

# ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ ПРИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ И МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

**Р.А. Керимов<sup>1</sup>, Т.М. Кочоян<sup>1</sup>, С.Б. Поликарпова<sup>2</sup>, И.В. Колядина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва

**Цель исследования:** провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможности выполнения органосохраняющих операций при мультицентрическом (МЦ) и мультифокальном (МФ) раке молочной железы (РМЖ).

**Материал и методы:** В обзор включены данные отечественной и зарубежной литературы, найденные в Web Of Science, PubMed и e-Library, опубликованных за последние 30 лет.

**Результаты:** Описаны частота МЦ/МФ РМЖ, частота поражения регионарных лимфатических узлов, показания и противопоказания к выполнению органосохраняющих операций при МЦ/МФ РМЖ, отдаленные результаты этих операций по сравнению с мастэктомиями. Показана принципиальная возможность выполнения органосохраняющих операций при МЦ/МФ.

**Заключение:** Консервативная хирургия при МЦ/МФ РМЖ является допустимой и приемлемой при соблюдении определенных условий: возраст 50–69 лет, мультифокальная форма роста, небольшие (< 1 см) размеры опухолей, отсутствие множественных очагов протокового рака *in situ*, значение индекса К < 0,1%. Предоперационная оценка всех очагов опухоли является обязательной. Обсуждение возможности органосохраняющей операции должно проводиться с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мультицентричность, мультифокальность, консервативная хирургия, органосохраняющие операции.

## POSSIBILITY OF BREAST CONSERVING SURGERY IN MULTICENTRIC AND MULTIFOCAL BREAST CANCER (REVIEW)

**R.A. Kerimov<sup>1</sup>, T.M. Kochoyan<sup>1</sup>, S.B. Polikarpova<sup>2</sup>, I.V. Kolyadina<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Federal State Autonomic Educational Institution «I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study.** To conduct a systematic analysis of the current literature data concerning possibility of breast-conserving surgery in multicentric (MC) and multifocal (MF) breast cancer.

**Material and Methods.** The review includes the data of national and foreign literature, found in Web of Science, Pubmed and e-Library having been published.

**Results.** There are presented the frequency of multicentric (MC) and multifocal (MF) breast cancer, frequency of regional lymph node involvement, indications and contraindications for breast-conserving surgery in multicentric breast cancer, long-term results after breast-conserving operations in comparison with mastectomies. It is shown the principal possibility of breast-conserving operations in MC/MF breast cancer.

**Conclusion.** Conservative surgery in MF/MC breast cancer treatment is acceptable and reasonable in compliance with certain conditions: age 50 — 69 years, multifocal growth, size of the largest lesion < 1 cm. absence of DCIS, value of K-index < 0.1%. Preoperative evaluation of all tumor foci is a must. The question of possibility of breast-conserving surgery must be discussed with the participation of surgeons, chemotherapeutist and radiologist.

**Keywords:** breast cancer, multicentricity, multifocality, conservative surgery, breast-preserving operations.

### Введение

Рак молочной железы — самая частая форма злокачественных новообразований у женщин. Он занимает первое место и продолжает увеличиваться среди заболевших в России и других странах. Ежегодно в мире регистрируется 1 677 000 новых случаев рака молочной железы (25,2% среди всех злокачественных новообразований у женщин). В 2013 г. в России было зарегистрировано 61 308 новых больных раком молочной железы. По сравнению с 2008 г. прирост составил 16,8%. За период с 2008 по 2013 г. прирост стандартизованных показателей в России составил 10%; по величине прироста показателей рак молочной железы занимал пятое место в России. В структуре смертности женщин доля рака молочной железы составила 17,0%. У женщин в возрасте 40 лет и старше основной причиной смерти от злокачественных опухолей был рак молочной железы.

Вместе с тем за период 2008–2013 г. стандартизованные показатели смертности от рака молочной железы в России снизились на 8,2% [1].

Существует множество вариантов проявления первичного рака молочной железы (РМЖ), одним из которых является мультицентрический (МЦ) и мультифокальный (МФ) рак. МЦ РМЖ — наличие двух и более очагов инвазивного рака в пределах разных квадрантов молочной железы, МФ РМЖ — наличие двух и более очагов инвазивного рака в пределах одного квадранта. Частота МЦ и МФ рака молочной железы составляет, по данным различных авторов, от 1,86 до 75% [2–8].

