

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИЛАТЕРАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фесик Е.А.<sup>1,2</sup>, Крахмаль Н.В.<sup>1</sup>, Завьялова М.В.<sup>1,2</sup>, Перельмутер В.М.<sup>1,2</sup>,  
Слонимская Е.М.<sup>1,2</sup>, Вторушин С.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Представлены современные литературные данные, касающиеся особенностей патогенеза, течения, клинико-морфологических и экспрессионных характеристик опухоли, параметров лимфогенного и гематогенного метастазирования при билатеральном раке молочной железы (РМЖ). Освещены результаты отечественных и зарубежных исследований последних лет на предмет определения факторов прогноза и рецидивирования при синхронном и метакронном двухстороннем РМЖ. Выявлено, что частота встречаемости двухстороннего опухолевого поражения молочных желез варьирует в широких пределах и составляет от 0,1 до 20%, при этом метакронные опухоли регистрируются достоверно чаще (69,6%), чем синхронные (22,7%). Вероятность возникновения метакронного РМЖ выше у женщин с отягощенным семейным анамнезом, а также при наличии у них мутации гена BRCA1. Установлено, что наиболее распространенным гистологическим типом опухоли молочной железы при двухстороннем поражении является инвазивная протоковая карцинома. Однако заболеваемость инвазивным и неинвазивным дольковым раком несколько выше среди синхронного двухстороннего рака в сравнении с односторонним поражением. Исследования показали, что при синхронном двухстороннем РМЖ опухоль, как правило, имеет более низкую степень дифференцировки и более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Актуальность вопроса заключается в том, что выявление закономерностей при изучении особенностей лимфогенного и гематогенного метастазирования билатеральных опухолей молочных желез дает основу для предположений о различиях в прогрессии опухолевой болезни в данных группах и является поводом для дальнейших детальных исследований в этой области с целью определения и оценки прогноза, а также выбора тактики ведения таких больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** билатеральный рак молочной железы, особенности течения, морфология, прогноз.

Общезвестно, что решение проблемы демографического здоровья населения относится к числу приоритетных задач во всем мире. С этих позиций особое внимание уделяют вопросу женского здоровья, поскольку продолжает отмечаться неуклонный рост заболеваемости органов женской репродуктивной системы, в том числе и молочной железы. Повышенную озабоченность и беспокойство, прежде всего, вызывает тот факт, что определяется устойчивая тенденция к увеличению онкологической заболеваемости у женщин, которая за последние десятилетия достигла очень высоких показателей и в обозримом будущем,

вероятно, будет лишь нарастать. В этом аспекте пристальный интерес вызывает проблема рака молочной железы (РМЖ). Известно, что в структуре онкологической заболеваемости у женщин данная патология занимает первое место и является одной из наиболее частых причин смерти в сравнении с другими формами злокачественных новообразований [1–3]. С этой точки зрения особого внимания заслуживают определение и изучение особенностей развития, патогенеза, клинико-морфологических характеристик, параметров лимфогенного и гематогенного метастазирования, рецидивирования, а также факторов прогноза при билатеральном РМЖ, поскольку анализ выживаемости у таких пациенток свидетельствует о неблагоприятном течении и высоких показателях смертности.

✉ Крахмаль Надежда Валерьевна, тел. 8-903-952-4029;  
e-mail: krakhmal@mail.ru

Билатеральный РМЖ относится к числу так называемых первично-множественных злокачественных опухолей. Как известно, первично-множественные злокачественные опухоли — это новообразования, возникающие одновременно или поочередно и развивающиеся самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Первично-множественный РМЖ может быть представлен мультицентрической формой роста, а также двухсторонним поражением молочных желез. Последний вариант подразделяется на две различные по генезу формы: первичный (синхронный и метакронный) и метастатический рак контралатеральной молочной железы [3–6]. Частота мультицентрического РМЖ составляет от 3,76 до 60%, а двухстороннего — от 0,1 до 20%, причем наиболее часто встречаются метакронные опухоли — до 20%, в то время как частота выявляемости синхронных опухолей колеблется в пределах 0,9–4,5%. Таким образом, синхронные опухоли молочных желез определяются достоверно реже (22,7%), чем метакронные (69,6%) [7, 8].

