

Д.Е. Щедрин

БИЛАТЕРАЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) часто проявляется в форме билатерального процесса (БРМЖ). Удивительно, что несмотря на очень высокую степень изученности РМЖ в целом, представления о первично-множественных опухолях данной локализации относительно ограничены. Особый интерес представляют больные, уже имеющие в анамнезе первичный РМЖ.

По данным различных авторов, заболеваемость билатеральным синхронным раком молочной железы (СБРМЖ) составляет от 1 до 3% [2, 8, 13, 26]. Хотя мнения по поводу сроков, при которых возникновение второй опухоли считается синхронным, часто расходятся, большинство авторов считают его равным 90 дням с момента обнаружения первого новообразования [9]. После периода резкого возрастания частоты СБРМЖ в 1970 и 1980 годах, который совпал с внедрением в рутинную практику выполнения билатеральной маммографии при обследовании больных женщин, уровень СБРМЖ в последующие годы остается неизменным [24].

До сих пор остается открытым вопрос о выделении по определенным признакам групп больных первичным РМЖ с высоким риском возникновения контралатеральной опухоли и профилактических мероприятиях, которые необходимо проводить внутри данных групп с целью предотвращения развития опухоли во второй молочной железе. Опираясь на гипотезу, что некоторые контралатеральные метакронные опухоли вообще являются недиагностированным синхронным РМЖ, представляется актуальным выделение групп пациентов, требующих более пристальной диагностики и наблюдения за противоположной молочной железой.

Из базы данных SEER9 (США) с 1975 по 2006 год получена информация о 339790 женщинах с первичным поражением молочной железы (средний период наблюдения составил 7,5 лет). 12886 (4%) из этих женщин имели метакронный БРМЖ. Около 40% случаев БРМЖ выявлены в течение 1–4 лет от впервые установленного диагноза рака молочной железы, 30% — в период между 5 и 9 годами и 30% — спустя 10 лет или более. В целом, 2430 случаев метакронного БРМЖ (19%) отмечено среди женщин, у кото-

рых впервые рак молочной железы диагностирован в возрасте до 45 лет, 6629 (51%) — от 45 до 64 лет и 3827 (30%) — между 65 и 84 годами.

За период времени, когда стал известен ЭР статус (после 1990 года), определено 1173505 человеко-лет, выбраны 208064 женщин с первичным инвазивным раком молочной железы и 5044, имевших БРМЖ. Примерно 60% случаев БРМЖ были зарегистрированы среди женщин, у которых первичный рак молочной железы был ЭР положительный, 24% среди женщин с первым ЭР-отрицательным раком молочной железы и 17% среди первичных случаев РМЖ с неизвестным статусом ЭР. Из 2998 диагнозов БРМЖ после ЭР-положительного первичного РМЖ, у 2023 (67%) был совпадающий (или конкордантный) ЭР-положительный рак второй молочной железы. БРМЖ после ЭР-отрицательного первого РМЖ ($n = 1182$) распределился в равных пропорциях: ЭР-положительный (40%) и ЭР-отрицательный (43%).

Для женщин, у кого первичный рак молочной железы был ЭР положительным, ежегодное снижение заболеваемости с 1990 по 2005 г. равнялось -3,18% в год (95% CI, -4,2 до -2,2). Среди женщин с ЭР-отрицательным первичным раком молочной железы был значительный прирост — 1,68% в год (95% CI от 0,0 до 3,4), хотя картина была нелинейной и оценки были менее точными из-за меньшего объема выборки. Для БРМЖ, диагностированного в период с 1 до 4 лет с ЭР-позитивным первичным раком молочной железы, ежегодное снижение равнялось 3,71% в год (95% CI, -4,9 до 2,5).

Возрастные коэффициенты для БРМЖ, в общем, не были постоянными, показали ранние и поздние пики заболеваемости в возрасте 30 и 70 лет. Частота БРМЖ на 100 женщин-лет равнялась 0,81, 0,48 и 0,63 для возраста 30, 45 и 70 лет, соответственно. 22% общего снижения частоты БРМЖ в возрасте от 30 до 70 лет соответствует 0,5% ежегодного сокращения с увеличением возраста больных, в котором диагностирован первичный рак молочной железы. Аналогичные бимодальные картины наблюдалась при ЭР-положительных, но не ЭР-отрицательных формах РМЖ.

