

Бехтерева С.А., Важенин А.В., Яйцев С.В., Утин К.Г.

Первично-множественный рак молочной железы

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, г. Челябинск

Bekhtereva S.A., Vazhenin A.V., Yaitsev S.V., Utin K.G.

Primary and multiple breast cancer

Резюме

Проведён ретроспективный анализ больных первично-множественным раком молочной железы (ПМРМЖ), лечившихся в ГБУЗ ЧОКОД на протяжении 40 лет (1969 -2008 гг.). Установлено, что частота ПМР МЖ составляет 10,3%. Анализ больных ПМР МЖ, проведённый за последнее десятилетие показал, что преобладали метакронные опухоли (57,2%) у больных более молодого возраста (средний возраст 46 лет для первой опухоли, 52,1 года – для второй) по сравнению с солитарным раком молочной железы. Увеличилось число синхронных опухолей молочной железы (39,1% против 23,1% за 2 предыдущих десятилетия). Более часто встречался билатеральный рак молочной железы (60%), увеличилось число гормонозависимых ПМР МЖ и составило 76,1% против 60,9% за два предыдущих десятилетия, уменьшилось число сочетаний ПМР МЖ с органами пищеварительной системы 5,4% против 14,6%, сочетание ПМР МЖ с раком кожи осталось практически на том же уровне 10,5% против 9,4% за последние 20 лет. Анализ факторов риска развития рака молочной железы показал, что для ПМР МЖ самостоятельного значения они не имеют.

Ключевые слова: первично-множественный рак молочной железы, синхронные, метакронные, гормонозависимые опухоли

Summary

The retrospective analysis of the patients with the primary and multiple breast cancer (PMBC) treated in GBUZ CHOKOD for 40 years (1969 - 2008) is carried out. It is established that the frequency of PMBC makes 10,3%. The analysis of patients PMBC which is carried out for the last decade showed that metakronny tumors (57,2%) at patients of younger age (middle age of 46 years for the first tumor, 52,1 years – for the second) in comparison with a solitary breast cancer prevailed. The number of synchronous tumors of a mammary gland increased (39,1% against 23,1% in 2 last decades). More often the bilateral breast cancer (60%) met, the number of hormonedependent PMBC increased and made 76,1% against 60,9% in two last decades, the number of combinations of PMBC to tumors of a gastrointestinal tract of 5,4% against 14,6% decreased, PMBC combination to a cancer of skin remained practically at the same level of 10,5% against 9,4% for the last 20 years. The analysis of risk factors of development of a breast cancer showed that for PMDBC of independent value they have no.

Keywords: primary and multiple breast cancer, synchronous, metakronny, hormonedependent tumors

Введение

За последнее десятилетие в онкологии возрос интерес к изучению проблем, связанных с феноменом первичной множественности опухолей (ПМО). Под ПМО понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом поражёнными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган [1,2,3,5]. По данным литературы частота ПМО варьирует от 5 до 21% [1,5]. За последние годы показатель роста ПМО возрос почти в 10 раз [5]. Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМО, являются увеличение средней продолжительности жизни, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, на-

копление наследственной отягощённости, улучшение диагностики и лечения онкологических заболеваний [2,3,4,5,7,8,9,11,14,15].

Выявление мутаций у больных используется для оценки риска развития рака молочной железы у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций, включить их в группу риска [5,7,9,12,13,14].

Однако, даже суммарная частота всех наследственных синдромов существенно ниже частоты ПМО в популяции. Синдромальная теория не объясняет причин феномена роста заболеваемости ПМО за последние годы, наблюдаемой повсеместно. В этом плане можно выделить три группы индивидуумов, которые заболевают раком:

1. Рак возникает как результат спонтанного мутагенеза, т.е. как результат случайных событий (20% всех заболевших)

2. Рак возникает как результат индуцированного мутагенеза (радиационного, вирусного, химического (70%).

3. Лица с врождёнными нарушениями генотипа, имеют очень высокий риск малигнизации с ранним началом заболевания (например, носители генов BRCA 1, BRCA 2, BRCA 3). Они составляют 10% от всех злокачественных новообразований [1].

Таким образом, ПМО не являются случайным совпадением, а их развитие представляет закономерный процесс, подтверждённый клинически и экспериментально.

Эти данные подчёркивают необходимость комплексного подхода в диагностике ПМО с обязательным применением иммуногистохимических методов исследования, для чего в нашей клинике есть все возможности.

В зарубежных клиниках разработана целая программа профилактических мероприятий (в том числе и проведение профилактических операций у практически здоровых носителей мутаций), что позволило значительно снизить заболеваемость ПМО.

