS are age less than 55 years, tumor lesion size more than 4.0 cm, DCIS grade G3, and tumor palpability. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen significantly reduces the 10-year risk of invasive recurrence by 51%, the risk of contralateral BC by 50% and the risk of death by 40%, but only for hormone-positive DCIS. HER2 overexpression is found in DCIS significantly often (up to 40% of cases) than in invasive BC, HER2+ status correlates with DCIS high grade G3, the presence of comedonecrosis and with increased risk of relapse (both non-invasive and invasive) but is not a reason for anti-HER2 therapy. DCIS low risk and DCIS high risk have not only different morphological characteristics, but also different models of biological behavior, which must be considered in the different choice of treatment tactics.

**Keywords:** ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ low grade, ductal carcinoma in situ high grade, local treatment, resection margins, Van Nuys Prognostic Index, adjuvant endocrine therapy

**For citation:** Kolyadina IV, Butrimova AS, Poddubnaya IV, Kometova VV, Rodionov VV. Biological features of ductal carcinoma in situ: clinical role and basis for treatment individualization. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 263–268. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964

Протоковая карцинома in situ (DCIS) – злокачественная пролиферация клеток протокового эпителия, ограниченная маммарной протоково-дольковой системой и характеризующаяся цитологической атипией и свойственной, но не обязательной тенденцией к трансформации в инвазивный рак молочной железы (РМЖ) [1]. Представляя собой сегментарное заболевание, возникшее из эпителия дольково-протоковой единицы, карцинома in situ распространяется по протоковой системе вплоть до соска, при этом сохраняется целой либо базальная мембрана протока, либо слой миоэпителиальных клеток, что предотвращает возможность стромальной инвазии и метастазирования опухолевых клеток. DCIS является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с точки зрения клинических проявлений, морфологических изменений и экспрессии биомаркеров, которые и определяют риск последующего развития инвазивной опухоли [1–3].

Несмотря на увеличение числа выявляемых при скрининге карцином in situ, частота инвазивных рецидивов DCIS существенно не изменилась за последние годы, что говорит о том, что у большинства пациентов с DCIS инвазивная карцинома не развивается [1]. Вот почему DCIS рассматривают как «необязательный» предшественник инвазивной опухоли. При длительном сроке наблюдения (15 лет) частота локальных рецидивов при DCIS достигает 40%, однако только 28% рецидивов будет иметь инвазивный характер. Риск и темпы дальнейшего развития инвазивного РМЖ напрямую зависят от биологических особенностей DCIS, и в первую очередь – от ее степени злокачественности. Так, более 50% пациентов с карциномой in situ высокой степени злокачественности (high grade – DCIS HG) имеют потенциал развития инвазивной карциномы в течение ближайших 5 лет при отсутствии лечения, однако при DCIS низкой степени злокачественности (low grade – DCIS LG) переход в инвазивный рак имеют 35–50% больных при более продолжительном сроке – до 40 лет [1–4]. Таким

образом, диагностика и лечение карцином in situ позволяет предотвратить развитие инвазивной опухоли (что позволяет снизить потенциальный риск смерти от РМЖ), однако возможность локального лечения DCIS для дальнейшего прогноза определяется в первую очередь биологическими особенностями неинвазивной опухоли.

## Клиническая и рентгенологическая диагностика DCIS

Клинические проявления карцином in situ весьма скудны, поэтому большинство DCIS диагностируется при скрининговой маммографии; в странах с развитыми программами маммографического скрининга доля диагностируемых карцином in situ достигает 20–25% в общей структуре РМЖ [1, 5, 6]. Заболеваемость DCIS увеличилась за последние десятилетия в связи с улучшением возможностей диагностики доклинических форм заболевания: от 1,87 случая на 100 тыс. населения в начале 1970-х годов до 32,5 случая на 100 тыс. населения к 2005 г. [1]. В настоящее время около 70–90% случаев DCIS являются скрининговыми и выявляются при маммографии, а в остальных случаях основным клиническим проявлением карцином in situ являются кровянистые выделения из сосков, которые обнаруживаются при клиническом осмотре. Чрезвычайно редко (около 1–3%) DCIS проявляется в виде пальпируемого образования или изменений со стороны соска при болезни Педжета. Примечательно, что у 5% женщин карцинома in situ случайно обнаруживается при гистологическом исследовании ткани молочной железы, оцениваемой по другим причинам [1].

