

# Органосохраняющее лечение первично-диссеминированного рака молочной железы с метакронным билатеральным поражением

Ю.А. Рагулин, Г.В. Афонин, Г.Г. Аминов, А.В. Сидорин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Юрий Александрович Рагулин [yuri.ragulin@mail.ru](mailto:yuri.ragulin@mail.ru)

Основным методом лечения первично-диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) остается системная лекарственная терапия. Проблема использования локальных методов в лечении больных РМЖ с отдаленными метастазами до конца не решена. Большинство представленных в современной литературе исследований свидетельствуют о достоверном улучшении показателей выживаемости пациентов при дополнении системной терапии локальным методом воздействия на первичную опухоль, основной целью которого является установление местного контроля. Вместе с тем открытыми остаются вопросы выбора оптимальных методов лечения, их последовательности и комбинирования. В статье описан случай успешного органосохраняющего химиолучевого лечения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

**Ключевые слова:** рак молочной железы IV стадии, хирургия, лучевая терапия

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-63-67

## Organ-sparing treatment for primarily disseminated breast cancer with metachronous bilateral involvement

Yu.A. Ragulin, G.V. Afonin, G.G. Aminov, A.V. Sidorin

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia

Systemic drug therapy remains first-line treatment for primarily disseminated breast cancer (BC). The problem in the use of local methods to treat BC patients with distant metastases has not been fully solved. The most of investigations presented in the modern literature suggest that patients show significantly better survivals after adjuvant systemic therapy with local exposure of a primary tumor, the main goal of which is its local monitoring. At the same time, the choice of optimal treatments and their sequence and combination remain to be explored. The paper describes a case of successful organ-sparing chemoradiation therapy for primarily disseminated BC with metachronous bilateral involvement.

**Key words:** breast cancer stage IV, surgery, radiotherapy

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкопатологией как в мире, так и в России. В 2014 г. 18,2 % от всего объема злокачественных новообразований составил именно РМЖ. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями [1]. Значительный интерес представляет билатеральное поражение молочных желез. В отечественной и зарубежной литературе по данным разных авторов частота встречаемости двустороннего РМЖ варьирует от 0,1 до 20 %. Метакронный РМЖ составляет 3–15 % всех случаев заболевания, реже регистрируются синхронные опухоли – от 0,9 до 4,5 % [2–8]. Еще реже в онкологической практике встречаются случаи первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

Как правило, больным РМЖ IV стадии проводится системная терапия, а локальные методы используются лишь в паллиативных целях (иссечение язвенно-некротического компонента, инфицированной первичной опухоли, снятие болевого синдрома и т. д.). Существует несколько теорий, доказывающих и, наоборот, опровергающих целесообразность использования различных методов местного воздействия в лечении РМЖ IV стадии. Поэтому пока вопрос о месте локальных методов в лечении больных РМЖ с отдаленными метастазами до конца не решен. Особенности развития, диагностики и течения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением мало изучены. Остается ряд нерешенных задач, связанных с тактикой ведения данной прогностически неблагоприятной группы пациентов. В настоящее время в клинической практике

при лечении метастатического РМЖ общепризнанными являются 2 основных локальных метода: хирургия и лучевая терапия (ЛТ). Опубликованы исследования зарубежных и отечественных авторов, показывающие положительный эффект хирургического удаления первичной опухоли при метастатическом РМЖ [9–15]. В то же время ряд исследователей отдают предпочтение локорегионарной ЛТ в лечении данной патологии [16–18].

