

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

М.В. Завьялова^{1,2,3}, Н.В. Крахмаль¹, Е.А. Фесик^{1,2}, Л.Н. Бондарь²,
Е.М. Слонимская^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}, Савельева О.Е.^{1,2}

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹

Аннотация

Актуальность. Статья посвящена изучению клиничко-морфологических особенностей билатерального рака молочных желез (РМЖ). Несмотря на проявляемый интерес к билатеральному РМЖ, многие вопросы патогенеза этой формы патологии остаются недостаточно изученными. **Материал и методы.** Проведено исследование клинических и морфологических параметров у 600 больных с односторонними и двухсторонними карциномами молочных желез с сопоставлением клинических, морфологических и экспрессионных показателей опухолевой ткани с особенностями лимфогенного и гематогенного метастазирования. **Результаты.** Синхронный и метакхронный билатеральный рак молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним поражением. Синхронный двухсторонний рак молочных желез имеет благоприятное клиническое течение и представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метакхронный двухсторонний рак чаще реализуется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом. Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метакхронном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метакхронного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован с выраженностью лимфогенного метастазирования. **Заключение.** Полученные данные позволяют определить характерные клинические и морфологические особенности двухсторонних синхронных и метакхронных злокачественных новообразований молочной железы, а также выявить дополнительные прогностические параметры прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, клиничко-морфологические особенности, метастазирование.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее изученных форм злокачественных новообразований. Этот факт объясняется тем, что РМЖ является самой распространенной опухолью у женщин, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Намотившаяся в последние годы тенденция по снижению уровня смертности от данной патологии в странах Запада связывается с внедрением скрининга по РМЖ, а также с появлением новых методов лечения. Необходимо отметить, что в большинстве работ проблема новообразований молочной железы рассматривается вне зависимости от односторонней или двухсторонней локализации опухоли. Важность данного вопроса определяется тем, что билатеральный РМЖ продолжает оставаться определенного рода «загадкой» как для исследователей, так и для практикующих врачей. Сведения относительно данной патологии немно-

гочисленны, а по многим вопросам не существует единого мнения [3, 4, 6, 10, 13]. Полагают, что билатеральный рак имеет особые патогенетические и клиничко-морфологические параметры, отличается течением и худшим прогнозом заболевания по сравнению с односторонним РМЖ [14]. В рамках изучения двухсторонних карцином молочной железы выделяют синхронный и метакхронный рак [11]. Существуют данные, указывающие на значимые различия в патогенезе, морфологии и течении опухолевого процесса как в рамках самих форм билатерального РМЖ (синхронного и метакхронного), так и в сравнении со случаями с односторонней локализацией новообразования [2].

По данным литературы, частота билатерального РМЖ варьирует в достаточно широких пределах – от 3 до 20 %. Метакхронные двухсторонние опухоли регистрируются чаще, в 2–7 % случаев, частота билатерального синхронного РМЖ со-

ставляет 0,8–3 % [3, 6, 7, 9, 13]. Известно, что синхронный РМЖ в большинстве случаев развивается у пациенток старшего возраста, часто находящихся в менопаузе. Метахронный рак более характерен для молодых женщин. При этом у пациенток как с синхронным, так и с метахронным билатеральным РМЖ отмечено наличиеотягощенного семейного анамнеза [5, 7]. Гистологическая форма первичных опухолей при двухстороннем РМЖ обычно одинакова и так же, как и при односторонних опухолях, преимущественно представлена инвазивной карциномой неспецифического типа [8]. Однако известно, что частота инвазивной дольковой карциномы значительно выше в случаях билатерального РМЖ в сравнении с односторонней локализацией процесса [10]. Синхронный РМЖ в сравнении с унилатеральным характеризуется более высокой долей клеток, экспрессирующих рецепторы к половым гормонам, в частности рецепторы к эстрогену. При метахронном РМЖ, наоборот, наблюдается меньшее число клеток, экспрессирующих рецепторы к половым гормонам. А.Р. Londero et al. [10] установили, что при синхронном поражении молочных желез в сравнении с односторонними и двухсторонними метахронными новообразованиями чаще регистрируется мультицентрический рост опухоли. Показатели по системе классификации опухолей TNM и степень выраженности лимфогенного метастазирования у пациенток как с односторонним, так и с разными вариантами двухстороннего РМЖ не имеют существенных различий. Е.А. Kheirleiseid et al. [9] отмечают, что пациентки с билатеральным РМЖ имеют меньший размер опухолевого узла и меньшую стадию на момент диагностики заболевания, чем женщины с односторонним поражением молочных желез.