Рентгенологическая картина DCIS достаточно хорошо изучена, диагностика опухолевого процесса складывается из анализа характерных маммографических, ультразвуковых и магнитно-резонансных признаков. Маммография обладает чрезвычайно высокой чувствительностью в отношении карци-

ном *in situ* и является основным методом диагностики ранних форм РМЖ. Патогномичными признаками DCIS являются злокачественные микрокальцинаты или нарушение архитектоники молочной железы [5–8]. В большинстве случаев DCIS поражает молочную железу одноцентровым сегментарным образом, а истинное мультицентрическое заболевание встречается реже, примерно в 10% случаев [2, 9]. Оценка площади распространения кальциатов обычно позволяет определить размер пораженной области молочной железы при DCIS, а анализ вида кальциатов – предположить степень злокачественности опухоли. Так, при DCIS LG чаще отмечены множественные скопления мелкозернистых кальциатов, в то время как при опухолях высокой степени злокачественности (DCIS HG) кальциаты чаще линейные, ветвящиеся или крупнозернистые [1, 9, 10].

Диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) при DCIS ограничены. Чаще всего удается визуализировать нарушение архитектоники ткани молочной железы с формированием узлового образования или без такового либо изменения внутри протоков. Кроме того, могут выявляться микрокальцинаты, чаще всего на фоне узловых изменений гипозоногенной структуры с неровными контурами [5, 11]. С практической точки зрения очень важно, что ультразвуковые критерии DCIS четко перекликаются с ее биологическими характеристиками. Так, DCIS, визуализируемая при УЗИ в виде узловых образований, чаще имеет низкую степень злокачественности G1/G2, в то время как карцинома *in situ* G3 с высоким индексом Ki67 или наличием комедонекроза чаще ассоциируется с наличием микрокальциатов [11]. Выполнение УЗИ при DCIS также позволяет уточнить наличие инвазивного компонента и выполнить биопсию зоны интереса [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является современным высокочувствительным методом диагностики карцином *in situ*, однако диагностические возможности метода могут также зависеть от степени злокачественности опухоли: DCIS LG характеризуется низкой васкуляризацией, обычно не формирует *mass* при МРТ с профилем увеличения пиков и с задержкой контраста, что способствует ложноотрицательному результату исследования, в то время как при DCIS HG МРТ обладает высокой чувствительностью ввиду высокой степени васкуляризации опухоли и наличия типичных магнитно-резонансных характеристик [12].

### Биологические особенности DCIS как основа лечебной тактики

С морфологической точки зрения DCIS представляет собой пролиферацию атипичных клеток с четкими границами, отсутствием полярности, полностью вовлекающую два или более протока или имеющую размер 2 мм и более по протяженности. Выделяют 3 степени ядерной градации карциномы (низкую – G1, умеренную – G2 и высокую – G3) в зависимости от выраженности ядерной атипичности клеток. В соответствии с гистологическим строением различают солидную, крибриформную, микропапиллярную, папиллярную, педжетоидную и стелющуюся DCIS, а также DCIS с комедонекрозом [13]. Следует отметить, что воспроизводимость такой гистологической классификации на основании структурного строения эпителиальных пролифератов достаточно сложна, так как часто встречаются смешанные варианты карцином у одной пациентки. При этом DCIS с комедонекрозом не имеет специфичности ни для ядерной градации, ни для типа строения. Обязательным моментом в оценке морфологических изменений при DCIS является определение типа некроза (точечный, угревидный), наличие полярности клеток, размер поражения, расположение кальциатов [1, 13].