В настоящей статье представлен клинический случай успешного органосохранного лечения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

**Больная Е., 1967 г.р.** Диагноз: *первично-множественный метакронный РМЖ. Рак правой молочной железы T2N2M1. Метастазы в кости. Комплексное лечение в 2010–2011 гг. Рак левой молочной железы T3N1M1. Химиолучевое лечение в 2015 г.*

*Из анамнеза: в декабре 2010 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе, появились жалобы на боль в шейном и грудном отделах позвоночника. Сразу обратилась за медицинской помощью в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Наследственный анамнез не отягощен, значимых факторов риска развития РМЖ не имеет. Нормостенического телосложения, без вредных привычек. Без сопутствующей патологии.*

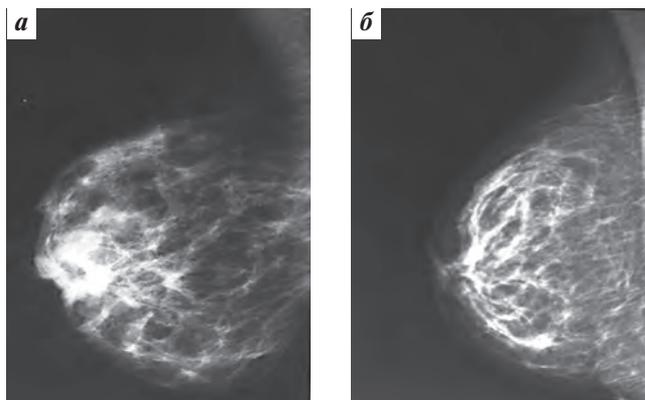
*Status localis: пальпаторно в верхнем внутреннем квадранте правой молочной железы определяется опухолевое образование размером 2,5 см, подмышечные лимфатические узлы увеличены.*

*Выполнен стандартный перечень диагностических мероприятий при РМЖ.*

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез от 29.11.2010: в верхне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяется опухолевое образование неправильной формы с нечеткими контурами, размером до 24 мм. Увеличенные лимфатические узлы правой аксиллярной области размером 18 и 16 мм. Выполнена пункция лимфатических узлов. По итогам цитологического исследования найдены клетки рака.*

*Маммография от 29.11.2010: на границе внутренних квадрантов имеется узловое образование с нечеткими неровными контурами размерами 17 × 12 мм. Расценивается как инфильтративный рак правой молочной железы. Протяженность инфильтрации 40 мм (рис. 1а).*

*Сцинтиграфия скелета от 07.12.2010: выявлены множественные очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в позвоночнике (Th3, Th4, Th11), ребрах, костях таза (правой лонной кости, обоих крестцово-подвздошных сочленениях, крыле и теле правой подвздошной кости, костях, образующих правую вертлужную впадину, правой седалищной кости, L1, L3, L4, L5), лопатках, проксимальном отделе правой бедренной кости, головке правой плечевой кости, рукоятке и теле грудины.*

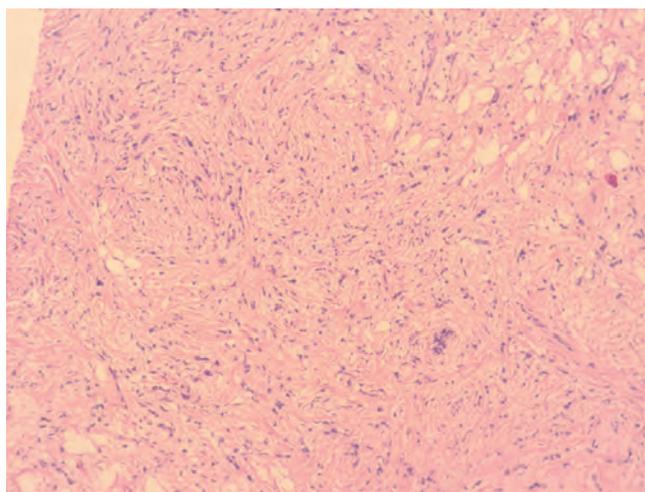


**Рис. 1.** Рентгеновская маммография в косой проекции: а – до лечения; б – после лечения, полная регрессия опухоли

*При проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) костей скелета выявлены множественные литические очаги. Также выполнены обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и органов малого таза. Данных за висцеральное метастазирование не получено.*