Отдельно стоит отметить, что данные литературы, отражающие вопросы прогноза и 5-летней выживаемости пациентов с билатеральным и односторонним РМЖ, противоречивы. Ряд авторов указывают на худший прогноз и показатели 5-летней выживаемости при двухстороннем РМЖ в сравнении с односторонним поражением, отмечая, что прогноз хуже при синхронном раке, чем при метахронном варианте билатерального РМЖ [5, 14]. Однако есть данные, указывающие, скорее, на наличие схожих биологических признаков и одинакового прогноза у больных с билатеральными и односторонними карциномами молочных желез [4, 12, 13]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными особенности морфологического строения синхронного и метахронного билатерального РМЖ. Недостаточно данных об особенностях лимфогенного и гематогенного метастазирования. Отсутствуют исследования, позволяющие прогнозировать вероятность разных форм метастазирования.

Цель исследования – провести оценку клинических и морфологических параметров у больных с

односторонним и двухсторонним раком молочных желез в сопоставлении с особенностями лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Материал и методы

В исследование были включены 600 больных РМЖ. Гистологическому исследованию подвергали ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Обработку материала и изготовление гистологических препаратов проводили по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). Оценку степени злокачественности проводили по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. Соотношение стромального и паренхиматозного компонентов ткани опухоли оценивали по 3-балльной системе (1 балл – доля паренхиматозного компонента более 70 %, 2 балла (умеренно выраженный фиброз) – от 10 до 70 %, 3 балла (резко выраженный фиброз) – доля паренхиматозного компонента менее 10 %). В инфилтративном компоненте выделяли альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток (от 1 до 5 различных типов структур) [15]. Стромальный компонент опухоли оценивали по выраженности гиалиноза и воспалительной инфильтрации (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дакко» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Выраженность экспрессии рецепторов к половым гормонам оценивали количественным методом гисто-счета (Histo-Score). Случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30 % клеток относили к HER2/neu позитивным. Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$. Молекулярно-генетический тип рака молочной железы определялся на основании сочетания экспрессии рецепторов к половым гормонам, HER2/neu статуса и пролиферативной активности (Ki67) новообразования.

В лимфатических узлах оценивали наличие метастатического поражения, подсчитывали количество лимфоузлов с метастазами. Сведения о частоте и сроках гематогенного метастазирования получали при анализе историй болезни или амбулаторных карт пациенток.

Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный ана-

лиз, критерий χ^2 , метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В анализируемой выборке односторонний РМЖ диагностирован в 556 (93 %) случаях, двухстороннее поражение – у 44 (7 %) пациенток, из них у 22 (50 %) больных наблюдались синхронные опухоли и еще у 22 (50 %) – метакронные новообразования. Средний возраст в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ не различался, составляя $52,1 \pm 10,4$ года при одностороннем РМЖ, $51,5 \pm 9,7$ года – при синхронных двухсторонних и $51,0 \pm 12,9$ года – при метакронных двухсторонних опухолях. Односторонние новообразования, в отличие от двухсторонних, чаще диагностировались у больных в возрасте от 35 до 50 лет и характеризовались более крупными размерами первичных опухолевых узлов (более 5 см). Двухсторонний РМЖ чаще обнаруживался у женщин в возрасте старше 50 лет. Синхронные опухоли молочных желез характеризовались наименьшими размерами первичных опухолей (до 2 см) и наибольшей частотой встречаемости IIIA стадии. В свою очередь, при метакронном раке чаще диагностировалась IIIB стадия, а размер опухолевых узлов чаще варьировал в пределах от 2 до 5 см.

Доминирующим гистологическим типом опухоли явилась инвазивная карцинома неспецифического типа, диагностированная у 524 (94 %) пациенток с односторонним, у 22 (100 %) – с синхронным и у 20 (91 %) – с метакронным раком молочной железы. Инвазивная дольковая карцинома чаще выявлялась при метакронных двухсторонних опухолях – 9 % по сравнению с односторонним – 3,5 % ($p=0,05$) и синхронным двухсторонним – 0 % ($p=0,07$) поражением.

