

DOI: 10.26693/jmbs07.04.006

УДК 618.19–006.6–02–092–07–037

Волос Л. І., Масна З. З., Василів М.-А. Л.

### **БІЛАТЕРАЛЬНИЙ СИНХРОННИЙ І МЕТАХРОННИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ОСОБЛИВОСТІ ТОПОГРАФІЇ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЧИННИКИ РИЗИКУ, ДІАГНОСТИКА І ПРОГНОЗ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

*Метою* дослідження було проаналізувати дані вітчизняної і закордонної фахової літератури, присвяченої патогенезу, особливостям топографії, чинникам ризику, прогнозу перебігу білатерального синхронного і метакхронного раку грудної залози.

*Матеріали та методи.* У проведеному дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо білатерального синхронного і метакхронного раку грудної залози за період із 1990 по 2021 роки проводився в базах даних електронних пошукових систем.

*Результати.* Білатеральний рак за генезом може бути представлений як первинний, так і метастатичний контралатеральної грудної залози. Первинний, залежно від часу розвитку пухлини в контралатеральній грудній залозі, поділяється на синхронний (інтервал розвитку до 6 місяців) і метакхронний (інтервал розвитку понад 6 місяців). Синхронні пухлини грудних залоз виявляються достовірно рідше (22,7%), ніж метакхронні пухлини (69,6%). Чинниками відносного ризику виникнення білатерального метакхронного раку грудної залози є наявність мутації генів BRCA1 та BRCA2, обтяжений сімейний анамнез щодо раку грудної залози у кровних родичів, молодий вік до 45 років. Встановлено вищий ризик у пацієнтів із часточковим гістологічним типом карциноми порівняно з протоковим та з відсутністю у пухлині експресії рецепторів стероїдних гормонів. Двобічні синхронні пухлини при мамографії дуже часто характеризуються однаковими візуальними проявами, а їх розташування в грудних залозах є «дзеркальним відображенням». Метакхронні пухлини характеризуються меншим розміром, з рідкісним залученням пахвових лімфатичних вузлів. Особливістю топографії метакхронного раку грудної залози є наявність переважно у верхніх зовнішніх квадрантах грудної залози нерухомого або малорухомого вузла округлої або

зірчастої форми з нечіткими контурами. Магнітно-резонансна мамографія залоз є ефективним методом комплексної діагностики патології грудних залоз та виконується при неефективності інших методів візуалізації (чутливість 99,2%, специфічність 97,9%, точність 98,9%). Тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів із синхронною пухлиною становила 126,3 місяця, тоді як у пацієнтів із метакхронною пухлиною – 243,7 місяця.

*Висновки.* Проблема білатерального раку грудної залози залишається складною і далеко не повністю вивченою. Існує безліч спірних питань, що стосуються патогенезу, чинників ризику, особливостей топографії, клінічних та морфологічних проявів, діагностики, безрецидивної і загальної виживаності з двобічною карциномою грудних залоз, що є важливим для визначення та оцінки прогнозу, а також вибору тактики ведення таких хворих.

**Ключові слова:** білатеральний рак грудної залози, етіологія, патогенез, чинники ризику, клініко-морфологічні характеристики, прогноз.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно НДР кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні», № державної реєстрації 0120U002129; та кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики», № державної реєстрації 0118U000100.

**Вступ.** Рак грудної залози (РГЗ) – найбільш поширене злоякісне захворювання у жіночій популяції, яке нараховує понад 16% від усіх онкологічних захворювань, а щорічна смертність перевищує понад п'ятсот тисяч. У 2020 році за даними ВООЗ РГЗ був діагностований у 2,3 мільйона жінок у всьому світі, а показник смертності склав 685 000 випадків від цієї недуги. Станом на кінець 2020 року в живих зареєстровано 7,8 мільйонів жінок, у яких за останні 5 років був діагностований РГЗ. Кількість втрачених років життя з поправкою на непрацездатність жінок у зв'язку з РГЗ у всьому світі набагато більша, ніж через будь-яке інше злоякісне новоутворення. Рак грудної залози зустрічається у кожній країні світу в жінок у будь-якому віці після статевого дозрівання, але з більшою частотою у старшому віці [1].

Збільшення рівня захворюваності на РГЗ, покращення лікування та збільшення тривалості життя пацієнток призвели до зростання частоти розвитку білатерального (двобічного) РГЗ [2]. Білатеральний РГЗ складає, за даними різних авторів, від 2% до 11% від усіх РГЗ [3, 4].

Ризик розвитку раку другої грудної залози більший, ніж ризик розвитку первинного захворювання у досі здорової людини. За оцінками фахівців, щороку у 0,7% пацієнтів з РГЗ розвивається карцинома контралатеральної грудної залози [5, 6, 7]. За даними інших авторів ризик розвитку нового первинного раку контралатеральної грудної залози протягом життя збільшується у 2–6 разів [8].

Сукупний рівень захворюваності на контралатеральний РГЗ через 10 років становить близько 3,4% для пацієнтів з однобічним РГЗ [9] та 13-40% для жінок з мутацією BRCA [10]. Чи впливає розвиток білатерального РГЗ на прогноз захворювання загалом, питання є суперечливим і на сьогодні є багато дискусій з цього приводу. Дослідження показали, що прогноз пацієнтів з білатеральним РГЗ був подібним або гіршим, ніж аналоги однобічного РГЗ [11, 12, 13].

За часовим проміжком між діагностикою першої та другої пухлини білатеральний РГЗ можна розділити на синхронний і метакронний. Однак цей проміжок часу відрізняється у дослідженнях, і синхронний рак автори по-різному визначають як дві пухлини, діагностовані з інтервалом в 1 місяць [14], 2 місяці [15], 3 місяці [16], 6 місяців [17-20] або навіть 1 рік [21-23]. Також є суперечливі результати серед проспективних досліджень [11, 12, 16, 24] та ретроспективних [25, 26] щодо порівняння виживаності між двобічним синхронним та однобічним пухлинним процесом. Метакронний РГЗ діагностується через 6 місяців і більше після встановлення діагнозу першого РГЗ. Дані щодо прогнозу метакронного білатерального проти од-

нобічного є поодинокими і незрозуміло, як інтервал часу може вплинути на прогноз синхронного проти метакронного білатерального раку, хоча є дослідження того, що виживаність пацієнтів з білатеральним РГЗ відрізняється залежно від часу інтервалу між двома пухлинами [2, 4, 27].

Досі залишається відкритим питання про виділення за певними ознаками груп хворих на первинний РГЗ з високим ризиком виникнення контралатеральної пухлини та профілактичні заходи, які необхідно проводити всередині цих груп з метою запобігання розвитку пухлини в другій грудній залозі. Спираючись на гіпотезу, що деякі контралатеральні метакронні пухлини взагалі є не діагностованим синхронним РГЗ, є актуальним виділення груп пацієнтів, які потребують більш пильної діагностики та спостереження за протилежною грудною залозою ще й при тому, що синхронні пухлини грудних залоз виявляються достовірно рідше, ніж метакронні пухлини.