*Проведена биопсия опухоли под ультразвуковой навигацией. Морфологически верифицирован инвазивный дольковый рак II степени злокачественности по Elston и Ellis. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов 70 % умеренное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона 65 % интенсивное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротейна c-erbB-2 +1. (рис. 2).*

*В плане комплексного лечения больной было проведено 8 курсов полихимиотерапии по схеме таксотер + фарморубин, курс паллиативной дистанционной ЛТ на молочную железу и лимфоколлекторы в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр), курс*



**Рис. 2.** Микропрепарат опухоли правой молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. × 100

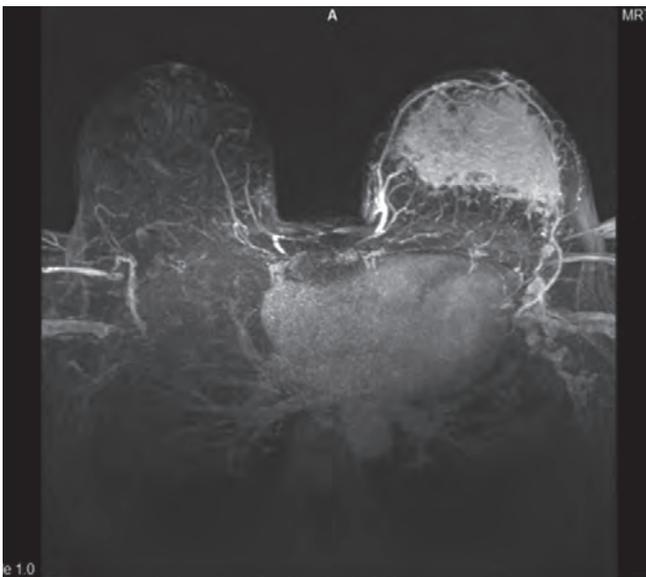


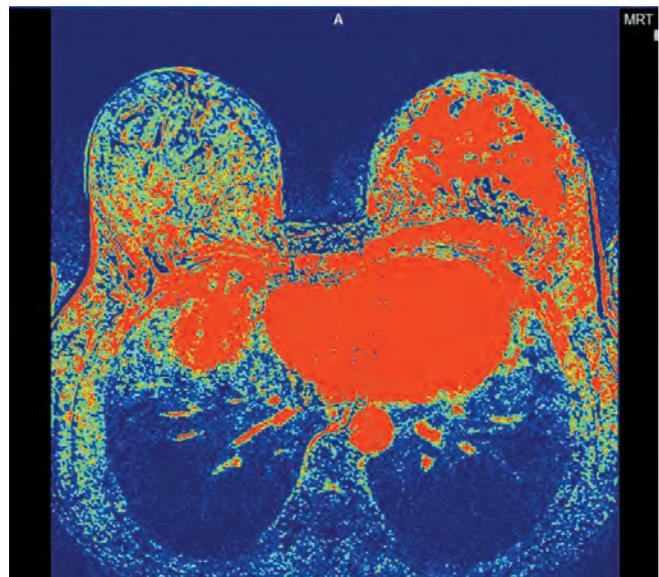
Рис. 3. МРТ молочных желез

дистанционной ЛТ на область С1–С2 позвоночника в СОД 30 Гр, гормонотерапия (золадекс, аримидекс 1 мг ежедневно). Также пациентка получала бисфосфонаты 3-недельными курсами.

Данные контрольных методов обследования показывали наличие положительной динамики со стороны литических метастатических очагов в костях скелета (нарастание периферического остеосклероза) и отсутствие висцеральных метастазов. Также отмечена полная регрессия опухоли в правой молочной железе (рис. 1б). Лимфатические узлы не увеличены. В левой молочной железе – фиброзно-инволютивные изменения без патологических образований.