При инвазивной карциноме неспецифического типа определялась степень злокачественности опухоли. Частота случаев с I, II и III степенью злокачественности не различалась в группах больных с односторонним и двухсторонним поражением молочных желез. Учитывая тот факт, что инвазивная карцинома неспецифического типа крайне гетерогенна по своей морфологии, в данном случае детально изучались строение паренхиматозного и стромального компонентов опухоли. Такие параметры, как выраженность стромы и воспалительной инфильтрации опухолевой ткани, не имели значимых различий у больных с односторонним и двухсторонним поражением. Однако в случаях с синхронным билатеральным раком определялся менее выраженный гиалиноз стромы новообразования в сравнении с односторонней локализацией процесса – $1,1 \pm 0,3$ и $1,4 \pm 0,7$ ($p=0,02$) соответственно. Изучение паренхиматозного компонента в опухоли показало, что протоковые структуры

чаще обнаруживались в ткани новообразования в группах с двухсторонним синхронным (23 %) и метакронным (20 %) РМЖ в сравнении с односторонним поражением – 6,5 % ($p=0,0009$ и $p=0,006$ соответственно). Наименее дифференцированные структуры (дискретные группы опухолевых клеток) чаще регистрировались в ткани опухоли как при синхронных (77 %), так и при метакронных двухсторонних (70 %) опухолях в сравнении с односторонними карциномами – 54 % ($p=0,01$ и $p=0,07$ соответственно). Кроме того, при метакронном билатеральном раке в сравнении с односторонней локализацией процесса в инфильтративном компоненте реже встречались трабекулярные структуры – 50 % и 79 % ($p=0,001$). В случаях с двухсторонним поражением отмечалось наибольшее морфологическое разнообразие тканевых структур, чем при одностороннем РМЖ. Среднее количество разных типов структур у больных с односторонними опухолями составляло $2,6 \pm 0,9$, с синхронными – $3,2 \pm 1,4$ ($p=0,001$), с метакронными новообразованиями – $3,1 \pm 1,2$ ($p=0,008$).

Мультицентрический рост как с клинически, так и с гистологически определяющимися опухолевыми узлами встречался с приблизительно одинаковой частотой в группах с односторонними – 5 и 14 %, двухсторонними синхронными – 0 и 23 %, метакронными – 9 и 14 % новообразованиями соответственно. Подобного рода сведений в доступной литературе не обнаружено.

Позитивная экспрессия рецепторов к эстрогену чаще наблюдалась в группе больных с синхронным билатеральным раком – 100 %, по сравнению со случаями с односторонним – 61 % ($p=0,002$) и метакронным двухсторонним поражением – 43 % ($p=0,002$). Позитивная экспрессия рецепторов прогестерона также чаще обнаруживалась при синхронном двухстороннем раке – 100 % по сравнению с односторонними – 53 % ($p=0,0005$) и двухсторонними метакронными – 43 % ($p=0,002$) карциномами. Уровень и показатель экспрессии рецепторов к эстрогенам и к прогестерону не различались в сравниваемых группах. Частота случаев с позитивным и негативным HER2/neu статусом значимо не различалась у больных с односторонним, двухсторонним синхронным и метакронным РМЖ. Также не было выявлено различий в пролиферативной активности опухолей.

Исследование частоты разных молекулярно-генетических типов РМЖ показало, что в сравнении с односторонними (51 %) карциномами молочных желез и метакронным раком (слева – 43 %; справа – 21 %) люминальных А опухолей выявляется больше при синхронном двухстороннем раке (слева – 84 %; $p=0,009$ и $p=0,009$; справа – 92 %; $p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно). В свою очередь, при метакронном раке относительно односторонних (23 %) и двухсторонних синхронных карцином (слева – 0 %; справа – 8 %) преобладал трижды

Таблица

Связь лимфогенного метастазирования с количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли и наличием дискретных групп опухолевых клеток у больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Параметр	Односторонний		Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊
	1	2	3	4	5	6
Количество разных типов структур						
1	48/249 (19 %)	20/275 (7 %)	4/13 (31 %)	0/9 (0 %)	2/11 (18 %)	2/9 (22 %)
2	98/249 (40 %)	72/275 (26 %)	3/13 (23 %)	0/9 (0 %)	2/11 (18 %)	5/9 (56 %)
3 и более	103/249 (41 %)	183/275 (67 %) p ₁ =0,00	6/13 (46 %)	9/9 (100 %) p ₂ =0,007	7/11 (64 %)	2/9 (22 %)
Дискретные группы опухолевых клеток						
Нет	127/249 (51 %)	112/275 (41 %)	3/13 (23 %)	0/9 (0 %)	4/11 (36 %)	3/9 (33 %)
Есть	122/249 (49 %)	163/275 (59 %) p ₁ =0,01	10/13 (77 %)	9/9 (100 %) p ₂ =0,05	7/11 (64 %)	6/9 (67 %)

