

Атипичные гиперплазии молочной железы

И. В. Высоцкая¹, В. П. Летягин²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье описаны различные варианты атипичной гиперплазии молочных желез. Представлен анализ многочисленных работ, в которых описывается оценка атипичной протоковой и дольковой гиперплазии как фактора риска развития рака молочной железы. Аналогичный анализ проведен и в когорте женщин с отягощенной наследственностью. Рассматриваются современные возможности визуальной, цитологической, морфологической и молекулярно-биологической диагностики атипичных гиперплазий. Приведены современные рекомендации по лечебной тактике и мониторингу за лечеными пациентками. Рассматривается роль и место различных вариантов химиопрофилактики для данной категории больных. Определяется возможность и целесообразность превентивной хирургии, особенно для когорты женщин с генетической отягощенностью.

Ключевые слова: атипичные гиперплазии молочной железы, протоковая гиперплазия, дольковая гиперплазия, рак молочной железы, высокомолекулярные цитокератины, иммуногистохимия, E-кадгерин, профилактическая мастэктомия, химиопрофилактика

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-10-17

Atypical hyperplasias of the breast

I. V. Vysotskaya¹, V. P. Letyagin²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 build. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The paper describes different types of atypical hyperplasia of the breast. It analyzes numerous works dealing with the evaluation of atypical ductal and lobular hyperplasias as a risk factor for breast cancer. The similar analysis has been also carried out in a cohort of women with a family history. The current capabilities of visual, cytological, morphological, and molecular biological diagnosis of atypical hyperplasias are considered. Modern-day guidelines for the treatment policy and monitoring of treated patients are given. The role and place of different chemoprevention options for this cohort of patients are considered. Whether preventive surgery may and should be performed particularly in a cohort of women with a family history is determined.

Key words: atypical hyperplasias of the breast, ductal hyperplasia, lobular hyperplasia, breast cancer, high molecular weight cytokeratins, immunohistochemistry, E-cadherin, preventive mastectomy, chemoprevention

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общего числа пациенток, имеющих впервые выявленный рак молочной железы (РМЖ), женщины в возрасте до 40 лет составляют более 15 %. При этом среди умерших от данной патологии примерно 30 % были в возрасте до 45 лет. По информации Национального института рака (США), каждая 8-я женщина становится жертвой РМЖ.

Аналогичная статистика наблюдается и в нашей стране: в 2010 г. выявлено 516 874 новых случая злокачественных образований, из которых 54 % составили женщины. Причиной смерти российских женщин в возрасте 45–50 лет в большинстве случаев является РМЖ, от которого в среднем погибает 1 женщина в час.

Подобные неутешительные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения как проблемы

в целом, так и более пристального внимания к тем заболеваниям, которые с высокой достоверностью увеличивают риск возникновения РМЖ.

В связи с этим, несомненно, актуальной остается углубленная оценка значения фоновых процессов для возникновения злокачественной патологии.

В табл. 1, 2 представлены относительный риск и основные факторы риска, влияющие на развитие РМЖ, которые далеко не равнозначны. Из них чрезвычайно интересным является состояние, которое, как правило, определяется не клиницистом или специалистом по визуализации, а цитологом или патоморфологом. Речь идет об атипичной гиперплазии молочной железы.

До настоящего времени риск развития РМЖ у женщин, страдающих атипичной гиперплазией молочной

Таблица 1. Факторы риска развития РМЖ

Не повышают риск	Несколько повышают риск (в 1,5–2 раза)	Умеренно повышают риск (в 4–5 раз)	Значительно повышают риск (в 8–10 раз)
Аденоз (гиперплазия железистой ткани), расширение протоков, простая фиброаденома, фиброз, легкая гиперплазия, мастит, перипротоковый мастит, простые кисты	Сложная фиброаденома, умеренная или сложная гиперплазия, папилломы, склерозирующий аденоз	Атипичная протоковая гиперплазия, атипичная дольковая гиперплазия	Протоковая карцинома <i>in situ</i> , дольковая карцинома <i>in situ</i>