Выбор лечебной стратегии при DCIS зависит от целого ряда клинических и морфологических факторов. Первым значимым фактором для определения объема операции является пальпируемость опухоли. Как сказано выше, всего в 1–3% случаев DCIS может иметь клиническую манифестацию в виде наличия пальпируемого образования, но именно данный вид неинвазивной опухоли представляет особый клинический и биологический интерес. Пальпируемая DCIS может иметь особые биологические характеристики ввиду наличия пери-

протокового фиброза, этиология которого недостаточно изучена в настоящее время. Особая роль в развитии перипротокового фиброза отводится раковоассоциированным фибробластам (cancer associated fibroblasts), которые являются основной измененной стромы и делают микроокружение опухоли более благоприятным для развития инвазивного рака [14, 15]. Данный феномен представляет собой реакцию окружающих тканей на «раннее» вторжение клеток или их продуктов с формированием фиброзного барьера; при тщательном морфологическом исследовании подобных опухолей часто выявляются минимальные признаки инвазии [16]. С биологических позиций данный вид DCIS представляет большую научную платформу для изучения микросреды опухоли, ее взаимосвязи с макроорганизмом в процессе инвазии. С клинической точки зрения именно пациентки с пальпируемыми DCIS считаются кандидатами для выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов, поскольку имеют потенциал регионарного метастазирования [7, 16].

Исследования последних лет показали, что DCIS и инвазивная карцинома имеют схожие генетические и молекулярные особенности, что указывает на преемственность между DCIS и инвазивной опухолью [1, 7]. Инвазивный рак низкой степени злокачественности G1 может происходить от DCIS LG, в то время как предшественником инвазивной карциномы G3 может быть карцинома *in situ* с высокой степенью злокачественности (DCIS HG), что говорит о неоднородности группы неинвазивного рака в отношении клинического значения и прогноза. Однако каков прогноз при умеренно дифференцированных DCIS G2, остается неясным, поскольку данные карциномы по морфологическому строению представляют собой смешанные опухоли с наличием характерных признаков и DCIS LG, и DCIS HG. Следует отметить, что молекулярно-генетическое профилирование опухолей подтверждает отсутствие необходимости выделения группы DCIS с умеренной степенью злокачественности в отдельную группу, поскольку профиль экспрессии генов в карциномах *in situ* G1 и G2 схож, поэтому предложено разделение DCIS на 2 прогностические группы: Low Risk (G1/G2) и High Risk (G3) [1, 4, 7].

### Локальное лечение DCIS: настоящее и будущее перспективы

Поскольку DCIS ввиду целостности базальной мембраны протока не способна к метастазированию, основным методом лечения является ее оперативное лечение. Удаляя зону опухолевого поражения с карциномой *in situ*, можно предотвратить развитие инвазивного РМЖ. С другой стороны, поскольку DCIS является необязательным предшественником инвазивной опухоли, удаление зоны неинвазивного поражения, которая не трансформируется в инвазивную опухоль, может представляться чрезмерным и ненужным [1, 7].

Крупный анализ базы данных SEER с включением 57 222 случаев DCIS показал, что степень злокачественности DCIS является ключевым прогностическим фактором и основой для выбора лечебной стратегии [17]. В данной работе изучена 10-летняя онкоспецифическая выживаемость у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу DCIS (n=56 053) и динамическое наблюдение (n=1169). Авторами отмечено, что при медиане наблюдения 72 мес зарегистрированы 576 смертей от РМЖ (1% от всех больных в исследовании), а показатели 10-летней онкоспецифической выживаемости составили 98,5% для больных с операцией vs 93,4% – для пациенток с динамическим наблюдением;  $p < 0,001$ . Причем у больных с DCIS со степенью злокачественности G1 выживаемость оказалась высока и не зависела от факта выполнения операции (98,8 vs 98,6%;  $p = 0,95$ ), в то время как у больных со степенью злокачественности G2 и G3 хирургическое лечение DCIS снижало риск смерти от рака на 77 и 85% соответственно;  $p < 0,001$  [17].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, цель которых – доказать, что динамическое наблюдение за DCIS низкого риска (low risk – LR) может иметь те же результаты, что и хирургическое удаление этих поражений ± лучевая терапия (ЛТ). Данные клинические исследования (LORIS, LORD и COMET) по сравнительной



оценке двух лечебных тактик (локальное лечение vs активный мониторинг) имеют четко сформулированные критерии включения и исключения [18–21]. Так, в рандомизированное клиническое исследование III фазы LORIS с 2014 по 2020 г. включались пациентки старше 45 лет без семейного риска развития РМЖ с морфологически подтвержденными DCIS LR (карциномами со степенью злокачественности G1 и G2 без комедонекроза). Пациенты рандомизировались на 2 группы:

- 1) локального лечения ± эндокринотерапии;
- 2) активного мониторинга в виде ежегодной маммографии в течение 10 лет.

