

© Коллектив авторов, 1996
УДК 618.19-006

П. М. Пихут, В. Ф. Левишин, И. А. Яковлева,
И. М. Лазарев

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ канцерогенеза, Институт онкологии Молдовы, Кишинев

Изучение предопухолевых или фоновых заболеваний в отношении рака молочной железы (РМЖ) и, в частности, уточнение его связи с различными доброкачественными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ) является одним из важнейших и нерешенных вопросов в проблеме РМЖ. Исследования в этом направлении имеют не только теоретическое, но и, безусловно, практическое значение, поскольку установление предопухолевых состояний и изменений, определение особенностей открывают широкие возможности для профилактики раковых заболеваний путем выявления предраковых изменений и их своевременного лечения с применением как хирургических, так и терапевтических методов. Несмотря на большое количество соответствующих исследований, до сих пор остается нерешенным вопрос, что следует считать предраком молочной железы и какова этиопатогенетическая связь РМЖ с различными видами ДЗМЖ. Поскольку фиброаденоматоз представляет собой избыточный некоординированный рост эпителия, миоэпителия и соединительной ткани, логично было отнести его к предопухолевым изменениям молочных желез. В связи с этим прежде всего исследовалась связь фиброаденоматоза с РМЖ с использованием различных методических подходов. При одном из них исследовалась частота сочетания этих двух видов патологических изменений у одного пациента в одном органе. Обзор соответствующих данных литературы показывает, что в молочных железах, удаленных в связи с наличием в них раковой опухоли, фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) выявляется в 20—100% случаев, а в молочных железах женщин, умерших от других причин, в 12—29% [4]. Однако более частое сочетание ФКМ и РМЖ и обнаружение фиброаденоматоза вокруг раковой опухоли еще не является доказательством гистогенетического перехода мастопатии в рак. Более объективные данные по оценке связи между ДЗМЖ и РМЖ можно получить при ретроспективных и проспективных исследованиях, позволяющих установить последовательность в развитии различных патологических процессов в молочной железе.

Классическим примером ретроспективного исследования является работа М. Black и соавт. [2], которые отобрали группу больных РМЖ с биопсией молочной железы по поводу ДЗМЖ в анамнезе. Для каждой из этих больных было подобрано по 3 контрольных случая, сравнимых по возрасту и дате выполнения биопсии, но без последующего развития РМЖ. При пересмотре гистологических препаратов было установлено, что изменения эпителия протоков III и IV степени обнару-

P. M. Pikhut, V. F. Levshin, I. A. Yakovleva,
I. M. Lazarev

BENIGN LESIONS AND CANCER OF THE BREAST

Research Institute of Carcinogenesis CRC RMS, Moscow;
Moldavian Institute of Oncology, Kishinev

The relation of breast cancer (BC) to preneoplastic or background conditions and, in particular, to various benign breast lesions (BBL) are an important and yet unsolved problem. The study in this field is of both theoretical and practical importance because detection and characterization of preneoplastic conditions and changes allows cancer prevention by undertaking of timely surgical or therapeutical treatment of these changes. In spite of numerous studies the answers to the questions what lesions should be attributed to breast precancer and what etiopathogenetic relations exist between BC and various BBL are unsettled. Since fibrous adenomatosis is excessive uncoordinated growth of epithelium, myoepithelium and connective tissue it is reasonable to classify the disease as a precursor lesion to breast cancer. That is why association of fibrous adenomatosis with the risk of BC was the matter of many studies performed using various methodological approaches. One of the approaches is to study how frequently these two conditions are combined in the same site of the same patient. According to the published data 20-100% of breasts removed for BC presented with fibrocystic disease, while in breasts of women dying due to other causes this rate was 12-29% [4]. However, the more frequent occurrence of fibrocystic disease in combination with BC as well as detection of fibroadenomas around BC are not enough evidence to prove that the fibrocystic disease does change into cancer. Retrospective and prospective studies may provide more reliable data for evaluation of the relationship of BBL and BC as they can establish the succession of various pathological processes in the breast.

A classical retrospective study was performed by M. Black *et al.* [2] who selected patients with BC having a history of breast biopsy for BBL. Three control cases compatible by age and biopsy date but free from BC were selected for each of these patients. Review of the histological specimens discovered grade III and IV ductal epithelial changes in 30% of the BC and in 8% of the control patients, *in situ* cancer was 5-fold more frequent in the BC group as compared to the controls.