Таблица 2. Относительный риск заболеваемости РМЖ

Относительный риск		
> 4,0	2,1–4,0	< 2,1
Возраст старше 65 лет, наследуемые мутации, 2 и более родственников первой степени родства с ранним возникновением РМЖ, плотные молочные железы в постменопаузе	Один родственник первой степени родства с ранним возникновением РМЖ, атипичная гиперплазия по данным биопсии молочной железы, высокая доза радиационного облучения на грудную клетку, высокая плотность костей в постменопаузе	Первые роды после 30 лет, менархе до 12 лет, менопауза после 55 лет, бесплодие, отсутствие лактации, ожирение в постменопаузе, предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника, ежедневное употребление алкоголя

железы, определялся как повышенный в 4–5 раз по сравнению с их сверстницами, не имеющими этой патологии. Однако подобные статистические данные являются слишком общими и недостаточно информативными для практического применения [1, 2].

Одно из первых когортных исследований относительного риска последующего преинвазивного или инфильтративного рака после диагноза атипичной гиперплазии проведено D. Page (1985). Когорта включала 232 женщины с атипичной гиперплазией. Авторами был определен относительный риск развития последующих событий, который составил 4,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,1–6,3) [3].

Ряд работ также посвящен оценке атипичной гиперплазии как фактора, влияющего на последующее развитие рака. Мы приводим их в табл. 3.

Ситуация изменилась после публикации американских ученых из лечебного и исследовательского центра клиники Майо (Mayo Clinic). В представленной работе был проведен всесторонний анализ практической значимости атипичных пролиферативных процессов молочных желез [4].

В исследование были включены 698 женщин, у которых наличие атипичной гиперплазии молочной железы было определено с помощью биопсии в период с 1967 по 2001 г. Период наблюдения каждой пациентки составлял в среднем 12,5 года.

Полученные результаты свидетельствовали, что за 12,5 года РМЖ развился у 143 из 698 женщин. В этой когорте злокачественные новообразования молочной железы 5 лет спустя после диагностики атипичной гиперплазии развились у 7 % пациенток, 10 лет

спустя после обнаружения атипичной гиперплазии рак был выявлен у 13 % испытуемых, а в течение 25 лет РМЖ развился у 30 %, т. е. у каждой 3-й женщины.

На основании этого авторы приходят к выводу, что наличие атипичной гиперплазии молочной железы повышает абсолютный риск развития злокачественной опухоли более чем на 1 % в течение каждого года после выявления гиперплазии.

Прослеживается еще одна тенденция: при наличии семейной отягощенности риск развития злокачественного поражения не возрастает. Разница в риске для 372 женщин с атипичной гиперплазией без семейной истории РМЖ и 257 женщин с отягощенной семейной историей ($p = 0,23$) не существенна. То есть с определенной степенью уверенности можно сказать, что атипичная гиперплазия тканей – фенотип, который уже отражает риск, присущий отягощенной наследственности. Аналогичные данные получены в исследовании Nurses' Health Study [4].

С другой стороны, прослеживается четкая тенденция зависимости риска развития инфильтративного рака от количества диагностированных фокусов атипичной гиперплазии (рис. 1, 2).

Из рис. 1 и 2 следует, что принципиальным является факт наличия хотя бы 2 фокусов атипичной гиперплазии для достоверного увеличения заболеваемости РМЖ.

