СИНХРОННЫЙ РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

И.Ю. Филюшкина, В.М. Иванов, Ю.В. Буйденко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) является в настоящее время одной из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости в России РМЖ занимает 1-е место и частота его неуклонно растет. Число заболевших в 2004 г. составило 49,2 тыс., а умерших — 23 тыс. Заболеваемость РМЖ в Москве и Санкт-Петербурге в 2004 г. составила 51,4 и 48,3 на 100 000 населения соответственно [1].

Первично-множественные злокачественные опухоли — это новообразования, возникающие одновременно или поочередно. Они развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Синхронный РМЖ — один из вариантов первично-множественного рака; по мнению ряда авторов, он представляет собой проявление мультицентричности заболевания в парном органе. Наиболее важным признаком синхронного РМЖ является одновременность возникновения опухолей в обеих молочных железах, однако ряд авторов допускают возможность интервала между первой и второй опухолью в пределах 6—12 мес. Синхронные опухоли молочных желез выявляются достоверно реже (22,7%), чем метасинхронные опухоли (69,6%) [2].

На долю РМЖ среди всех первично-множественных опухолей приходится от 8 до 21,9%. По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, первично-множественный мультицентрический РМЖ составил 5,7%, синхронный — 0,9%, метасинхронный — 1,0%, метастатический — 0,98%.

При первично-множественных синхронных злокачественных новообразованиях вторая опухоль при обследовании не диагностируется у 25,3% женщин [3]. Совершенствование методов своевременной диагностики, выявление особенностей или закономерностей возникновения и клинического течения синхронного РМЖ, совершенствование методов комплексного лечения способствуют улучшению результатов лечения и, как следствие, увеличению продолжительности жизни больных. Основным методом диагностики РМЖ на сегодняшний день остается маммография. Т. Murphy и соавт. [4] на основании изучения маммограмм 35 больных синхронным РМЖ пришли к выводу, что маммографические проявления синхронного рака не отличаются от таковых при одностороннем раке. Двусторонние синхронные опухоли очень часто имеют одинаковые внешние проявления и расположены

в молочных железах в виде «зеркального отображения». Маммографию необходимо проводить с обеих сторон, даже при поражении одной железы.

Несмотря на высокую чувствительность маммографии (92,5%), в некоторых случаях она бывает малоинформативной. Магнитно-резонансная маммография (МРМ) желез является дополнительным эффективным методом комплексной диагностики патологии молочных желез и выполняется при неэффективности других методов визуализации (чувствительность 99,2%, специфичность 97,9%, точность 98,9%).

МРМ целесообразно использовать:

- при отчетливо определяемых (на маммограммах) изменениях не вполне ясной клинически значимости;
- при неотчетливо определяемых (на маммограммах) изменениях, в частности, при подозрении на наличие опухоли у молодых женщин, имеющих плотную структуру ткани;
- для уточнения причин локальной симптоматики в молочной железе;
- для выявления участков микрокальцинатов;
- в дифференциальной диагностике узловых форм рака и фиброзно-кистозной болезни при категорическом отказе пациентки от пункционной биопсии;
- для поиска скрытых форм РМЖ у пациенток с множественными метастазами из неустановленного первичного очага;
- для уточнения местной распространенности процесса;
- при дифференциальной диагностике злокачественной опухоли и жирового некроза.

В последнее время в литературе все чаще появляются сообщения о достаточно высокой значимости скинтимаммографии в диагностике синхронного РМЖ. Имеются сообщения об использовании ^{99m}Tc-MIBI в диагностике двусторонних опухолей молочных желез. E. Derebek и соавт. [5] сообщают, что ранняя и отсроченная скинтиграфия предоставляют важную дополнительную информацию при синхронном поражении молочных желез даже в случаях, когда маммография и динамическая МРТ неэффективны.

Генетические факторы играют важную роль в возможной предрасположенности к возникновению синхронного РМЖ. Положительный семейный анамнез РМЖ в 2 раза чаще имеет место

у больных синхронным РМЖ по сравнению с общей популяцией. D. Anderson [6] установил, что синхронные раки, возникающие у женщин до менопаузы, являются строго наследственными и почти у 30% дочерей данной группы велика вероятность возникновения РМЖ в возрасте до 40 лет. Данные литературы, касающиеся этой проблемы, немногочисленны и ограничены небольшим числом наблюдений. Т. Kinoshita и соавт. [7] пришли к выводу, что генетические изменения и механизм канцерогенеза при одно- и двустороннем РМЖ различны. Е. Ozer и соавт. [8], исследовав прогностическую значимость мутаций гена *p53* при синхронном РМЖ, пришли к выводу, что выраженная степень мутаций *Trp53*, особенно в сочетании с экспрессией *Ki-67* (маркером опухолевой клеточной пролиферации), является неблагоприятным фактором прогноза при синхронном раке и может служить предсказателем развития метасинхронного рака в контралатеральной молочной железе. Е.М. Бит-Сава [9] выявила, что синхронный РМЖ в 50% случаях 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 выявляются в 100% случаев.