A review of 36 cohort studies of BBL transition into BC [8] showed that 22 reports confirmed increased risk of BC in individuals with certain BBL types. The relative risk was ranging from 1.2 to 18. While 11 studies failed to establish the relationship. Thus, the relation between BBL and BC is the principal problem in study of BBL.

Materials and Methods. The main purpose of this study was to analyze relation between various benign lesions of the breast and BC. Since objective evaluation of temporal, etiological and morphological relations between BBL and BC is difficult we used several

жены в группе больных РМЖ в 30%, а в контроле — в 8% случаев, частота выявления очагов рака *in situ* была в 5 раз выше в группе больных РМЖ.

Обзорный анализ 36 когортных исследований по изучению риска перехода ДЗМЖ в РМЖ [8] показал, что в 22 работах было подтверждено увеличение риска развития РМЖ у лиц с определенными формами ДЗМЖ. При этом показатель относительного риска варьировал от 1,2 до 18. В то же время в 11 работах соответствующего увеличения риска РМЖ не было установлено. Таким образом, главным вопросом в изучении ДЗМЖ является уточнение связи между ними и РМЖ.

Материалы и методы. Основная цель настоящего исследования заключалась в изучении связи между различными доброкачественными заболеваниями и РМЖ. Поскольку существуют определенные трудности в объективной оценке этой связи в плане установления временных, этиологических и морфологических зависимостей между ДЗМЖ и РМЖ, нами было использовано несколько методических подходов: ретроспективный, ретропроспективный и проспективный.

Ретроспективное изучение связи РМЖ с различными формами ДЗМЖ заключалось в исследовании наличия в анамнезе больных РМЖ и контрольных лиц возможных случаев ДЗМЖ и связанных с ними различных параметров (сроки выявления, клиническая форма заболевания, морфология, лечение и т. д.) Методом анкетирования было опрошено 857 первичных больных РМЖ, выявленных за период с 1988 по 1992 г. и 3964 контрольных лица при профилактических обследованиях за тот же период. При статистической обработке материала вычислялся удельный вес лиц с наличием различных форм ДЗМЖ в анамнезе среди больных РМЖ и контрольных лиц.

Ретропроспективное изучение связи между различными формами ДЗМЖ и РМЖ включало анализ заболеваемости РМЖ в когорте женщин с морфологически верифицированными в прошлом различными формами ДЗМЖ. Эта когорта была сформирована на основании материалов гистологических и цитологических исследований, проведенных с 1982 по 1991 г. Всего за этот период было взято на учет и проанализировано 10 776 случаев ДЗМЖ. Все эти случаи были разделены на 6 групп в соответствии с морфологическим или клинико-цитологическим заключением: мастопатия с формированием кисты, сецернирующие молочные железы, узловая форма мастопатии, фиброаденомы, внутрипротоковые папилломы (ВПП) и др. С целью прослеживания судьбы этих больных, в частности установления факта развития в последующем РМЖ, списки с паспортными данными больных с ДЗМЖ были сопоставлены со списками всех первично выявленных в Молдове больных РМЖ за период с 1983 по 1992 г. Всего за этот период был зарегистрирован 6931 случай РМЖ. В результате сопоставления списков впервые выявленных больных РМЖ и исследуемой когорты лиц были установлены случаи развития РМЖ в данной когорте. На основании этих данных были рассчитаны показатели заболеваемости РМЖ как в целом для всей когорты, так и для подкогорт с различными формами ДЗМЖ. Для оценки уровня заболеваемости фактические показатели заболеваемости РМЖ в когорте и подкогортах лиц с ДЗМЖ сравнивали с ожидаемыми (популяционными) показателями.