З цієї точки зору особливої уваги заслуговують визначення та вивчення особливостей розвитку, патогенезу, топографії, клініко-морфологічних характеристик, параметрів лімфогенного та гематогенного метастазування, рецидивування, а також чинників прогнозу при білатеральному РГЗ, оскільки аналіз виживання таких пацієнток свідчить про несприятливий перебіг захворювання.

У зв'язку з цим метою дослідження було проаналізувати дані вітчизняної та закордонної фахової медичної літератури, які присвячені особливостям топографії, патогенезу, чинникам ризику, прогнозу перебігу білатерального синхронного і метакронного раку грудної залози.

**Матеріал та методи дослідження.** У теперішньому дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Основою дослідження став системний підхід. Бібліосемантичний метод застосовувався для з'ясування стану вивчення проблеми, сучасних медичних інформаційних систем в Україні та світі і шляхів їх розв'язання через аналіз даних ВООЗ, літературних джерел, електронних ресурсів. Аналітичний метод застосовувався для дослідження складових частин одного цілого об'єкту дослідження. Пошук відповідних джерел проводився в таких базах даних: PubMed, Medline, MedNet, Embase, BMJ Group, Google Scholar, FreeMedicalJournals, FreeMedicalBook, Scirus, а також електронної бібліотеки Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського. Для пошуку використовувалися такі медичні тематичні рубрики та ключові слова: «Новоутворення молочної/грудної залози», «Рак молочної/грудної залози», «Двосторонній/двобічний/білатеральний рак молочної/грудної залози», «BreastNeoplasm», «Breastcancer», «Bilateralbreastcancer».

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті інформаційного пошуку в спеціальних базах даних пошукових систем інтернет ресурсу та проведеного аналізу висновків багаточисельних когортних досліджень встановлено, що білатеральний РГЗ має низку особливостей у патогенезі, топографії, клінічних та морфологічних проявах і прогнозі перебігу [28].

Білатеральний рак грудної залози за генезом може бути представлений як первинний, так і метастатичний контралатеральної грудної залози [29-32]. Первинний, залежно від часу розвитку пухлини в контралатеральній грудній залозі, поділяється на синхронний і метакронний. Більшість авторів вважають інтервалом між виникнення первинної і вторинної пухлини 6 місяців для синхронного раку, хоча є багато досліджень, в яких клініцисти пропонують інтервал між виявленням обидвох пухлин збільшити до одного року [33, 34]. Автори також вважають синхронним білатеральним раком одночасний розвиток пухлин в обидвох грудних залозах, але такі випадки є поодинокими.

Пацієнтки, в яких діагностовано РГЗ і яким застосоване хірургічне лікування в комплексній терапії РГЗ, знаходяться у групі підвищеного ризику щодо захворювання на контра латеральний метакронний РГЗ в період від одного року і далі. Також встановлено, що у 5 - 10% хворих, які перенесли лікування з приводу первинного РГЗ, виникає контра латеральне метакронне ураження протягом 10 років після постановки початкового діагнозу [35, 36]. Ризик розвитку контралатерального первинного РГЗ у пацієнтів з анамнезом попереднього РГЗ приблизно в 5 разів вищий порівняно з появою РГЗ у невраженої злоякісної пухлиною особи [37]. Досі існують розбіжності у визначенні часового проміжку, коли виявлений контралатеральний РГЗ можна вважати метакронним, що призводить до різновариантності в оцінці ризиків.

Переважає більшість метакронних РГЗ, а це понад 80%, виникають у контра латеральній грудній залозі. За даними ColoradoCentralCancerRegistry у 20% випадків метакронний РГЗ виникає у тій же грудній залозі після органозберігаючих операцій, але в іншому квадранті [38].

За даними досліджень Beata Sas-Korczyńska співавт. (2018) двобічний РГЗ був виявлений у 1,5% усіх хворих на РГЗ, з них у 23,1% діагностовано синхронний РГЗ і в 76,9% – метакронний РГЗ. Частота цих типів двобічного РГЗ, наведена в літературі іншими авторами, становить 30–48% для синхронних та 52–70% для метакронних РГЗ [39-43].

Особливістю топографії метакронного РГЗ є наявність переважно у верхніх зовнішніх квадрантах грудної залози нерухомого або малорухомого

вузла округлої або зірчастої форми з нечіткими контурами.

Важливими є дослідження впливу можливих чинників ризику на виникнення білатерального РГЗ. Так, за даними авторів, ризик виникнення метакронного РГЗ є вищий у пацієток з виявленим вперше РГЗ у віці до 50 років, тобто в період до пре менопаузи [35, 44, 45]. У таких пацієток, котрі захворіли у віці до 50 років, показник захворюваності на білатеральний РГЗ складає біля 30% і збільшується у 3 рази в жінок, котрі захворіли на РГЗ у віці до 35 років у порівнянні з захворілими у віці після 50 років [44, 46, 47].

Інші автори, як от Intra M. зі співавт. [48] та Wadasadawala T. зі співавт. [49] виявили, що синхронний білатеральний РГЗ виникав у літніх пацієнтів після менопаузи і частіше був пов'язаний з гістологією часточкового РГЗ. Подібні висновки були зроблені дослідниками Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (Instytut Marii Skłodowskiej-Curie – Oncology Center Branch in Kraków, Department of Oncology), в яких вказано, що лобулярна (часточкова) карцинома значно частіше зустрічалася у пацієнтів із синхронним білатеральним РГЗ, і це стосувалося як першого (8,6% проти 6%), так і другого (10% проти 8,6%) раку грудної залози [50].

Часточкова карцинома грудної залози відома своєю мультицентричністю та двобічним поширенням. Але також зустрічалися випадки синхронної змішаної картини карциноми в тій самій грудній залозі. Сімейний анамнез карциноми грудної залози, негативність рецепторів естрогену та позитивність рецептора епідермального фактора росту людини-2 (Her-2/neu) є чинниками ризику розвитку контралатеральної злоякісної пухлини грудної залози.

Результати іншого дослідження двобічного РГЗ [51] та аналіз морфологічної будови пухлин виявив низку особливостей. При синхронному ураженні найчастіше по обидва боки відзначався інфільтративний рак: протоковий – у 39 (46,4%) пацієток, часточковий – у 22 (26,2%). У 10 (11,9%) хворих встановлено поєднання інфільтративного протокового або часточкового раку з одного боку та рідкісних форм (слизовий, медулярний рак) – з іншого. У 62 (73,8%) пацієток пухлини по обидва боки були однакової гістологічної будови, у 22 (26,2%) – різної. При метакронному раку також виявлено переважання інфільтративних форм пухлин: найчастіше зустрічався інфільтративний протоковий рак, але нерідко також інфільтративний часточковий: у 41 (24,4%) хворої при первинному РГЗ і в 38 (22,6%) хворих – при метакронному. У 76,2% хворих первинна та вторинна пухлини характеризувалися однаковою гістологічною структурою.