До эпохи широкого использования органосохраняющих операций мультицентрический и мультифокальный рост опухоли представлял интерес преимущественно для морфологов, однако сейчас он приобретает значительную важность с клинической и лечебной точек зре-

ния. По мере совершенствования возможностей предоперационной диагностики доля МЦ и МФ РМЖ возрастает [9–11].

Органосохраняющие операции с последующей лучевой терапией широко используются в лечении ранних стадий РМЖ и являются альтернативой мастэктомии, хотя частота местных рецидивов, по данным разных авторов, значительно превышает таковую после мастэктомий, составляя 15–20% [12–15].

Согласно некоторым сообщениям, частота локальных рецидивов после органосохраняющих операций при МЦ и МФ РМЖ значительно превышает таковую при уницентрической форме роста [16–17], в связи с чем мультицентричность рассматривается как абсолютное противопоказание к органосохраняющему лечению [16, 18–19].

Использование интраоперационного boost-облучения позволяет значительно снизить частоту локальных рецидивов после органосохраняющих операций при уницентрическом РМЖ [20]. Однако терапевтический эффект boost при МЦ и МФ раке недостаточно освещен в доступной литературе.

В этом обзоре мы попытались проанализировать данные мировой литературы, касающиеся возможностей и результатов органосохраняющих операций в сочетании с лучевой терапией при МЦ и МФ РМЖ.

### Определение мультицентричности и мультифокальности.

#### Частота мультицентрического/мультифокального рака молочной железы

Ранее в литературе не проводилось различий между терминами «мультицентричность» и «мультифокальность». Оба они использовались для описания нескольких опухолевых

узлов в пределах одной молочной железы, без уточнения их локализации. Так, термин «мультицентричность» использовался при наличии двух и более независимых первичных опухолей в одной молочной железе, а «мультифокальность» — множественных узлов опухоли, являющихся отсевами первичной опухоли и расположенных в непосредственной близости к ней [21–22]. А.П. Баженова и соавт. [23], С.Д. Плетнев и соавт. [24], Л.В. Ягунова и соавт. [25] выделили основные критерии мультицентрического рака: наличие в одной молочной железе нескольких узлов рака, расположенных на расстоянии 2–3 см друг от друга, наличие в зоне опухолей пролиферативной мастопатии, отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, отсутствие диссеминации рака в ткани молочной железы между узлами опухоли, различная морфологическая структура узлов опухоли. Эта и аналогичные ей классификации не были лишены существенных недостатков и не в полной мере описывают статус опухолей в пределах молочной железы. Поэтому в настоящее время термин «мультицентричность» используется для

описания случаев, когда в молочной железе имеются по меньшей мере два узла инвазивной опухоли, расположенных в различных квадрантах молочной железы или в одном квадранте на расстоянии не менее 5 см друг от друга, выявляемых клинически, рентгенологически, морфологически, а термин «мультифокальность» используется для описания наличия двух и более узлов инвазивного рака, расположенных в пределах одного квадранта либо в разных квадрантах, расстояние между которыми не превышает 5 см [26–28].

Частота МЦ и МФ РМЖ, по данным разных авторов, варьируется в широких пределах (табл. 1).

Столь значительные различия в частоте выявления МЦ и МФ РМЖ зависят, по всей видимости, от тщательности гистологического исследования операционного материала после мастэктомий, типа визуализации опухолей, использовавшихся в предоперационной диагностике, а также от различий в терминологии, определяющих мультицентричность и мультифокальность.