Проспективное изучение связи различных форм ДЗМЖ и РМЖ заключалось в активном прослеживании с контролем состояния здоровья, заболеваемости и смертности в когорте женщин с различными формами ДЗМЖ и лиц без патологии в молочных железах. Набор когорты был начат в 1983 г. и завершен в 1991 г. Всего в когорту под проспективное наблюдение было взято 6992 женщины в возрасте от 30 до 76 лет. Все женщины были подвергнуты базовому обследованию, включающему опрос по специальной анкете, физикальное обследование молочных желез, при необходимости дополнительные инструментальные методы обследования. Когорта формировалась из числа женщин, проходивших профилактические осмотры, поэтому она включала женщин как без патологических изменений в молочных железах, так и с различными формами ДЗМЖ. Лица с РМЖ в анамнезе или выявленным при базовом обследовании в когорту не включались. Состав когорты по результатам обследования на момент вступления в когорту был следующим: 2985 женщин без патологии в молочных железах, 684 с узловой формой мастопатии, 2079 с диффузной формой мастопатии, 300 с кистами, 97 с ВПП, 405 с фиб-

Таблица 1

Table 1

Частота ДЗМЖ в анамнезе больных РМЖ и контрольных лиц
Frequency of BBL in history of BC patients and controls

Возраст обследованных, годы	Больные РМЖ		Контрольные лица		
	всего	из них с ДЗМЖ в анамнезе, %	всего	из них с ДЗМЖ в анамнезе, %	p
20—29 20-29 years	40	2—5	429	21—4,9	> 0,05
30—39 30-39 years	240	22—9,2	1164	101—8,7	> 0,05
40—49 40-49 years	200	28—14	1371	175—12,8	> 0,05
50—59 50-59 years	236	27—11,4	712	73—10,3	> 0,05
Старше 60 Over 60 years	141	9—6,4	288	17—5,9	> 0,05
Всего... Overall...	857	88—10,3	3964	387—9,8	> 0,05
Age groups	total No.	% of patients with a history of BBL	total No.	% of patients with a history of BBL	p
	BC patients		Controls		

approaches, such as retrospective, retroprospective and prospective methodologies.

The retrospective study of BC relation to various BBL consisted of analysis of histories of BC patients and controls for BBL and review of various BBL parameters (detection time, clinical form, morphology, treatment, etc.). 857 patients with primary BC detected during 1988-1992 and 3964 controls filled in special questionnaires to be analyzed using statistical methods. Proportion of persons with a history of BBL among BC patients and controls was determined as a result of the analysis.

The retroprospective study of BC relation to BBL involved analysis of BC incidence in a cohort of women with a history of biopsy-proven BBL. This cohort was formed basing on histological and cytological investigations performed during 1982-1991. A total of 10,776 cases with BBL were recorded and analyzed during this period. The cases were stratified into 6 groups with respect to morphological findings, clinical and cytological patterns, as follows: gross cystic disease, breast nipple discharge, fibrocystic disease with lump, fibroadenoma, intra-ductal papilloma (IDP) and others. In order to follow the fate of these patients and particularly to detect BC occurrence among them we compared the lists of BBL patients with primary BC recordings in Moldova cancer register during 1983-1992. There were 6,931 cases of BC registered during the period studied. We evaluated BC incidence both in the whole cohort and with respect to HBL types. The observed BC incidence rates were compared with expected (populational) values.

The prospective study of BC association with various BBL types consisted of active monitoring of health condition, morbidity and mortality in a cohort of women with a history of BBL and in individuals free from breast pathology. The cohort was formed during 1983-1991. A total of 6,992 women aged 30 to 76 years were enrolled in the prospective study. All the women underwent baseline examination including filling in a questionnaire, clinical breast examination of breasts and instrumental investigations if necessary. The cohort was formed of women undergoing medical check-ups and therefore consisted of individuals without breast pathology and women with BBL. Patients with a history of BC or with BC detected at examination were excluded from the study. The cohort composition was as follows: 2,985 women free from breast pathology; 684 fibrocystic disease with lump; 2,079 diffuse fibrocystic disease; 300 cases with gross cysts; 97 IDP, 405 fibroadenomas, 362 cases with other breast lesions (lipomas, atheromas, lipogranulomas, additional lobes, mastitis, etc.).

роадемой, 362 с прочими заболеваниями молочных желез (липомы, атеромы, липогранулемы, добавочные доли, маститы и др.).