Singla A. зі співавт. [52] приводять рідкісний випадок двобічної карциноми грудної залози у 66-річної пацієнтки з позитивним сімейним анамнезом, в якій розвинувся метакронний рак. У пацієнтки було діагностовано інфільтративну часточкову карциному у лівій грудній залозі, а через два з половиною роки – інфільтративну протокову карциному в правій грудній залозі, при тому, що пацієнтка перенесла модифіковану радикальну мастектомію з ад'ювантною (післяопераційною) хіміотерапією і наступною гормональною терапією інфільтративної часточкової карциноми лівої грудної залози (першого діагностованого РГЗ).

Підвищення ризику розвитку другої пухлини грудної залози у молодих пацієнток з РГЗ можна пояснити генетичною схильністю. Однак за даними авторів у дослідженні не було відображено наявності генетичних мутацій, які зазвичай підвищують показники для хворих у молодшому віці. Ризик збільшується при поєднанні молодого віку та наявності захворювання у сімейному анамнезі порівняно з ризиком в іншій віковій групі або ризиком лише за наявності обтяженого сімейного анамнезу [53]. Інші автори також вважають, що одним із чинників, які сприяють розвитку двобічного РГЗ, є наявність онкологічних захворювань у родині [49, 54-59].

Окрім того, за результатами проведених досліджень вважається, що захворюваність на два окремих первинних РГЗ може бути результатом як генетичної схильності, так і впливу навколишнього середовища [60, 61].

Розвиток синхронного білатерального РГЗ, який нагадує за гістологічною будовою та імунотипом однобічний рак грудної залози, вказує, за даними авторів, на накопичення наслідків впливу канцерогенів навколишнього середовища, тоді як високий ризик розвитку метакронного білатерального РГЗ у молодих жінок свідчить про роль генетичної перебудови [62-64]. Також з'ясовано, що генетичні чинники відіграють важливу роль у можливій схильності до виникнення синхронного РГЗ. Позитивний сімейний анамнез РГЗ у 2 рази частіше має місце у хворих із синхронною формою РГЗ у порівнянні із загальною популяцією. Було встановлено, що синхронні раки, які виникають у жінок до менопаузи, є спадковими і майже 30% дочок пацієнток цієї групи мають велику ймовірність виникнення РГЗ у віці до 40 років [65]. Дані літератури, що стосуються цієї проблеми, на жаль, нечисленні та аналізують лише невелику кількість спостережень.

У більшості випадків жінки з найвищим ризиком виникнення білатерального, але вже метакронного РГЗ, є носіями мутантних генів BRCA. Незважаючи на те, що тільки 5-10% випадків РГЗ обумовлені успадкованими мутантними генами

BRCA, ризик виникнення білатерального метакронного РГЗ серед носіїв мутацій може досягати 40% [66, 67]. Ризик серед носіїв так само залежить від віку: чим молодший вік виявлення первинного захворювання, тим вищий ризик.

Сімейний анамнез із наявністю захворювань РГЗ у кровних родичів без асоціації з мутаціями BRCA також підвищує ризик виникнення метакронного РГЗ. Десятирічний ризик виникнення метакронного білатерального РГЗ серед хворих на первинний РГЗ, які не є носіями мутацій гена BRCA, але в яких є один або більше близьких родичів з РГЗ, у відсотковому значенні дорівнює біля 12-13%, що в 3-4 рази вище, ніж ризик серед жінок зі спорадичним первинним РГЗ [35, 45]. За даними авторів річний ризик контра латерального метакронного РГЗ становив ~0,5% і збільшувався до 3% у носіїв мутації BRCA1 або BRCA2, підвищуючи 10-річний ризик до 13%-40% [68-70]. Інше дослідження також показало, що десятирічний ризик виникнення білатерального РГЗ також має тенденцію до підвищення при збільшенні кількості кровних родичів хворих на РГЗ, а саме 4% – для пацієнтів, які мають одного хворого родича і 37% – для хворих, які мають трьох і більше хворих родичів [71].

У представленому Beata Sas-Korczyńska зі співавт. [50] матеріалі 38,7% пацієнтів мали рак у сім'ї, що достовірно частіше стосувалося хворих на синхронний РГЗ, ніж пацієнтів з метакронним РГЗ (48,5% проти 35,7%). Інші автори вказують, що, незважаючи на зв'язок між сімейною історією раку та розвитком білатерального РГЗ, лише у 5% пацієнтів із білатеральним РГЗ діагностовано мутації генів BRCA1/BRCA2 [54]. Крім того, в літературі є дані, які не підтверджують кореляції між сімейною історією раку та розвитком двобічного РГЗ [48, 72].

Оскільки захворюваність на РГЗ зростає, мало відомо про тенденції захворюваності та прогностичні особливості двобічного РГЗ. Дані літератури свідчать, що синхронний білатеральний РГЗ порівняно з метакронним характеризується гіршим прогнозом [73]. У матеріалі, представленому Ibrahim N.Y. зі співавт. [63], відсоток 5-річного виживання для синхронного і метакронного білатерального РГЗ склав 60% і 78,7% відповідно. Результати Vuoto H.D. зі співавт. [23] подібні: 63,3% (синхронного РГЗ) і 94,6% (метакронного РГЗ). У матеріалі, представленому Heron D.E. зі співавт. [74], цей відсоток становить: 83,1% (синхронного РГЗ) та 97,8% (метакронного РГЗ). За даними Barreta Z. зі співавт. [75] це пов'язано з частішою відсутністю експресії гормональних рецепторів у пацієнтів із синхронним білатеральним РГЗ, що є визнаним негативним прогностичним чинником.

Крім того, автори зазначають, що зміна рецепторного статусу (від наявності експресії до її відсутності) у випадку метакронного РГЗ є незалежним прогностичним чинником.

Цікаве дослідження представлено Ozturk A. зі співавт. [4]. Серед пацієнтів із синхронним РГЗ середній вік на момент первинного діагнозу становив 57 років. Середній вік виявлення першої пухлини у пацієнтів з метакронною пухлиною становив 52 роки, а середній вік виявлення другої пухлини становив 59 років. Сімейний анамнез щодо метакронної пухлини був значно більшим ( $p=0,041$ ). Середній час захворюваності на метакронний рак становив 96 місяців. Тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів із синхронною пухлиною становила 126,3 місяця, тоді як у пацієнтів із метакронною пухлиною – 243,7 місяця ( $p=0,041$ ). За даними авторів, рівень захворюваності на синхронні пухлини грудної залози зростає завдяки зростанню обізнаності та передових методів візуалізації. Той факт, що у пацієнтів з метакронним раком друга пухлина розвинулась пізніше ніж через 5 років, сприяв підвищенню виживаності.