Таблица 1

Частота МЦ/МФ РМЖ по данным литературы

Автор	Год	Число больных	%
Зауташвили З.О. [29]	1988	257	7,7
Fish et al. [30]	1998	107	75
Vlastos et al. [31]	2000	60	21
Керимов Р.А. [2]	2001	383	1,9
Andrea et al. [32]	2002	101	18
ЕВСТCG [33]	2005	1187	6
Coombs et al. [4]	2005	94	11
Litton et al. [34]	2007	58	19
Weissenbacher et al. [35]	2010	288	5
Tot et al. [36]	2011	225	44
Lynch et al. [37]	2012	942	24
Yerushalmi et al. [7]	2012	1187	6
Pekar et al. [38]	2013	153	34
Van der Heiden-van der Loo et al. [39]	2013	1729	13,1
Vera-Badillo et al [5]	2014	6565	9,7
Canumuri et al. [40]	2015	95	6,4
Duan YS et al. [41]	2016	26	17,8

### Частота поражения регионарных лимфатических узлов при МЦ/МФ РМЖ

Сведения о частоте поражения регионарного лимфатического аппарата также весьма разнятся у различных авторов. Так, Vera-Bardillo et al. [5] сообщают об одинаковой частоте поражения регионарных лимфоузлов при уницентрическом (УЦ) и МЦ/МФ РМЖ, однако большинство авторов указывают на большую частоту метастазов при МЦ/МФ РМЖ от 10 до 20%, объясняя этот факт более высокой вероятностью (в два и более раз) эмболизации лимфатических сосудов опухолевыми клетками [29, 30, 42, 43, 44].

Многие исследования продемонстрировали более высокую частоту поражения сигнальных лимфоузлов [6, 42–44] — от 42 до 59% при МЦ/МФ РМЖ, что объясняется авторами более значительным общим объемом опухолевой массы при МЦ/МФ РМЖ. Однако, согласно общепринятой классификации, при МЦ/МФ РМЖ размер опухоли определяется по размеру наибольшего из опухолевых узлов, без учета количества и размеров всех узлов опухоли в молочной железе, а также соотношения общего объема опухоли с объемом пораженной молочной железы. Несколько опухолевых узлов в разных квадрантах молочной железы небольшого объема могут занимать значительный объем железы. В этом случае опухоли локализуются намного ближе к регионарным лимфатическим коллекторам и попадают в более интенсивную зону их дренирующего влияния, что ускоряет и интенсифицирует процесс метастазирования. В связи с этим З.О. Зауташвили [45] была предпринята попытка объективизирования стадирования при МЦ/МФ РМЖ путем создания математической модели распространения опухоли в молочной железе, отражающего соотношение общего объема всех опухолевых узлов в молочной железе к объему пораженной молочной железы и условно названной «индексом К», позже модифицированная Р.А. Керимовым [2], определявшегося по формуле:

$$K = \frac{2 \times (d_1^3 + d_2^3 + \dots + d_n^3)}{D^3} \times 100\%,$$

где  $d_1, d_2, d_n$  — диаметры опухолевых узлов, а  $D$  — диаметр основания молочной железы.

Всего было выделено четыре пороговые градации этого индекса: К1 — до 0,1%, К2 — до 1%, К3 — до 10% и К4 — более 10%. Частота регионарных метастазов колебалась от 0% при К1 до 100% при К4 [2].

В исследовании EORTC 10981–22023 AMAROS частота поражения сигнальных лимфоузлов при МЦ/МФ и уницентрическом РМЖ была следующей: макрометастазы 61% (105/171) и 57% (109/192), микрометастазы 30% (52/171) и 29% (55/192), отдельные опухолевые клетки — 8% (13/171) и 14% (27/192) ( $P = 0,05$ ) [6].

### Выживаемость и частота локальных рецидивов при МЦ/МФ РМЖ в сравнении с уницентрическим (УЦ) РМЖ

Частота локальных рецидивов при МЦ/МФ РМЖ после консервативной хирургии, по данным большинства авторов, невысока, составляя от 0 до 11%, что соответствует таковой при уницентрическом РМЖ, и лишь более ранние публикации свидетельствуют о достаточно высокой частоте локальных рецидивов после органосохраняющих операций (табл. 2).