Данные зарубежной литературы свидетельствуют о том, что билатеральный рак имеет ряд особенностей в патогенезе, клинических и морфологических проявлениях [9]. Наиболее важным признаком синхронного РМЖ является одновременность возникновения опухолей в обеих молочных железах. Однако ряд авторов допускают возможность интервала между возникновением первой и второй опухоли до 6–12 мес. Аналогичным путем идут и некоторые клиницисты, предлагая рассматривать контралатеральный рак, диагностированный в течение 1 года, в качестве синхронного двухстороннего РМЖ [10, 11]. Наименее изученной представляется проблема диагностики и лечения метакронного РМЖ, который составляет 69,6% всех первично-множественных опухолей, занимая среди них по частоте встречаемости первое место. По данным разных авторов, частота его возникновения по отношению к общему числу заболеваний РМЖ колеблется от 2 до 15%. Отмечено, что вероятность возникновения метакронного РМЖ выше у женщин с отягощенным семейным анамнезом, у 26,3% больных родственники страдали раком молочной железы. Вероятность развития рака в другой молочной железе у женщин в пременопаузе с отягощенным семейным анамнезом составляет 35–38% [12, 13]. Известно и то, что при мутации гена *BRCA1* в 60–80% случаев обнаруживался метакронный РМЖ, при этом риск развития рака в контралатеральной молочной железе достигает 64% [14]. Интервал между обнаружением первичной опухоли и метакронной в среднем составляет 5 лет. Данный срок позволяет выявлять метакронный рак на

более ранней стадии. Это объясняется тем, что больные, уже получавшие специальное лечение по поводу РМЖ, находятся под тщательным диспансерным наблюдением [4]. А. Carmichael и соавт. указывают на значительно более высокую частоту семейной истории РМЖ среди больных с метакронным билатеральным раком в сравнении с синхронным [15].

Основным методом диагностики рака на сегодняшний день остается маммография. J.A. Murphy и соавт. на основании изучения маммограмм у больных синхронным раком молочных желез пришли к выводу о том, что маммографические проявления синхронного рака не отличаются от таковых при одностороннем раке. Двухсторонние синхронные опухоли очень часто имеют одинаковые внешние проявления и расположены в молочных железах в виде «зеркального отображения» [17]. Маммографию необходимо проводить с обеих сторон, даже при поражении одной железы, поскольку более раннее выявление возможного рака контралатеральной молочной железы, без сомнений, улучшает дальнейший прогноз заболевания [5, 11, 18, 19].

В зарубежной литературе обсуждается значение генетических факторов в развитии билатерального РМЖ. Выяснено, что они играют важную роль в возможной предрасположенности к возникновению синхронного РМЖ. Положительный семейный анамнез РМЖ в 2 раза чаще имеет место у больных с синхронной формой РМЖ в сравнении с общей популяцией. Еще D.E. Anderson установил, что синхронные раки, возникающие у женщин до менопаузы, являются строго наследственными и почти у 30% дочерей пациенток данной группы велика вероятность возникновения РМЖ в возрасте до 40 лет [20]. Литературные данные, касающиеся этой проблемы, к сожалению, немногочисленны и анализируют лишь небольшое число наблюдений.

Билатеральный РМЖ представляет особый интерес и тем, что обладает особенными клинкоморфологическими параметрами. P.A. Керимов, анализируя клинические проявления при двухстороннем РМЖ, показал, что у 39,5% больных синхронным раком стадийность поражения была одинаковой с обеих сторон, у 60,5% — разная. Более чем в половине случаев (59,3%) были отмечены локализованные формы рака, при этом симметричное расположение опухолей выявлено в 22,9% случаев [4]. Двухсторонние синхронные опухоли очень часто характеризуются одинаковыми внешними проявлениями, а их расположение в молочных железах представляет собой подобие «зеркального отображения» [17]. При исследовании опухоли обнаруживались в наружных и верхних квадрантах

молочных желез у 86% больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены с обеих сторон у 50% пациенток, с одной — в 27,9% случаев. При синхронном поражении с обеих сторон наиболее часто определялся инфильтративный рак: протоковый — в 46,4% случаев, дольковый — в 26,2%. У 11,9% больных было установлено сочетание инфильтративного протокового или долькового рака с одной стороны и редких форм — с другой. У 73,8% пациенток опухоли с обеих сторон характеризовались одинаковым гистологическим строением, у 26,2% отмечался разный гистологический тип опухоли. В ходе исследования окружающей ткани молочной железы при синхронном раке было выявлено наличие фиброзно-кистозной болезни различной степени выраженности: в 67,3% случаев обнаруживалась пролиферативная форма, проявляющаяся развитием внутрипротоковых и внутريدольковых пролифератов, внутрипротоковых папиллом, а также участков атипии эпителия. У 17,3% больных были выявлены очаги неинвазивного рака [4].

Е.М. Бит-Сава обнаружила, что синхронный РМЖ в 50% случаев ассоциирован с мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, а при сочетании этого признака наследственного заболевания с раком яичников у кровных родственников больной герминальные мутации в генах репарации ДНК выявлялись в 100% случаев [12]. В свою очередь, метакронные опухоли представляют собой очаги меньшего размера с более редким вовлечением подмышечных лимфатических узлов. Стадия рака, выявленного при скрининговой маммографии, всегда ниже.

