

ДВУСТОРОННИЙ РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Р.А. Керимов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Одним из проявлений первично-множественного рака молочной железы (РМЖ) является двустороннее поражение, частота которого составляет от 0,1 до 20,0% [3, 5, 9].

У больных РМЖ кумулятивный риск развития двустороннего процесса составляет приблизительно 0,7—1% в год [9]. К случаям «семейного» рака относится 5—10% двустороннего РМЖ [3]. L. Dawson установил [4], что вероятность возникновения рака в контралатеральной молочной железе в пременопаузе у женщин с отягощенным семейным анамнезом составляет 35—38% (при неотягощенном семейном анамнезе — 13%). A. Prasad [13] сообщает, что риск развития рака в контралатеральной молочной железе достигает 28,8% даже при отсутствии клинических и маммографических данных. S. Tella также считает, что риск развития метакронной опухоли в контралатеральной молочной железе у больных РМЖ в 2—6 раз выше, чем в контрольной группе [14].

Диагностика двустороннего рака представляет собой значительные сложности, особенно учитывая доклинические формы болезни. T. Murphy сообщает, что двусторонние синхронные опухоли очень часто характеризуются одинаковыми внешними проявлениями, а их расположение в молочных железах представляет собой как бы зеркальное отображение [12]. Метакронные опухоли — это очаги меньшего размера, с более редким вовлечением подмышечных лимфатических узлов. Стадия рака, выявленного при скрининговой маммографии, всегда ниже.

Лечение двустороннего РМЖ — сложная проблема. Самым спорным остается вопрос о необходимости биопсии контралатеральной молочной железы и контралатеральной мастэктомии. H. Cody III считает безусловно необходимым выполнение этих операций [2], так как, по его мнению, синхронный рак контралатеральной железы может быть выявлен у преобладающего большинства больных, особенно в случае отягощенного семейного анамнеза. J. Lee — категорический противник рутинной контралатеральной биопсии или мастэктомии; по его данным [9], не обнаружено различий в выживаемости больных, у которых вторичная опухоль выявлена неинвазивными методами, и тех, у кого она была установлена хирургическим путем.

Особенно много противоречий в вопросе о возможности выполнения органосохраняющих операций при двустороннем РМЖ. T. Arimura [1]

считает показанием к таким операциям опухоли диаметром менее 3 см, отсутствие мультицентрического роста, а также значительной инвазии протоков. Им были выполнены органосохраняющие операции при двустороннем синхронном РМЖ у 44% больных с одной стороны и у 38% больных — с обеих. Показатели выживаемости в этих группах и у больных с мастэктомией практически не различались. Схожие данные получены и другими авторами [6, 10], однако некоторые [8] остаются приверженцами выполнения при двустороннем РМЖ операций большего объема.

L. Mariani считает, что возраст больных моложе 45 лет, наличие долькового рака, локализация первичной опухоли в центральных и внутренних квадрантах являются неблагоприятными прогностическими факторами развития контралатерального рака [11]. Он также отметил существенное влияние на прогноз рецепторного статуса опухоли. Высокий уровень рецепторов эстрогенов свидетельствовал о более благоприятном прогнозе у молодых женщин, а рецепторов прогестерона — у пожилых. Высокий уровень рецепторов прогестерона у больных с инфильтративным протоковым раком и инфильтративным раком с преобладающим интрадуктальным компонентом был неблагоприятным прогностическим фактором развития контралатерального рака, и, напротив, свидетельствовал о меньшем риске последнего при инфильтративном дольковом раке и других гистологических типах опухоли. K. Engin показал [5], что интервал между первичным и контралатеральным раком коррелировал с возрастом, овариально-менструальным статусом и размерами первичной опухоли, а общая выживаемость больных зависела от возраста, размеров опухоли, статуса регионарных лимфатических узлов и интервала между первичной и вторичной опухолью молочных желез. E. Healey также отнес молодой возраст к факторам, повышающим риск развития контралатерального рака [7]. При метакронном раке контралатеральной молочной железы больные подвержены гораздо большему риску последующего развития местных рецидивов и отдаленных метастазов. Для снижения этого риска авторы рекомендуют обязательное двустороннее облучение, а B. Xing считает необходимым проведение адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2—5 лет [15].