Как и при уницентрическом раке, частота местных рецидивов зависит от «чистоты» краев резекции, возраста больных (старше 40 лет), а также фенотипа опухолей (статус гормональных рецепторов и HER2). В исследовании S.P. Lynch et al. [37] приводятся данные сравнения частоты локальных рецидивов при уницентрическом (2816 больных), МЦ (233 больные) и МФ (673 больные) РМЖ в зависимости от вида лечения, а именно 256 органосохраняющих операций, 266 мастэктомий в различных модификациях без лучевой терапии и 184 мастэктомий с последующей лучевой терапией. При медиане в 52 месяца частота локорегиональных рецидивов составила 99, 96 и 98% для МФ, МЦ и УЦ РМЖ, соответственно ( $P = 0,44$ ). Анализ в подгруппах показал идентичные результаты для всех трех стратегий лечения (органосохраняющие операции, мастэктомии и мастэктомии с лучевой терапией). Многофакторный анализ показал, что мультицентричность и мультифокальность опухоли не увеличивает частоту локорегиональных рецидивов. Авторы считают, что МЦ/МФ РМЖ сам по себе не является показанием к адьювантной лучевой терапии, а органосохраняющие операции являются допустимым

вариантом хирургического лечения МЦ/МФ РМЖ.

Аналогичные данные приводит Е.Л. Кириллова с соавт. [57]. В своей работе они сравнивали выживаемость при МЦ/МФ РМЖ в зависимости от вида хирургического лечения (модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену и радикальная резекция молочной железы). Было установлено, что применение органосохраняющих операций в рамках комбинированного и комплексного лечения МЦ/МФ РМЖ I–II стадии не приводит к снижению общей и безрецидивной выживаемости больных, а также увеличению частоты локальных рецидивов по сравнению с результатами радикальной мастэктомии в сроки 5–10 лет. В работах А. Milulescu et al. [58] и MV Nijenhuis et al. [59] сообщается об аналогичных результатах. Однако авторы подчеркивают, что выполнение консервативной операции возможно лишь после оценки результатов МРТ, с возможной маркировкой непальпируемых очагов, тщательного исследования краев резекции. Органосохраняющая опе-

рация в обязательном порядке должна дополняться облучением всей оставшейся ткани молочной железы и по показаниям — системной терапией.

В исследовании R. Yerushalmi et al. [7] частота локальных рецидивов была определена после 11 983 органосохраняющих операций (11 683 при УЦ РМЖ и 300 — при МФ/МЦ РМЖ) и 7771 мастэктомии (6884 при УЦ и 887 — при МЦ/МФ РМЖ) с медианой прослеженности 7,9 года. Кумулятивная частота локальных рецидивов составила:

1) для консервативной операции — 4,6% при УЦ против 5,5% при МЦ/МФ РМЖ ( $P = 0,76$ );

2) для мастэктомий — 5,8% при УЦ против 6,5% при МЦ/МФ опухолях ( $P = 0,77$ ).

При многофакторной анализе мультицентричность и мультифокальность не были значимо связаны с локальными рецидивами и/или худшей выживаемостью по сравнению с УЦ опухолями ( $P = 0,6$ ). Авторы приходят к выводу, что консервативная хирургия является

Таблица 2

Частота локальных рецидивов при МЦ/МФ РМЖ

Авторы	Год	Число больных	Медиана прослеженности [месяцев]	Локальный рецидив [%]
Leopold et al. [19]	1989	10 (МФ/МЦ)	64	40
Kurtz et al. [16]	1990	61 (МФ/МЦ)	71	25
Wilson et al. [17]	1993	13 (МФ)	72	25
Hartsell et al. [46]	1994	27 (МФ)	53	3,7
Nos et al. [47]	1999	56 (МФ)	60	11
Керимов Р.А. [2]	2001	383 (МФ/МЦ)	240	9,4
Cho et al. [48]	2002	15 (МФ/МЦ)	76	0
Kaplan et al. [49]	2003	36 (МФ/МЦ)	45	3
Okumura et al. [50]	2004	34 (МФ/МЦ)	58	0
Oh et al. [51]	2006	97 (МФ/МЦ)	66	6
Gentilini et al. [52]	2008	476 (МФ/МЦ)	73	5
Lim et al. [53]	2009	147 (МФ)	59	2
Bauman et al. [54]	2010	22 (МФ/МЦ)	42	4,5
Chung et al. [55]	2012	164 (МФ)	112	6,1
Yerushalmi et al. [7]	2012	300 (МФ/МЦ)	95	5,5
Lynch et al. [37]	2013	256 (МФ)	52	1,95
Kadioglu et al. [56]	2014	237 [МФ]	46	5,2



оправданной в случаях МЦ/МФ РМЖ, особенно у женщин 50–69 лет с небольшими (< 1 см) опухолями без обширных очагов протоковой карциномы *in situ*.