Анализ свидетельствует о благоприятной временной тенденции в изменении показателей заболеваемости БРМЖ с 1985 года, то есть в период, который соответствует повсеместному распространению адъювантной гормонотерапии тамоксифеном в США после результатов исследования NATO в 1983 [20,22]. Кроме того, оказалось, что ежегодная частота БРМЖ более чем на 3% ниже при первичном ЭР-положительном РМЖ. Также продемонстрировано незначительное снижение заболеваемости БРМЖ при первичном ЭР-отрицательном РМЖ.

Примечательно, что показатели заболеваемости БРМЖ варьируют в зависимости от возраста, в котором диагностирован первичный рак молочной железы, демонстрируя общую картину бимодальности снижения темпов заболеваемости приблизительно на 0,5% ежегодного наблюдения при первичном ЭР-положительном РМЖ. Ранние и поздние пики показателей заболеваемости для БРМЖ отмечаются в 30 лет и 70 лет, что контрастирует с бимодальностью пиков для первичного рака молочной железы у больных в возрасте 50 и 70 лет [1]. Эти результаты согласуются с данными реестра отчетов в США и Европе [3,4,9,29], и согласуются с предыдущими сообщениями о постоянной тенденции сокращения частоты БРМЖ от 0,5% до 1% в год [10,23,25].

Результаты исследования Nichols [23] подтверждают и расширяют данные предыдущего анализа Bernstein et al. [3], которые также усмотрели временные тенденции в снижении частоты БРМЖ в США в период с 1984 до 1998 года. Представленный анализ расширен на 8 лет (до 2006 г.) и учитывает изменения в зависимости от ЭР-статуса первичного РМЖ. 30-процентное снижение показателей заболеваемости БРМЖ между 1980 и 2000 годами было также отмечено в Швеции [9], и еще одни предварительные данные указывают на ежегодное 3,5%-снижение частоты БРМЖ в период с 1990 по 2001 г., по данным Калифорнийского ракового регистра [21].

При мета-анализе 12 рандомизированных исследований адъювантного применения тамоксифена в течение 5 лет при раннем раке молочной железы EBCSG (Оксфорд) показано снижение риска метастатического БРМЖ на 39% среди женщин с ЭР-положительным или ЭР-неизвестным первичным раком молочной железы [7]. Использование тамоксифена получило широкое распространение в США в конце 1980-х годов после испытания NATO [22].

В литературе существует масса противоречивых мнений по поводу прогнозов для больных с СБРМЖ. Большинство авторов сходятся во мнении, что прогноз выживаемости больных

СБРМЖ значительно хуже по сравнению с больными с односторонним поражением. При синхронных РМЖ имеется тенденция к повышению риска смерти [2, 5, 6, 11, 15, 16, 18, 19, 26]. Однако, некоторые из этих исследований использовали исторический контроль. В последних исследованиях указывается на схожий прогноз при синхронных и молатеральных РМЖ [14, 28, 30].

Единственное исследование типа «случай-контроль», сравнивающее больных с СБРМЖ и молатеральным РМЖ (МРМЖ) по множеству прогностических параметров и включившее в себя 68 пациентов с СБРМЖ, проведено между 1974 и 2001 годами [14]. За 20-летний период из 2022 женщин, которым был поставлен первичный диагноз рака молочной железы, 46 (2,3%) имели двустороннее синхронное поражение. Пациенты с СБРМЖ были старше по сравнению с 1976 больными, имевшими одностороннее поражение (в среднем 65,5 лет против 61; $p=0,074$). Анализ риска наследственности, основанный на семейной истории, показал сходную частоту встречаемости (19,6% против 21,8%; $p=0,858$).

При сравнении гистологических подтипов определено, что при СБРМЖ чаще встречается дольковая карцинома (23,5% против 14,1% при одностороннем поражении; $p=0,030$). Однако, различия по таким параметрам как гистологическая степень злокачественности и экспрессия ER были минимальными (G 1/2: 60,7% против 57,7%; $p=0,600$) и (87,1% против 84,4%; $p=0,590$) соответственно.