Набор в данное исследование закончен только в 2020 г., в будущем будут оценены не только онкологические результаты двух стратегий лечения, но и качество жизни больных [19].

В международное мультицентровое клиническое исследование III фазы LORD с 2015 по 2021 г. также включались только пациентки старше 45 лет с DCIS LR со степенью злокачественности G1/G2. Однако в отличие от исследования LORIS исследование LORD является нерандомизированным, и пациенты сами выбирали лечебную тактику (локальное лечение ± эндокринотерапия либо активный мониторинг в виде ежегодной маммографии в течение 10 лет). Набор в исследование закончен только в феврале 2021 г., среди запланированных первичных и вторичных конечных точек исследования – развитие неинвазивного и инвазивного рецидива, рака контралатеральной молочной железы, а также общая выживаемость пациентов [20].

Третьим исследованием по поиску наиболее эффективной лечебной стратегии при DCIS LR является рандомизированное исследование III фазы COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy). В исследование включались только пациентки с DCIS с гормоноположительным HER2-негативным статусом опухоли; критериями исключения стали DCIS G3, а также наличие у больных кровянистых выделений из сосков. Согласно дизайну исследования пациенты в исследовании рандомизировались на группы локального лечения или активного мониторинга; в обеих группах предусматривалась эндокринотерапия. Среди оцениваемых параметров – онкологические результаты и качество жизни [21].

До получения убедительных данных о безопасности активного динамического наблюдения стандартной лечебной стратегией при DCIS должно быть локальное лечение (органосохраняющее ± адъювантная ЛТ или мастэктомия) ± эндокринотерапия. Выбор объема локального лечения (органосохраняющая операция ± ЛТ vs мастэктомия) определяется рядом факторов: площадью поражения, локализацией опухоли в молочной железе, краями резекции и биологическими характеристиками DCIS [7].

По данным исследования ECOG-ACRIN DCIS 4112 максимальной значимостью для принятия решения о выполнении мастэктомии при DCIS обладают следующие факторы [7]:

- внутриорганное распространение опухоли (по данным МРТ);
- крупный размер карциномы (по данным МРТ), не позволяющий выполнить органосохраняющую операцию;
- мультицентричность опухоли (по данным МРТ);
- носительство значимых герминальных мутаций;
- наличие противопоказаний к проведению ЛТ;
- позитивные края резекции;
- выбор пациентки.

Оценка краев резекции является обязательным этапом органосохраняющего лечения при DCIS; в отличие от инвазивного рака, при котором «чистым» краем является отсутствие опухолевых клеток по краю резекции, онкологические сообщества рекомендуют считать негативными краями при карциноме *in situ* отступ в >2 мм от края опухоли [22, 23]. Такое мнение отражает результаты метаанализа 20 исследований по DCIS с включением 7883 больных, в котором показано, что частота локальных рецидивов после органосохраняющего лечения составляет 11% и напрямую зависит от расстояния от края резекции от опухоли. Так, при краях резекции >2 мм отмечено снижение риска развития локального рецидива на 49% по сравнению с краями резекции <2,0 мм;  $p < 0,001$ . При этом увеличение краев резекции >2,0 мм (3, 5 или 10 мм) не приво-

дит к дополнительному сокращению частоты локальных рецидивов (отношение шансов 0,99;  $p = 0,12$ ) [24].

Поражение регионарных лимфоузлов при DCIS, по данным исследований NSABP B-17 и NSABP B-24, встречается менее чем в 1% случаев. Однако у 15% больных с DCIS, по данным биопсийного материала, при исследовании операционного материала выявляются очаги микроинвазии, что ставит вопрос о необходимости регионарного стадирования в данном случае. Факторами риска наличия микроинвазии при DCIS являются возраст моложе 55 лет, размер опухолевого поражения по данным маммографии более 4,0 см, степень злокачественности карциномы G3 и пальпируемость опухоли [16].