Для метакронного рака характерно наличие «звездчатого» по форме узла с нечеткими контурами, расположенного преимущественно в наружных и верхних квадрантах молочной железы, малоподвижного или неподвижного. При этом они характеризуются отсутствием внутрикожных или подкожных метастатических узлов и отсутствием распространения через срединную линию тела. Опухоль в большинстве случаев имеет строение инфильтративного рака. Раковые эмболы в просветах лимфатических сосудов и щелей молочной железы отсутствуют или единичны, также отсутствует поражение лимфатических и кровеносных сосудов кожи и подкожной клетчатки. В окружающей ткани, как правило, определяется пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни, часто с атипией эпителия и формированием очагов неинвазивного рака. Таким образом, наиболее распространенным гистологическим типом опухоли молочной железы является инвазивная протоковая карцинома [21, 22]. Вместе с тем сам по себе инвазивный протоковый рак характеризуется выраженной гетерогенностью гисто-

логического строения инфильтративного компонента [23]. Однако заболеваемость инвазивным и неинвазивным дольковым раком несколько выше среди синхронного двухстороннего рака в сравнении с односторонним поражением. Исследования показали, что при синхронном двухстороннем РМЖ опухоль, как правило, имеет более низкую степень дифференцировки и более высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) [22, 24].

В последние годы стремительно увеличивается число показателей, рассматриваемых в качестве потенциальных молекулярных маркеров, что отражает достижения в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Существенное влияние на прогноз оказывает рецепторный статус опухоли. Высокий уровень РЭ является фактором благоприятного прогноза у молодых женщин, а РП — у пожилых больных. Присутствие обоих видов рецепторов стероидов в первичной опухоли свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе заболевания [25–27]. По данным зарубежных исследований, фенотип в билатеральных карциномах имеет сходство, особенно экспрессия РЭ. Однако после химиотерапии тамоксифеном при эстроген-положительной опухоли фенотип опухоли в контралатеральной молочной железе может быть эстроген-отрицательным под воздействием тамоксифена [28–30]. По данным большинства авторов, в 64–92% случаев опухоли, обусловленные герминальными мутациями гена *BRCA1/2*, не имеют рецепторов эстрогенов и прогестерона. В некоторых случаях у пациенток-носителей *BRCA2*-мутаций отмечен парадоксально высокий уровень рецепторов стероидных гормонов [14, 31]. Изучив прогностическую значимость мутаций гена *p53* при синхронном раке молочных желез, ученые пришли к выводу о том, что выраженная степень мутаций *p53*, особенно в сочетании с экспрессией *Ki-67*, является неблагоприятным фактором прогноза при синхронном раке и может служить предсказателем развития метакронного рака в контралатеральной молочной железе [32–34]. При трипл-негативном РМЖ у 12,5% больных развивается двухсторонний РМЖ, чаще метакронный. Трипл-негативный фенотип выявляется во всех вторых опухолях, как синхронных, так и метакронных, развивающихся через 10–16 лет после удаления первого новообразования [35–37].

При изучении особенностей течения и прогностических параметров, определяющих дальнейшую судьбу опухоли, необходимо остановиться на вопросе, связанном с характерными чертами разных форм прогрессии РМЖ при двухстороннем поражении. Лимфогенное метастазирование — одна из форм прогрессии

РМЖ и бесспорный прогностический критерий безметастатической и общей выживаемости [38]. Одним из наиболее широко используемых критериев прогноза для регионарного метастазирования при инфильтрирующем протоковом раке (ИПР) молочной железы является степень злокачественности. Так, по данным литературы, при I степени злокачественности частота поражения лимфатических узлов метастазами более чем в два раза ниже, чем при II степени: 21 и 44% соответственно [38]. Метастазы в подмышечные лимфоузлы противоположной стороны – редкость, однако при их наличии хирургическое лечение способствует благоприятному дальнейшему течению и безрецидивной выживаемости [39]. При морфологическом исследовании строения первичной опухоли было обнаружено, что при наличии в инфильтративном компоненте ИПР тубулярных структур реже выявлялись метастазы в лимфоузлах по сравнению со случаями, когда таковые не обнаруживались (соответственно 34 и 66%,  $p = 0,04$ ). Напротив, при наличии микроальвеолярных структур чаще выявлялись лимфогенные метастазы в сравнении со случаями, когда данные структуры не определялись (73 и 37%,  $p = 0,016$ ). Кроме того, установлено, что при преобладании в инфильтративном компоненте ИПР микроальвеолярных структур (более 75% от всех структур) метастатическое поражение регионарных лимфоузлов встречалось гораздо чаще (в 92% случаев,  $p = 0,0001$ ). Относительно других структур подобных закономерностей не выявлено [40].