Режим прослеживания, частота контрольных осмотров членов когорты зависели от участия отдельных женщин в профилактических осмотрах, их явки на диспансерные контрольные осмотры. К моменту завершения прослеживания когорты (первая половина 1993 г.) осуществлен вызов на осмотр или уточнены данные о состоянии здоровья относительно всех лиц, включенных в когорту. Необходимые данные о состоянии здоровья и, в частности, наличии и характере патологических изменений в молочных железах получены к моменту завершения прослеживания о 6501 члене когорты. Такие сведения не удалось получить о 491 члене когорты проспективного наблюдения.

На основании результатов проспективного прослеживания когорты были рассчитаны показатели заболеваемости РМЖ в сравнении для подкогорт женщин с отсутствием патологии в молочных железах на момент начала наблюдения и для подкогорт с различными ДЗМЖ. Сравнение проводилось на основании расчета стандартизованных показателей заболеваемости с учетом возрастного состава и человеко-лет наблюдений для каждой из подкогорт.

Результаты. В табл. 1 и 2 представлены данные, полученные при ретроспективном изучении частоты наличия различных ДЗМЖ в анамнезе 857 больных РМЖ и 3964 сопоставимых контрольных женщин. При недифференцированном учете всех видов ДЗМЖ (см. табл. 1) существенных различий в частоте их наличия в анамнезе больных РМЖ и контрольных лиц не было выявлено как в целом между сравниваемыми группами, так и в пределах отдельных возрастных групп. При учете частоты наличия в анамнезе отдельных форм ДЗМЖ (см. табл. 2) было установлено, что доля лиц с наличием в анамнезе мастопатий и фиброаденом была приблизительно одинаковой в группах больных РМЖ и контрольных лиц. В то же время число лиц с наличием в анамнезе консервативно леченных маститов и травм (ушибов) молочных желез в группе больных РМЖ существенно превосходило таковое в контрольной группе. Так, доля лиц с наличием в анамнезе маститов у больных РМЖ и контроля составила соответственно 28,1 и 14,4% ($p < 0,0001$), травм молочных желез — 24,3 и 11,1% ($p < 0,001$). Интересно, что при учете в отдельности лиц с оперативно лечеными маститами в анамнезе доля таких женщин в контроле была даже несколько выше, чем среди больных РМЖ, — соответственно 8,6 и 6,3% ($p < 0,05$).

Данные о характере предшествующей патологии, полученные на основании ретроспективного изучения анамнеза, как правило, имеют недостаточную достоверность и ограничены. В этом отношении ретропроспективное прослеживание когорт, составленных на основе биопсийного материала и цитологических данных, имеет определенные преимущества с точки зрения более объективной информации о диагнозе и морфологической характеристике патологии. При этом методическом подходе использованы материалы гистологических и цитологических исследований, проведенных в Институте онкологии Молдовы за период с 1982 по 1991 г. Всего было проанализировано 10 776 случаев ДЗМЖ, включая 2427 случаев кист, 3182 — фиброаденом, 2204 — ФКМ, 226 — ВПП, 1335 — сецернирующей молочной железы, 1362 — прочих изменений. Все эти случаи были прослежены до конца 1992 г. Общее число человеко-лет наблюдений составило 60 872, общее число

Таблица 2

Table 2

Частота отдельных форм ДЗМЖ в анамнезе больных РМЖ и контрольных лиц
Percentage of cases with a history of individual BBL types among BC patients and controls

Группа	Всего	Доля лиц (в %) с наличием в анамнезе следующих форм ДЗМЖ					
		мастопатия		фибро-адено-ма	маститы леченные		травмы молоч-ных желез
		диф-фузная	узло-вая		консерва-тивно	опера-тивно	
Больные РМЖ BC patients Контрольна-я Control <i>p</i>	857	6,9	1,4	1,3	28,1	6,3	24,3
	3964	6	1,4	1,1	14,4	8,6	11,1
		>0,05	—	>0,05	>0,0001	>0,05	>0,001
Group	Total No.	diffuse	with lump	fibro-adeno-ma	conserva-tive treatmen-t	surgery	breast trauma
		fibrocyclic disease			treated mastitis		
		Percentage of persons with the following types of BBL in history					

Monitoring intensity and frequency of check examinations of the cohort members depended on participation of the women in prophylactic surveys and frequency of the visits. By the end of the cohort monitoring period (first half of 1993) all cohort members were summoned for check examination. Requisite data concerning health condition and, particularly, the presence and character of breast lesions were obtained for 6,501 women from the cohort. No such data were received for 491 individuals enrolled in the prospective study.