Існують суперечки щодо виживаності жінок з однобічним та двобічним РГЗ, впливу двобічного РГЗ на виживаність. Verkooyen H.M. зі співавт. [3] використали популяційні дані, щоб порівняти виживаність жінок з однобічним та двобічним РГЗ. У Женевському реєстрі раку було ідентифіковано всіх 7912 жінок, у яких був діагностований інвазивний РГЗ в період з 1970 та 2002 роки. РГЗ було класифіковано як однобічний, синхронний двобічний (контралатеральна пухлина діагностована до шести місяців після першої пухлини) та метакронний двобічний (контралатеральна пухлина, діагностована після шести місяців після першої пухлини). За допомогою багатофакторного моделювання Verkooyen H.M. зі співавт. порівняли характеристики та виживаність жінок з однобічним і двобічним захворюванням. Результати досліджень показали, що пацієнтки з синхронними двобічними пухлинами ( $n = 155$ ; 2,0%) частіше мали лобулярну (часточкову) гістологію та рідше I стадію захворювання, ніж жінки з однобічним захворюванням. Жінки з метакронним РГЗ ( $n = 219$ ; 2,8%) рідше отримували хіміотерапію або гормональну терапію при лікуванні перших пухлин грудної залози. Десятирічна виживаність залежно від захворювання була подібною (66%) для однобічного та метакронного двобічного РГЗ, для синхронного двобічного раку 10-річна виживаність становила 51%. Ризики смертності від РГЗ не були суттєво збільшені для жінок із синхронним або метакронним двобічним захворюванням (коефіцієнт ризику 1,1 (0,8-1,5) та 0,8 (0,5-1,4 відповідно). Таким чином, за висновками авторів це велике популяційне дослідження

показує, що двобічність РГЗ не пов'язана з погіршенням виживання.

«Золотим стандартом» обстеження грудних залоз і діагностики РГЗ є рентгенівська мамографія, проте вона має певні обмеження. Ультразвукове дослідження (УЗД), яке широко застосовується для діагностики захворювань грудної залози, також має ряд обмежень [77]. Нові зростання можливостей лікування РГЗ диктують необхідність подальшого поліпшення якості діагностики.

Timothy J. Murphy зі співавт. [78] досліджували і співставляли мамографічні та патологічні особливості як синхронних, так і метакронних карцином грудної залози. На підставі вивчення мамограм у хворих на синхронний РГЗ автори дійшли висновку про те, що мамографічні прояви синхронного раку не відрізняються від таких при однобічному раку. Двобічні синхронні пухлини дуже часто мають однакові візуальні прояви і розташовані в грудних залозах у вигляді «дзеркального відображення». У проведеному дослідженні 47% двобічних уражень грудних залоз виглядали мамографічно схожими. Біля 53% мамографічно очевидних двобічних уражень грудної залози пари включали квадранти «дзеркального відображення». Виходячи з розподілу однобічних карцином, за даними авторів, існувала б ймовірність у 31% випадків появи двох уражень в одного пацієнта в місцях дзеркального відображення.

Leis H.P. зі співавт. [77] стверджують, що другий первинний рак виникає в тканині контралатеральної грудної залози і найчастіше локалізується у верхньому зовнішньому квадранті. Причому Timothy J. Murphy зі співавт. також продемонстрували підвищену частоту залучення верхнього зовнішнього квадранта для двобічного первинного раку [78].

Окрім того, Leis H.P. зі співавт. [77] стверджують, що метастатичні ракові пухлини частіше з'являються у жировій клітковині, яка оточує паренхіму грудної залози, і найчастіше розташовані в частині грудної залози, ближче до середньої лінії, або в жировій частині грудної залози. Автори виявили підвищений розподіл у внутрішньому квадранті для уражень, які мали гістологічні характеристики, сумісні з метастазами.

Senofsky G.M. зі співавт. [79] дослідили і вважають, що хоча мамографічні ознаки синхронної та метакронної карциноми грудної залози суттєво не відрізнялися, друге ураження в метакронній парі було меншим, рідше було рентгенографічно мультифокальним або мультицентричним і мало рідше ураження лімфатичних вузлів, ніж початкова карцинома. Ці характеристики можуть відображати більш раннє виявлення в результаті ретельнішого мамографічного спостереження жінок, які

вже були визначені як групи високого ризику розвитку карциноми. Другий рак у метакронній парі був виявлений раніше, ніж початкова карцинома, ймовірно, завдяки більш ретельному нагляду за цими пацієнтами з власною історією РГЗ.

Roubidoux M. A. зі співавт. [80] у своєму дослідженні мамографічних проявів раку протилежної грудної залози і порівняння з першим раком ставили перед собою таке питання: якби прояви при мамографії були подібними в обох грудних залозах, ретельне вивчення результатів мамографії першого раку грудної залози могло би призвести до раннього виявлення контралатерального раку. Відповідно до своєї гіпотези дослідники оцінили мамографію пацієнтів з двобічним раком, щоб визначити, чи мамографічне зображення контралатерального раку буде таким самим, як і при першому раку. Для цього був проведений ретроспективний аналіз патологоанатомічних та мамографічних карт 69 пацієнтів із хірургічно доведеним білатеральним первинним раком грудної залози. У 34 з 69 (49%) пацієнок був діагностований синхронний рак, а в 35 (51%) – метакронний рак. Мамографічні прояви класифікували як мікрокальцифікати, шипоподібні (шипильчасті або зірчасті) утворення у вигляді мас, не шипоподібні маси (обмежені або не чітко визначені), асиметричні, щільні, архітектурні спотворення і нормальні. При мамографії шипильчасті (шипоподібні або зірчасті) утворення відповідають помутнінням, утвореним щільним центром, з якого виникають численні лінійні радіальні подовження, які називаються спікулами (лат. *spiculum* – вістря, кінчик, шипик). Від архітектурних спотворень вони відрізняються наявністю щільного центру. Кілька знахідок були розділені на основні та другорядні. Всі результати порівнювали між двома видами РГЗ, і статистичну значущість визначали за допомогою Z-тесту двох вибірок. У результаті проведеного дослідження у 46 (67%) із 69 пацієнок були виявлені різні основні мамографічні знахідки в контралатеральному раку. З 30 пацієнтів, у яких при першому раку були виявлені мікрокальцифікати, 20 (67%) мали мікрокальцифікати і в контралатеральному раку. З 39 хворих, у яких при першому раку не було мікрокальцифікатів, у 17 (44%) мікрокальцифікати були виявлені в контралатеральному раку. Ця різниця була статистично значущою ( $p = 0,02$ ). З 26 пацієнтів, у яких перші ракові пухлини мали мамографічно шипоподібні маси, у 9 (35%) було наявне контралатеральне шипоподібне утворення. Із 43 пацієнтів, у яких на перших стадіях раку були відсутні шипоподібні маси, у 12 (28%) були діагностовано контралатеральні шипоподібні маси. Ця різниця не була статистично значущою ( $p = 0,22$ ). На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку,

що контралатеральні пухлини зазвичай мають основні мамографічні знахідки, відмінні від таких при першому раку, а мамографічні ознаки першого раку не вказують на найбільш ймовірну появу раку в контралатеральній грудній залозі. Оцінку контралатеральної мамографії слід проводити без урахування результатів мамографії щодо першого раку.