В поисках тканевых (структурных) изменений, предшествующих развитию рака и переходящих в него процессов, клинические и экспериментальные патологи уделяют большое внимание эпителиальным пролифератам, фокусам гиперплазии, характеризу-

Таблица 3. Риск развития РМЖ на фоне атипичной гиперплазии (основные исследования)

Исследование	Препарат	Общее число пациентов, n	Пациенты с атипичной гиперплазией, n	Относительный риск (95 % ДИ)			Уменьшение риска (95 % ДИ) в группе пациентов с атипичной гиперплазией, принимающих активные препараты
				для всех пациентов с РМЖ	только для инвазивного РМЖ	только для неинвазивного РМЖ	
NSABP P-1, 2005	Тамоксифен и плацебо	13 388	1196	Не указано	0,57 (0,46–0,70)	0,63 (0,45–0,89)	0,25 (0,10–0,52) ¹
NSABP P-1, 1998	Тамоксифен и плацебо	13 175	1193	Не указано	0,51 (0,39–0,66)	0,50 (0,33–0,77)	0,14 (0,03–0,47) ¹
Royal Marsden, 1998	Тамоксифен и плацебо	2 471	Не указано	1,06 (0,7–1,7)	Не указано	Не указано	Не указано
Royal Marsden, 2007	Тамоксифен и плацебо	2 471	9	0,84 (0,64–1,10)	0,78 (0,58–1,04)	Не указано	Не указано
Итальянское исследование по предотвращению побочных действий, 1998	Тамоксифен и плацебо	5 408	Не указано	0,84 (0,60–1,17)	0,80 (0,56–1,15)	1,50 (0,53–4,20)	Не указано
IBIS-I, 2002	Тамоксифен и плацебо	7 139	201	0,68 (0,50–0,92)	0,75 (0,54–1,04)	0,31 (0,12–0,82)	Не указано
IBIS-I, 2007	Тамоксифен и плацебо	7 154	Не указано	0,73 (0,58–0,91)	0,74 (0,58–0,94)	0,63 (0,32–1,20)	Не указано
IBIS-I, 2011	Тамоксифен и плацебо	1065	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0,36 (0,07–2,21) ²
STAR, 2006	Ралоксифен и тамоксифен	19 747	4426	Не указано	1,02 (0,82–1,28) ³	1,40 (0,98–2,00) ³	Нет группы плацебо
STAR, 2010	Ралоксифен и тамоксифен	19 471	4432	Не указано	1,24 (1,05–1,47) ³	1,22 (0,95–1,59) ³	Нет группы плацебо
MAP.3, 2011	Экземестан и плацебо	4 560	3734	0,47 (0,27–0,79)	0,35 (0,18–0,70)	Не указано	0,36 (0,11–1,12) ⁴
MORE, 2001	Ралоксифен и плацебо	7 705	Не указано	0,38 (0,24–0,58)	0,28 (0,17–0,46)	0,90 (0,30–2,69)	Не указано
CORE, 2004	Ралоксифен и плацебо	5 213	Не указано	0,50 (0,30–0,82)	0,41 (0,24–0,71)	1,78 (0,37–8,61)	Не указано
CORE, 2004 ⁵	Ралоксифен и плацебо	7 705	Не указано	0,42 (0,29–0,60)	0,34 (0,22–0,50)	1,12 (0,46–2,73)	Не указано
RUTH, 2006	Ралоксифен и плацебо	10 101	Не указано	0,67 (0,47–0,96)	0,56 (0,38–0,83)	2,17 (0,75–6,24)	Не указано
PEARL, 2010	Лазофоксифен (доза 0,50 мг) и плацебо	5 704	Не указано	0,21 (0,08–0,55)	0,17 (0,05–0,57)	0,50 (0,09–2,73)	Не указано
Generations, 2011	Арзоксифен и плацебо	9 354	Не указано	Не указано	0,44 (0,26–0,76)	Не указано	Не указано
Generations, 2012	Арзоксифен и плацебо	9 354	21	0,41 (0,25–0,68)	0,44 (0,26–0,76)	0,30 (0,08–1,09)	Не указано
IBIS-II, 2014	Анастрозол и плацебо	3 864	2392	0,47 (0,32–0,68)	0,50 (0,32–0,76)	0,30 (0,12–0,74)	0,37 (0,12–1,11) ^{2, 6}

Примечание. ¹ – оценка уменьшения риска только для инвазивного РМЖ; ² – данные получены от Джека Кьюзика (в ходе частной беседы);

³ – отношение рисков ралоксифена и тамоксифена; ⁴ – пациенты с атипичной гиперплазией или неинвазивной лобулярной карциномой;

⁵ – 4-летнее испытание CORE; ⁶ – оценка уменьшения риска только для инвазивного и неинвазивного РМЖ.