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1960 по 1995 г. находились на лечении 295 больных двусто-

ронним РМЖ (86 больных — синхронным, 171 — метакронным и 38 — метастатическим). Частота двустороннего поражения молочных желез не превышала 1,44%.

Средний возраст больных составил при синхронном РМЖ — $49,98 \pm 2,9$ года, в случае метакронного рака: при первичной опухоли — $43,1 \pm 2,1$ года, при метакронной — $51,7 \pm 1,9$ года; при метастатическом РМЖ — $47,4 \pm 6,1$ года.

При двустороннем синхронном РМЖ овариально-менструальная функция была сохранена у 54 (62,8%) пациентов, в менопаузе находились 36 (37,2%) обследованных. При метакронном раке на момент выявления первичной опухоли яичники функционировали у 102 (59,6%) больных и в менопаузе были 69 (40,4%) пациенток, при выявлении метакронной опухоли эти показатели составили соответственно 54 (31,6%) и 117 (68,4%). При метастатическом РМЖ овариально-менструальная функция была сохранена у 25 (65,8%) больных, в менопаузе находились 13 (34,2%).

Среди родственников обследованных женщин РМЖ был выявлен у 86 (29,2%), в том числе: при синхронном раке — у 32 (37,2%), при метакронном — у 45 (26,3%), при метастатическом — у 9 (23,6%); злокачественные опухоли других локализаций были у 56 (18,9%) родственников, причем при синхронном раке — у 15 (17,4%), при метакронном — у 32 (18,7%), при метастатическом — у 9 (23,6%). Эти показатели были достоверно выше, чем при одностороннем РМЖ.

Распределение больных двусторонним синхронным РМЖ по стадиям с каждой стороны оказалось следующим: $T_{1-2}N_0M_0$ и $T_{1-2}N_0M_0$ — у 16 (18,6%) больных; $T_{1-2}N_1M_0$ и $T_{1-2}N_1M_0$ — у 8 (9,3%); $T_{3-4}N_0-2M_0$ и $T_{3-4}N_0-2M_0$ — у 21 (24,4%); $T_{1-2}N_0M_0$ и $T_{1-2}N_1M_0$ — у 16 (18,6%); $T_{1-2}N_0M_0$ и $T_{3-4}N_0-2M_0$ — у 8 (9,3%) и $T_{1-2}N_1M_0$ и $T_{3-4}N_0-2M_0$ — у 17 (19,8%). Локализованные формы рака отмечены более чем в половине случаев — у 51 из 86 (59,3%) пациентов.

Среди больных двусторонним метакронным РМЖ при первичной опухоли: $T_{1-2}N_0M_0$ — у 59 (34,5%) больных, $T_{1-2}N_1M_0$ — у 31 (18,1%), $T_{1-2}N_2M_0$ — у 22 (12,9%), $T_{3-4}N_0M_0$ — у 5 (2,9%), $T_{3-4}N_1M_0$ — у 26 (15,2%) и $T_{3-4}N_2M_0$ — у 28 (16,4%) больных; при метакронном раке: $T_{1-2}N_0M_0$ — у 79 (46,2%) больных, $T_{1-2}N_1M_0$ — у 50 (29,2%), $T_{1-2}N_2M_0$ — у 12 (7,0%), $T_{3-4}N_0M_0$ — у 6 (3,5%), $T_{3-4}N_1M_0$ — у 15 (8,8%) и $T_{3-4}N_2M_0$ — у 9 (5,3%) пациенток.

В большинстве случаев метакронный рак был диагностирован в более ранних стадиях, что объяснялось онкологической настороженностью врачей и самих больных, а также мониторингом за пациентками, получившими специальное лечение. Метакронный рак в контралатеральной мо-

лочной железе развивался в сроки от 1 до 31 года (в среднем через $8,6 \pm 0,8$ года); чаще он появлялся в первые 5 лет либо более чем через 10 лет после возникновения первой опухоли.

Из 38 больных, у которых метастаз в контралатеральную молочную железу был единственным проявлением прогрессирования процесса, у 8 (21,1%) он был обнаружен одновременно с первичной опухолью, а у остальных 30 (78,9%) — в сроки от 1 года до 9 лет (в среднем через $2,7 \pm 0,6$ года). Узловая форма метастаза установлена у 18 (47,3%), диффузная — у 20 (52,6%) пациенток. При узловой форме метастазирования преобладали больные с солитарным узлом (16, что составило 88,9%) и лишь у 2 (11,1%) женщин было несколько метастатических узлов. Анализ стадии первичного рака показал, что в преобладающем большинстве случаев метастатическое поражение контралатеральной молочной железы развилось на фоне местно-распространенного процесса — у 34 (89,5%) больных и лишь у 4 (10,5%) — на фоне локализованного первичного рака. В этих случаях преобладала узловая форма метастазирования.

Первичная опухоль в молочной железе локализовалась в наружных квадрантах у 5 (13,2%) больных, во внутренних квадрантах — у 15 (39,5%), центральном отделе молочной железы — у 9 (23,7%), занимала всю молочную железу — у 9 (23,7%) больных. Метастатическая опухоль локализовалась во внутренних квадрантах контралатеральной молочной железы у 10 (26,3%) женщин, в центральном отделе — у 6 (15,8%), занимала более одного квадранта — у 12 (31,6%) и всю молочную железу — у 10 (26,3%). Не было ни одного случая локализации метастатического рака в наружных квадрантах молочной железы.

Анализ клинических проявлений при двустороннем РМЖ показал, что у 34 (39,5%) больных синхронным раком стадийность поражения была одинаковой с обеих сторон и у 52 (60,5%) — разной. Более чем в половине случаев (59,3%) отмечены локализованные формы рака. Как правило, размер опухоли не превышал 5 см. Симметричное расположение опухолей выявлено лишь в 19 (22,9%) случаях. Опухоли локализовались в наружных и верхних квадрантах молочных желез у 74 (86,0%) больных, что впоследствии явилось одним из критериев дифференциальной диагностики первичного и метастатического РМЖ. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были обнаружены с обеих сторон у 43 (50%) больных, с одной — у 24 (27,9%). В случае двустороннего регионарного метастазирования уровень поражения лимфатических узлов в большинстве случаев был одинаковым.

При метакронном РМЖ ранние стадии выявлены у 59 (34,5%) больных при первичном поражении и у 72 (42,1%) — при раке контралатераль-

ной молочной железы. Что касается локализации опухоли, то преобладающими были наружные и верхние квадранты молочных желез: у 138 (80,7%) больных при первичном и у 131 (76,6%) — при метакронном контралатеральном раке. Симметричным расположение узлов в том и другом случае было у 32 (18,7%) больных.

Поражение метастазами регионарных лимфатических узлов отмечалось у 107 (62,6%) больных при первичном РМЖ и у 93 (54,3%) — при метакронном контралатеральном раке. У 18 больных из 64 (10,5%), у которых отсутствовали регионарные метастазы при первичном поражении, они появились при метакронном раке, а у 28 больных из 98 (16,4%) с регионарным метастазированием при первой опухоли метастазы при раке контралатеральной молочной железы отсутствовали. Обширное регионарное метастазирование (N_2) выявлено у 50 (29,2%) больных при первичной опухоли и лишь у 28 (16,3%) — при метакронном раке.

Изолированное поражение контралатеральной молочной железы метастазом первичного РМЖ при отсутствии других признаков генерализации встречается весьма редко, а дифференциальная диагностика первичного и метастатического поражения является сложной задачей, особенно при узловом характере метастаза. Из 18 больных с узловой формой метастаза у 8 (44,4%) опухоль клинически была расценена как синхронный рак, у 7 (38,9%) — как метакронный, а метастатическая природа поражения контралатеральной молочной железы была установлена только при морфологическом исследовании.

Форма метастаза в контралатеральной молочной железе зависела от типа роста первичной опухоли. Так, при узловом росте опухоли узловая и диффузная формы метастаза составили соответственно 13,2 и 2,6%, а при местно-распространенном РМЖ — 34,2 и 50,0%. Размеры первичного опухолевого узла не оказывали существенного влияния на форму метастазирования. У 34 (89,5%) больных при первичном раке имелись обширные метастазы в регионарных лимфатических коллекторах (N_2). Вероятнее всего, у этих больных метастатическое поражение контралатеральной молочной железы развивалось вследствие блокады отводящих лимфатических путей и заноса раковых эмболов ретроградным током лимфы из пораженных метастазами лимфатических узлов.

Анализ морфологического строения опухолей при двустороннем раке выявил следующие особенности. При синхронном поражении наиболее часто с обеих сторон отмечался инфильтративный рак: протоковый — у 39 (46,4%) больных, дольковый — у 22 (26,2%). У 10 (11,9%) больных установлено сочетание инфильтративного протокового или долькового рака с одной стороны и

редких форм (слизистый, медуллярный рак) — с другой. У 62 (73,8%) пациенток опухоли с обеих сторон были одинакового гистологического строения, у 22 (26,2%) — различного. При метакронном раке также выявлено преобладание инфильтративных форм опухолей: наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак, но нередко также — инфильтративный дольковый: у 41 (24,4%) больной при первичном РМЖ и у 38 (22,6%) больных — при метакронном. У 76,2% больных первичная и вторичная опухоли были одинаковой гистологической структуры.

Морфологическое исследование первичной опухоли у больных метастатическим РМЖ также выявило преобладание инфильтративного протокового рака (68,4%); случаев развития метастатического рака в контралатеральной молочной железе у больных с первичным прединвазивным раком не было. При морфологическом исследовании молочной железы, пораженной метастазом, в большинстве случаев выявляли инфильтрацию ткани железы, комплексы раковых клеток, раковые эмболы в просветах лимфатических щелей и сосудов, часто — комплексы раковых клеток в просветах лимфатических и кровеносных сосудов кожи и подкожной клетчатки. У 9 (23,6%) больных с узловой формой метастаза в контралатеральной железе был найден инфильтративный рак.

Исследование окружающей ткани молочной железы при синхронном (52 больных) и метакронном (110 больных) первичном раке выявило разной степени выраженности фиброзно-кистозную болезнь. При синхронном раке она была обнаружена у 43 (82,7%) пациенток, в том числе у 35 (67,3%) — пролиферативная ее форма, проявлявшаяся развитием внутрипротоковых и внутридольковых пролифератов, внутрипротоковых папиллом, участков атипичии эпителия. У 9 (17,3%) больных выявлены очаги неинвазивного рака. При метакронном раке фиброзно-кистозная болезнь установлена у 101 (91,8%) больной: пролиферативная форма — у 72 (71,3%), пролиферация с элементами атипичии — у 17 (15,8%) и пролиферация с участками малигнизации — у 12 (11,9%) пациенток. При метастатическом РМЖ фиброзно-кистозная болезнь в окружающей ткани выявлена лишь в 8 (26,6%) случаях, причем ни в одном из них не было пролиферативной формы и(или) атипичии эпителия.

Таким образом, для первичного метакронного рака характерны: наличие «звездчатого» узла с размытыми контурами, расположенного преимущественно в наружных и верхних квадрантах молочной железы, малоподвижного или неподвижного, при отсутствии внутрикожных или подкожных метастазов и 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, отсутствует также поражение лимфатических и кровеносных сосудов кожи и подкожной клетчатки. В окружающей ткани, как правило, имеется пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни, часто с атипией эпителия и формированием очагов неинвазивного рака.

Для метастатического РМЖ характерно отсутствие опухолевого узла либо он расположен более поверхностно, округлой формы, четко очерчен, локализуется преимущественно в центральных и внутренних отделах железы. Преобладают диффузная инфильтрация и отек кожи и ткани молочной железы, которые могут распространяться через срединную линию тела. Часто встречаются внутрикожные и подкожные диссеминаты опухоли. При микроскопическом исследовании выявляются многочисленные раковые эмболы в просветах лимфатических сосудов и щелей, комплексы раковых клеток в просветах лимфатических и кровеносных сосудов кожи и подкожной клетчатки. В окружающей ткани молочной железы фиброзно-кистозная болезнь встречается крайне редко, а пролиферативные изменения отсутствуют.

В зависимости от проведенного лечения больные распределились следующим образом: при двустороннем синхронном раке консервативное лечение получили 2 (2,3%) больные, только хирургическое — 17 (19,8%), комбинированное — 27 (31,4%) и комплексное — 40 (46,5%); в случае метакронного двустороннего РМЖ при первичном раке только хирургическое лечение получили 60 (35,1%) больных, комбинированное — 36 (21,1%) и комплексное — 75 (43,9%); при метакронном раке контралатеральной молочной железы консервативное лечение получили 3 (1,8%) пациентки, только хирургическое — 32 (18,7%), комбинированное — 50 (29,2%) и комплексное — 86 (50,3%) больных. Хотя у большинства больных при метакронном раке распространенность процесса была меньшей, лечение их отличалось большим радикализмом. У 56 (32,7%) больных при формальном отсутствии показаний к назначению адъювантной системной терапии (отсутствие регионарных метастазов, отрицательные значения рецепторов стероидных гормонов) она тем не менее проводилась.

Радикальная мастэктомия по Холстеду при первичном раке выполнена у 70 (41,7%) больных, при метакронном раке — 23 (13,7%); по Пейти — соответственно у 58 (34,5%) и 48 (28,6%) больных; по Маддену — у 36 (21,4%) и 86 (51,2%) больных, органосохраняющие операции — у 7 (4,2%) и 11 (6,5%) пациенток.

Неoadъювантная химиотерапия при первичном раке проведена 45 (26,3%), лучевая терапия — 22 (12,9%), химиолучевое лечение — 17 (9,9%) больным, при раке контралатеральной молочной железы — соответственно 24 (14,0%); 11 (6,4%) и 14 (8,2%) больным. Адъювантная химиотерапия при первичном раке проведена 89 (52,0%), лучевая — 4 (2,3%) и химиолучевая терапия — 18 (10,5%) больным; при метакронном — соответственно 101 (59,1%); 9 (5,3%) и 27 (15,8%) больным. Выключение функции яичников (хирургическим путем или с помощью лучевой терапии) при первичном раке выполнено 62 (60,8%) пациенткам из 102 с сохранной овариально-менструальной функцией, при метакронном — 49 (90,7%) из 54 менструирующих больных. Гормональное лечение проведено 98 (57,3%) больным при первичном раке и 122 (71,3%) — при метакронном.

В группе больных метастатическим РМЖ выбор метода лечения основывался на оценке степени распространенности первичного процесса в молочной железе, характера предшествующего лечения, наличия сопутствующих заболеваний. Только хирургическое лечение не получила ни одна больная, 26 (68,4%) пациенткам была проведена комплексная терапия, 4 (10,5%) больные получили комбинированную терапию и 8 (21,1%) — консервативное лечение.

Большое влияние на прогноз при двустороннем синхронном РМЖ оказывает стадия процесса с каждой стороны. Так, 5-летняя общая выживаемость больных с I — IIa стадией с каждой стороны составила $90,0 \pm 5,6\%$, безрецидивная — $82,2 \pm 4,8\%$, при IIb стадии — соответственно $75,6 \pm 8,7\%$ и $67,4 \pm 9,5\%$, при IIIa—b стадии — $50,4 \pm 3,2\%$ и $40,2 \pm 3,6\%$; при I—IIa стадии с одной стороны и IIb с другой — соответственно $79,1 \pm 5,3\%$ и $69,5 \pm 5,5\%$, при I — IIa и IIIa—b — $73,2 \pm 8,8\%$ и $65,3 \pm 9,2\%$, при IIb и IIIa—b — $51,3 \pm 4,7\%$ и $40,4 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). Ранние стадии опухоли с одной стороны при наличии местно-распространенного процесса с другой очень незначительно влияют на выживаемость.

Поскольку при изучении выживаемости больных в зависимости от вида лечения при распределении их по стадиям процесса с каждой стороны образовалось очень большое количество групп при малом числе больных в каждой из них, больные были эмпирически объединены в 3 группы: первично-операбельные с N₀ (16 пациенток), первично-операбельные с N₁ (24 больные) и первично-неоперабельные (46 больных). Общая 5-летняя выживаемость в 1-й группе после хирургического лечения составила $91,8 \pm 5,3\%$, безрецидивная — $84,9 \pm 5,4\%$, после комплексного лечения (1 больная) — соответственно 100%.

Выживаемость больных метакронным РМЖ в зависимости от овариально-менструального статуса ($M \pm m$)

Рак и овариально-менструальная функция	Число больных	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
		5-летняя	10-летняя	5-летняя	10-летняя
Первичный и метакронный рак у менструирующих больных	54	57,8±3,5	44,6±3,8	52,3±3,2	39,3±4,0
Первичный и метакронный рак в менопаузе	69	74,3±2,1	63,1±2,5	70,5±2,5	61,6±2,8
Первичный рак у менструирующих больных, метакронный — в менопаузе*	48	64,9±3,7	57,8±4,6	61,1±4,3	55,2±5,1

Примечание. * — $p < 0,05$.

Во 2-й группе общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения (1 больная) — 100% (10-летняя — 0), безрецидивная — 0, после комбинированного лечения — соответственно 76,3±7,8 и 67,8±7,6%, после комплексного — 77,9±6,2 и 67,4±6,3%.

В 3-й группе больных общая 5-летняя выживаемость, а также безрецидивная после консервативного и хирургического лечения — 0, после комбинированной терапии — соответственно 53,8±4,3 и 47,7±4,4%, после комплексной — 58,1±3,6 и 49,3±3,3%. Внутри подгрупп различия недостоверны при $p < 0,05$ в целом по группе. Выживаемость после комбинированного и комплексного лечения практически была одинаковой. При первично-неоперабельных формах рака с одной или обеих сторон комплексное лечение дает достоверно лучшие результаты, чем все прочие виды терапии. Проведение неоадьювантной терапии при местно-распространенном процессе с одной или с обеих сторон достоверно увеличивает и общую, и безрецидивную выживаемость, в то же время проведение неоадьювантного лечения при первично-операбельных стадиях не приводит к достоверному улучшению выживаемости.

В целом по группе местные рецидивы возникли у 9 (5,2%) больных в среднем через 25,9±1,6 мес; отдаленные метастазы — у 104 (60,8%) пациенток в среднем через 31,1±2,6 мес. 5- и 10-летняя выживаемость в целом по группе составила соответственно 77,6±2,8 и 61,6±3,7%, безрецидивная — 69,9±3,2 и 57,4±3,3%.

При двустороннем метакронном раке анализ прогностической значимости признаков мы проводили с момента начала лечения вторичной опухоли, так как прогноз при первичном поражении определялся теми же факторами, что и при одностороннем РМЖ. Важную роль в прогнозе играет состояние

овариально-менструальной функции больных в момент начала лечения (см. таблицу). Низкие показатели выживаемости у больных, у которых оба процесса развились в пременопаузе, объясняются, видимо, более агрессивным течением опухолевого процесса у молодых женщин с сохраненной функцией яичников.

Основное влияние на прогноз оказывала стадия как первичной, так и метакронной опухоли. При более распространенной стадии первичного рака прогноз во многом определялся именно этой опухолью; показатели выживаемости у этих больных были достоверно ниже, чем

при локализованных формах первичного рака и распространенных — метакронного. Особенно это касается безрецидивной выживаемости. В целом по группе различия высокодостоверны ($p < 0,001$).

Анализ выживаемости в зависимости от вида лечения проведен стратифицированно по стадиям метакронного рака. Лечение вторичной опухоли отличалось большим радикализмом. При T_1-2N_0 5-летняя общая выживаемость после хирургического лечения составила 89,8±3,5%, после комбинированного — 89,2±3,1%, после комплексного — 88,6±7,2%, безрецидивная — соответственно 85,3±3,7%; 86,1±2,9 и 86,9±8,1%; при T_1-2N_1 : 5-летняя общая выживаемость после комбинированного лечения — 79,9±16,2%, после комплексного — 80,1±2,8%, безрецидивная — соответственно 73,4±15,9 и 76,5±3,5%; при T_3-4N_0-1 : общая выживаемость после хирургического лечения (1 больная) — 0, после комбинированного — 70,4±13,3%, после комплексного — 72,2±7,5%, безрецидивная — соответственно 0; 65,4±14,3 и 67,6±7,8%; при T_3-4N_2 : 5-летняя общая выживаемость после консервативного лечения — 0, комбинированного — 52,3±12,6% и комплексного — 50,4±6,3%, безрецидивная — соответственно 0; 43,8±13,4 и 45,1±6,3%. В целом по группе различия достоверны ($p < 0,05$).

У больных первичным двусторонним раком общая и безрецидивная выживаемость, частота рецидивов и метастазов после органосохраняющих операций практически не отличались от показателей после радикальной мастэктомии.

Важным фактором прогноза в группе больных метастатическим раком явился интервал между первичным раком и развитием метастаза в контралатеральной молочной железе. Так, годовичная выживаемость в группе больных, у которых метастаз был диагностирован одновременно с первич-

ной опухолью, составила $38,3 \pm 8,6\%$, 3-летняя — 0, у больных с интервалом до 3 лет — соответственно $59,4 \pm 3,2\%$ и 0, с интервалом более 3 лет — $77,2 \pm 7,3$ и $9,2 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Достоверно ухудшается выживаемость при диффузной форме метастаза по сравнению с узловой. Так, годовичная выживаемость при диффузной форме метастаза составила $26,8 \pm 4,9\%$ против $68,7 \pm 5,1\%$ при узловой, а 3-летняя выживаемость — соответственно 0 и $9,3 \pm 6,9\%$ ($p < 0,01$). Годичная выживаемость после консервативной терапии составила 0, после операции + химиотерапии — $57,1 \pm 14,4\%$, 3-летняя — соответственно 0 и $60,4 \pm 6,2\%$; после операции + химиотерапии + гормонотерапии — $9,0 \pm 6,9\%$; в случае лечения по схеме: операция + лучевая терапия + химиотерапия + гормонотерапия — соответственно $69,7 \pm 12,5\%$ и 0 ($p < 0,05$). Более 3 лет после лечения не прожила ни одна пациентка, годовичная выживаемость составила $59,3 \pm 4,8\%$, 2-летняя — $27,2 \pm 7,6\%$ и 3-летняя — $9,2 \pm 7,8\%$. В группе леченных только с помощью консервативной терапии все пациентки умерли в течение 1 года. Этот факт говорит о возможности и оправданности в ряде случаев включения хирургического компонента при лечении больных метастатическим РМЖ.

Проведенное нами исследование позволяет сделать ряд заключений. К клиническим особенностям первично-множественного двустороннего РМЖ относятся: более молодой возраст больных (моложе 50 лет), пребывание в пременопаузе, наличие отягощенного семейного анамнеза.

К морфологическим особенностям двустороннего первичного РМЖ следует отнести высо-

кую частоту множественности зачатков опухолевого роста, а также инфильтративного долькового рака, одинаковое строение опухолей, пролиферативную фиброзно-кистозную болезнь в окружающей ткани молочной железы.

Для метастатического РМЖ характерны раковые эмболы в лимфатических сосудах и щелях, раковые комплексы в лимфатических и кровеносных сосудах кожи и подкожной клетчатки. В окружающей ткани молочной железы отсутствуют пролиферативная и атипическая формы фиброзно-кистозной болезни, очаги неинвазивного рака.

Лечебная тактика при первично-множественном РМЖ должна строиться с учетом основных прогностических факторов: при двустороннем синхронном раке — возраста, овариально-менструального статуса, стадии процесса с каждой стороны; при двустороннем метакронном раке — возраста, овариально-менструального статуса, наличия отягощенного семейного анамнеза, стадии каждой опухоли; при метастатическом раке — длительности «свободного» интервала, формы метастатического поражения.

Факторами риска развития метакронной опухоли молочной железы являются: возраст до 49 лет, сохранная овариально-менструальная функция, возраст менархе до 13 лет, нарушения репродуктивной функции в анамнезе, наличие беременности, отягощенный семейный анамнез, распространенная стадия первичного рака, инфильтративный дольковый рак в первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arimura T., Fukuda M., Ohtuka T. et al. Evaluation of possibility of breast conserving for patients with synchronous bilateral breast cancer // Journ. of Japan Society of cancer therapy. — 1994. — Vol. 29, №2. — P. 513.
2. Cody III H.S. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients // Annals of surgery. — 1997. — Vol. 225, №4. — P. 370—376.
3. Cook L.S., White E., Schwartz S.M. et al. A population-based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer // Cancer causes and control. — 1996. — Vol. 7, № 3. — P. 382—390.
4. Dawson L.A., Chow E., Goss P.E. Evolving perspectives in contralateral breast cancer // European J. of cancer. — 1998. — Vol. 34, № 13. — P. 2000—2009.
5. Engin K. Prognostic factors in bilateral breast cancer // Neoplasma. — 1994. — Vol. 41, № 6. — P. 353—357.
6. Fung M.C., Schultz D.J., Solin L.J. Early stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the University of Pennsylvania experience // International J. of radiation, oncology, biology, physics. — 1997. — Vol. 38, № 5. — P. 959—967.
7. Healey E.A., Cook E.F., Orav E.J. et al. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis // Journal of clinical oncology. — 1993. — Vol. 11, №8. — P. 1545—1552.
8. Heaton K.M., Peoples G.E., Singletary S.E. et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer // Annals of surgical oncology. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 102—108.
9. Lee J.S.Y., Grant C.S., Donohue J.H. et al. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer // Surgery. — 1995. — Vol. 118, № 4. — P. 640—648.
10. Lee M.M., Heimann R., Powers C. et al. Efficacy of breast conservation therapy in early stage bilateral breast cancer // Breast journal. — 1999. — Vol. 5, №1. — P. 36—41.
11. Mariani L., Coradini D., Biganzoli E. et al. Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer: a comparison of the linear Cox regression model and its artificial neural network extension // Breast cancer res. and treatment. — 1997. — Vol. 44, № 2. — P. 167—178.
12. Murphy T.J., Conant E.F., Hanau C.A. et al. Bilateral breast carcinoma: mammographic and histologic correlation // Radiology. — 1995. — Vol. 195, №3. — P. 617—621.
13. Prasad A., Mandal A. K., Shinghal V.S. et al. Changes in mammographically normal contralateral breast in cases of breast carcinoma // British J. of cancer. — 1989. — Vol. 60, №2. — P. 235.
14. Tella S., Occhiato R., Speziale A.M. et al. Metachronous tumors of the breast. Mammographic findings // Radiol. Med. — 1994. — Vol. 87, №3. — P. 245—249.
15. Xing B., Huang X., Wang Y. The effect of long-term tamoxifen therapy on the occurrence of contralateral primary breast cancer // Chung hua chung liu tsa Chih. — 1996. — Vol. 18, № 2. — P. 143—145.