Рак молочной железы в настоящее время - самая распространённая злокачественная опухоль у женщин. В структуре онкологической заболеваемости в России рак молочной железы (РМЖ) занимает 4 место в общей структуре заболеваемости и 1 место в структуре заболеваемости у женщин и частота его неуклонно растёт [4,6,9,16]. На долю РМЖ среди всех ПМО приходится от 8% до 21,9% [1,2,5]. При этом, метакронные опухоли выявляются достоверно чаще (69,6%), чем синхронные (22,7%) [1]. По данным ОНЦ РАМН, первично-множественный мультицентричный рак молочной железы составил 5,7%. Совершенствование методов современной диагностики, выявление особенностей или закономерностей возникновения и клинического течения синхронного и метакронного рака молочной железы, усовершенствование методов комплексного лечения способствуют улучшению результатов лечения.

Цель исследования - провести многосторонний анализ ПМО МЖ в динамике с 1969 по 2008 гг. по данным ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер».

Материалы и методы

Нами проведён ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 8290 больных раком молочной железы, лечившихся в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере на протяжении 40 лет (с 1969 по 2008 г.). Методом сплошной выборки ПМО с локализацией одной из опухолей в молочной железе выявлены у 858 больных, что составило 10,3%. При анализе полинеоплазий использовалась классификация Абдурасулова Д.М. и Никишина К.Е. (1978г.) по последовательности возникновения первично – множественных опухолей: метакронные, синхронные, синхронно – метак-

ронные, метакронно – синхронные, метакронно-метакронные. За интервал метакронности принят 1 год [1].

Для удобства анализа больные ПМО МЖ были разделены нами на четыре десятилетия. По данным Челябинского областного клинического онкологического диспансера (ЧОКОД) за период с 1999 по 2008 годы полинеоплазии молочной железы выявлены у 294 больной, что составило

10,5 %. Диагноз первично-множественного рака подтверждён гистологически в 100% наблюдений. Для сравнения за предыдущее десятилетие (1989– 1998гг) полинеоплазии молочной железы выявлены у 228 больных, а в 1969-1978 г. – 58 случаев (рисунок 1).

Среди причин, способствующих росту ПМО молочной железы можно выделить следующие: рост заболеваемости раком молочной железы (по данным ЧОКОД в 1969 г. – 1,1 на 100 000, в 2008 г. – 46,43 на 100 000), накопление наследственной отягощённости, увеличение средней продолжительности жизни женщины до 72 лет, совершенствование методов диагностики, в том числе и ранней диагностики, урбанизация, возрастание уровня канцерогенных воздействий в таком крупном промышленном мегаполисе, как г. Челябинск.

Результаты и обсуждение

Многосторонний анализ больных первично-множественным раком молочной железы (ПМР МЖ), лечившихся в ЧОКОД на протяжении 10 лет (1999-2008 гг) показал, что преобладали метакронные опухоли - 169 случаев (57,2%), синхронные составили 115 случаев (39,1 %), метакронно – синхронные - 7 (2,4%), синхронно – метакронные 1 (0,4%), метакронно – метакронные – 2 (0,8%).

У 14 больных выявлено по 3 опухоли, у 3 по 4.

При сравнении за предыдущие 20 лет (1972 – 1991 гг) метакронные опухоли 292 случая (72,3%), синхронные 93 (23,1%), метакронно – синхронные - 8 (1,9%), синхронно – метакронные -11 (2,7%).

У 21 больной выявлено по 3 опухоли, у 2 по 4.

Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии 8,74 + 0,55 г., третьей – 6,94 + 1,47 г.

За предыдущие 20 лет – 5,9 и 4,6 года соответственно.

Таким образом, идёт удлинение интервала при метакронном развитии опухоли.

При анализе заболеваемости по полу выявлен 1 мужчина, 67 лет с диагнозом «Первично-множественный синхронный рак левой молочной железы T2a N 0 M0. Базалиома кожи лица T1N0M0».

За предыдущие 30 лет выявлялись только женщины.