негативный молекулярно-генетический тип новообразований (слева – 43 %; p=0,04 и p=0,00; справа – 50 %; p=0,01 и p=0,00 соответственно).

При изучении особенностей лимфогенного метастазирования в исследование были включены только пациентки с инвазивной карциномой неспецифического типа. Оказалось, что лимфогенные метастазы встречались примерно с одинаковой частотой при билатеральном синхронном (55 %) и метахронном (45 %), а также при одностороннем (52 %) РМЖ. Среднее количество лимфоузлов с метастазами было наибольшим у больных с синхронным ($5,5 \pm 2,5$) и метахронным ($8,0 \pm 6,1$) билатеральным раком по сравнению односторонним РМЖ ($4,6 \pm 1,8$; p=0,04 и p=0,000). Кроме того, в случаях с синхронными и метахронными опухолями определялась большая частота лимфоузлов с метастазами – $64,5 \pm 13,2$ % и $69,2 \pm 37,2$ % по сравнению с группой больных с односторонним РМЖ – $40,3 \pm 29,1$ % (p=0,002 и p=0,002 соответственно).

У больных с односторонним и синхронным двухсторонним РМЖ лимфогенные метастазы определялись чаще в случаях с более разнообразным по морфологическому строению инфильтративным компонентом, в котором насчитывалось 3 и более разных типов структур. У пациенток с метахронными двухсторонними опухолями подобной закономерности не выявлено. Изучение связи частоты лимфогенного метастазирования с морфологическим строением инфильтративного компонента показало, что у больных с синхронным двухсторонним раком при наличии в инфильтративном компоненте дискретных групп опухолевых клеток лимфогенные метастазы регистрировались

чаще (таблица). Кроме того, у больных с синхронным двухсторонним РМЖ при метастатическом поражении лимфоузлов отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация в строме опухоли – $1,8 \pm 0,8$, чем в случаях без лимфогенных метастазов – $1,1 \pm 0,3$ (F=5,03; p=0,03). У больных с синхронным и метахронным двухсторонним РМЖ не выявлено связи лимфогенного метастазирования с рецепторным, HER2/neu статусом и пролиферативной активностью опухоли.

Гематогенные метастазы при одностороннем РМЖ выявлялись в 27 %, при метахронном двухстороннем раке – в 32 %, при синхронном двухстороннем поражении – в 14 % (p=0,08 и p=0,08 соответственно). Имело значение и строение инфильтративного компонента опухолевого узла. У пациенток с односторонним РМЖ при наличии гематогенных метастазов ($2,9 \pm 0,9$) инфильтративный компонент опухоли был более разнообразен, чем при отсутствии отдаленной диссеминации – $2,5 \pm 0,9$ (F=13,9; p=0,0002). Наоборот, при двухстороннем синхронном РМЖ с отдаленными метастазами по сравнению со случаями без гематогенной диссеминации наблюдалось более мономорфное строение паренхиматозного компонента – $1,3 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 1,2$ (F=8,1; p=0,01) соответственно. У больных с билатеральными метахронными новообразованиями подобных закономерностей не выявлено.

При метахронном двухстороннем РМЖ в случаях с гематогенным метастазированием в опухолевой ткани регистрировалась меньшая доля клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам, – $25,4 \pm 8,7$, чем при отсутствии диссеминации – $95,1 \pm 3,8$ (F=43,6; p=0,00). У пациенток с одно-