Другой формой прогрессии РМЖ является гематогенное метастазирование. Наиболее часто метастатическому поражению подвержены кости скелета. Хотя прогноз для больных РМЖ, у которых отмечены метастазы в кости, в прошлом был неблагоприятным, в настоящее время такие пациентки живут намного дольше вследствие значительных успехов в области хирургического лечения этой патологии. Впервые показано, что только у больных с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы, находящихся в менопаузе, гематогенная диссеминация зависит от количества и морфологического строения лимфогенных метастазов. Прогрессирование заболевания чаще проявляется при выраженном лимфогенном метастазировании, присутствии разных степеней замещения лимфоидной ткани опухолью и наличии большого количества (более пяти) тотально пораженных метастазами лимфоузлов. У больных с сохраненной менструальной функцией эта зависимость отсутствует [41].

Отдельного внимания заслуживает вопрос, касающийся особенностей рецидивирования и определе-

ния факторов прогноза у пациенток с билатеральным РМЖ. Основным фактором, характеризующим прогноз, являлась стадия как первичной, так и метакронной опухоли. При более распространенной стадии первичного рака прогноз во многом зависел именно от строения этой опухоли. Показатели выживаемости у таких больных были достоверно ниже, чем при локализованных формах первичного и распространенных формах метакронного рака, в частности это касается безрецидивной выживаемости. Пациентки с метакронным РМЖ подвержены гораздо большему риску последующего развития местных рецидивов и отдаленных метастазов. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении РМЖ, у части пациенток возникают местные рецидивы опухоли. Риск рецидива рака связан с различными прогностическими факторами: возрастом, состоянием менструальной функции, характеристиками опухоли на момент постановки диагноза, включая размер, вовлеченность лимфатических узлов, рецепторный статус, а также гистологические и биологические особенности этого заболевания [42–45].

Выживаемость после рецидива рака также коррелирует с состоянием менструального статуса, стадией и характеристиками злокачественности опухоли на момент постановки диагноза. По данным большинства исследователей, риск возникновения рецидива наиболее высок в первые 5 лет после выполнения оперативного вмешательства. Раннее выявление рецидива улучшает дальнейший прогноз [46, 47]. Местные рецидивы при РМЖ вариабельны в своих клинических проявлениях, могут возникать в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющих операций, области послеоперационного рубца, мягких тканях грудной стенки [48]. Согласно современным представлениям, природа возникновения местного рецидива может быть различной и зависит как от клинкоморфологических характеристик первичной опухоли и исходной распространенности процесса, так и от объема оперативного и адъювантного лечения [49–51]. У больных после выполнения органосохраняющих операций (туморэктомиа, лампэктомиа, квадрантэктомиа) возникновение рецидива в оставшейся ткани молочной железы может быть связано с первично-множественным ростом новообразования [52, 53]. Была проанализирована взаимосвязь между такими формами прогрессии, как возникновение местных рецидивов и отдаленных метастазов. Оказалось, что в тех случаях, когда возникали местные рецидивы опухоли, частота развития гематогенных метастазов в 2 раза превышала таковую у больных, проживших без признаков местного прогрессирования. При этом локализация отдаленных метастазов в различные органы и ткани не

имела каких-либо отличий в зависимости от наличия рецидива заболевания. Частота гематогенных метастазов не зависела от локализации рецидива опухоли и была примерно одинаковой как при развитии рецидива в области рубца, так и в случаях возникновения его вне этой зоны. Характер рецидива не оказывал какого-либо влияния на частоту отдаленных метастазов [49]. По аналогии это применимо и при билатеральном РМЖ. Если рецидивы и метастазы были диагностированы за период менее чем 6 мес, то такие случаи рассматривались как синхронный вариант прогрессирования, если же указанный период был больше, то – метакронный. При этом в 50% случаев отдаленные метастазы и рецидивы были выявлены одновременно [43, 54, 55].

Существуют данные о том, что у женщин с двухсторонним раком, диагностированным более чем через 10 лет после первого, прогноз такой же, как при одностороннем раке молочной железы. У женщин с синхронным двухсторонним РМЖ прогноз выживаемости хуже, чем у пациенток с односторонним заболеванием. По данным зарубежных исследователей, за 30-летний период наблюдения были обнаружены различия в прогнозе между синхронным и метакронным РМЖ. Картина заболеваемости, течение и прогноз синхронного рака были схожи с таковыми при односторонних опухолях. Многочисленные исследования показали существенное влияние на прогноз рецепторного статуса опухоли. Риск метакронного билатерального рака возрастает у женщин в возрасте до 50 лет с негативным статусом РЭ. Отличительной чертой в прогнозе выживаемости было наличие более высокой частоты смертности при метакронном, чем при синхронном раке у более молодых женщин [43, 56].