Basing on results of the prospective study we calculated BC incidence in subcohorts with different BBL types and in comparison with pathology-free subcohorts. The comparison was made by standardized rates with respect to age and person-years of follow-up for every subcohort.

Results. Tables 1 and 2 summarize results of the retrospective study of cases with a history of BBL among 857 BC patients and 3,964 compatible controls. Non-differentiated analysis of all BBL types (see table 1) failed to find significant differences between rates of BBL among the BC patients and the controls both in the groups studied as a whole and with respect to age subgroups. Rates of cases with a fibrocystic disease and fibroadenoma were similar in the BC group and the control. While the number of persons with a history of treated mastitis and breast traumas (injury) in BC group was much higher than in the control. The rate of mastitis among BC patients was 28.1% versus 14.4% in the controls ($p < 0.0001$), the respective percentages for trauma were 24.3 and 11.1 ($p < 0.001$). Of note that the rate of women with a history of previous surgery for mastitis among the controls was even higher than in the BC group (8.6 vs 6.3, ($p < 0.05$)).

Information about previous pathology obtained through retrospective analysis of case histories as a rule lacks significance and is rather limited. In this respect

Таблица 3

Table 3

Ожидаемые и фактические показатели заболеваемости РМЖ в исследуемой когорте (ретропроспективное исследование)
Expected and observed BC incidence in the cohort studied (retrospective study)

Группы с отдельными формами ДЗМЖ	Число человеко-лет наблюдения	Фактическая заболеваемость (ФЗ)	Ожидаемая заболеваемость (ОЗ)	ФЗ/ОЗ
Фиброаденомы Fibroadenoma	21 111	3	4,82	0,62
ВПП / IDP	1 140	4	0,74	5,4
Кисты / Cysts	13 103	14	9	1,6
Мастопатия (оперированная) Fibrocystic disease (surgery)	12 558	8	7,3	1,1
Сецернирующие молочные железы Breast nipple discharge	6 421	3	3,6	0,83
Прочие / Others	6 531	3	4,57	0,66
Всего... Total...	60 872	35	30,1	1,16
Groups with different BBL types	Personyears of follow-up	Observed incidence (OI)	Expected incidence (EI)	OI/EI

случаев РМЖ, выявленных в когорте за период прослеживания, — 35.

Сравнение ожидаемых показателей заболеваемости РМЖ (табл. 3), рассчитанных на основе возрастных показателей заболеваемости РМЖ населения Молдовы за соответствующий период, с фактическими показателями выявило отсутствие существенного увеличения заболеваемости РМЖ в целом по когорте случаев ДЗМЖ. Отношение фактического показателя заболеваемости к ожидаемому составило 1,16. При анализе соответствующих данных по отдельным подгруппам с различными формами ДЗМЖ заметное увеличение заболеваемости РМЖ отмечено только в подгруппах случаев ВПП и кист. Соотношение фактического и ожидаемого показателя в этих подгруппах составило соответственно 5,4 и 1,6. Таким образом, риск развития РМЖ на фоне ВПП увеличивался по сравнению с популяционным в 5,4 раза, а на фоне кист — в 1,6 раза. При других формах ДЗМЖ этот риск от популяционного существенно не отличался.

При третьем методическом подходе в исследовании этиопатогенетической связи между ДЗМЖ и РМЖ было осуществлено проспективное исследование с прослеживанием клинически обследованных в период с 1983 по 1992 г. 6501 женщины. Из них по результатам обследования на момент включения в когорту у 2769 патология в молочных железах отсутствовала, у 697 установлена узловая форма мастопатии, у 1987 — диффузная форма мастопатии, у 272 — кисты, у 88 — ВПП, у 354 — фиброаденомы, у 34 — прочие виды ДЗМЖ. За период прослеживания по 1993 г. включи-

ретроспективное follow-up of cohorts formed on the basis of bioptic and cytological findings has some advantages as concerns objective information on diagnosis and disease morphology. In our retrospective study we used reports of histological and cytological investigations performed in the Oncology Institute of Moldova during 1982-1991. We analyzed 10,776 BBL cases including 2,427 cysts; 3,182 fibroadenomas; 2,204 fibrocystic disease with lumps; 226 IDP; 1,335 breast nipple discharge; 1,362 cases with other lesions. All the cases were followed up till the end of 1992. The total person-years of follow-up was 60,872, the total number of BC cases detected during the study was 35.