Lu W. зі співавт. [9] визначили роль моніторингової мамографії в ранньому виявленні метакронного контралатерального РГЗ і оцінили її вплив на виживаність пацієнтів з РГЗ. Для цього 5589 пацієнтів з РГЗ були ідентифіковані за допомогою файлів з регіонального реєстру раку Комплексного онкологічного центру Північних Нідерландів (CCCN Gröningen, Нідерланди). Чутливість програми та вплив на прогноз застосування мамографії щодо відповідного запиту (комплаєнсу) оцінювали в 114 пацієнок, у яких розвинувся метакронний контралатеральний РГЗ під час диспансерного спостереження. Результати дослідження продемонстрували, що кумулятивний рівень захворюваності пацієнок на метакронний контралатеральний РГЗ на 10-й рік становив 3,4% (95% ДІ: 2,8-4,0%). Програмна чутливість оглядової мамографії становила 59,6% (95% ДІ: 50,6-68,7%). У пацієнок, які проходили щорічну мамографію, чутливість була підвищена до 70,8% (95% ДІ: 61,7-80,0). Пацієнтки з метакронним контралатеральним РГЗ, виявленим за допомогою звичайної мамографії, мали кращі показники виживання, ніж пацієнтки з метакронним контралатеральним РГЗ, виявленим іншими методами (HR: 3,18; 95% ДІ: 1,59-6,34). Хоча спостерігалася тенденція до покращення виживаності пацієнок, які дотримувалися регулярних клінічних оглядів (HR: 1,69; 95% ДІ: 0,72-3,96), але такої тенденції не було для пацієнок, які дотримувались тільки щорічної мамографії (HR: 1,02; 95% ДІ: 0,50-2,09). Автори дійшли висновку, що мамографія є цінним інструментом для раннього виявлення метакронного РГЗ під час госпіталізації пацієнтів з РГЗ і, ймовірно, корисна для виживання. Використання подальшого спостереження за пацієнтами з РГЗ та його потенційний вплив на виживання заслуговують на подальше дослідження.

У деяких випадках мамографія буває малоінформативною, незважаючи на високу її чутливість (92,5%), тоді використовують інші методи візуалізації. Ультразвукове дослідження (УЗД) широко застосовується для діагностики захворювань грудної залози, хоча також має ряд обмежень. Визначення УЗД-характеристики двобічного РГЗ є важливим, але не менш важливими є питання, чи мають двобічні раки подібні УЗД-ознаки і чи результати УЗД для одного РГЗ можуть бути прогностичними для контралатерального РГЗ. Якщо двобічний РГЗ має

подібні ультразвукові дані, то чи можуть бути корисними результати УЗД першого РГЗ (індексний рак) для можливого раннього виявлення контралатерального раку. Lou L. зі співавт. [81] провели ретроспективне дослідження УЗД-проявів у 58 пацієнток із хірургічно підтвердженим двобічним первинним РГЗ та порівняли контралатеральний рак з індексним (першим) раком шляхом оцінки краю, форми, внутрішнього ехо-сигналу, заднього затухання, кальцифікації та сигналів кольорового потоку 58 пар грудних залоз, щоби з'ясувати, чи двобічний РГЗ має схожий вигляд при УЗД візуалізації. Результати дослідження УЗД-проявів продемонстрували, що двобічні первинні РГЗ були більш локалізовані у верхньому зовнішньому квадранті, часто зі шпильчастими утвореннями, формою «більшою у висоту ніж у ширину», з нерівним краєм, неоднорідним внутрішнім відлунням та акустичним затіненням, містили мікрокальцифікати та рясні сигнали кольорового потоку. Найбільш поширеними УЗД-характеристиками були розміри пухлини за формою «вищі, ніж ширші» (75,0%, 87/116), нерівні краї (79,3%, 92/116) і неоднорідний внутрішній ехо-сигнал (86,2%, 100/116). Із загальних уражень 58 пар – 18 (31,0%) пар мали подібні УЗД-характеристики, тоді як 40 (69,0%) пар мали різні УЗД-характеристики. Автори вважають, що УЗД-ознаки раку-індексу (першого) не вказують на найбільш ймовірну появу другого раку в контралатеральній грудній залозі. Оцінку контралатерального раку слід проводити без урахування результатів УЗД для першого раку.

Kim M.J. зі співавт. [82] ретроспективно переглянули патологоанатомічні, мамографічні та сонографічні записи 51 пацієнтки з хірургічно підтвердженим метакронним двобічним РГЗ у 2498 хворих протягом 2000–2006 років. Автори порівнювали стадії раку на основі того, чи була пацієнтка включена в групу скринінгу, в якій мамографія та сонограма були зроблені протягом 12 місяців після патологоанатомічного діагнозу метакронного раку, а вже у самій групі скринінгу автори порівнювали стадію раку на основі того, чи була отримана скринінгова сонограма протягом 6 місяців після діагностики метакронного раку. Результати дослідження показали, що визначення стадії метакронного раку не виявило статистично значущих відмінностей, пов'язаних із методом виявлення. Чутливість сонографії становила 94%, а мамографії – 80% у виявленні метакронних раків. Стадія раку в групі скринінгу була I у 81%, а в групі без скринінгу була стадією II або III у 71% ( $p < 0,05$ ). У групі скринінгу не спостерігалось істотної різниці у стадії, незалежно від того, чи була отримана скринінгова сонограма через 6 місяців після діагностики метакронного раку ( $p = 0,576$ ). Автори роблять

висновок про те, що тільки сонографія виявила 14% метакронних контралатеральних раків грудної залози. Результати цього дослідження свідчать про те, що щорічна додаткова УЗД з мамографією сприяє ранньому виявленню метакронного раку. Однак УЗД кожні 6 місяців навряд чи буде корисною для раннього виявлення метакронного раку.

Магнітно-резонансна мамографія (МР-мамографія) з динамічним контрастуванням є сучасним перспективним методом виявлення та діагностики ураження грудної залози. Необхідність контрастування при МРТ МР обумовлена тим, що тканини МР мають практично одну і ту ж протонну щільність та близькі фізичні властивості, від яких і залежить інтенсивність МР-сигналу [83]. Магнітно-резонансна мамографія (МРМ) залоз є ефективним методом комплексної діагностики патології грудних залоз та виконується при неефективності інших методів візуалізації (чутливість 99,2%, специфічність 97,9%, точність 98,9%). МРМ використовують при чітко визначених (на мамограмах) змінах не цілком ясної клінічно значущості; при невиразно визначених (на мамограмах) змінах, зокрема, при підозрі на наявність в тому числі контралатеральної пухлини у молодих жінок, коли пухлина має щільну структуру тканини; для виявлення ділянок мікрокальцинатів; у диференціальній діагностиці вузлових форм раку та фіброзно-кістозної хвороби при категоричній відмові пацієнтки від пункційної біопсії; для пошуку прихованих форм РГЗ у пацієнток з множинними метастазами з невстановленого первинного вогнища; для уточнення місцевої поширеності процесу; при диференціальній діагностиці злоякісної пухлини та жирового некрозу [83].

Останнім часом у літературі все частіше з'являються повідомлення про досить високу значущість сцинтимамографії у діагностиці синхронного РМЗ. Є повідомлення про використання  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  у діагностиці двобічних пухлин грудних залоз. E. Derebek та співавт. [84] вважають, що рання та відтермінована сцинтиграфія надають важливу додаткову інформацію при синхронному ураженні грудних залоз навіть у випадках, коли мамографія та динамічна МРМ неефективні.