Рак молочной железы чаще всего сочетался с раком другой молочной железы – в 176 случаях (60 %). У всех больных диагноз подтверждён гистологически. За период с 1972 по 1993 г. - 31,8% (93 больных). Чаще поражалась правая молочная железа (102 – 57,9%) при метакронном развитии – 114 (64,7%). Синхронное поражение наблю-

Таблица 1. Наследственный анамнез у больных ПМР МЖ

Наследование по отцовской линии		Наследование по материнской линии					
От отца	От деда	От тети	От дяди	От брата	От сестры	От бабушки	От матери
Желудок	Желудок	МЖ	Желудок	Простата	МЖ	МЖ	МЖ
1	1	3	1	1	1	3	3
		РЭ	Печень	Печень	РЯ	РЭ	РЭ
		2	1	1	1	1	3
					Рак толстой кишки		Желудок
					1		1
							Легкое
							1
							Сигмовидная кишка
							1

далось в 62 случаях (35,2%). У 13 больных (7,4%) развилось по 3 опухоли, у 2 – по 4 (в 1 случае двусторонний рак молочной железы сочетался с злокачественной опухолью кожи при метакхронно-синхронном развитии, в другом – с лимфогранулематозом и раком почки при метакхронно-метакхронном развитии).

Сочетание рака молочной железы и рака эндометрия выявлено в 19 случаях (6,4%). У 13 рак эндометрия был первой опухолью при метакхронном развитии, в 4 случаях выявлено синхронное сочетание.

Сочетание рака молочной железы и рака яичников выявлено в 9 случаях (3%), чаще метакхронно (7), в 1 случае рак молочной железы был третьей опухолью.

Сочетание рака молочной железы и рака шейки матки выявлено в 8 случаях (2,7%), в 7 случаях – рак молочной железы был первой опухолью, в 1 случае - синхронно.

Сочетание рака молочной железы и рака щитовидной железы выявлено у 12 (4%) больных , в 8 случаях рак молочной железы был первой опухолью, в 2 случаях – синхронно.

Таким образом, в 76,1% случаев имело место быть сочетание органов репродуктивной системы. За период 1972-1993 гг процент таких сочетаний составил 60,9%.

Из других наиболее частых сочетаний: рак молочной железы наблюдался у больных раком почки 15 (5,1%), у 3 больных был первой опухолью, у 10 – синхронно, у 1 –метакхронно-метакхронно; со злокачественными опухолями кожи, в основном, с базалиомами у 19 (6,5%), у 13 – синхронно, у 2 больных был третьей опухолью, с плоскоклеточным раком кожи у 2 как первая опухоль, с саркомами кожи – у 1 (третья опухоль), с меланомой у 5 (1,7%), у 2 был первой опухолью, у 1 - третьей опухолью, у 1 –синхронно.

Всего со злокачественными новообразованиями кожи рак молочной железы сочетался в 10,5% случаев (31). За период с 1972 – 1993 гг процент таких сочетаний составил 9,4.

Из редких сочетаний рака молочной железы: с колоректальным раком - у 9 (3%); с сигмовидной кишкой - у 3, с поперечно-ободочной - у 2, с прямой кишкой - у 4;

с раком желудка - у 7 (2,3%) больных (в 3 случаях синхронно)

Таким образом, сочетание с органами желудочно-кишечного тракта имело место в 5,3% случаев. За период с 1972 – 1993 г – в 14,6% случаев.

Одиночные сочетания – с лимфогранулематозом с поражением левой молочной железы, с опухолью хориониден, с полостью рта, с носоглоткой, с нижней губой, мочевым пузырём в 2 случаях, с менингиомой в 1, с опухолью костей в 1 случае.

При сочетании с другими локализациями при метакхронном развитии рак молочной железы чаще был второй опухолью (74 случая – 74,7%), реже первой (16 – 16,1%), третьей у 7 больных (7%), четвертой у 1(0,3%).

Таким образом, билатеральный рак молочных желез по нашим данным составил 60% всех сочетаний (176 случаев за 10 лет), чаще развивается метакхронно (64,7%). Значителен процент синхронных опухолей (35,2%).

Оценить наследственный анамнез нам удалось лишь у 28 пациентов (16%). Эти данные представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, наследование чаще шло по материнской линии: от матери к дочери в 9 случаях (32%), от тети в 5 (17,9%), от бабушки к внучке в 4 случаях (14,2%). Наследование по отцовской линии имело место быть лишь в 2 случаях (7%) (от отца и от деда).

Ввиду малого числа наблюдений полученные нами данные не позволяют сделать окончательные выводы о роли наследственного фактора, как одного из ведущих, в развитии ПМР МЖ.

Преобладала 2 стадия как при синхронном, метакхронном и метакхронно-синхронном развитии опухоли (рис.2).

Возраст больных ПМР МЖ составил от 24 до 93 лет при среднем возрасте для синхронных опухолей 47 лет, для метакхронных – для первой опухоли – 46 лет, для второй – 52,1 года. (рис.3)

Анализ гистологического строения ПМР МЖ представлен на диаграмме 3 .