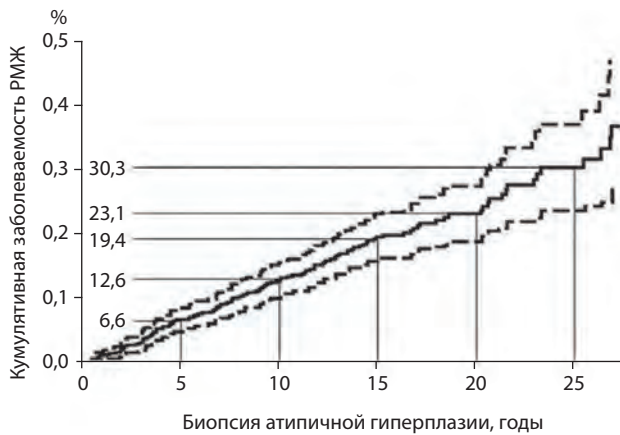


Рис. 1. Заболеваемость РМЖ после диагноза атипичной гиперплазии. Пунктир – 95 % ДИ

ющимися признаками тканевого и клеточного атипизма, нарушением и снижением дифференцировки клеток [4].

Диагностические критерии атипичной гиперплазии были предложены D. Page в 1985 г. и приняты Американской коллегией патологов.

Для эпителиальной дольковой гиперплазии характерна пролиферация эпителия альвеол, когда просветы их почти полностью облитерированы, но в отличие от долькового рака *in situ* в большинстве альвеол просветы сохраняются.

Отмечается так называемый физиологический полиморфизм, когда мелкие темноокрашенные и более крупные со светлой цитоплазмой клетки располагаются плотно друг к другу, как бы наслаиваются друг на друга. По классификации ВОЗ этот процесс называется атипичной дольковой гиперплазией. Отмечается мультицентричность возникновения подобных очагов.

Другой разновидностью пролиферации является протоковая гиперплазия. Для нее характерны определенные типы пролифератов: солидные, сосочковые, железисто- и криброзоподобные. В пролиферации участвуют как эпителиальные, так и миоэпителиальные элементы, их выявление весьма важно, так как наличие миоэпителия в пролифератах считается признаком их доброкачественности. Миоэпителий имеет несколько вариантов пролиферации: равномерно концентрический, центробежный (образуются скопления пузырьковидных клеток по периферии), центростремительный (распространяются в центральные отделы пласта, где в виде мелких темноокрашенных элементов перемещаются с более крупными эпителиальными клетками), миоидный (клетки миоэпителия приобретают вытянутую форму и выходят за пределы альвеол).

Выделяют несколько степеней пролиферации клеток с нарастанием атипии и переходом в рак (I – норма, II – гиперплазия, III–IV – атипичная гиперплазия, V – карцинома *in situ*).

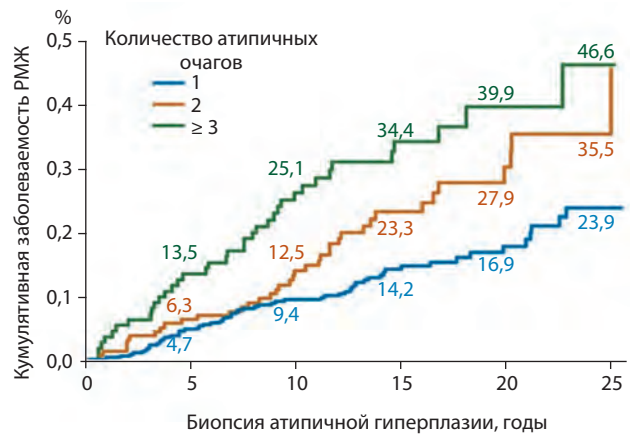


Рис. 2. Заболеваемость РМЖ в зависимости от количества фокусов атипичной гиперплазии [4]

Некоторые авторы предлагают выделять слабую, умеренную и тяжелую дисплазии в эпителии протоков и долек по аналогии с другими локализациями, но данный подход не оправдал себя по отношению к эпителию молочной железы, так как в этом органе учитывается не только и не столько атипия клеток, сколько наличие структурных изменений.