Проведение ЛТ после органосохраняющего лечения позволяет не только существенно снизить частоту возникновения локальных рецидивов неинвазивного рака, но и частоту возникновения инвазивных опухолей в ipsilateralной молочной железе [25]. Так, по данным крупного рандомизированного исследования III фазы EORTC 10853 с включением 1010 больных с DCIS с размером опухолевого поражения <5 см, проведение послеоперационной ЛТ снижает риск локального рецидива на 48% и риск возникновения инвазивного рака на 39% по сравнению с пациентками, перенесшими только органосохраняющее лечение. При этом 15-летние показатели выживаемости без локальных рецидивов составляют всего 69% (в группе только операции) vs 82% (в группе операции + ЛТ). Выживаемость без развития инвазивного рака составляет 84% в группе без ЛТ vs 90% в группе операции + ЛТ (отношение рисков – ОР 0,61). Авторами отмечено, что пациентки с развившимся инвазивным РМЖ имеют худшие показатели онкоспецифической выживаемости (ОР 17,66) и общей выживаемости (ОР 5,17) [25].

Метаанализ EBCTCG с включением 4 рандомизированных исследований (3729 больных с DCIS) показал, что адъювантная ЛТ после органосохраняющих операций при DCIS снижает абсолютный риск развития любого неблагоприятного исхода в молочной железе (рецидива неинвазивного рака или возникновения инвазивной опухоли) на 15,2% (частота составляет 12,9% – в группе с ЛТ vs 28,1% – без ЛТ,  $p < 0,00001$ ); роль ЛТ не зависит от возраста, степени злокачественности опухоли, наличия комедонекроза или размера опухолевого поражения. Причем даже при отрицательных краях резекции и небольшом размере DCIS отмечено снижение 10-летней частоты локальных рецидивов на 18% в пользу ЛТ (12,1 vs 30,1%,  $p = 0,002$ ) [26]. Поэтому в настоящий момент проведение адъювантной ЛТ после органосохраняющего лечения по поводу DCIS рекомендовано мировыми и российскими онкологическими сообществами.

Алгоритм выбора лечебной стратегии с учетом биологических характеристик опухоли представлен в нескольких прогностических моделях. Одной из самых известных и признанных является Van Nuys Prognostic Index (VNPI), предложенный в Университете Южной Калифорнии еще в 1995 г. [27]. Изначально в качестве прогностических факторов учитывалось только 2 фактора (степень злокачественности опухоли и наличие комедонекроза), затем в предикторную модель включили еще размер опухоли, края резекции и возраст. В настоящий момент VNPI учитывает 5 факторов (размер опухоли, края резекции, степень злокачественности опухоли, наличие комедонекрозов и возраст больных); именно данные показатели переведены в балльную систему (от 1 до 3 баллов), сумма которых и влияет на частоту локальных рецидивов и, соответственно, должна определять и выбор объема операции (табл. 1).

Для оценки риска развития локального рецидива и выбора объема операции необходимо суммировать баллы из VNPI; как видно из табл. 2, только резекция молочной железы допустима при сумме баллов от 4 до 6; при сумме баллов, равной 7 и более, предпочтительным вариантом операции является выполнение мастэктомии, которая минимизирует частоту локальных рецидивов к 12-летнему периоду наблюдения (1–4%), в то время как выполнение резекции молочной железы с или без ЛТ приводит к высокой частоте локальных рецидивов (14–19%); табл. 2 [27].

**Таблица 1. Расчет прогностического индекса при DCIS (VNPI; адаптировано [27])**  
**Table 1. Calculation of the prognostic index for ductal carcinoma in situ – DCIS (VNPI; adapted [27])**

Факторы	Баллы		
	1	2	3
Размер DCIS, мм	≤15	16–40	>40
Края резекции, мм	≥10	1–9	<1
Степень злокачественности и наличие комедонекроза	G1/2 без комедонекроза	G1/2 с комедонекрозом	G3 вне зависимости от комедонекроза
Возраст, лет	>60	40–60	<40

**Таблица 2. Влияние прогностического индекса VNPI на частоту локальных рецидивов и объем хирургического лечения при DCIS [27]**  
**Table 2. The impact of the prognostic index VNPI on the frequency of local relapses and the volume of surgery in DCIS [27]**