Общая и безрецидивная выживаемость больных синхронным РМЖ зависит от прогностических факторов. По данным Р.А. Керимова [10], средний возраст больных синхронным РМЖ составляет $49,98 \pm 2,9$ года. Роль других прогностических факторов (возраст менархе, овариально-менструальная функция, время лактации, время рождения первого ребенка, соотношение между числом инвазивных и неинвазивных опухолей) одинакова при синхронном и одностороннем поражении молочных желез [11].

Р.А. Керимов [10], анализируя клинические проявления при двустороннем РМЖ, показал, что у 39,5% больных синхронным раком стадийность поражения была одинаковой с обеих сторон, у 60,5% — разной. В 59,3% случаев отмечены локализованные формы рака. Симметричное расположение опухолей выявлено в 22,9% случаев. Опухоли локализовались в наружных и верхних квадрантах молочных желез у 86% больных. Метастазы в регионарных лимфоузлах были обнаружены с обеих сторон у 50% больных, с одной — у 27,9%. При синхронном поражении наиболее часто с обеих сторон отмечался инфильтративный рак: протоковый — у 46,4% больных, дольковый — у 26,2%. У 11,9% больных установлено сочетание инфильтративного протокового или долькового рака с одной стороны и редких форм — с другой. У 73,8% больных опухоли с обеих сторон были одинакового гистологического строения,

у 26,2% — разного. Исследование окружающей ткани молочной железы при синхронном раке выявило различной степени выраженности фибрино-кистозную болезнь, в 67,3% случаев представленную пролиферативной формой, проявляющейся развитием внутрипротоковых и внутридольковых пролифератов, внутрипротоковых папиллом, участков атипичии эпителия. У 17,3% больных выявлены очаги неинвазивного рака.

Существенное влияние на прогноз оказывает рецепторный статус опухоли. Высокий уровень рецепторов эстрогенов свидетельствует о более благоприятном прогнозе у молодых женщин, а рецепторов прогестерона — у пожилых больных.

Распределение больных синхронным РМЖ по стадиям с каждой стороны выглядит следующим образом [10]: T1—N0M0 и T1—N0M0 — 18,6%; T1—N1M0 и T1—N1M0 — 9,3%; T3—N0—M0 и T3—N0—M0 — 24,4%; T1—N0M0 и T1—N1M0 — 18,6%; T1—N0M0 и T3—N0—M0 — 9,3%; T1—N1M0 и T3—N0—M0 — 19,8%.

По данным Wen-shan Hong и соавт. [12], 5- и 8-летняя выживаемость больных с отсутствием поражения метастазами лимфоузлов, их односторонним и двусторонним поражением составляет 75,6 и 65,5%; 43,8 и 32,9%; 28,9 и 0% соответственно.

По данным Р.А. Керимова [10], 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 — $75,6 \pm 8,7$ и $67,4 \pm 9,5\%$ соответственно, при IIIa—б стадии — $50,4 \pm 3,2$ и $40,2 \pm 3,6\%$; при I—IIa стадии с одной стороны и IIb с другой — $79,1 \pm 5,3$ и $69,5 \pm 5,5\%$; при I—IIa и IIIa—б — $73,2 \pm 8,8$ и $65,3 \pm 9,2\%$; при IIb и IIIa—б — $51,3 \pm 4,7$ и $40,4 \pm 4,9\%$. Ранние стадии опухолей с одной стороны при наличии местно-распространенного процесса с другой очень незначительно влияют на выживаемость.

Методы лечения синхронного РМЖ весьма разнообразны, и их выбор зависит от прогностических факторов. Длительное время основным методом лечения оставался хирургический — двусторонняя радикальная мастэктомия. Однако с усовершенствованием методов химио- и лучевой терапии стало возможным проведение органосохраняющих операций [13].

При первично-неоперабельных формах рака с одной или обеих сторон комплексное лечение дает достоверно лучшие результаты, чем все прочие виды терапии. Неoadъювантная терапия при местно-распространенном процессе с одной или обеих сторон достоверно увеличивает и общую, и безрецидивную выживаемость, в то же время неoadъювантное лечение при первично-операбельных стадиях не приводит к достоверному улучшению выживаемости [14].

За последнее десятилетие с появлением новых групп препаратов произошел переворот в гормонотерапии рака молочной железы. «Золотым стандартом» гормонотерапии более 30 лет оставался тамоксифен. Однако уровень рецидивов и профиль побочных эффектов зачастую лимитируют его практическую ценность.