Важную роль в дифференциальной диагностике протоковой и дольковой гиперплазии и рака играет участие в пролиферации клеток с миоэпителиальной дифференцировкой, а именно – наличие этих клеток в пролифератах говорит о доброкачественности процесса. В настоящее время выявлению миоэпителиальных элементов в тех или иных структурах помогает иммуногистохимический метод с антителами против кератинов, отчасти гладкомышечного актина или белка S-100, а также антител против смеси высокомолекулярных кератинов, которые позволяют четко выявлять миоэпителиальные клетки.

В 97 % при протоковой и в 88 % при дольковой атипичной гиперплазии регистрируется рецепторопозитивность. Следует отметить как процент положительных клеток, так и интенсивность окрашивания, которые больше при протоковом поражении в отличие от долькового ($p < 0,001$).

Снижение Е-кадгерина наблюдается при дольковой атипии, раке *in situ* и инфильтративном дольковом раке. Это можно использовать при дифференциальном диагнозе с протоковой формой.

Увеличение уровня экспрессии циклина D1 описывается в 27–57 % наблюдений атипичной протоковой гиперплазии. Ядерное накопление p53 в атипичной протоковой гиперплазии и протоковом раке *in situ* низкой степени клеточной атипии отсутствует.

Почти 90 % случаев атипичной протоковой гиперплазии дают негативную реакцию с антителами к высокомолекулярным цитокератинам. Это важный при-

знак в дифференциальной диагностике атипичной и обычной протоковой гиперплазии молочной железы [7–11].

В 50 % наблюдений атипичной протоковой гиперплазии обнаруживается потеря гетерозиготности одной и более хромосом, аналогично инвазивному протоковому раку.

Данные о генетических повреждениях при эпителиальной атипии молочной железы ограничены. Потерю гетерозиготности по крайней мере в одном локусе находят в 70 % случаев, наиболее часто в 11q (50 % случаев) [12].

При описании цитологических характеристик гиперпластических процессов молочных желез И.П. Шабалова и соавт. [13] отмечают, что легкая дисплазия характеризуется следующими признаками:

- клетки однотипны;
- размеры сравнительно небольшие;
- форма округлая или кубическая;
- ядра:
 - небольшие;
 - округлые, овальные;
 - четко очерчены;
 - хроматин распределен равномерно;
 - ядрышки, как правило, не определяются;
- цитоплазма обычно базофильная, окрашена равномерно;
- в структурах:
 - расположение клеток правильное;
 - нередко однослойное;
 - границы между клетками, как правило, видны отчетливо.

При умеренной дисплазии:

- клетки несколько отличаются по размерам и форме;
- форма клеток кубическая, вытянутая;
- могут встречаться крупные клетки с нерезко выраженными признаками атипии;
- ядра:
 - округлые, овальные, слегка набухшие;
 - укрупнены;
 - гиперхромные;
 - мембрана несколько неровная;
 - хроматин зернистый, структура четкая;
 - хроматин распределен равномерно;
 - ядрышки единичные, укрупненные;
- цитоплазма обычно интенсивно базофильная;
- структуры:
 - расположение клеток неравномерное;
 - может отмечаться потеря полярности расположения клеток;
 - многорядные структуры с палисадообразным расположением ядер;
 - могут обнаруживаться многослойные и сосочкоподобные структуры.