Сумма баллов VNPI	Объем локального лечения	12-летняя частота локальных рецидивов, %
4–6	Только резекция	≤6
7, при краях резекции ≥3 мм	Только резекция	16
7, при краях резекции <3 мм	Резекция + ЛТ	14
8, при краях резекции ≥3 мм	Резекция + ЛТ	15
8, при краях резекции <3 мм	Мастэктомия	1
9, при краях резекции ≥5 мм	Резекция + ЛТ	19
9, при краях резекции <5 мм	Мастэктомия	1
10–12	Мастэктомия	4

### Рецепторный статус DCIS: предикторная и прогностическая роль

Предикторная и прогностическая роль статуса рецепторов эстрогенов (ER), прогестеронов (PR) и HER2 при DCIS и инвазивном РМЖ различна. Отмечено, что неинвазивные опухоли низкого риска почти всегда являются ER+ опухолями, в то время как DCIS HG являются гормонопозитивными только в 69% случаев. Кроме того, HER2+ статус неинвазивной карциномы часто ассоциируется с высокой ядерной степенью злокачественности и другими факторами неблагоприятного прогноза при DCIS [28]. Однако единственным фактором для выбора адъювантной системной терапии в настоящий момент при DCIS является наличие гормоноположительного статуса опухоли. Адъювантная системная терапия при DCIS направлена на снижение риска развития инвазивного рака ипсилатеральной и контрлатеральной молочной железы и включает эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы при подтвержденном ER+ статусе [23, 29]. Основой для выработки рекомендаций по эндокринотерапии DCIS стало исследование NSABP B-24, в котором изучена роль эндокринотерапии тамоксифеном у больных с DCIS. В исследовании включены 1804 больных с DCIS, которые после локального этапа лечения (лампэктомии с ЛТ) рандомизированы в 2 группы:

1) адъювантной терапии тамоксифеном 20 мг/сут в течение 5 лет;

2) группу динамического наблюдения.

Статус рецепторов ER/PR определен в центральной лаборатории у 732 пациенток; ER+ опухоли отмечены в 76% случаев. При медиане наблюдения 14,5 года отмечено, что адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном снижает 10-летний риск развития инвазивного рецидива на 51% (ОР 0,49,  $p<0,001$ ), риск развития рака контрлатеральной молочной железы на 50% (ОР 0,50,  $p=0,02$ ) и риск смерти на 40% (ОР 0,60,  $p=0,003$ ), но только для ER+ DCIS. Для пациенток с ER-негативным неинвазивным РМЖ (причем вне зависимости от ста-

туса PR) прогностической роли эндокринотерапии в исследовании NSABP B-24 не отмечено [29].

Гиперэкспрессия HER2 встречается при DCIS существенно чаще (до 40% случаев), чем при инвазивном РМЖ. Отмечена корреляция HER2+ статуса DCIS с высокой ядерной степенью злокачественности, комедонекрозом, миксоидными стромальными изменениями и повышенным риском развития рецидива (как неинвазивного, так и инвазивного). По одной из гипотез, HER2+ клетки DCIS действуют как помощники в прорыве базальной мембраны и трансформации опухоли из неинвазивной в инвазивную; возникшие в дальнейшем инвазивные клоны клеток теряют HER2+ статус ввиду потери данных клеток на этапе преодоления переходного барьера [7, 28]. Однако в отличие от инвазивного рака обнаружение гиперэкспрессии HER2+ в неинвазивном РМЖ не является предиктором эффективности анти-HER2-терапии и основанием для ее назначения при HER2+ DCIS.

Таким образом, DCIS является весьма гетерогенным заболеванием по молекулярно-генетическим характеристикам и прогнозу. Опухоли низкого (DCIS LR) и высокого риска (DCIS HG) имеют не только различные морфологические характеристики, но и разные модели биологического поведения, что необходимо учитывать в выборе лечебной тактики. Для индивидуализации лечения больных с DCIS необходимы идентификация и поиск биомаркеров, которые помогут стратифицировать опухоли по различным группам риска на основе их биологических особенностей и потенциала трансформации в инвазивный РМЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