Результаты исследований, посвященных применению ингибиторов ароматазы третьего поколения в адьювантном режиме, показали достоверно более высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с тамоксифеном. В исследовании АТАС было установлено, что 5-летний курс инициальной адьювантной терапии Аримидексом значительно эффективнее 5-летнего курса лечения тамоксифеном и позволяет снизить риск рецидива заболевания в группе пациентов с гормоноположительным РМЖ на 26 % ($p=0,0002$).

Согласно клиническим исследованиям и рекомендациям по терапии операбельного гормоноположительного РМЖ (EUSOMA 2002, St Gallen 2005) больным репродуктивного возраста должно быть предложено 2-летнее лечение ЛГРГ-а (Золадекс) ± тамоксифен в течение 5 лет как альтернатива химиотерапии. Данная схема лечения рекомендуется всем больным молодого возраста, у которых не достигнуты аменорея или кастрационный уровень эстрадиола и ФСГ после проведения химиотерапии.

Поиск новых антиэстрогенов, не обладающих активностью агонистов подобно тамоксифену, привел к открытию нового класса препаратов — «чистых» антиэстрогенов. Первым препаратом, который зарегистрирован для клинического использования, стал Фазлодекс (фулвестрант) в дозе 250 мг ежемесячно. Фазлодекс — первый антиэстроген нового типа, регулятор уровня рецепторов эстрогенов (ЭР), лишенный агонистиче-

ской активности. Связывание Фазлодекса с рецепторами ведет к быстрому разрушению и потере рецепторами белков, тем самым вызывая деградацию и разрушение стероидных рецепторов к эстрогену. В клинических исследованиях была показана высокая эффективность Фазлодекса при использовании во всех линиях гормонотерапии диссеминированного РМЖ.

До сих пор вопрос о возможности выполнения органосохраняющих операций при синхронном РМЖ вызывает дискуссии. Поискам ответа на него посвящено множество исследований последних лет. Большинство авторов считают возможным выполнение этих операций при соблюдении определенных показаний. Так, Т. Arimura и соавт. [15] показаниями к выполнению органосохраняющих операций считают опухоль менее 3 см, отсутствие мультицентрического роста, отсутствие значительной инвазии протоков. Авторами были выполнены органосохраняющие операции при синхронном РМЖ у 44% больных с одной стороны и у 38% больных с обеих сторон. Показатели выживаемости в этих группах и в группе больных с мастэктомиями практически не различались. Сходные данные были получены и многими другими авторами. Во всех этих исследованиях не было получено различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте рецидивов. Однако до сих пор появляются отдельные публикации, авторы которых являются строгими приверженцами выполнения операций большего объема при синхронном РМЖ.

Резюмируя проведенный выше анализ литературных данных о синхронном РМЖ, можно заключить, что эта проблема остается сложной и далеко не полностью изученной. Существует множество спорных вопросов, касающихся эпидемиологии, диагностики и лечения синхронного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2006;17(3 Прил 1):47, 82, 108, 113.
2. Сельчук В.Ю. Первично-множественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1994.
3. Сельчук В. Ю. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования репродуктивной системы у женщин. Рос онкол журн 2001;(3):18—21.
4. Murphy T.J., Conant E.F., Hanau C.A. et al. Bilateral breast carcinoma: mammographic and histologic correlation. Radiology 1995;195(3):617—21.
5. Derebek E., Balci P., Alanyali H. et al. Detection of bilateral multifokal breast cancer using Tc-99m sestamibi imaging: the role of delayed imaging. Clin Nucl Med 1999;24(8):590—3.
6. Anderson D.E. Genetic study of breast cancer: identification of high risk group. Cancer 1974;34:1090—7.
7. Kinoshita T., Ueda M., Enomoto K. et al. Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. Cancer 1995;76(12):2504—9.
8. Ozer E., Canda T., Kuyucuolu F. p53 mutations in bilateral breast carcinoma. Correlation with Ki-67 expression and the mean nuclear volume. Cancer Lett 1998;122(1-2):101—6.
9. Бит-Сава Е.М. Клинические и генетические аспекты наследственного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб.; 2005.
10. Керимов Р.А. Двусторонний рак молочных желез: особенности течения и результаты терапии. Маммология 2005;(1):36—41.
11. Kelmendi de Ustaran J., Meiss Roberto P. Cancer bilateral sincronico de mama (aspectos epidemiologicos). Bol Acad Nac Med Buenos Aires 1986;64(2):492—502.
12. Hong Wen-shan, Yang Ming-tian, Wang Si-yu et al. Zhongliu fangzhi zazhi 2005;12(4):297—300.
13. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М.; 2004. с. 205—33.
14. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Лечение двустороннего синхронного рака молочных желез стадий T0—2N0—1M0. Вестн РОНЦ 2004;(4): 23—7.
15. Arimura T., Fukuda M., Ohtuka T. et al. Evaluation of possibility of breast conserving for patients with synchronous bilateral breast cancer. J Jpn Soc Cancer Ther 1994;29(2):513.