В останнє десятиліття у зв'язку з удосконаленням технічного оснащення, впровадженням нових методик магнітно-резонансної томографії, включаючи методик магнітно-резонансної спектроскопії (МРС), що визначає можливості метаболічного аналізу виявленого новоутворення, стало можливим отримувати додаткову інформацію для диференціальної діагностики патології грудних залоз. Все вищевикладене підтверджує важливість продовження досліджень у цій галузі з розширенням спектра нових діагностичних методик щодо РГЗ. Перспективи розвитку МР-мамографії та надія на

підвищення її специфічності пов'язані з впровадженням у клінічну практику МРС [85].

**Заключення.** Резюмуючи проведений вище аналіз даних літератури з питання синхронного та метакронного РГЗ, можна зробити висновок, що проблема білатерального РГЗ залишається складною і далеко не повністю вивченою. Існує безліч спірних питань, що стосуються патогенезу, чинників ризику, особливостей топографії, клінічних та морфологічних проявів, діагностики і прогностичних критеріїв безрецидивної і загальної виживаності двобічної карциноми грудних залоз.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні наукової медичної літератури, яка присвячена висвітленню питання виявлення закономірностей та особливостей лімфо генного і гематогенного метастазування білатеральних пухлин грудних залоз (синхронних і метакронних), що дасть основу для припущень щодо відмінностей у прогресії пухлинної хвороби в цих групах і є основою для подальших детальних досліджень у цій галузі з метою визначення та оцінки прогнозу, а також вибору тактики ведення таких хворих.

## References

1. WHO. Breast cancer. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4210-4216. PMID: 17878475. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5056
3. Verkooyen HM, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rapiti E, Sappino AP, et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Nov;105(3):347-57. PMID: 17186359. doi: 10.1007/s10549-006-9455-x
4. Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Koksall U, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. *J BUON*. 2018 Nov-Dec;23(6):1591-1600. PMID: 30610782
5. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:855-861. PMID: 10548312
6. Bernstein JL, Lapinski RH, Thacore SS, Doucette JT, Thompson WD. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology*. 2003;14:552-558. PMID: 14501270. doi: 10.1097/01.ede.0000072105.39021.6d
7. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer in worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28 388-391. PMID: 12099647. doi: 10.1053/ejso.2002.1266
8. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J, et al. Bilateral primary breast cancer: A prospective study of disease incidence. *Br J Surg*. 1984;71:711-4. PMID: 6478165. doi: 10.1002/bjs.1800710924
9. Lu W, Schaapveld M, Jansen L, Bagherzadegan E, Sahinovic MM, Baas PC, et al. The value of surveillance mammography of the contralateral breast in patients with a history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(17):3000-7. PMID: 19744851. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.007
10. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011 Apr 26;104(9):1384-92. PMID: 21487411. PMID: PMC3101934. doi: 10.1038/bjc.2011.120
11. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Riemersma S, Struikmans H. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Sep;153(2):277-83. PMID: 26268697. doi: 10.1007/s10549-015-3538-5
12. Roder D, de Silva P, Zorbas H, Kollias J, Malycha P, Pyke C, et al. Survival from synchronous bilateral breast cancer: the experience of surgeons participating in the breast audit of the Society of Breast Surgeons of Australia and New Zealand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(4):1413-8. PMID: 22799341. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1413
13. 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 Sep;22(5):536-43. PMID: 24510639. doi: 10.1007/s12282-014-0517-3
14. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1997 Apr 1;79(7):1362-9. PMID: 9083159. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1362::AID-CNCR14>3.0.CO;2-Y
15. Fritz AG, Ries L. The SEER Program Code Manual. 3rd ed.1998. Available from: <https://seer.cancer.gov/archive/manuals/codeman.pdf>
16. Schmid SM, Pfefferkorn C, Myrick ME, Viehl CT, Obermann E, Schötzau A, et al. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Jul;37(7):623-8. PMID: 21628090. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.006



17. Baykara M, Ozturk SC, Buyukberber S, Helvacı K, Ozdemir N, Alkis N, et al. Clinicopathological features in bilateral breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4571-5. PMID: 23167382. doi: 10.7314/ap-jcp.2012.13.9.4571
18. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;146(3):461-75. PMID: 25007962. doi: 10.1007/s10549-014-3045-0
19. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1845-53. Erratum in: *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):1191. PMID: 11346865. doi: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1845::AID-CNCR1205>3.0.CO;2-Z
20. Wadasadawala T, Lewis S, Parmar V, Budrukkar A, Gupta S, Nair N, et al. Bilateral Breast Cancer After Multimodality Treatment: A Report of Clinical Outcomes in an Asian Population. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4):e727-e737. PMID: 29254601. doi: 10.1016/j.clbc.2017.11.003
21. Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1007-10. PMID: 25735321. doi: 10.7314/AP-JCP.2015.16.3.1007
22. Liang X, Li D, Geng W, Cao X, Xiao C. The prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer in Chinese patients. *Tumour Biol*. 2013 Apr;34(2):995-1004. PMID: 23296702. doi: 10.1007/s13277-012-0636-4
23. Vuoto HD, García AM, Candás GB, Zimmermann AG, Uriburu JL, Isetta JA, et al. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *Breast*. 2010 Nov-Dec;16(6):625-32. PMID: 21070440. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00976.x
24. Beckmann KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang Y, Roder D, et al. Clinical characteristics, and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *Breast*. 2011 Apr;20(2):158-64. PMID: 21093260. doi: 10.1016/j.breast.2010.10.004
25. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: an analysis of 1907 Taiwanese women. *Br J Cancer*. 2009 Feb 24;100(4):563-70. PMID: 19190627. PMCID: PMC2653740. doi: 10.1038/sj.bjc.6604898
26. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;146(3):461-75. PMID: 25007962. doi: 10.1007/s10549-014-3045-0
27. Quan G, Pommier SJ, Pommier RF. Incidence, and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg*. 2008;195(5):645-650; discussion 650. PMID: 18424281. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.007
28. Deo VS, Shridhar D, Shukla NK, Kumar S, Purkayastha J, Raina V, et al. Clinical profile and management of bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(Suppl 1):6-10. PMCID: PMC4231920. doi: 10.1186/bcr1240
29. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Feb;7(2):122-92. PMID: 19200416. doi: 10.6004/jnccn.2009.0012
30. Kerimov PA. Dvustoronnij rak molochnyh zhelez: osobennosti techeniya i rezul'taty terapii [Bilateral breast cancer: features of the course and results of therapy]. *Mammologiya*. 2005;(1):36-41. [Russian]
31. Biesheuvel S, Weigel S, Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):104-109. PMID: 21673820. PMCID: PMC3104900. doi: 10.1159/000327493
32. Steven A. Narod. Bilateral breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:157-166. PMID: 24492834. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3
33. Filyushkin IYu, Ivanov VM, Bujdenok YuM. Sinhronnyj rak molochnyh zhelez: klinika, diagnostika, lechenie, prognoz [Synchronous breast cancer: clinic, diagnosis, treatment, prognosis]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2007;(4):14-6. [Russian]
34. Selezneva TD. *Oshibki v diagnostike pervichnomnozhestvennyh sinhronnyh zlokachestvennyh novoobrazovanij molochnoj zhelezy. Rannyya diagnostika i prichiny zapushchennosti opuholej osnovnyh lokalizacij* [Errors in the diagnosis of primary multiple synchronous malignant neoplasms of the breast. Early diagnosis and causes of neglect of tumors of the main localizations]. Saratov: Izd-vo Sarat med un-ta; 2008. s. 84-93. [Russian]
35. Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Ghoshal S, Kapoor RK. Second primary in the contralateral breast after treatment of breast cancer. *Radiother Oncol*. 2008;86(2):171-6. PMID: 17961777. doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.002
36. Nsouli-Maktabi HH, Henson DE, Younes N, Young HA, Cleary SD. Second primary breast, endometrial, and ovarian cancers in Black and White breast cancer survivors over a 35-year time span: effect of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Oct;129(3):963-9. PMID: 21553293. doi: 10.1007/s10549-011-1560-9
37. Hemminki K, Vaittinen P. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer*. 2000 Dec 15;88(6):998-1002. PMID: 11093827. doi: 10.1002/1097-0215(20001215)88:6<998::AID-IJC25>3.0.CO;2-0