сторонним и двухсторонним синхронным раком подобного рода закономерности не выявлено. Аналогичная связь в этой группе больных прослеживалась и в отношении показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам – $49,5 \pm 22,5$ и $177,9 \pm 23,5$ ($F=33,4$; $p=0,001$). В группе больных с односторонним РМЖ обнаружено, что гематогенные метастазы чаще возникали при наличии поражения регионарных лимфатических узлов, нежели в его отсутствие – 72% и 45% ($\chi^2=29,2$; $p=0,0000$) соответственно. Кроме того, выявлено, что при гематогенных метастазах по сравнению со случаями без отдаленной диссеминации определялось большее число лимфатических узлов, пораженных метастазами в группах больных с односторонним ($5,5 \pm 2,3$ и $4,1 \pm 1,4$; $p=0,000$) и двухсторонним метастазным раком ($8,7 \pm 3,0$ и $2,6 \pm 1,5$; $p=0,002$). Также была обнаружена взаимосвязь между частотой гематогенной диссеминации и относительным количеством лимфоузлов, вовлеченных в метастазирование. Так, в случаях с наличием отдаленных метастазов в сравнении с их отсутствием определялась большая частота поражения лимфоузлов у больных с односторонними – $51,9 \pm 20,5\%$ и $33,4 \pm 16,0\%$ ($p=0,000$) и двухсторонними метастазными – $84,5 \pm 21,9\%$ и $33,1 \pm 12,4\%$ ($p=0,001$) РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Тыщенко Е.В. Билатеральный синхронный рак молочной железы // Онкология. 2014. № 1. С. 14–18.
2. Завьялова М.В., Шведова М.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Телегина Н.С., Савенкова О.В. Клинико-морфологические особенности билатерального инвазивного протокового рака молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6. С. 17–21.
3. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–265.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer // Med. Oncol. 2013. Vol. 30 (4). P. 711–718. doi: 10.1007/s12032-013-0711-8.
5. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P., Dahlstrom J.E., Zhang Y., Roder D., Stuart-Harris R. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in Australian cohort // Breast. 2011. Vol. 20 (2). P. 158–164. doi: 10.1016/j.breast.2010.10.004.
6. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer // Sci. Rep. 2013. Vol. 3. P. 2590. doi: 10.1038/srep02590.
7. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // Med. Oncol. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
8. Huo D., Melkonian S., Rathouz P.J., Khrantsov A., Olopade O.I. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers // Cancer. 2011. Vol. 117 (5). P. 907–915. doi: 10.1002/cncr.25587.

Заключение

Синхронный и метастазный билатеральные злокачественные новообразования молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним РМЖ. Синхронный двухсторонний рак молочных желез имеет благоприятное клиническое течение и представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метастазный двухсторонний РМЖ чаще реализуется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом. Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метастазном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метастазного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован только с выраженностью лимфогенного метастазирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 14–15–00350 «Молекулярный механизм действия регуляторных белков макрофагов второго типа на формирование опухолевого микроокружения и прогрессию опухолей».

9. Kheirelseid E.A., Jumustafa H., Miller N., Curran C., Sweeney K., Malone C., McLaughlin R., Newell J., Kerin M.J. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 126 (1). P. 131–140. doi: 10.1007/s10549-010-1057-y.
10. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
11. Narod S.A. Bilateral breast cancer // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014. Vol. 11 (3). P. 157–166. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3.
12. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E., Viehl C.T., Obermann E., Schötzau A., Güth U. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 37 (7). P. 623–628. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.006.
13. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // Oncol. Res. 2011. Vol. 19 (3–4). P. 171–178.
14. Xing Y., Meng Q., Sun L., Chen X., Cai L. Survival analysis of patients with unilateral and bilateral primary breast cancer in Northeast China // Breast Cancer. 2015. Vol. 22 (5). P. 536–543. doi: 10.1007/s12282-014-0517-3.
15. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41 (3). P. 279–282. doi: 10.1002/dc.21852.

Поступила 8.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России (г. Томск). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Крахмаля Надежда Валерьевна, очный аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России (г. Томск). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-код: 6622-7291.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код:

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии Томского НИИ онкологии. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России (г. Томск). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

Савельева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-код: 9633-9449.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BILATERAL BREAST CANCER

M.V. Zavyalova^{1,2,3}, N.V. Krakhmal¹, E.A. Fesik^{1,2}, L.N. Bondar²,
E.M. Slonimskaya^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter^{1,2}, O.E. Savelyeva^{1,2}

Siberian State Medical University, Tomsk¹
Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²
National Research Tomsk State University, Tomsk³
2, Moskovskiy Trakt, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹

Abstract

Background. The paper has been devoted to the study of clinical and morphological features of bilateral breast cancer (BC). Despite the increased interest in the lateral BC, pathogenesis of this type of cancer have been little studied. **Materials and methods.** Clinical and morphological parameters were studied in 600 patients with unilateral and bilateral breast carcinoma. **Results.** Synchronous and metachronous bilateral breast cancer is characterized by more pronounced heterogeneity of the morphological structure with the frequent presence of discrete groups of tumor cells and ductal structures in the tumor node as compared to unilateral breast cancer. Synchronous bilateral breast cancer has a favorable clinical course and is mainly represented by the luminal A molecular genetic type. Metachronous bilateral breast cancer is often characterized as a triple negative and luminal B type with high proliferative activity and is associated with poor prognosis. There is a difference in prognostic parameters of lymphogenous and hematogenous metastasis between synchronous and metachronous breast cancer. For synchronous bilateral breast cancer, morphological parameters can serve as prognostic factors of hematogenous and lymphogenous metastasis. For metachronous breast cancer, prognosis of hematogenous metastasis is associated with severity of lymphogenous metastasis. **Conclusion.** The data obtained allow us to determine the typical clinical and morphological features of synchronous and metachronous bilateral breast cancers, as well as to identify additional prognostic parameters of tumor progression.

Key words: bilateral breast cancer, clinical and morphological features, metastasis.

REFERENCES

1. Ablitsova N.V., Ermakov A.V., Rasskazova E.A., Saribekian É.K., Tyshchenko E.V. Bilateral synchronous breast cancer: Long-term results of treatment // *Onkologija*. 2014. № 1. P. 14–18. [in Russian]
2. Zavyalova M.V., Shvedova M.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Vtoryshin S.V., Telegina N.S., Savenkova O.V. Clinical-morphological characteristics of bilateral invasive ductal breast cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 6. P. 17–21. [in Russian]
3. Imjanitov E.N. Hereditary breast cancer // *Prakticheskaja onkologija*. 2010. Vol. 11 (4). P. 258–265 [in Russian]
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer // *Med. Oncol*. 2013. Vol. 30 (4). P. 711–718. doi: 10.1007/s12032-013-0711-8.
5. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P., Dahlstrom J.E., Zhang Y., Roder D., Stuart-Harris R. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in Australian cohort // *Breast*. 2011. Vol. 20 (2). P. 158–164. doi: 10.1016/j.breast.2010.10.004.
6. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer // *Sci. Rep*. 2013. Vol. 3. P. 2590. doi: 10.1038/srep02590.
7. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // *Med. Oncol*. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
8. Huo D., Melkonian S., Rathouz P.J., Khramtsov A., Olopade O.I. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers // *Cancer*. 2011. Vol. 117 (5). P. 907–915. doi: 10.1002/cncr.25587.
9. Kheirleiseid E.A., Jumustafa H., Miller N., Curran C., Sweeney K., Malone C., McLaughlin R., Newell J., Kerin M.J. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics // *Breast Cancer Res. Treat*. 2011. Vol. 126 (1). P. 131–140. doi: 10.1007/s10549-010-1057-y.
10. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
11. Narod S.A. Bilateral breast cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 11 (3). P. 157–166. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3.

12. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E., Viehl C.T., Obermann E., Schöttau A., Güth U. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 37 (7). P. 623–628. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.006.

13. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // Oncol. Res. 2011. Vol. 19 (3–4). P. 171–178.

14. Xing Y., Meng Q., Sun L., Chen X., Cai L. Survival analysis of patients with unilateral and bilateral primary breast cancer in Northeast China // Breast Cancer. 2015. Vol. 22 (5). P. 536–543. doi: 10.1007/s12282-014-0517-3.

15. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41 (3). P. 279–282. doi: 10.1002/dc.21852.

ABOUT THE AUTHORS

Zavyalova Marina Viktorovna, MD, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk), Russia. E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Krakhmal Nadezhda Valerievna, MD, postgraduate, lecturer of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk), Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Fesik Evgenia Anatolyevna, MD, PhD, pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-code: 6622-7291.

Bondar Lyudmila Nikolaevna, MD, pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-code:

Slonimskaya Elena Mikhailovna, MD, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417

Vtorushin Sergey Vladimirovich, MD, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk), Russia. E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Perelmuter Vladimir Mikhailovich, MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5319.

Savelyeva Olga Evgenievna, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-code: 9633-9449.