Таким образом, несмотря на наличие многочисленных работ, посвященных изучению билатерального РМЖ, многое остается не до конца изученным. Так, не раскрыты в полной мере возможности прогнозирования течения заболевания у пациенток с двухсторонними опухолями в зависимости от внутриопухолевой гетерогенности. Перспективным представляется исследование вопросов асимметрии при двухсторонних раках молочной железы.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00318).*

#### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 3. Прил. 1. С. 47, 82, 108, 113.
2. Стенина М.Б. Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет // Практическая онкология. 2005. № 1. С. 26–32.
3. Carlson R.W., Allred D.C., Anderson B.O. et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology // JNCCN. 2009. V. 7 (2). P. 122–192.
4. Керимов Р.А. Двусторонний рак молочных желез: особенности течения и результаты терапии // Маммология. 2005. № 1. С. 36–41.
5. Biesheuvel S., Weigel S., Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries // Breast care (Basel, Switzerland). 2011. V. 6 (2). P. 104–109.
6. Steven A. Narod Bilateral breast cancer // Nature Reviews Clinical Oncology. 2014. V. 11, pp. 157–166.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Данилова Т.В. К проблеме профилактики онкологических заболеваний у женщин трудоспособного возраста // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Онкологическая служба в условиях реформирования здравоохранения Российской Федерации». Казань, 2005. С. 256–261.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Анализ состояния онкологической помощи населению России в 2004 году // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Онкологическая служба в условиях реформирования здравоохранения Российской Федерации». Казань, 2005. С. 266–271.
9. Deo V.S., Sbridbar D., Shukla N.K. et al. Clinical profile and management of bilateral breast cancer // Breast Cancer Research. 2005. V. 7. Suppl. 1, pp. 6–10.
10. Филюшкин И.Ю., Иванов В.М., Буйденко Ю.М. Синхронный рак молочных желез: клиника, диагностика, лечение, прогноз // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 4. С. 14–16.
11. Селезнева Т.Д. Ошибки в диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований молочной железы // Ранняя диагностика и причины запущенности опухолей основных локализаций. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та. 2008. С. 84–93.
12. Бит-Сава Е.М., Белозурова М.Б. Наследственный рак молочной железы // Сиб. онкол. журн. 2013. № 1. С. 75–81.
13. Eliassen A.H., Hankinson S.E., Rosner B. et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women // Arch. Intern. Med. 2010. VI. 170 (19). P. 1758–1764.
14. Любченко Л.Н., Гарькавецкая Р.Ф., Портной С.М. и др. Предрасположенность к раку молочной железы: этиология и клинические особенности // Мед. генет. 2007. № 6. С. 3–8.
15. Carmichael A., Bendall S., Lockerbie L. et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours // EJSO. 2009. V. 28, pp. 388–391.
16. Vichapat V., Gillett C., Fentiman I.S. et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer suggest two aetiological pathways // Eur. J. Cancer. 2011. V. 47. P. 1919–1927.
17. Murphy J.A., Milner T.D., O'Donoghue J.M. Contralateral risk-reducing mastectomy in sporadic breast cancer // Lancet Oncol. 2013. V. 14, pp. 262–269.
18. Takahashi H., Watanabe K., Takahashi M. et al. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // Breast Cancer. 2005. V. 12. P. 196–202.
19. Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M.J., Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects // Breast Cancer Res. 2011. V. 13, pp. 223.
20. Anderson D.E. Genetic study of breast cancer: identification of high risk group // Cancer. 1974. V. 34. P. 1090–1097.

21. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 15–20.
22. Fasching P.A., Heusinger K., Loebberg C. et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself // *The Breast*. 2005. V. 14 (1), pp. 19.
23. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Слонимская Е.М., Савенкова О.В. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сиб. онкол. журн. 2007. № 3 (23). С. 58–63.
24. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Воскресенский Д.А. и др. Патоморфология предрака, неинвазивных и инвазивных форм рака молочной железы // Материалы четвертой междунар. ежегод. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб. 2007. С. 102–110.
25. Saltzman B.S., Malone K.E., McDougall J.A., Daling J.R., Li C.I. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. V. 135, pp. 849–855.
26. Kurian A.W. et al. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. V. 101, pp. 1058–1065.
27. Bessonova L., Taylor T.H., Mehta R.S., Zell J.A., Anton-Culver H. Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011. V. 20, pp. 389–396.
28. Kollias J., Pinder S.E., Denley H.E. et al. Phenotypic similarities in bilateral breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. V. 85. P. 255–261.
29. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360 (8). P. 790–800.
30. Swain S.M., Wilson J.W., Mamounas E.P. et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. V. 96. P. 516–523.
31. Metcalfe K. et al. Predictors of contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Br. J. Cancer.* 2011. V. 104, pp. 1384–1392.
32. Голубев О.А., Абросимов С.Ю., Шустерова О.А. Морфометрические и иммуногистохимические маркеры прогрессии рака молочной железы // *Архив патологии*. 2001. № 4. С. 57–60.
33. Delpach Y., Wu Y., Hess K.R., Hsu L., Ayers M. et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. V. 135 (2). P. 619–627.
34. Lacroix M., Toillon R.A., Leclercq G. p53 and breast cancer, an update // *Endocrine-related Cancer*. 2006. V. 13 (2). P. 293–325.
35. Поддубная И.В., Карселадзе Д.А. «Тройной негативный» рак молочной железы // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. Т. 20, № 3. С. 12–19.
36. Anders C.K., Carey L.A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer // *Clin. Breast. Cancer*. 2009. Suppl. 2, pp. 73–81.
37. Dragun A.E., Pan J. et al. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. V. 34 (3), pp. 231–237.
38. Weigelt B., Peterse J.L., Van't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models // *Nature Publishing Group*. 2005. V. 5, pp. 591–602.
39. Huston T.L., Pressman P.I., Moore A. et al. The presentation of contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: a clinical management dilemma // *Breast Journal*. 2007. V. 2. P. 158–164.
40. Вторушин С.В., Завьялова М.В. Зависимость лимфогенного метастазирования инфильтрирующего протокового рака молочной железы от гистологического строения опухоли у больных, не получавших предоперационной терапии // Сб. «Науки о человеке»: материалы VIII конгр. молодых ученых и специалистов / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Каплиевича. Томск: СибГМУ, 2007. 273 с.
41. Завьялова М.В. Взаимосвязь морфологического фенотипа опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 41 с.
42. Bonin S., Brunetti D., Benedetti E. Molecular characterization of breast cancer patients at high and low recurrence risk // *Vichows Arch.* 2008. V. 52 (3). P. 241–250.
43. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E. et al. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer // *EJSO*. 2011. V. 37, iss. 7, pp. 623–628.
44. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P. et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort // *The Breast*. 2011. V. 20, iss. 2, pp. 158–164.
45. Hartman M. et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25, pp. 4210–4216.
46. Fodor J. Breast-conservation treatment for early invasive breast cancer: prognostic factors for survival after salvage treatment of local recurrence // *Magy Oncol.* 2007. V. 51 (2), pp. 127–131.
47. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy // *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 10, iss. 26 (14), pp. 2373–2378.
48. Garami Z., Szluha K., Fulop B. et al. Significance of the intraductal component in local recurrence after breast-conserving surgery // *Magy Seb.* 2008. V. 61 (1). P. 12–17.
49. Bhandari T., Dizon D.S., Taneja C. et al. Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer // *Am. J. Surg.* 2007. V. 194 (4), pp. 494–496.
50. Boehm D.U., Lebrecht A., Maltaris T. et al. Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery // *Anticancer Res.* 2008. V. 28 (2B). P. 1207–1211.
51. Phillips K.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J. Clin. Oncol.* 2013. V. 31, pp. 3091–3099.
52. Казатова Ю.А. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005. 64 с.
53. Jaffre F., Lavoue V., Mesbah H. et al. Prognosis for isolated skin recurrence after breast cancer treated by mastectomy // *Anticancer Res.* 2009. V. 29 (5), pp. 1697–1701.
54. Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Слонимская Е.М. Синхронное и метакронное развитие локальных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком молочной железы // Сиб. онкол. журн. 2011. № 2 (44). С. 27–32.

55. *Bebson J.R., della Rovere G.Q.* Ipsilateral breast cancer recurrence // *Breast*. 2008. V. 17 (1). P. 12–18.  
 56. *Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., Tang M.T., Malone K.E.*

Adjuvant hormonal therapy for breast cancer and risk of hormone receptor-specific subtypes of contralateral breast cancer // *Cancer Res*. 2009. V. 69. P. 6865–6870.

Поступила в редакцию 07.05.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Фесик Евгения Анатольевна – очный аспирант кафедры патологической анатомии СибГМУ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Крахмаль Надежда Валерьевна (✉) – очный аспирант кафедры патологической анатомии, ассистент кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии СибГМУ, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Слонимская Елена Михайловна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН, профессор кафедры онкологии СибГМУ (г. Томск).