В случае тяжелой дисплазии:

- клетки отличаются по размерам и форме;
- значительное нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- ядра:
 - округлые, овальные, несколько неправильной формы;
 - значительно укрупнены;
 - контуры ядер четкие, иногда волнистые;
 - хроматин мелкоточечный, насыщенный;
 - ядрышки единичные, укрупненные;
- цитоплазма необильная;
- структуры:
 - расположение клеток неравномерное;
 - потеря полярности расположения клеток;
 - многорядные;
 - многослойные и сосочкоподобные;
 - крупные клетки с признаками атипии в органической связи с клетками пролиферирующего эпителия в пластах и структурах.

Проблема диагностики пролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии и минимального РМЖ остается нерешенной, поскольку в настоящее время показания для инвазивных методов диагностики пролиферативных процессов в ткани молочной железы ориентированы исключительно на очаговые образования, выявляемые при комплексной клинической и рентгеноэхографической оценке состояния молочной железы [14].

В то же время известно, что до 56 % случаев атипичной гиперплазии молочной железы протекает без формирования очагового образования, определяемого пальпаторно или рентгенологически.

В соответствии с рекомендациями NCCN, для оптимальной диагностики атипичной гиперплазии необходимо:

1) при биопсии, выполняемой по поводу подозрения на наличие атипичной гиперплазии, использовать иглы калибра 9–11;

2) в качестве скринингового теста в дополнение к маммографии возможно использование магнитно-резонансной томографии (МРТ), хотя имеется недостаточно доказательств, чтобы сделать рекомендации однозначными;

3) для женщин старше 35 лет с 5-летним риском инвазивного рака 1,7 % или более рекомендуются ежегодная маммография и клиническое обследование каждые 6–12 мес;

4) для женщин с риском более чем 20 %, которые имеют отягощенную семейную историю, рекомендуется ежегодный скрининг с использованием МРТ молочных желез [15].

Современные подходы к ведению подобных пациентов сводятся к следующему (рекомендации NCCN) [16]:

Таблица 4. Химиопрофилактика. Основные исследования

Исследование и группы больных	Число пациентов, n	Стандартизированный коэффициент (95 % ДИ)	p
Исследовательская группа молочной железы Нэшвилла (Nashville Breast Cohort), 1985¹			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	232	4,4 (3,1–6,3)	
Заболелаемость РМЖ в семье:			
да	39	8,9 (4,4–17)	
нет	193	3,5 (2,3–5,5)	
Клиника Майо, 2005, 2014²			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	698	4,34 (3,66–5,12)	
Тип атипичной гиперплазии:			
атипичная протоковая	300	3,93 (3,00–5,06)	0,54
атипичная лобулярная	327	4,76 (3,74–5,97)	
атипичная протоковая и лобулярная	32	4,36 (1,75–8,96)	
Возраст, годы:			
< 45	100	5,45 (3,17–8,73)	0,04
45–55	233	5,43 (4,13–7,01)	
> 55	365	3,54 (2,74–4,49)	
Заболелаемость РМЖ в семье ³ :			
нет	372	3,91 (3,05–4,94)	0,23
низкая	151	5,54 (3,94–7,57)	
высокая	106	4,19 (2,65–6,23)	
Очаги атипичной гиперплазии:			
1	410	3,19 (2,46–4,07)	< 0,001
2	161	5,53 (3,95–7,53)	
3	113	7,61 (5,36–10,49)	
Степень инволюции:			
нет	75	7,66 (4,74–11,72)	< 0,001
частичная	428	4,63 (3,76–5,65)	
полная	153	1,91 (1,04–3,20)	
Генри Форд, 2007⁴			
Атипичная протоковая гиперплазия	179	5,0 (2,3–11,0)	
Атипичная лобулярная гиперплазия	67	3,2 (0,83–12,4)	
Исследование состояния здоровья медсестер, 1992⁵			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	74	3,7 (2,1–6,8)	
Менопаузальный статус:			
перед наступлением менопаузы	34	5,9 (2,6–13,2)	
после окончания менопаузы	35	2,3 (0,9–5,9)	
Исследование состояния здоровья медсестер, 2006⁵			
Заболелаемость РМЖ в семье:			
есть	62	5,37 (3,01–9,58)	0,57
нет	194	4,38 (2,93–6,55)	