Comparison of expected BC incidence (table 3) calculated on the basis of age-adjusted BC rate in Moldova during the period studied with the observed rates showed no significant rise in BC incidence in the whole BBL cohort. The ratio of observed to expected rates was 1.16. The analysis in subcohorts with diverse BBL demonstrated a marked increase in BC incidence in the IDP and cyst subcohorts only. The respective ratios of observed and expected rates in the subcohorts were 5.4 and 1.6. Thus, the risk of BC is increased 5.4-fold in patients with IDP and 1.6-fold in those with cysts. There was no considerable difference from the populational risk in groups with other BBL types.

The prospective study of etiopathological association of BC and BBL was performed in 6,501 women examined during 1983-1992. At enrollment to the cohort study 2,769 women were free from breast pathology, the groups of BBL cases consisted of 697 fibrocystic disease with lump; 1,987 fibrocystic disease without lump; 272 gross cysts; 88 IDP; 354 fibroadenomas; and 334 cases with other breast lesions. 30 cases of primary BC were detected in the whole cohort during the follow-up period through 1993.

Table 4 presents observed and expected BC incidence rates in BBL groups and in controls free from breast lesions. Similarly to the retrospective study only subcohorts with IDP and cysts demonstrated a dramatic increase in BC incidence as compared to the expected rates. Respective ratios of the observed to expected rates were 7.5 and 3.1. There was no rise in BC incidence among women with fibroadenoma, fibrocystic disease and other breast lesions. The pathology-free subcohort showed a lower observed BC incidence as compared to the expected rate which makes the results more reliable as this subcohort was used as an additional control group in our study.

Conclusion. Several conclusions and suppositions may be made as a result of our study. First, we showed once more that different clinicomorphological types of BBL demonstrated different association with the risk of BC incidence in patients with the existing or previous history of the breast lesions. A considerable increase in BC incidence was discovered in IDP and cyst subcohorts only. This discovery was made in two most reliable independent (retrospective and prospective) fragments of the study which makes it more convincing. Similar increase in BC incidence in patients with cysts [5] and IDP [6,7] was reported previously. Nevertheless

тельно в целом по всей когорте выявлено 30 первичных случаев РМЖ.

В табл. 4 приведены данные расчета и сравнения фактических и ожидаемых показателей заболеваемости РМЖ в группах женщин с различными видами ДЗМЖ и без патологии в молочных железах. Многократное превышение фактических показателей заболеваемости РМЖ над ожидаемыми имело место, как и в ретро-проспективном исследовании, только в подкогортах лиц с ВПП и кистами молочных желез. Отношение фактических показателей к ожидаемым в этих подкогортах составило соответственно 7,5 и 3,1. В подкогортах лиц с фиброаденомами, мастопатиями, прочей патологией молочных желез увеличение заболеваемости РМЖ отсутствовало. В подкогорте женщин без патологии в молочных железах фактическая заболеваемость оказалась несколько ниже ожидаемой, что делает общие данные более убедительными, так как эта подкогорта в данном исследовании служила дополнительным контролем.

Обсуждение. Полученные результаты еще раз подтверждают, что разные клинко-морфологические формы ДЗМЖ имеют разную связь с риском развития РМЖ на их фоне или после них. По нашим данным, существенное увеличение риска РМЖ отмечено только в подкогортах лиц с кистами ИПП молочных желез. При этом соответствующие одинаковые данные были получены в двух методически наиболее достоверных независимых фрагментах исследования (ретроспективном и проспективном), что делает их более убедительными. Аналогичное увеличение риска развития РМЖ на фоне кист [2] и ВПП [6, 7] уже отмечалось в литературе. В то же время выделенные формы ДЗМЖ нельзя рассматривать как облигатный предрак. По нашим данным, раковые опухоли возникли в последующем у менее чем 1% больных с этими формами ДЗМЖ. С другой стороны, большая доля случаев РМЖ развивается без предшествующих ДЗМЖ (во всяком случае без клинических проявлений этих заболеваний). В частности, в нашем исследовании на фоне ВПП и кист молочных желез возникло только 8 случаев РМЖ из 30 выявленных в проспективно прослеживаемой когорте, т. е. большинство случаев РМЖ развилось при отсутствии этих форм ДЗМЖ в анамнезе. Важно также отметить, что в большинстве случаев РМЖ возникает через весьма отдаленные сроки (годы и даже десятки лет) после диагностики кист и ВПП. В связи с этим в одной из работ рекомендуется осуществлять профилактические обследования молочных желез через 3, 5 и 8 лет у женщин после биопсий и резекций по поводу ДЗМЖ [3].