В работе Р.А. Керимова [2] было показано, что общая и безрецидивная выживаемость больных при МЦ/МФ РМЖ зависела от стадии болезни, поражения регионарных лимфатических узлов, а также индекса К, отражающего соотношение общего объема опухолевой массы к объему пораженной молочной железы. Интересными оказались данные о том, что при МФ РМЖ выживаемость оказалась статистически достоверно выше, чем при МЦ РМЖ. 5-летняя общая выживаемость составила 84,1% против 57,6% ( $P = 0,01$ ), а 5-летняя безрецидивная выживаемость — 78,5 и 50,0%, соответственно ( $P = 0,01$ ). Морфологическое строение опухолей в молочной железе, тип роста опухолей, состояние окружающей ткани молочной железы, на фоне которого развивается мультицентрический рак, не оказывали существенного влияния на прогноз. Органосохраняющие операции были выполнены лишь больным МФ РМЖ со стадией T1–2N0 и значением индекса К < 0,1% (табл. 3).

Различий в выживаемости без местного рецидива при распространенности процесса T1–2N0M0 в зависимости от вида хирургического вмешательства не было, хотя различия в группах не достоверны. Автор делает вывод о том, что при МФ РМЖ возможно выполнение органосохраняющих операций со строгим соблюдением показаний к ним: мультифокальная форма роста, начальная стадия процесса (T1–2N0), значение индекса К до 0,1%. Органосохраняющая операция в обязательном

порядке должна дополняться адъювантной лучевой терапией.

Wolters et al. [60] сравнил безрецидивную и общую выживаемость 8935 больных УЦ РМЖ (79,2%), 1398 — МФ РМЖ (15,6%) и 464 больных МЦ РМЖ (5,2%). Авторы также не получили различий в общей и безрецидивной выживаемости, а также частоте локорегиональных рецидивов у больных МФ РМЖ (T1–T2), которым были выполнены мастэктомия и органосохраняющие операции ( $P = 0,05$ ), и недостоверные различия при МЦ РМЖ ( $P = 0,07$ ) по сравнению с больными с уницентрическим раком.

Alessandro Neri et al. [61] ретроспективно проанализировал результаты лечения 131 больной МФ РМЖ (11,3%) и 60 больных МЦ РМЖ (5,2%) Органосохраняющие операции были выполнены лишь 36 (18,9%) больным МФ РМЖ. МФ и МЦ опухоли ассоциировались с худшим прогнозом по сравнению с УЦ РМЖ (продолжительность жизни составила 154 и 204 месяца соответственно). Многофакторный анализ показал, что мультифокальность и мультицентричность являются независимым фактором прогноза выживаемости ввиду более частого поражения регионарных лимфоузлов, высокой пролиферативной активности опухолей и отсутствия эстрогеновых рецепторов в них. Возврат заболевания в группе МЦ/МФ РМЖ был намного чаще, однако как локорегиональные рецидивы, так и отдаленные метастазы не различались после органосохраняющих операций и мастэктомий. Адъювантная системная терапия незначительно влияла на прогноз в группах, однако применение антрациклинов в адъювантном режиме уменьшало различия при МЦ/МФ и УЦ РМЖ.

Таблица 3

### Выживаемость больных стадии T1–2N0M0 без местных рецидивов в зависимости от вида операции

Вид операции	Число больных	Выживаемость	
		5-летняя	10-летняя
РМЭ по Холстеду	69	100	98,6 ± 0,9
РМЭ по Пейти	35	98,0 ± 1,8	98,0 ± 1,8
РМЭ по Маддену	32	100	100
Органосохраняющая операция	10	100	100
		$p > 0,05$	$p > 0,05$

Подобного мнения о том, что МЦ/МФ РМЖ является сам по себе неблагоприятным прогностическим фактором, независимо от проводимого лечения, в том числе выполнения органосохраняющих операций, придерживаются многие другие авторы [5, 35, 55, 60].