Примечание. ¹ – ретроспективное исследование, включавшее женщин, которые прошли щитковую биопсию в 1950–1968 гг., средняя длительность последующего наблюдения составила 17 лет, оценки риска приведены только для случаев инвазивного РМЖ; ² – ретроспективное исследование, включавшее женщин, которые прошли щитковую биопсию, толстокишечную биопсию или и то и другое в 1967–2001 гг., средняя длительность последующего наблюдения составила 12,1 года, оценки риска приведены как для случаев инвазивного, так и неинвазивного РМЖ (19 % случаев составил неинвазивный рак), число пациентов в подкатегориях не может быть добавлено к общему, так как по некоторым информации не было; ³ – под высокой заболеваемостью имелось в виду, что как минимум 1 ближайший родственник в возрасте до 50 лет болел РМЖ, или же у 2 или более родственников выявлен РМЖ, из которых как минимум 1 является ближайшим, под низкой заболеваемостью понималось меньшее число случаев заболевания в семье; ⁴ – ретроспективное исследование, включавшее женщин, которым проводили биопсию в 1951–1994 гг., оценки риска приведены как для инвазивного, так и для неинвазивного РМЖ (20 % случаев составил неинвазивный рак); ⁵ – исследование по типу «случай–контроль».

1) обнаружение протоковой атипичной гиперплазии после биопсии требует хирургического иссечения (частота обнаружения рака 15–30 % и более);

2) при атипичной дольковой гиперплазии хирургическое иссечение не обязательно, особенно если это случайная находка. Вероятность верификации рака в этом случае 0–6 %;

3) пациенткам с атипичной гиперплазией может быть показано превентивное лечение с помощью антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы. Подобная терапия снижает риск РМЖ на 50 %.

В табл. 4 приведены основные исследования, касающиеся химиопрофилактики РМЖ.

Метаанализ проведенных работ показал, что относительное снижение риска РМЖ среди всех участников, которые были зачислены в рандомизированные испытания SERM (отношение рисков 0,62; 95 % ДИ 0,56–0,69), составляет 38 %, сокращение заболеваемости протоковой карциномой *in situ* ($p = 0,006$) – на 31 %. В подгруппе женщин с атипичной гиперплазией (2009 клинических случаев) в 4 плацебо-контролируемых клинических испытаниях (NSABP P-1, MAP.3, IBIS-I и IBIS-II) относительный риск варьировал от 41 до 79 % [17–19].

Безусловно, для категории женщин с атипичной гиперплазией и семейной отягощенностью всегда остается открытым вопрос целесообразности применения превентивной хирургии.

N. Hoogerbrugge и соавт. [20] изучили гистологические препараты профилактически удаленных молочных желез 67 женщин с высоким генетическим риском РМЖ (у 66 % женщин имелись мутации *BRCA1* или *BRCA2*). Цель исследования состояла в том, чтобы подтвердить или опровергнуть превентивную концепцию вышеуказанной операции.

Авторами получены следующие результаты: у 57 % женщин были обнаружены различные типы гистопатологических изменений высокого риска: у 37 % – атипичная дольковая гиперплазия, у 39 % – атипичная протоковая гиперплазия, у 25 % – дольковая карцинома *in situ* и у 15 % – протоковая карцинома *in situ*. Ни одно из этих изменений не было обнаружено при пальпации или маммографии, которые предшествовали мастэктомии. Как правило, патологические изменения были обнаружены у женщин старше 40 лет и у пациенток, которым перед мастэктомией было выполнено профилактическое удаление яичников.

Таким образом, больше чем у половины женщин с высоким наследственным риском возникновения РМЖ обнаружены предопухольные гистопатологические изменения. Особенно часто они встречаются у женщин после 40 лет.