Отсутствие четкости и наличие даже определенной противоречивости в оценке связи между ДЗМЖ и РМЖ, по данным литературы, связано, с одной стороны, с большой гетерогенностью ДЗМЖ, а с другой — с отсутствием единой общепринятой классификации этой группы заболеваний. Разные авторы основываются на различных клинических и морфологических критериях этих заболеваний. При этом прогноз клинического течения, основанный только на морфологических данных,

Таблица 4

Table 4

Результаты проспективного исследования
Results of prospective study

Группы с отдельными формами ДЗМЖ	Число человеко-лет наблюдения	Фактическая заболеваемость (ФЗ)	Ожидаемая заболеваемость (ОЗ)	ФЗ/ОЗ
Фиброаденомы Fibroadenoma	2 406	1	1,3	0,8
ВПП / IDP	566	3	0,4	7,5
Кисты / Cysts	2 238	5	1,62	3,1
Мастопатия (оперированная) Fibrocystic disease (surgery)	4 801	3	2,74	1,1
Мастопатия (неоперированная) Fibrocystic disease (no surgery)	14 261	7	7,5	0,93
Прочие / Others	2 256	1	1,54	0,65
Здоровые Normal individuals	21 295	10	13,8	0,72
Groups with different BBL types	Person-years of follow-up	Observed incidence (OI)	Expected incidence (EI)	OI/EI

these BBL types cannot be considered obligate precancer conditions. In our study less than 1% of patients with these lesions developed breast cancer. On the other hand, a large portion of BC develops without previous BBL (at least without clinical signs of these lesions). In the prospective part of our study only 8 of 30 BC occurred in association with IDP and cysts, i. e. most BC developed in persons without previous history of these BBL. It should also be emphasized that most BC occur at several years or even decades after diagnosis of cyst or IDP. Therefore it is recommended [3] to perform prophylactic examinations of breasts at 3, 5 and 8 years following biopsy and resection for BBL.

The lack of clearness and the presence of certain contradictoriness in evaluation of the association of BBL and BC in the literature seems to be due to BBL large heterogenicity, on the one hand, and to the lack of common unified classification of these lesions. Different authors use different clinical and orphological criteria of classification. Moreover prognosis of disease clinical course based on morphological findings only in any individual case may be but approximate [1]. Therefore it is necessary to develop integral clinical and morphological criteria of BBL both to classify the diseases and to study their relation to BC. It should be also taken into consideration that BC occurrence depends not only on local premalignant changes in cells and tissues of the breast, but also on general condition of the body, the presence of certain alterations in its hormonal, metabolic and immunological status. These organic and systemic factors should also be taken into account in the study of association of BBL and the risk of BC.

в каждом отдельном случае не более чем приближен [1]. Поэтому необходима разработка интегральных клинико-морфологических критериев ДЗМЖ как для классификации этих заболеваний, так и для изучения их связи с РМЖ. Следует также учитывать, что развитие РМЖ определяется не только местными, локальными предопухолевыми изменениями в клетках и тканях молочной железы, но и общим состоянием организма, наличием в нем определенных гормонально-метаболических и иммунологических отклонений. Поэтому организменные и системные факторы также следует учитывать при изучении связи ДЗМЖ и РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Предраковые состояния / Под ред. Р. Л. Картера. — М., 1987. — С. 14—18.