Рис.3 Распределение ПМО МЖ по возрасту

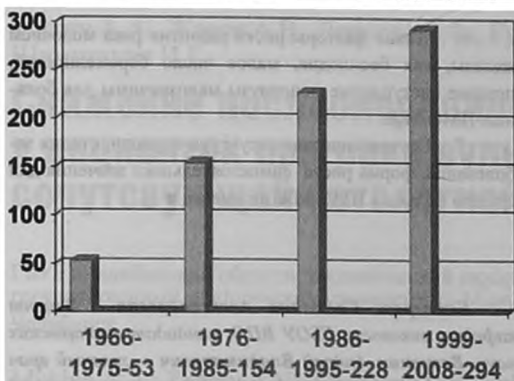


Рис. 1 Частота ПМО МЖ за 40 лет

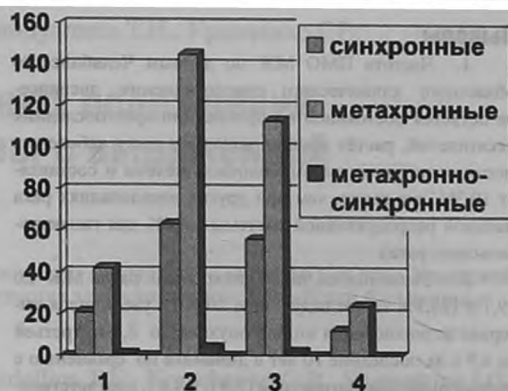


Рис. 2 Распределение ПМО МЖ по стадиям

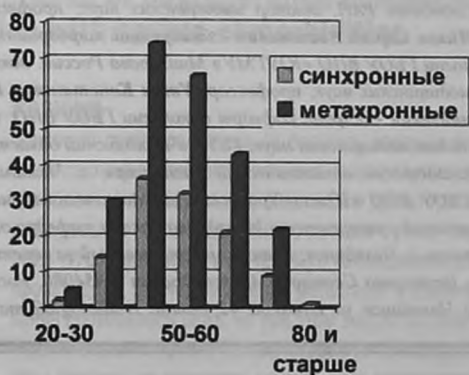


Рис. 3. Распределение ПМО МЖ по возрасту

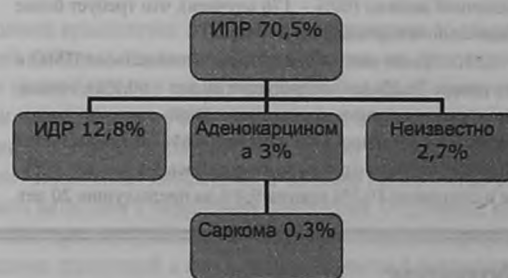


Рис. 4. Гистологическое строение ПМО МЖ

Среди всех сочетаний рака молочной железы, как при двусторонней локализации, так и при сочетании с другими локализациями преобладал инфилтративный протоковый рак – 208 (70,5%) из 294 случаев всех наблюдений как при синхронном, так и метахронном развитии опухоли. (рис. 4). Из редких гистологических форм встретились: медуллярный рак (3), слизистый рак (3), – рак Педжета (2), веретенчатая саркома (1), злокачественная листовидная фибroadенома (1).

Анализ факторов риска солитарного рака молочной железы свидетельствует о том, что наиболее важными из них являются следующие: число беременностей, родов, аборт, возраст наступления менопаузы, возраст начала менструаций, кормление грудью и т.д.

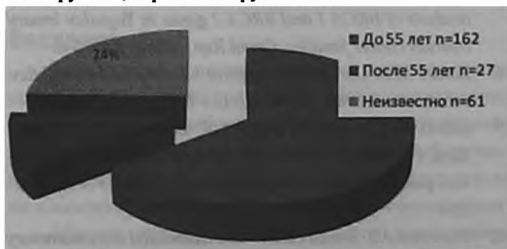


Рис. 5. Возраст наступления менопаузы у больных ПМО МЖ

Нам удалось оценить некоторые из этих факторов для больных с ПМР МЖ.

Возраст наступления менопаузы нами оценен у 85% (250 случаев) больных исследуемой группы. Интересен тот факт, что для больных ПМР МЖ более характерно раннее наступление менопаузы – до 55 лет (64,8% - 162 случая), причём для метахронных опухолей средний возраст наступления менопаузы составил 47,8 года. (рис. 5)

Такие факторы риска как бесплодие, малое число родов, большое число абортов также исследовались в группе больных ПМР МЖ. Число беременностей составило от 0 до 20. (рис. 6)

■ У 294 больных ПМР МЖ наступило 466 беременностей, родов 186, абортов 266, выкидышей 14.