Принимая во внимание только референсные очаги, определяется статистически незначимое преобладание более поздних стадий при СБРМЖ по сравнению с односторонним поражением (стадии III/IV: 35,3% против 23,4%; $p=0,150$).

Референсные очаги имели значительно большие размеры (22 мм против 14 мм; $p<0,001$) и определяли более позднюю стадию заболевания (стадия III: 21,7% против 4,4%; $p=0,027$). В 47,7% случаев опухоли, относящиеся к референсному и контралатеральному очагам, имели одинаковые стадии. Если брать случаи, когда опухоль располагалась в одном квадранте или на границе двух квадрантов (т.е. относится к обоим квадрантам), то контралатеральная опухоль находилась в тех же областях, что и референсный очаг (зеркальное отображение) в 23 из 43 случаев (53,5%). В то время как большинство референсных очагов были обнаружены больными самостоятельно (самовыявление: 67,4% против 23,9%; $p<0,001$), контралатеральные очаги определялись преимущественно лучевыми методами диагностики (52,2% против 8,7%; $p<0,001$).

Не выявлено достоверных различий в клинических или прогностических переменных между 34 пациентами с СБРМЖ и соответствующими им 100 больными контрольной группы с односторонним поражением.

Удельный вес СБРМЖ, составляющий приблизительно 2% от общего числа заболевших инвазивным РМЖ, остается стабильным со времени введения билатеральной маммографии в рутинную практику обследования подобных пациентов [24]. В свете постоянно возрастающей осведомленности в области билатерального рака молочной железы, СБРМЖ все чаще позиционируется как обособленный процесс. Это подтверждают следующие наблюдения: пациенты с СБРМЖ старше [8], у них чаще встречается дольковая карцинома [6,17,26,30] и большее распространение процесса на момент постановки диагноза, чем у пациенток с односторонним поражением [2, 16, 30].

Существуют явные признаки того, что СБРМЖ представляет собой феномен, который не может быть легко объяснен только генетическими факторами. По мнению Hartman et al. [8] и Intra et al. [13] его, скорее, следует рассматривать как проявление мультифокальной злокачественной трансформации в той или иной биологической и гормональной среде. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что риск СБРМЖ увеличивается с возрастом, что коррелирует с аналогичной картиной заболеваемости односторонним РМЖ.

В большом шведском популяционном когортном исследовании Hartmann с соавт. [8] обнаружили, что в одном случае из каждой сотни больных раком молочной железы в возрасте 40-49 лет поставлен диагноз СБРМЖ. К возрасту 80 лет этот показатель возрастает до 1 из 40 (т.е. в 2.5 раза). Эти факты указывают на аккумуляцию канцерогенных воздействий окружающей среды, а не на генетическую детерминированность. Все больше появляется данных о высокой степени корреляции между гистологическими и биологическими свойствами, такими как статус гормональных рецепторов, гистологическая степень злокачественности и гистологический тип [12,13] при СБРМЖ. Это подтверждает гипотезу о том, что подтипы контрлатеральных опухолей предтерминированы общей (схожей) средой канцерогенеза в молочной железе. Анализ изображений по МРТ при обследовании больных СБРМЖ демонстрирует статистически значимую корреляцию между очагами обеих молочных желез, показывая схожесть картины процессов неоплазии, гистологического строения и стромальной инвазии [27]. В исследовании Schmid с соавт. (2011) подтверждена схожесть между билатеральными опухолями в от-

ношении стадии, гистологического подтипа, расположения опухоли и экспрессии ЭР.

Данные Irvine с соавт. [14], полученные в тщательно спланированном исследовании «случай-контроль», свидетельствуют, что исход ранних стадий СБРМЖ сравним с монолатеральным РМЖ и зависит от биологических свойств опухоли, определяющих худший прогноз. Существование дополнительного контрлатерального поражения не представляется существенным прогностическим фактором.