© Коллектив авторов, 1996
УДК 618-19-006.6

З. О. Зауташивили, В. П. Лetyagin, Е. Б. Полевая,
И. В. Высоцкая, М. В. Шомова, М. С. Ратиани,
Д. М. Гиоргадзе

К ВОПРОСУ О МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Мультицентрический рак молочной железы — вариант проявления данного заболевания в виде двух опухолей или более в одном органе. По данным различных авторов, частота его проявления составляет 3,7—73%. Существует различная трактовка понятия мультицентричности с морфологических позиций. Отсутствуют четкие клинические критерии стадийности опухолевого процесса. До настоящего времени наиболее достоверным методом диагностики является морфологическое исследование серийных срезов удаленной молочной железы. Только в последнее десятилетие появились научные труды, посвященные возможностям маммографии в дооперационном распознавании данной патологии. Актуальность выявления множественных очагов рака до операции определяется новыми подходами к хирургическому лечению, в частности внедрением в онкологическую практику органосохраняющих операций. Не определены также факторы, влияющие на прогноз заболевания, знание которых необходимо для объективного выбора адекватного метода лечения при данной патологии.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты ретроспективного анализа 180 историй болезни и 77 собственных наблюдений (всего 257) с морфологически верифицированным мультицентрическим раком молочной железы. Частота выявления данной патологии составила 7,7%. Возраст больных колебался от 25 до 75 лет. Существующая в настоящее время Международная классификация рака молочной железы не учитывает размер пораженного органа, однако невозможно представить распространение опухолевого процесса идентичным в молочных железах маленького и большого объема при узловых образованиях одинаковой величины. При мультицентрическом раке наличие вторых опухолей не влияет на опре-

2. Black M., Barday T., Cutter S. et al. // Cancer. — 1972. — Vol. 29. — P. 338—345.
3. Enmoto K., Fujiwara K., Masamura S. et al. // Nippon Geka Zasshi. — 1989. — Vol. 90, N 9. — P. 1403—1405.
4. Fisher E., Panison J. // Early diagnosis of breast cancer. — 1979. — Vol. 1. — P. 65—80.
5. Haagensen C., Boliann C., Haagensen D. Breast Carcinoma: Risk and Detection. — Philadelphia, 1981. — P. 55—57.
6. Moskowitz M., Gartside P., Wirman J., McLaughlin C. // Radiology. — 1980. — Vol. 134, N 2. — P. 289—291.
7. Ricci M., Santini D., Taffurelli M. et al. // G. chir. — 1985. — Vol. 6, N 5. — P. 457—459.
8. Winston W., Norman B. Acritique of the methodology of studies of benign breast diseases and breast cancer risk. JNCI, 1986. — Vol. 77, N 2. — P. 397—404.

Поступила 05.08.95 / Submitted 05.08.95

Z. O. Zautashvili, V. P. Letyagin, E. B. Poleyaya,
I. V. Vysotskaya, M. V. Shomova, M. S. Ratiani,
D. M. Giorgadze

TO THE PROBLEM OF MULTICENTRIC BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Multicentric breast cancer is development of two or more tumors in the same site. According to different authors its frequency ranges from 3.7 to 73%. There are different interpretations of the multicentricity from the morphological standpoint and there is no clear clinical staging of the disease. Morphological study of serial sections from the dissected breast is the most reliable diagnostic method so far. First reports on mammography as a means of preoperative detection of this pathology were published over the last decade. Preoperative discovery of multiple cancer foci is of great significance for breast conserving surgery. No prognostic factors are known so far though the determination of these factors is necessary for objective choice of adequate treatment.

Materials and Methods. Our study was based on retrospective analysis of 180 histories and treatment of 77 cases (total 257) with morphologically verified multicentric breast cancer. Frequency of this pathology was 7.7%. The patients' age varied from 25 to 75 years. The now existing international breast cancer classification does not take into account breast size, though disease advance can hardly be assessed identically in a small and a big breasts even if the lumps are of the same size. The presence of a second tumor in multicentric breast cancer does not influence the T parameter even if its diameter is only one millimeter smaller. A tumor may occupy a considerable part of a small breast. Besides, if the breast is small the tumor is closer to regional lymph collectors and is thus involved in intensive lymph drain which leads to acceleration of metastasis development. We proposed a mathematical model of breast cancer advance evaluation with respect to relationship of the lump volumes total and the breast volume which allowed objective staging of multicentric breast cancer [1].

Volumes of the breast (hemisphere) and the tumor (sphere) were