В марте 2015 г. появились жалобы на боль и уплотнение в левой молочной железе. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с динамическим контрастным усилением. Получена картина инфильтративного образования левой молочной железы с явными признаками злокачественности (нечеткие, неровные контуры, усиление сосудистого рисунка, активное накопление и вымывание контрастного препарата, размер 9,4 × 6,1 см). Левосторонняя подмышечная лимфаденопатия. Правая молочная железа без патологических образований (рис. 3).

Проведено УЗИ молочных желез: правая молочная железа без патологических образований, в левой молочной железе определяется участок неоднородной структуры размером до 9 мм, также в левой аксиллярной области отмечаются 2 лимфатических узла размером 7 и 8 мм. Проведена биопсия данного образования. Морфологически верифицирован инвазивный дольковый рак II степени злокачественности по Elston и Ellis. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов 5 % умеренное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 4 балла), в реакции с антителами



к рецепторам прогестерона отсутствует окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 0 баллов), экспрессия онкопротеина c-erbB-2 +2. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 20 % (рис. 4).

Больная протестирована на наличие ряда мутаций BRCA1 и BRCA2. Наиболее распространенных мутаций, ответственных за повышение риска развития РМЖ и/или рака яичников, не выявлено.

СКТ костей скелета от 01.04.2015: стабилизация процесса; новых очагов деструкции не выявлено. Остеосцинтиграфия от 01.04.2015: по сравнению с предыдущими 8 исследованиями остаются множественные очаги патологического накопления радиофармпрепарата в проекции грудины, всех отделов позвоночника, ребер, правой бедренной кости, обеих лопаток. Появился новый очаг в проекции костей, образующих правую вертлужную

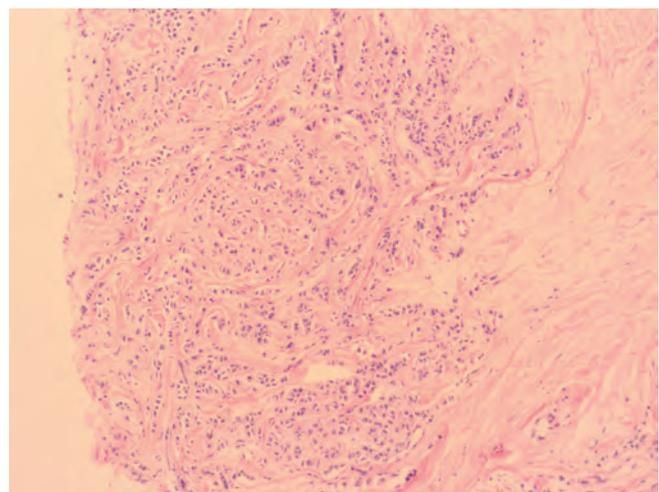


Рис. 4. Микропрепарат опухоли левой молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. × 100

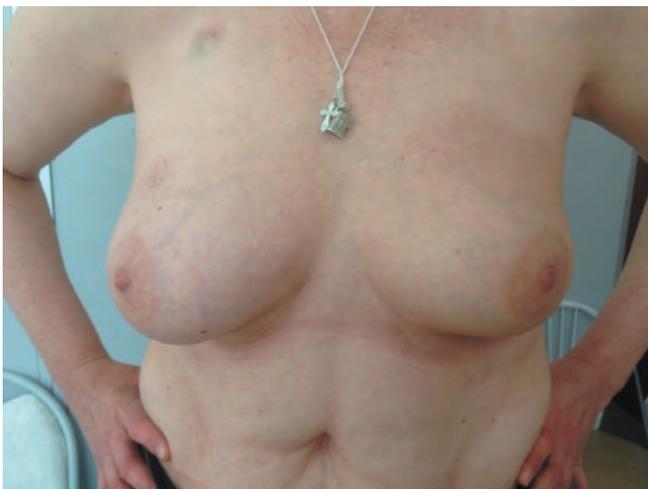


Рис. 5. Вид пациентки после завершения лечения

впадину (тело лонной кости). СКТ головного мозга: данных за поражение головного мозга не получено.