Схожие результаты продемонстрированы шведскими учеными. В период с августа 1995 по октябрь 2006 г. 100 женщинам, выбранным последовательно из тех, у кого был выявлен наследственный фактор риска возникновения РМЖ, была проведена профилактическая мастэктомия с последующей пластикой молочных желез. У 50 из 100 женщин ранее не был выявлен РМЖ, 50 пациенток были носителями мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*. На всех образцах тканей было проведено гистопатологическое исследование согласно протоколу. Часть данных была взята из медицинских отчетов Regional Cancer Registry. В экземплярах тканей после проведения профилактической мастэктомии в 18 случаях была найдена патология (3 случая инвазивного рака, 8 – рака *in situ* и 7 – атипичной гиперплазии).

В группе ранее здоровых женщин патологические изменения чаще обнаруживались у пациенток в возрасте после 40 лет, чем у более молодых женщин.

У носителей *BRCA*-мутации более часто выявлялась атипичная гиперплазия протоков или долей молочных желез в отличие от женщин, которые не являлись носителями этой мутации.

При наблюдении в среднем в течение 52 (1–136) мес ни у одной из женщин, подвергшихся профилактической мастэктомии, не появился РМЖ.

На основании проведенного исследования авторы заключают, что распространенные атипичные или злокачественные изменения – наиболее часто встречающиеся нарушения, обнаруживаемые в образцах тканей профилактически удаленной молочной железы у женщин с повышенным наследственным риском возникновения РМЖ. Данные изменения чаще всего фиксируются у женщин в возрасте старше 40 лет без перенесенного ранее РМЖ. Риск вновь возникшего рака после профилактической мастэктомии низок.

Подводя итог, следует отметить, что атипичные гиперплазии молочной железы – интересная и перспективная для дальнейшего изучения проблема в плане оптимизации диагностических и лечебных подходов. Безусловно, интересным и многообещающим могло бы стать направление поиска высокоспецифичных маркеров подобного состояния, а также тех предикторов, которые определяли бы вероятность перехода в инфильтративное заболевание.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Degnim A.C., Visscher D.W., Berman H.K. et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671–7.

2. 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;89(2):116–23.

3. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146–51.
4. Hartman L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Special report: atypical hyperplasia

- of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78–89.
5. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
6. Мнихович М.В. Внутрипротоковые пролиферативные поражения молочной железы: вопросы морфологической диагностики. *Вестник РЗГМУ* 2010;1–6. [Mnikhovich M.V. Intraductal proliferative lesions of mammary gland: issues of morphological diagnostics. *Vestnik RZGMU = Herald of Ryazan State Medical University* 2010;1–6. (In Russ.).]
7. 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(4):534–42.
8. Gudjonsson T., Adriaance M.C., Sternlicht M.D. et al. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10(3):261–72.
9. Dabbs D.J., Bhargava R., Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):427–37.
10. 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(20):4721–7.
11. Тжое J.A., Neitzel G., Singh M. et al. Does expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 in atypical breast lesions predict a subsequent clinically significant event? *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 26): abstr 34.
12. www.medpanorama.ru.
13. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачев К.К. Цитологический атлас: диагностика заболеваний молочной железы. М.; Тверь, 2005. [Shabalova I.P., Dzhangirova T.V., Volchenko N.N., Pugachev K.K. *Cytological handbook: diagnosis of mammary gland diseases*. Moscow, Tver, 2005. (In Russ.).]
14. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. *Практическая онкология* 2010;11(2):60–5. [Semiglazov V.F. *Screening of the mammary gland cancer*. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical oncology* 2010;11(2):60–5. (In Russ.).]
15. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines: breast cancer screening and diagnosis, version 1. 2014.
16. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection.
17. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B. et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880):1827–34.
18. Freedman A.N., Yu B., Gail M.H. et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2327–33.
19. Gail M.H., Costantino J.P., Bryant J. et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(21):1829–46.
20. Hoogerbrugge N., Bult P., Widt-Lever L.M. et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):41–5.