38. Colorado Central Cancer Registry. Available from: <https://cdphe.colorado.gov/center-for-health-and-environmental-data/registries-and-vital-statistics/colorado-central-cancer>
39. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Oct;8(10):855-61. PMID: 10548312
40. Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;126(1):131-40. PMID: 20665107. doi: 10.1007/s10549-010-1057-y
41. Senkus E, Szade J, Pieczyńska B, Zaczek A, Pikiel J, Sosińska-Mielcarek K, et al. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Dec 15;7(1):353-63. PMID: 24427357. PMCID: PMC3885491
42. Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1007-10. PMID: 25735321. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.3.1007
43. Vaittinen P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer*. 2000 Dec 15;88(6):998-1002. PMID: 11093827. doi: 10.1002/1097-0215(20001215)88:6<998::AID-IJC25>3.0.CO;2-0
44. Sandberg ME, Hall P, Hartman M, Johansson AL, Eloranta S, Ploner A, et al. Estrogen receptor status in relation to risk of contralateral breast cancer—a population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(10): e46535. PMID: 23056335. PMCID: PMC3466301. doi: 10.1371/journal.pone.0046535
45. Wang T, Liu H, Chen KX, Xun P, Li HX, Tang SC. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Oncol Res*. 2011;19(3-4):171-8. PMID: 21473293. doi: 10.3727/096504011X12935427587966
46. Kurian AW, McClure LA, John EM, Horn-Ross PL, Ford JM, Clarke CA. Second primary breast cancer occurrence according to hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug 5;101(15):1058-65. PMID: 19590058. PMCID: PMC2720990. doi: 10.1093/jnci/djp181
47. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2404-10. PMID: 20368571. PMCID: PMC2881721. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2495
48. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):905-12. PMID: 15329896. doi: 10.1002/cncr.20452
49. Wadasadawala T, Lewis S, Parmar V, Budrukkar A, Gupta S, Nair N, et al. Bilateral Breast Cancer After Multimodality Treatment: A Report of Clinical Outcomes in an Asian Population. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4): e727-e737. PMID: 29254601. doi: 10.1016/j.clbc.2017.11.003
50. Sas-Korczyńska B, Kamzol W, Kołodziej-Rzepa M, Jerzy W. Mituś, Wojciech M. Wysocki. The characteristics of bilateral breast cancer patients. *Nowotwory J Oncol*. 2018;5-6(68):221-226. doi: 10.5603/NJO.2018.0035
51. Kerimov RA. Dvustoronnij rak molochnyh zhelez: osobennosti techeniya i rezul'taty terapii [Bilateral breast cancer: features of the course and results of therapy]. *Mammologiya*. 2005;(1):36-41. [Russian]
52. Singla A, Kaur N, Walia DS, Singla D. Bilateral Metachronous Breast Carcinoma: A Rare Case Report. *Int J Appl Basic Med Res*. 2018 Apr-Jun;8(2):126-128. PMID: 29744328. PMCID: PMC5932922. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_384\_16
53. Vichapat V, Garmo H, Holmberg L, Fentiman IS, Tutt A, Gillett C, et al. Prognosis of metachronous contralateral breast cancer: importance of stage, age and interval time between the two diagnoses. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(2):609-18. PMID: 21671018. doi: 10.1007/s10549-011-1618-8
54. Steinmann D, Bremer M, Rades D, Skawran B, Siebrands C, Karstens JH, et al. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes in patients with bilateral breast cancer. *Br J Cancer*. 2001 Sep 14;85(6):850-8. PMID: 11556836. PMCID: PMC2375067. doi: 10.1054/bjoc.2001.2016
55. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Laggiou P, Trichopoulos D, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Oncol*. 2005 Jun;6(6):377-82. PMID: 15925815. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70174-1
56. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G, Schneider LJ, Schnitt SJ, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer*. 1997 Apr 1;79(7):1362-9. PMID: 9083159. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1362::AID-CNCR14>3.0.CO;2-Y
57. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1845-53. Erratum in: *Cancer* 2002 Feb 15;94(4):1191. PMID: 11346865. doi: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1845::AID-CNCR1205>3.0.CO;2-Z