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

✉ Крахмаль Надежда Валерьевна, тел. 8-903-952-4029; e-mail: krakhmal@mail.ru

## MODERN VIEWS ON BILATERAL BREAST CANCER

Fesik Ye.A.<sup>1,2</sup>, Krakhmal N.V.<sup>1</sup>, Zavyalova M.V.<sup>1,2</sup>, Perelmuter V.M.<sup>1,2</sup>,  
 Slonimskaya Ye.M.<sup>1,2</sup>, Vtorushin S.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Presented modern literature data on the features of the pathogenesis, course, clinical and morphological expression and tumor characteristics, parameters and nodal metastasis of hematogenous bilateral breast cancer. Highlight the results of domestic and foreign studies in recent years to determine the prognostic factors and recurrence of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. It was revealed that the frequency of bilateral breast tumor lesions varies widely, ranging from 0.1 to 20%, with metachronous tumors recorded significantly higher (69.6% ) than the synchronous (22.7%). The probability of occurrence of metachronous breast cancer is higher in women with a family history, as well as if they have a gene mutation BRCA-1. Found that the most common histological type of breast tumor with bilateral lesions is invasive ductal. However, the incidence of invasive lobular cancer and non-invasive lobular cancer is slightly higher among synchronous bilateral cancer compared with unilateral disease. Studies have shown that in a double-sided synchronous breast cancer tumor, as a rule, has a lower degree of differentiation, and the higher the expression level of estrogen receptors and progesterone receptors. Relevance of the issue because the identification of patterns in the study of lymphatic and hematogenous features bilateral metastasis of mammary tumors provides a basis for speculation about the differences in the progression of neoplastic disease in these groups and is a cause for further detailed research in this area to identify and evaluate the prognosis and also the choice of tactics of such patients.

**KEY WORDS:** bilateral breast cancer, especially flow, morphology, prognosis.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 160–168

## References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2006, vol. 17, no. 3. Prilozhenie 1, pp. 47, 82, 108, 113 (in Russian).
2. Stenina M.B. *Practical Oncology*, 2005, no. 1, pp. 26–32 (in Russian).
3. Carlson, R.W., Allred D.C., Anderson B.O. et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN*, 2009, vol. 7 (2), pp. 122–192.
4. Kerimov R.A. *Mammologiya*, 2005, no. 1, pp. 36–41 (in Russian).
5. Biesheuvel S., Weigel S., Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 2011, vol. 6 (2), pp. 104–109.
6. Steven A. Narod Bilateral breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014, vol. 11, pp. 157–166.
7. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Danilova T.V. On the problem of prevention of cancer among women of working age. Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference "Oncological service in terms of health care reform of the Russian Federation". Kazan, 2005, pp. 256–261 (in Russian).
8. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Danilova T.V. et al. Analysis of the state of cancer care in Russia in 2004. Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference "Oncological service in terms of health care reform of the Russian Federation". Kazan, 2005, pp. 266–271 (in Russian).
9. Deo V.S., Shridhar D., Shukla N.K. et al. Clinical profile and management of bilateral breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2005, vol. 7. Suppl. 1, pp. 6–10.
10. Filyushkin I. Yu., Ivanov V.M., Buydenok Yu.M. *Tumors of the Female Reproductive System*, 2007, no. 4, pp. 14–16 (in Russian).
11. Selezneva T.D. *Early diagnosis and reasons for the neglect of basic localization of tumors*. Saratov, Saratov Med. University Publ., 2008, pp. 84–93 (in Russian).
12. Bit-Sava E. M., Belogurova M.B. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2013, no. 1, pp. 75–81 (in Russian).
13. Eliassen A.H., Hankinson S.E., Rosner B. et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 2010, vol. 170 (19), pp. 1758–1764.
14. Lyubchenko L.N., Garkavtseva R.F., Portnoy S.M. et al. *Medical genetics*, 2007, no. 6, pp. 3–8 (in Russian).
15. Carmichael A., Bendall S., Lockerbie L. et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *EJSO*, 2009, vol. 28, pp. 388–391.
16. Vichapat V., Gillett C., Fentiman I.S. et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer suggest two aetiological pathways. *Eur. J. Cancer*, 2011, vol. 47, pp. 1919–1927.
17. Murphy J.A., Milner T.D., O'Donoghue J.M. Contralateral risk-reducing mastectomy in sporadic breast cancer. *Lancet Oncol.*, 2013, vol. 14, pp. 262–269.
18. Takahashi H., Watanabe K., Takahashi M. et al. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Breast Cancer*, 2005, vol. 12, pp. 196–202.
19. Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M.J., Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.*, 2011, vol. 13, pp. 223.
20. Anderson D.E. Genetic study of breast cancer: identification of high risk group. *Cancer*, 1974, vol. 34, pp. 1090–1097.
21. Ermilova V.D. *Practical Oncology*, 2002, vol. 3, no. 1, pp. 15–20 (in Russian).
22. Fasching P.A., Heusinger K., Loehberg C. et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself. *The Breast.*, 2005, vol. 14 (1), p. 19.
23. Perelmuter V.M., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Slonimskaya E.M., Savenkova O.V. *Siberian Journal of Oncology*, 2007, no. 3, pp. 58–63 (in Russian).
24. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Voskresenskiy D.A. et al. Pathomorphology precancer, non-invasive and invasive breast cancer. *Proceedings of the fourth annual international conference "Problems of diagnosis and treatment of breast cancer"*. St. Petersburg, 2007, pp. 102–110 (in Russian).
25. Saltzman B.S., Malone K.E., McDougall J.A., Daling J.R., Li C.I. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, vol. 135, pp. 849–855.
26. Kurian A.W. et al. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009, vol. 101, pp. 1058–1065.
27. Bessonova L., Taylor T.H., Mehta R.S., Zell J.A., Anton-Culver H. Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, vol. 20, pp. 389–396.
28. Kollias J., Pinder S.E., Denley H.E. et al. Phenotypic similarities in bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2004, vol. 85, pp. 255–261.
29. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 360(8). P. 790–800.
30. Swain S.M., Wilson J.W., Mamounas E.P. et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, vol. 96, pp. 516–523.
31. Metcalfe K. et al. Predictors of contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer*, 2011, vol. 104, pp. 1384–1392.
32. Golubev O.A., Abrosimov S.Yu., Shisterova O.A. *Arkhiv patologii – Archive of Pathology*, 2001, no. 4, pp. 57–60 (in Russian).
33. Delpesch Y., Wu Y., Hess K.R., Hsu L., Ayers M. et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, vol. 135 (2), pp. 619–627.
34. Lacroix M., Toillon R.A., Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocrine-related Cancer*, 2006, vol. 13 (2), pp. 293–325.
35. Poddubnaya I.V., Karseladze D.A. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN – Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center*, RAMS, 2009, vol. 20, no. 3, pp. 12–19.
36. Anders C.K., Carey L.A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin. Breast. Cancer*, 2009. Suppl. 2, pp. 73–81.
37. Dragun A.E., Pan J. et al. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 34 (3), pp. 231–237.
38. Weigelt B., Peterse J.L., Van't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Publishing Group.*, 2005, vol. 5, pp. 591–602.
39. Huston T.L., Pressman P.I., Moore A. et al. The presentation of contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: a clinical management dilemma. *Breast Journal*, 2007, vol. 2. P. 158–164.



40. Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. Dependence of nodal metastasis of infiltrating ductal breast cancer on the histological structure of the tumor in patients who did not receive preoperative therapy. *Proceedings of the VIII Congress of Young Scientists and Specialists "Science of Man"*. Tomsk, 2007. 273 p. (in Russian).
41. Zavyalova M.V. Relationship morphological phenotype of the tumor, lymphatic and hematogenous metastasis in infiltrating ductal carcinoma of the breast. Author. dis. Dr. med. sci. Tomsk, 2009. 41 p. (in Russian).
42. Bonin S., Brunetti D., Benedetti E. Molecular characterization of breast cancer patients at high and low recurrence risk. *Vichows Arch.*, 2008, vol. 52(3). P. 241–250.
43. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E. et al. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *EJSO*, 2011, vol. 37, iss. 7, pp. 623–628.
44. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P. et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast*, 2011, vol. 20, iss. 2, pp. 158–164.
45. Hartman M. et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25, pp. 4210–4216.
46. Fodor J. Breast-conservation treatment for early invasive breast cancer: prognostic factors for survival after salvage treatment of local recurrence. *Magy Oncol.*, 2007, vol. 51(2), pp. 127–131.
47. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 10, iss. 26 (14), pp. 2373–2378.
48. Garami Z., Szluha K., Fulop B. et al. Significance of the intraductal component in local recurrence after breast-conserving surgery. *Magy Seb.*, 2008, vol. 61(1), pp. 12–17.
49. Bhandari T., Dizon D.S., Taneja C. et al. Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2007, vol. 194(4), pp. 494–496.
50. Boehm D.U., Lebrecht A., Maltaris T. et al. Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery. *Anticancer Res.*, 2008, vol. 28 (2B), pp. 1207–1211.
51. Phillips K.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.*, 2013, vol. 31, pp. 3091–3099.
52. Kazatova Yu.D. *Diagnosis and treatment of breast cancer recurrence*. Author. dis. cand. med. sci. Bishkek, 2005. 64 p. (in Russian).
53. Jaffre F., Lavoue V., Mesbah H. et al. Prognosis for isolated skin recurrence after breast cancer treated by mastectomy. *Anticancer Res.*, 2009, vol. 29 (5), pp. 1697–1701.
54. Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – *Siberian Journal of Oncology*, 2011, no. 2, pp. 27–32 (in Russian).
55. Bebson J.R., della Rovere G.Q. Ipsilateral breast cancer recurrence. *Breast*, 2008, vol. 17(1), pp. 12–18.
56. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., Tang M.T., Malone K.E. Adjuvant hormonal therapy for breast cancer and risk of hormone receptor-specific subtypes of contralateral breast cancer. *Cancer Res.*, 2009, vol. 69, pp. 6865–6870.

**Fesik Yevgeniya A.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Krakhmal Nadezhda V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zavyalova Marina V.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Perelmuter Vladimir M.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Slonimskaya Yelena M.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Vtorushin Serdey V.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Krakhmal Nadezhda V.**, Ph. +7-903-952-4029; e-mail: krakhmal@mail.ru