## Литература/References

- Salvatorelli L, Puzo L, Vecchio GM, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update with emphasis on radiological and morphological features as predictive prognostic factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):609. DOI:10.3390/cancers12030609
- Levinsohn E, Altman M, Chagpar AB. Controversies regarding the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Am Surg*. 2018;84:1-6.
- Ward WH, DeMora L, Handorf E, et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):386-96. DOI:10.1245/s10434-019-07844-4
- Cserni G, Sejbjen A. Grading Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – what's wrong with it? *Pathol Oncol Res*. 2020;26:665-71. DOI:10.1007/s12253-019-00760-8
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий T1a–bN<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и DCIS. *Онкол. журн.: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(1):9-19 [Alieva GS, Korzhenkova GP, Koliadina IV. Analiz kluchevykh rentgenologicheskikh kharakteristik rannego invazivnogo raka molochnoy zhelezy stadii T1a–bN<sub>0</sub>M<sub>0</sub> i DCIS. *Onkol. zhurn.: luchevoia diagnostika, luchevoia terapiia*. 2021;4(1):9-19 (in Russian)].
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. *Рос. онкол. журн.* 2015;20(1):42-6 [Koliadina IV, Poddubnaia IV, Komov DV. Skrininng raka molochnoi zhelezy: mirovoi opyt i perspektivy. *Ros. onkol. zhurn.* 2015;20(1):42-6 (in Russian)].
- Punglia R, Bifolck K, Golshan M, et al. Epidemiology, biology, treatment, and prevention of ductal carcinoma in situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky063. DOI:10.1093/jncics/pky063
- Levinsohn E, Altman M, Chagpar AB. Controversies regarding the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Am Surg*. 2018;84:1-6.
- Bleicher RJ. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am*. 2013;93:393-410. DOI:10.1016/j.suc.2012.12.001
- Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): A population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1105-13. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30101-2
- Cha H, Chang Y, Lee E, et al. Ultrasonographic features of pure ductal carcinoma in situ of the breast: correlations with pathologic features and biological markers. *Ultrasonography*. 2018;37:307-14. DOI:10.14366/uscg.17039
- Londero V, Zuiani C, Linda A, et al. High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: Usefulness of MRI for treatment decision. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:W240-50. DOI:10.2214/AJR.11.7869
- Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. Под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского. М., 2014 [Mammary cancer. A practical guide for doctors. Ed. GA Frank, LE Zavalishina, KM Pozharissky. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Sahai E, Atsaturov I, Werb Z. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:174-86.
- Lee JH, Kim HM, Koo JS. Differential expression of cancer-associated fibroblast-related proteins in ductal carcinoma in situ according to molecular subtype and stromal histology. *Pathobiology*. 2018;85(5-6):311-21. DOI:10.1159/000492392
- Constantinou C, Fentiman I. Ductal carcinoma in situ treatment requires a multidisciplinary approach. *Journal of Cancer Therapy*. 2013;4:1203-16. DOI:10.4236/jct.2013.47140
- Sagara Y, Mallory M, Stephanie Wong S, et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2015;150(8):739-45. DOI:10.1001/jamasurg.2015.0876
- Grimm LJ, Shelley Hwang E. Active surveillance for DCIS: the importance of selection criteria and monitoring. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4134-36.
- A Trial Comparing Surgery with Active Monitoring for Low Risk DCIS (LORIS). Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-comparing-surgery-with-active-monitoring-for-low-risk-dcis-loris>. Accessed: 06.08.2018.
- Management of Low-Risk DCIS (LORD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492607>. Accessed: 06.08.2018.
- Comparison of Operative to Monitoring and Endocrine Therapy (COMET) Trial for Low Risk DCIS (COMET). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926911>. Accessed: 06.08.2018.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Clinical Oncology Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3801-10.
- Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., и др. Рак молочной железы. Современная Онкология. 2021;23(1):5-40 [Zhukova LG, Andreeva YuYu, Zavalishina LE, et al. Breast cancer. *Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 5-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200823
- Marinovich L. The Association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811-21.
- Donker M, Litiere S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:4054.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); C Correa, P McGale, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-77. DOI:10.1093/jncimonographs/lgg039
- Silverstein M, Lagios M. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *JNCI Monographs*. 2010; 41:193-6. DOI:10.1093/jncimonographs/lgg040
- Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015; 26(5):1019-25.
- Allred D, Stewart Anderson S, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73. DOI:10.1200/JCO.2010.34.0141

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2021  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU