

МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ, ПРОГНОЗ

Р.А. Керимов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

MULTICENTRAL BREAST CANCER: COURSE, RESULTS OF THERAPY, PROGNOSIS

R.A. Kerimov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The author made an attempt to objectify criteria for staging a process in multicentral breast cancer, by developing a mathematical model of breast tumor spread, which reflects the ratio of the total volume of all breast tumor nodules to the volume of the affected breast.

Three hundred and eighty-three patients with multicentral breast cancer were treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1960 to 1995. The rate of multicentricity was 1.86%.

Analysis of the treatment received by this category of patients indicated the high prognostic value of the following signs: the stage of a process, determined by the TNM system and the K index; the site of breast tumor nodules, the status and number of metastases in the regional lymph nodes, the type of treatment, the type of an operation, and the receptor status of a tumor.

Термин «мультицентричность» используется для описания случаев, когда в молочной железе имеются два и более опухолевых узла, выявляемых клинически, рентгенологически, морфологически. А.П. Баженова и соавт. [1] выделили основные критерии мультицентрического рака: наличие в одной молочной железе нескольких узлов рака, расположенных на расстоянии 2–3 см друг от друга, наличие в зоне опухолей пролиферативной мастопатии, отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, отсутствие диссеминации рака в ткани молочной железы между узлами опухоли, различная морфологическая структура узлов опухоли. Авторы предложили стадировать эту форму опухоли только по узлу, имеющему наибольшую категорию «Т». Эта классификация не лишена существенных недостатков: во-первых, опухолевые узлы могут иметь идентичное морфологическое строение, во-вторых, следует учитывать локализацию опухолевых узлов в различных квадрантах молочной железы, имеющих разные пути лимфатического дренирования (вероятность эмболизации лимфатических сосудов опухолевыми клетками повышается в два и более раза [2–5]). В.П. Летягин и соавт. [6] отметили прямую связь количества метастазов в регионарные лимфатические узлы с количеством опухолевых узлов в молочной железе при мультицентрическом раке.

Проблема лечения мультицентрического рака молочной железы (РМЖ) порождает множество дискуссий, особенно в свете все расширяющихся показаний к выполнению органосохраняющих операций. Активными сторонниками «консервативной» хирургии при начальных стадиях РМЖ являются С. Nos и соавт. [7].

При сравнении двух групп больных мультицентрическим РМЖ, которым была выполнена органосохраняющая операция (1-я группа, $n = 56$) и мастэктомия (2-я группа, $n = 132$), были получены следующие данные: общая 5-летняя выживаемость в 1-й группе составила 94%, во 2-й – 90%, частота рецидивов в обеих группах была одинаковой и составила 11%. Авторы считают, что в случаях, когда технически возможно полностью удалить все узлы опухоли при выполнении лампэктомии, последняя является полноценной альтернативой мастэктомии. S. Haga и соавт. [8] получили аналогичные данные. Однако большинство исследователей считают мультицентричность опухоли абсолютным противопоказанием к выполнению органосберегающих операций. Нами была предпринята попытка объективизации критериев стадирования процесса при мультицентрическом РМЖ на основе создания математической модели распространения опухоли в молочной железе, отражающего соотношение общего объема всех опухолевых узлов в молочной железе к объему пораженной молочной железы.

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1960 по 1995 г. получили лечение 383 больные мультицентрическим РМЖ. Частота мультицентричности составила 1,86%, что оказалось ниже, чем приводимые в литературе данные – от 3,76 до 60% [3, 6, 9].

Возраст больных составлял от 24 до 80 лет ($48,1 \pm 1,5$ года). Наибольшее количество больных (27,4%) приходится на возрастную группу от 40 до 50 лет. Овариально-менструальная функция была сохранена у 218 (56,9%) больных, менопауза до 10 лет имела место у 87 (22,7%) боль-

ных, менопауза более 10 лет — у 78 (20,4%). Мультицентрический рак на фоне беременности развился у 7 (1,8%) больных.

Распределение больных по стадиям по системе TNM (V редакция) было следующим: T1–2N0M0 — 146 (38,1%), T1–2N1M0 — 108 (28,2%), T1–2N2M0 — 11 (2,9%), T3–4N0M0 — 6 (1,6%), T3–4N1M0 — 73 (19,1%) и T3–4N2M0 — 39 (10,2%) больных.

У 283 (73,9%) больных опухоли располагались в пределах одного квадранта молочной железы, у 78 (20,4%) — в двух квадрантах и лишь у 22 (5,7%) больных были поражены 3 и более квадрантов молочной железы. Как и при уницентрическом РМЖ, наиболее часто поражались наружные квадранты: в случае двух опухолевых узлов — у 105 (39,0%) больных изолированно и у 88 (32,7%) — в сочетании с поражением других квадрантов, в случае трех и более опухолевых узлов — у 22 (37,3%) больных изолированно и у 16 (27,1%) — в сочетании с поражением других. Два опухолевых узла выявлено у 269 (70,2%) больных, три — у 42 (10,9%), четыре — у 14 (3,6%) и более четырех узлов опухоли выявлено лишь у 3 (0,8%) больных. У 55 (14,3%) больных имелась сочетанная форма солитарного опухолевого узла с множественными очагами неинвазивной карциномы *in situ*.

Для оценки распространенности опухолевого процесса нами применялся индекс, условно названный индекс «К», рассчитываемый по формуле:

$$K = \frac{2x(d_1^3 + d_2^3 + \dots + d_n^3)}{D^3} \times 100\%,$$

где d_1, d_2, d_n — диаметры опухолевых узлов в молочной железе, а D — диаметр основания молочной железы. Были определены пороговые значения индекса «К» для идентификации со значениями категории «Т» по системе TNM: K1 — до 0,1%, K2 — до 1%, K3 — до 10% и K4 — более 10%.

Результаты и обсуждение

Индекс «К» был определен нами у 120 пациенток. Распределение больных по его значениям оказалось следующим: K1 — 13 (10,8%) больных, K2 — 53 (44,2%), K3 — 46 (38,3%) и K4 — 8 (6,7%) больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 237 (61,9%) из общего числа больных. С увеличением числа опухолевых узлов в молочной железе и их размеров частота регионарного метастазирования увеличивалась.

Местные рецидивы возникли у 36 (9,4%) больных в среднем через $29,2 \pm 1,3$ мес. Местный рецидив как единственный признак возврата заболевания был отмечен лишь у 7 (1,8%) пациен-

ток, у оставшихся больных он выступал как манифестация генерализации процесса. Следует подчеркнуть, что ни у одной из 10 больных, которым были выполнены органосохраняющие операции, не было отмечено возникновения местных рецидивов. Отдаленные метастазы возникли у 192 (50,1%) больных в среднем через $31,3 \pm 1,1$ мес. Чаще метастазы были множественными — 70,8%. После 10 лет наблюдения метастазы возникли лишь у 0,4% больных.

Особенности мультицентрического рака молочной железы

Анализ клинических симптомов при мультицентрическом раке позволил выявить те, которые не встречаются при солитарном РМЖ: пальпаторно определяемые две и более опухоли в молочной железе, с возможным наличием кожных симптомов над одним и более узлами опухоли, наличие кожного симптома и выбухания кожи вдали от него при пальпируемых двух опухолевых узлах, втяжение соска и кожные симптомы вдали от соска при пальпируемых множественных опухолевых узлах. Выявление этих симптомов связано с комбинированным синхронным поражением системы куперовых связок и главного млечного протока путем их инфильтративного прорастания двумя и более опухолями в разных местах. Явление такого рода прогнозируемо при наличии в молочной железе двух и более опухолевых узлов с инфильтративным ростом каждого из них, что является одним из основных признаков мультицентрического РМЖ.

Важным вопросом, определяющим прогноз при мультицентрическом РМЖ, является метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Частота метастазов в регионарные лимфатические узлы при мультицентрическом раке ощутимо превосходит таковую при солитарной опухоли. Это связано с тем, что каждый из опухолевых узлов (а не только наибольший) способен метастазировать с равной вероятностью. Локализация опухолей в квадрантах, дренируемых разными лимфатическими коллекторами, предполагает расширение диапазона метастазирования. С увеличением количества узлов опухоли в молочной железе увеличивалась и частота метастазирования: если из 269 больных с двумя опухолевыми узлами метастазы в лимфатических узлах отмечены у 159 (59,1%), то из 17 больных с более чем тремя опухолями метастазы в лимфатических узлах выявлены у 13 (76,5%). Частота регионарного метастазирования закономерно увеличивалась и с увеличением размеров опухоли: при T1 частота метастазирования составила 41,2%, при T2 — 48,5%, при T3 — 93,3% и при любой T + отек — 96,5%. 5-лет-

няя общая выживаемость в зависимости от стадии оказалась следующей: при T1–2N0 – 94,8±1–8%, T1–2N1 – 78,0±2,9%, T1–2N2 – 54,8±11–3%, T3–4N0 – 77,0±16,3%, T3–4N1 – 66,2±2,5%, T3–4N2 – 39,7±3,6% ($p < 0,05$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость при этих стадиях составила 90,1±2,8; 69,3±3,4; 42,9±13,2; 67,2±17,2; 53,4±3,9 и 30,8±4,1 соответственно ($p < 0,05$).

Анализ частоты регионарного метастазирования в зависимости от индекса *K* показал: при *K1* ни у одной из 13 больных не было выявлено метастазов в лимфатических узлах, т.е. опухолевый процесс был действительно ограниченным. При *K2* частота метастазов составила 37,7%, при *K3* – 80,4% и при *K4* у всех 8 больных регионарные лимфатические узлы были поражены метастазами. 5-летняя общая выживаемость составила: при *K1* – 100%, *K2* – 87,6±5,5%, *K3* – 46,8±5,6% и при *K4* – 30,2±9,3% ($p < 0,001$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 96,5±3,8; 82,3±4,8; 38,8±5,9 и 21,7±9,1% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, стадирование мультицентрического РМЖ с использованием индекса *K*, на наш взгляд, является более предпочтительным по сравнению с принятой в настоящее время классификацией по системе TNM.

Для подтверждения мультицентрической природы опухолевого процесса в молочной железе важное значение имеет морфологическое исследование. В нашем материале у 328 (85,6%) больных был выявлен инфильтративный рак в каждом из опухолевых узлов, у 55 (14,4%) – солитарный узел инфильтративного рака с множественными очагами карциномы *in situ*. У 267 (81,4%) больных с инфильтративным ростом каждого из узлов все опухоли имели одинаковую гистологическую форму, у 61 (18,6%) больной – различную. При одинаковой гистологической форме опухолей наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак. При разной гистологической форме опухолей доминирует сочетание инфильтративного протокового и инфильтративного долькового рака (50,8%), однако обращает на себя внимание большое количество больных (27,9%) с сочетанием инфильтративного долькового рака и редких гистологических форм.

Весьма интересной представляется группа (55 больных) с сочетанной формой солитарного инфильтративного рака и множественных очагов карциномы *in situ*. В подавляющем большинстве случаев – 41 (74,5%) – очаги неинвазивной карциномы локализовались за пределами квадранта, пораженного инфильтративным раком. Лишь у 14 (25,5%) больных инфильтративный

рак соседствовал в одном квадранте с неинвазивными очагами. Наиболее часто (45,5%) встречались случаи сочетания дольковой карциномы *in situ* и инфильтративного долькового рака. Сочетание протокового неинвазивного рака с различными формами инфильтративных опухолей имели место лишь у 6 (10,9%) больных. С инфильтративным раком редких форм сочетались только очаги дольковой карциномы *in situ*, ни у одной из этих больных не было обнаружено очагов протоковой карциномы *in situ*. При исследовании окружающей ткани молочной железы фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) выявлена у 138 (48,1%), ее пролиферативная форма – у 111 (38,7%), доброкачественные новообразования – у 12 (4,2%), нормальная ткань молочной железы – у 26 (9,1%) больных.

Таким образом, анализ морфологического строения опухолевых очагов при мультицентрическом раке выявил следующие особенности: дольковая карцинома *in situ* превалирует как начальная фаза процесса, по мере прогрессирования опухолевого роста она реализуется в инфильтративные формы рака. Сочетание очагов неинвазивной карциномы *in situ* с солитарным узлом опухоли скорее всего является первым этапом в формировании двух и более узлов инфильтративного рака.

Интересные данные были получены при исследовании рецепторного статуса опухолевых узлов у 45 пациенток, у которых уровни рецепторов стероидных гормонов были определены в каждом из узлов опухоли: у 5 (11,1%) больных обе опухоли оказались рецепторположительными, у 8 (17,7%) – рецепторотрицательными. У 32 (71,1%) пациенток один из узлов опухоли содержал высокие уровни рецепторов стероидных гормонов, в то время как второй опухолевый узел содержал низкие их уровни либо был рецепторотрицательным. Всем больным этой группы была назначена гормонотерапия. Очевидно, что если бы в назначении эндокринной терапии клиницист ориентировался на отрицательные значения рецепторного статуса одного из опухолевых узлов, эти пациентки были бы лишены весьма важного компонента комбинированного и комплексного лечения. Поэтому для выработки адекватной лечебной тактики при мультицентрическом РМЖ необходимо определение рецепторного статуса всех опухолевых узлов, найденных в молочной железе при морфологическом исследовании.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что клинические и морфологические проявления мультицентрического РМЖ весьма многообразны, а течение отличается, в ряде случаев значительно, от солитарного РМЖ. Это связано с ге-

теротопическим поражением одного органа, что приводит к расширению диапазона метастазирования и, как следствие, к ухудшению прогноза.

Результаты лечения и прогноз

Основным вопросом в лечении мультицентрического РМЖ, порождающим многочисленные дискуссии, является вопрос о возможности выполнения при этой патологии органосберегающих операций, особенно в свете отчетливо прослеживаемой в мире тенденции к уменьшению объема хирургических вмешательств при РМЖ.

Нами рассмотрены основные терапевтические методы и их сочетания с точки зрения влияния их на прогноз появления рецидивов и метастазов, а также на прогноз жизни. Поскольку лечение проводится с учетом распространенности процесса, исследование выживаемости в зависимости от видов лечения мы проводили стратифицированно по стадиям. 5-летняя общая выживаемость при T1–2N0 после хирургического лечения составила 93,3±2,1%, после комбинированного – 88,6±2,9%; при T1–2N1 после хирургического лечения – 0, комбинированного – 75,3±4,2%, комплексного – 77,8±6,7%, при T3–4N0–1 – 0; 68,2±5,1 и 68,9±8,5% соответственно; при T3–4N2 после комбинированного лечения 40,8±8,4%, комплексного – 49,2±6,5%. В целом по группе различия достоверны. 5-летняя безрецидивная выживаемость при T1–2N0 после хирургического лечения составила 89,6±2,6%, после комбинированного – 90,7±9,8%; при T1–2N1 после хирургического лечения – 0, комбинированного – 70,4±5,5%, комплексного – 71,9±6,8%; при T3–4N0–1 – 0; 64,1±5,2; 63,2±8,9% соответственно и при T3–4N2 после комбинированного – 34,7±7,5% и комплексного – 40,5±8,2%. В целом по группе различия достоверны.

При исследовании влияния на прогноз вида операции мы не стратифицировали группы по стадиям, учитывая тот факт, что частота радикальных мастэктомий в различных модификациях при всех стадиях была примерно одинаковой. Лишь в группе больных, которым были выполнены органосберегающие операции, мы рассмотрели группу с ранними стадиями (T1–2N0M0) отдельно. Следует отметить, что все больные с органосберегающими операциями имели распространенность процесса по индексу K менее 0,1%. 5-летняя общая выживаемость в зависимости от вида операции составила: после радикальной мастэктомии (РМЭ) по

Выживаемость (в %) больных со стадией T1–2N0M0 без местных рецидивов в зависимости от вида операции

Вид операции	Число больных	Выживаемость	
		5-летняя	10-летняя
РМЭ по Холстеду	69	100	98,6±0,9
РМЭ по Пейти	35	98,0±1,8	98,0±1,8
РМЭ по Маддену	32	100	100
Органосохраняющие операции	10	100	100

Примечание. Все $p > 0,05$.

Холстеду 67,0±4,7%, РМЭ с сохранением большой грудной мышцы (Patey) – 79,9±4,6%, РМЭ с сохранением грудных мышц (Madden) – 78,9±5,0%, после органосберегающих операций – 100% ($p < 0,05$). Безрецидивная выживаемость после этих операций составила 60,4±4,7; 74,8±4,2; 74,6±4,9 и 90,9±9,0% соответственно ($p > 0,05$). Поскольку все органосберегающие операции были выполнены больным с начальными стадиями процесса, мы исследовали выживаемость в зависимости от вида операции в группе с T1–2N0M0. 5-летняя выживаемость после РМЭ по Холстеду составила 90,3±1,4%, после РМЭ по Пейти – 96,5±2,5%, РМЭ по Маддену – 93,8±3,8% и после органосберегающих операций – 100% ($p < 0,05$). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,3±3,1; 86,7±2,9; 84,6±3,6 и 90,9±9,0% соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, достоверных различий в безрецидивной выживаемости по группам в зависимости от вида хирургического вмешательства не было. Следует отметить, что под безрецидивной выживаемостью мы подразумевали выживаемость без возврата заболевания.

Мы также провели анализ выживаемости больных стадии T1–2N0M0 без местных рецидивов в зависимости от вида операции. Полученные данные представлены в таблице.

Выживаемость без местного рецидива при распространенности процесса T1–2N0M0 не зависит от вида хирургического вмешательства. Следовательно, можно сделать вывод о том, что при мультицентрическом РМЖ возможно выполнение органосберегающих операций при строгом соблюдении показаний к ним: локализация опухолей в пределах одного квадранта молочной железы, начальная стадия процесса (T1–2N0M0), значение индекса K до 0,1%. Органосберегающая операция в обязательном порядке должна дополняться адъювантной лучевой терапией.

Весьма интересными оказались результаты анализа влияния на прогноз эндокринной терапии с учетом рецепторного статуса опухоли.

И общая, и безрецидивная выживаемость выше в группе больных с рецепторположительными опухолями. Однако показатели выживаемости в подгруппах, не получавших эндокринной терапии, ниже, чем у получавших ее. Показатели выживаемости в группе больных с рецепторотрицательными опухолями, получавшими гормональное лечение, практически совпадают с показателями выживаемости в группе с рецепторположительными опухолями, не получавшими гормо-

нотерапии. В целом по группам различия достоверны.

Таким образом, проведенный анализ показал высокую прогностическую значимость следующих признаков: стадия процесса, определенная по системе TNM и по индексу K, локализация опухолевых узлов в молочной железе, статус и количество метастазов в регионарных лимфатических узлах, вид лечения, вид операции, рецепторный статус опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова А.П., Агамова К.А., Барвигенко М.И. и др. Первично-множественный рак молочных желез. Методические рекомендации. М., 1984.
2. Bonnier P., Body G., Bessenay F. et al. Prognostic factors in ductal carcinoma in situ of the breast: results of a retrospective study of 575 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 84(1):27–35.
3. Egan R.L. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. Cancer 1982;49(9):1123–30.
4. Fish E.B., Chapman J.A., Link M.A. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. Ann Surg Oncol 1998; 5(5): 442–6.
5. Fu L., Tsuchiya S.I., Matsuyama I. et al. Clinicopathologic features and incidence of invasive lobular carcinoma in Japanese women. Path Int 1998; 48(5): 348–54.
6. Летагин В.П., Подвязников С.О. О мультицентрическом раке молочной железы. Вопр онкол 1987;8:55–8.
7. Nos C., Bourgeois D., Darles C. et al. Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. Bulletin du cancer 1999;86(2): 184–8.
8. Haga S., Makita M., Shimizu T. et al. Histopathological study of local residual carcinoma after simulated lumpectomy. Surg Today 1995;25(4): 329–33.
9. Winchester D.J., Chang H.R., Graves T.A. et al. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. J Am Coll Surg 1998;186 (4): 416–22.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

1. Статьи, направленные в журнал «Маммология», должны быть представлены на дискете или CD-носителях с распечаткой на бумаге (в 2 экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов). К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения. В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны авторов для связи.
3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10–12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 10 и 15 источников.
4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — а, б и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подписной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK, 300 dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 – 10.0.
6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения рас-
- шифровываются в примечании к таблице.
7. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех перечислить все их фамилии. Если более четырех следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.
8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.