■ Бесплодие - 9 случаев (3%)
 ■ 1 беременность - 11 случаев (3,7%)

Рис. 6. Акушерско-гинекологический анамнез у больных ПМО МЖ

Выводы

1. Частота ПМО МЖ по данным Челябинского областного клинического онкологического диспансера остаётся постоянной на протяжении трёх последних десятилетий, растёт пропорционально росту заболеваемости солитарным раком молочной железы и составляет 10,3%, что выше, чем при других локализациях рака женской репродуктивной системы (5,4% для гинекологического рака).

2. Увеличилось число синхронных раков МЖ до 39,1% (23,1% за предыдущие 20 лет), увеличился интервал возникновения второй опухоли до 8,7 г., третьей до 6,9 г. за последние 10 лет в динамике по сравнению с предыдущим двадцатилетием (5,9 г. и 4,6 г. соответственно).

3. Средний возраст больных ПМО МЖ при синхронном развитии составил 47 лет, при метакронном для первой опухоли 46 лет, для второй – 52,1 г., что меньше, чем в группе солитарных опухолей.

4. Наиболее часто встречается билатеральный рак молочной железы (60% - 176 случаев), что требует более тщательного изучения этой группы.

5. Увеличилось число гормонозависимых ПМО и составило 76,1% (за предыдущие 20 лет – 60,9%), сочетание с раком органов пищеварительной системы уменьшилось и составило 5,4% против 14,6% за предыдущие 20 лет, сочетание с раком кожи осталось на том же уровне и составило 10,5% против 9,4% за предыдущие 20 лет.

6. Такие факторы риска развития рака молочной железы, как бесплодие, малое число беременностей, позднее наступление менопаузы малозначимы для больных ПМО МЖ.

7. Гистологическая структура опухоли, стадия заболевания, форма роста самостоятельного значения для группы больных ПМО МЖ не имеют. ■

Бехтерева Светлана Александровна – доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО, кандидат медицинских наук, **Важенин Андрей Владимирович** – главный врач ГБУЗ ЧОКОД, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, Член корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, **Яйцев Сергей Васильевич** – заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, **Утин Константин Геннадьевич** – доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск; ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку – Бехтерева Светлана Александровна – 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: lradiologia@mail.ru

Литература:

1. Абдураулов Д.М. Первично-множественные опухоли: руководство для врачей. – Ташкент. Медицина, 1968. – 655 с.
2. Абдураулов Д.М. Основные принципы лечения, прогнозирования и реабилитации больных с первично-множественными злокачественными опухолями - Ташкент: Медицина, 1982 -336 с.
3. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Голов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. - Челябинск: Иероглиф, 2000. – 215 с.
4. Васильева Д.Н. Распознавание палинеоплазий – инструмент ранней диагностики злокачественных новообразований / Врач-аспирант, 2009 - N 5(32) – С 355-361.
5. Казубская Т.П. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований// Высокие технологии в онкологии: материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том 2. – Москва, 2005. – С. 327-328.
6. Лепягин В.П., Лаптюков К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы. – Москва, 1996.
7. Паляниди Ю.Г., Сельчук В.Ю. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики // Опухли женской репродуктивной системы, 2010. – N 1. – С. 51-54.
8. Сивков В.В., Одинцов С.В., Блакитная М.А.В. Первично-множественные злокачественные опухоли// Consilium medicum, 2004.- Т.6.- N 7.
9. Сорокин В.М. Риск возникновения множественных злокачественных опухолей у больных раком молочной железы / Онкология – 2000. Т.2. N 3. – С. 157-161.
10. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. – Москва: Медицина, 2000 – 336 с.
11. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. – Москва, 2007. – 560 с.
12. Bilateral breast cancer: (Pap). 6 Congr.Eur.Soc.Surg. Oncol/ Helsinki, June 10-13, 1992/Veloso V, Maria N, Gomes D. et al// Eur.J.Surg.Oncol./1992; 11(Suppl.) : 27.
13. Papp J., Raicevic L., Milasin J.et. al. Germline mutation analysis of BRCA 1 and BRCA 2 genes in Yugoslav breast/ ovarian cancer families. Oncol.Rep., 1999; (6), 1435-8.
14. Zarate M.E. Carcinome primitive bilateral de mama// Rev. cubana med., 1980, T 19 N 2, P.121-129.
15. Tolino A., Serio C.Di., Conforti S., Borruto Caracciolo G. Et.al. Рак эндометрия и одновременный эндометриодный рак яичников// Minerva ginecol., 1991., 43 N 5, P.261-264.
16. Herrnan J.B. Breast cancer and associated extramammary malignant neoplasms. Amer.J.Surg., 1972, V.124 N 5, P. 620-624.