Развитие второй опухоли у больной проходило нетипично, поскольку длительное время не было патогномных симптомов, при контрольном УЗИ и маммографическом исследовании в 2014 г. признаков опухоли не обнаружено. МРТ молочных желез позволила установить диагноз и оценить распространенность процесса. Подобное течение заболевания могло быть обусловлено проводимой гормонотерапией, к которой была чувстви-

тельна опухоль правой молочной железы. Кроме того, нельзя исключить метастатическое происхождение новообразования с левой стороны, однако совокупность морфологических и клинических характеристик свидетельствует в пользу первично-множественного метастатического процесса.

В рамках медикаментозного лечения больная с апреля 2015 г. получила 9 курсов полихимиотерапии по схеме карбоплатин АUC2 + паклитаксел (еженедельно) до июня 2015 г. Затем 4 курса карбоплатин + кселода и 5 курсов монохимиотерапии кселодой. С 13.07.2015 по 05.08.2015 на фоне полихимиотерапии проведен курс дистанционной ЛТ на левую молочную железу до СОД 45 Гр (РОД 2,5 Гр) и 42,5 Гр на надподключичную и подмышечную области слева. На фоне проводимого лечения отмечено развитие сухого эпидермита в области полей облучения, нейтропения II степени. В настоящее время больная проходит очередное контрольное обследование (рис. 5).

Представленный случай демонстрирует возможности ЛТ для локального контроля при первично-диссеминированном РМЖ с хорошим косметическим результатом. В ходе проведения гормонотерапии опухоль в контралатеральной молочной железе может развиваться нетипично. Химиолучевая терапия при лечении рака в противоположной молочной железе удовлетворительно переносится и не вызывает тяжелых побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 5, 11. [Status of the oncologic assistance to the population in Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. Pp. 5, 11. (In Russ.)].
2. Chen Y., Thompson W., Semenciw R., Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(10):855–61.
3. Hartman M., Czene K., Reilly M. et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4210–6.
4. Chen S.F., Du C.W., Yang P. et al. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer. *Sci Rep* 2013;3:2590.
5. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Л., 1987. 168 с. [Napalkov N.P., Bokhman Ya.V., Semiglazov V.F. Multiple primary neoplasms. Leningrad, 1987. 168 p. (In Russ.)].
6. DeSantis C., Siegel R., Bandi P., Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61(6):409–18.
7. Senkus E., Szade J., Pieczyńska B. et al. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;7(1):353–63.
8. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А. и др. Билатеральный синхронный рак молочной железы: отдаленные результаты лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;(1):14–8. [Ablitsova N.V., Ermakov A.V., Rasskazova E.A. et al. Bilateral synchronous mammary gland cancer: afterhistory. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2014;(1):14–8. (In Russ.)].
9. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620–7.
10. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(11):1146–51.
11. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3345–51.
12. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732–8.
13. Hazard H.W., Gorla S.R., Scholtens D. et al. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;113(8):2011–9.
14. Сухотько А.С., Зикийрохджаев А.Д., Болотина Л.В. и др. Хирургический этап лечения в комплексной терапии у больных генерализованным раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;(1):24–9. [Sukhot'ko A.S., Zikiryakhodzaev A.D., Bolotina L.V. et al. Surgical stage of treatment in the comprehensive therapy of patients with the

generalized mammary gland cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2014;(1):24–9. (In Russ.).

15. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы. *Российский онкологический журнал* 2013;(2):27–30.

[Chernova E.V., Khaylenko V.A., Artamonova E.V. et al. Expedience of the initial tumor erasion at patients with the new onset disseminated mammary gland cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncologic Journal* 2013;(2):27–30. (In Russ.)].

16. Le Scodan R., Stevens D., Brain E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1375–81.

17. Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):39–45.

18. Ly B.H., Vlastos G., Rapiti E. et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;96(6):947–54.