Таким образом, при планировании в назначении системной адъювантной терапии необходимо руководствоваться прогностическими факторами, определяемыми биологическими свойствами опухоли как в случае монолатерального, так и билатерального синхронного рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson WF, Jatoi Sherman ME: Qualitative age Interactions in breast cancer studies: Mind the gap // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 5308-5311.
2. Beckmann KR, Buckingham J, Craft P et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort // Breast. — 2011. — Vol. 20(2). — P. 158-164.
3. Bernstein JL, Lapinski RH, Thakore SS, et al: The descriptive epidemiology of second primary breast cancer // Epidemiology. — 2003. — Vol. 14. — P. 552-558.
4. Bertelsen L, Meilemkjaer L, Christensen J et al: Age-specific incidence of breast cancer in breast cancer survivors and their first-degree relatives // Epidemiology. — 2009. — Vol. 20. — P. 175-180.
5. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours // Eur J Surg Oncol. — 2002. — Vol. 28(4). p. 388-91.
6. de la Rochefordiere A, Asselain B, Scholl S et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 1994. — Vol. 30(1). — P. 35-41.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1687-1717.
8. Hartman M, Czene K, Reilly M et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study // Lancet Oncol. — 2005. — Vol. 6(6). — P. 377-382.
9. Hartman M, Czene K, Reilly Mf et al: Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer // J Clin Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4210-4216.
10. Healey EA, Cook EF, Orav EJ et al: Contralateral breast cancer: Clinical characteristics and impact on prognosis. J Clin Oncol. — 1993. — Vol. 11. — P. 1545-1552.
11. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T et al. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease // Cancer. — 2000. — Vol. 88(12). — P. 2739-2750.

12. Huo D, Melkonian S, Rathouz PJ et al. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers // *Cancer*.—2011.—Vol. 117(5).—P. 907-915.
13. Intra M, Rotmensz N, Viale G et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution // *Cancer*.—2004.—Vol. 101(5).—P. 905-912.
14. Irvine T, Allen DS, Gillett C et al. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer // *Br J Surg*.—2009.—Vol. 96(4).—P. 376-380.
15. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F et al. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence // *Breast*.—2003.—Vol. 12(2).—P. 83-88.
16. Kheirleiseid EA, Jumustafa H, Miller N et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics // *Breast Cancer Res Treat*.—2010.—Vol. 126(1).—P. 131-140.
17. Kollias J, Ellis IO, Elston CW et al. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer // *Eur J Surg Oncol*.—1999.—Vol. 25(6).—P. 584-589.
18. Kollias J, Ellis IO, Elston CW et al. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer // *World J Surg*.—2001.—Vol. 25(9).—P. 1117-1124.
19. Levi F, Randimbison L, Te VC et al. Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland // *Breast*.—2003.—Vol. 12(2).—P. 89-91.
20. Mariotto A, Feuer EJ, Harlan LC et al. Trends in use of adjuvant multi-agent chemotherapy and tamoxifen for breast cancer in the United States: 1975-1999 // *J Natl Cancer Inst*.—2002.—Vol. 94.—P. 1626-1634.
21. Marshall SF, Ziogas A, Castaneda J et al. Changing incidence of second primary breast cancer in California // *Am J Epidemiol*.—2009.—P. 169:S4.
22. NATO: Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer: Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation // *Lancet*.—1983.—Vol. 1.—P. 257-261.
23. Nichols H., Berrington de Gonzales A. Deckining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006 // *J. Clin. Oncol*.—2011.—Vol. 29.—P. 1564-1569.
24. Olsson S, Andersson I, Karlberg I et al. Implementation of service screening with mammography in Sweden: from pilot study to nationwide programme // *J Med Screen*.—2000.—Vol. 7(1).—P. 14-18.
25. Peto J, Mack TM: High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer // *Nat Genet*.—2000.—Vol. 26.—P. 411-414.
26. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival // *Surgery*.—2003.—Vol. 133(4).—P. 383-389.
27. Renz DM, Bottcher J, Baltzer PA et al. The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology, localization, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer // *Breast Cancer Res Treat*.—2010.—Vol. 120(2).—P. 449-459.
28. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M et al. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // *Breast Cancer*.—2005.—Vol. 12(3).—P. 196-202.
29. Vaittinen P, Hemminki K: Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer // *Int J Cancer*.—2000.—Vol. 88.—P. 998-1002.
30. Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study // *Breast Cancer Res Treat*.—2007.—Vol. 105(3).—P. 347-357.

Поступила в редакцию 19.04.2013