58. Heaton KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, Ross MI, Ames FC, et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;6(1):102-8. PMID: 10030422. doi: 10.1007/s10434-999-0102-8
59. Sim Y, Tan VKM, Sidek NAB, Chia DKA, Tan BKT, Madhukumar P, et al. Bilateral breast cancers in an Asian population, and a comparison between synchronous and metachronous tumours. *ANZ J Surg*. 2018 Oct;88(10):982-987. PMID: 30141242. doi: 10.1111/ans.14773
60. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, Juneau P, Ownby H, Wolman SR. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat*. 1991 Nov;19(3):233-44. PMID: 1663803. doi: 10.1007/BF01961160
61. Singla A, Kaur N, Walia DS, Singla D. Bilateral Metachronous Breast Carcinoma: A Rare Case Report. *Int J Appl Basic Med Res*. 2018 Apr-Jun;8(2):126-128. PMID: 29744328. PMCID: PMC5932922. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_384\_16
62. Senkus E, Szade J, Pieczyńska B, Zaczek A, Pikiel J, Sosińska-Mielcarek K, et al. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Dec 15;7(1):353-63. PMID: 24427357. PMCID: PMC3885491
63. Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1007-10. PMID: 25735321. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.3.1007
64. Howe HL, Weinstein R, Alvi R, Kohler B, Ellison JH. Women with multiple primary breast cancers diagnosed within a five year period, 1994-1998. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Apr;90(3):223-32. PMID: 15830135. doi: 10.1007/s10549-004-4258-4
65. Anderson DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer*. 1974 Oct;34(4):1090-7. PMID: 4424650. doi: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1090::AID-CNCR2820340419>3.0.CO;2-J
66. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2328-35. PMID: 15197194. doi: 10.1200/JCO.2004.04.033
67. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer*. 2000 Aug;83(3):384-6. PMID: 10917555. PMCID: PMC2374577. doi: 10.1054/bjoc.2000.1239
68. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1384-1392. PMID: 21487411. PMCID: PMC3101934. doi: 10.1038/bjc.2011.120
69. Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(3):157-166. PMID: 24492834. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3
70. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-5892. PMID: 19858402. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9430
71. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):679-90. PMID: 11597809. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01665-0
72. Bergthorsson JT, Ejlersen B, Olsen JH, Borg A, Nielsen KV, Barkardottir RB, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age. *J Med Genet*. 2001 Jun;38(6):361-8. PMID: 11389159; PMCID: PMC1734886. doi: 10.1136/jmg.38.6.361
73. Eliyatkin N, Zengel B, Yagci A, Comut E, Postaci H, Uslu A, et al. Properties of Synchronous Versus Metachronous Bilateral Breast Carcinoma with Long Time Follow Up. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4921-6. PMID: 26163616. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.12.4921
74. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer*. 2000;88:2739-2750. PMID: 10870056. doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2739::AID-CNCR12>3.0.CO;2-J
75. Baretta Z, Olopade OI, Huo D. Heterogeneity in hormone-receptor status and survival outcomes among women with synchronous and metachronous bilateral breast cancers. *Breast*. 2015;24:131-6. PMID: 25534718. PMCID: PMC4375038. doi: 10.1016/j.breast.2014.12.001
76. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med*. 2007;26(6):807-15. PMID: 17526612. doi: 10.7863/jum.2007.26.6.807
77. Murphy TJ, Conant EF, Hanau CA, Ehrlich SM, Feig SA. Bilateral Breast Carcinoma: Mammographic and Histologic Correlation. *Radiology*. 1995;195:617-621. PMID: 7753983. doi: 10.1148/radiology.195.3.7753983
78. Leis HP Jr, Mersheimer WL, Black MM, De Chabon A. The second breast. *NY State Med*. 1965;65:2460-2468.

79. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, Pope TL Jr, Fechner RE, Broaddus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer*. 1986;57:597-602. PMID: 3942996. doi: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<597::AID-CNCR2820570334>3.0.CO;2-5
80. Roubidoux MA, Lai NE, Paramagul C, Joynt LK, Helvie MA. Mammographic appearance of cancer in the opposite breast: comparison with the first cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jan;166(1):29-31. PMID: 8571898. doi: 10.2214/ajr.166.1.8571898
81. Lou L, Cong XL, Yu GF, Li JC, Ma YX. US findings of bilateral primary breast cancer: retrospective study. *Eur J Radiol*. 2007 Jan;61(1):154-7. PMID: 17064869. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.08.022
82. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park BW, Kim SI, Sohn J, et al. Role of sonography in the detection of contralateral metachronous breast cancer in an Asian population. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Feb;190(2):476-80. PMID: 18212235. doi: 10.2214/AJR.07.2683
83. Jacobs MA, Barker PB, Bottomley PA, Bhujwalla Z, Bluemke DA. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: a preliminary study. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(1):68-75. PMID: 14696222. doi: 10.1002/jmri.10427
84. Derebek E, Balci P, Alanyali H, Kocdor MA, Capa G, Gorken IB, et al. Detection of bilateral multifocal breast cancer using Tc-99m sestamibi imaging. The role of delayed imaging. *Clin Nucl Med*. 1999;24:590-3. PMID: 10439180. doi: 10.1097/00003072-199908000-00009
85. Meladze NV, Shariya MA, Ustyuzhanin DV, Ternovoy SK. The role of Magnetic Resonance Mammography and Magnetic Resonance Spectroscopy in the differential diagnosis of breast tumors. *J Radiol Nucl Med*. 2018;99(1):13-22. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22

UDC 618.19-006.6-02-092-07-037

**Bilateral Synchronous and Metachronous Breast Cancer:  
Features of Topography, Etiology, Pathogenesis, Risk Factors, Diagnosis and Prognosis**  
**Volos L. I., Masna Z. Z., Vasylyv M.-A. L.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to analyze the data of the domestic and foreign specialized literature, which are devoted to the pathogenesis, features of the topography, risk factors, prognosis of the course of bilateral synchronous and metachronous breast cancer.*

**Materials and methods.** Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. The search for scientific information on bilateral synchronous and metachronous breast cancer for the period from 1990 to 2021 was conducted in databases of electronic searching systems.

**Results and discussion.** Bilateral cancer can be either primary or metastatic to the contralateral breast. Primary one, depending on the time of tumor development in the contralateral breast gland, is divided into synchronous (development interval up to 6 months) and metachronous (development interval more than 6 months). Synchronous tumors of the breast glands are found significantly less frequently (22.7%) than metachronous tumors (69.6%). Relative risk factors for the occurrence of bilateral metachronous breast cancer are the presence of a BRCA1 and BRCA2 gene mutation, a heavy family history of breast cancer in blood relatives, and a young age of up to 45 years. A higher risk was established in patients with a lobular histological type of carcinoma compared to ductal carcinoma and with the absence of expression of steroid hormone receptors in the tumor. Bilateral synchronous tumors are very often characterized by the same visual manifestations during mammography, and their location in the breast glands is a "mirror image". Metachronous tumors are characterized by a smaller size, with rare involvement of axillary lymph nodes. A peculiarity of the topography of metachronous breast cancer is the presence, mainly in the upper outer quadrants of the breast gland, of a fixed or slow-moving nodule of rounded or star shape with unclear contours. Magnetic resonance mammography of the glands is an effective method of comprehensive diagnosis of breast pathology and is performed when other imaging methods are ineffective (sensitivity 99.2%, specificity 97.9%, accuracy 98.9%). The duration of the recurrence-free period in patients with synchronous tumor was 126.3 months, while in patients with metachronous tumor it was 243.7 months.

**Conclusion.** The problem of bilateral breast cancer remains complex and far from fully understood. There are many controversial issues related to the pathogenesis, risk factors, features of the topography, clinical and morphological manifestations, diagnosis, recurrence-free and overall survival of bilateral breast carcinoma, which is important for determining and evaluating the prognosis, as well as the choice of management tactics for such patients.

**Keywords:** bilateral breast cancer, etiology, pathogenesis, risk factors, clinical and morphological characteristics, prognosis.

**ORCID and contributionship:**

Liliya Volos : 0000-0002-1733-589X<sup>B,C,D</sup>

Zoriana Masna : 0000-0003-2057-7061<sup>A,E,F</sup>

Marta-Anastasiia Vasyliiv : 0000-0002-2107-3394<sup>B,D</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Liliya Volos**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine  
69v, Pekarska Str., Lviv 79000, Ukraine  
tel: +380997743810, e-mail: liliya.volos@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 01.07.2022 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*