### Заключение

На основании проведенного анализа литературных данных следует признать, что консервативная хирургия при МЦ/МФ РМЖ является допустимой и приемлемой при соблюдении определенных условий: возраст 50–69 лет, мультифокальная форма роста, небольшие (< 1 см) размеры опухолей, отсутствие множественных очагов протокового рака *in situ*, значение индекса К, характеризующего отношение общего размера всех опухолевых узлов к размеру молочной железы, < 0,1%. Предоперационная оценка всех оча-

гов опухоли является обязательной. Обсуждение возможности выполнения органосохраняющей операции должно проводиться с участием всех специалистов — хирурга, радиолога и химиотерапевта. Отбор больных с низким риском рецидива в отдельных случаях МФ РМЖ для органосохраняющей операции должен проводиться с учетом следующих критериев [11, 47, 76]:

- 1) Техническая выполнимость с приемлемыми косметическими результатами;
- 2) Выбор и согласие пациентки, после информирования пациентки о возможной ререзекции или мастэктомии при выявлении «положительных» краев резекции;
- 3) Возраст старше 40 лет;
- 4) Размеры наибольшего очага опухоли < 20 мм;
- 5) Возможность проведения послеоперационной лучевой терапии, включая «буст».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. — № 1. — 2015. — С. 6–15.
2. Керимов П.А. Первично-множественный рак молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
3. Coombs J.H., Hubbard E., Hudson K. et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation of pathologic and mammographic features with extent of disease. // *Am. Surgery*. — 1997 — v. 63, № 12 — p. 1079 — 1083.
4. Coombs N.J., Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol*. 2005; 23:7497–7502.
5. Vera-Badillo F.E., Napoleone M., Ocana A., Templeton A.J., Seruga B., Al-Mubarak M., AlHashem H., Tannock I.F., Amir E. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 146:235–244.
6. Donker M., Straver M.E., van Tienhoven G., van de Velde C.J., Mansel R.E., Litière S., Werutsky G., Duez N.J., Orzalesi L., Bouma W.H., et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981–22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer*. 2013; 49:2093–2100.
7. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R., Kennecke H.F., Speers C., Gelmon K.A. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol*. 2012;23:876–881.
8. Eeles R., Knee G., Jhavar S., Mangion J., Ebbs S., Gui G., Thomas S., Coppen M., A'hern R, Gray S., et al. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:703–716.
9. Wilkinson L.S., Given-Wilson R., Hall T., Potts H., Sharma A.K., Smith E. Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol*. 2005;60:573–578.
10. Sardanelli F., Giuseppetti G.M., Panizza P., Bazzocchi M., Fausto A., Simonetti G., Lattanzio V., Del Maschio A. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1149–1157.
11. Houssami N., Ciatto S., Macaskill P., Lord S.J., Warren R.M., Dixon J.M., Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3248–3258.
12. Fisher B., Redmond C., Poisson R., Margolese R., Wolmark N., Wickerham L., Fisher E., Deutsch M., Caplan R., Pilch Y. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989; 320:822–828.
13. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., Banfi A., Clemente C., De Lena M., Gallus G., Greco M., Luini A., Marubini E., et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6–11.

14. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J.C., Hans D., Pollet J.F., Bressac C., Spitalier J.M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer*. 1989; 63:1912–1917.
15. Haffty B.G., Fischer D., Rose M., Beinfeld M., McKhann C. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol*. 1991;9:997–1003.
16. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J.M. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg*. 1990;212:38–44.
17. Wilson L.D., Beinfeld M., McKhann C.F., Haffty B.G. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer*. 1993; 72:137–142.
18. Danoff B.F., Haller D.G., Glick J.H., Goodman R.L. Conservative surgery and irradiation in the treatment of early breast cancer. *Ann Intern Med*. 1985; 102:634–642.
19. Leopold K.A., Recht A., Schnitt S.J., Connolly J.L., Rose M.A., Silver B., Harris J.R. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 16:11–16.
20. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P., Struikmans H., Van den Bogaert W., Barillot I., Fourquet A., Borger J., Jager J., Hoogenraad W., et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001; 345:1378–1387.
21. Teixeira M.R., Pandis N., Bardi G. et al. Discrimination between multicentric and multifocal breast carcinoma by cytogenetic investigation of macroscopically distinct ipsilateral lesions. // *Genes, chromosomes and cancer* — 1997 — v. 18, № 3 — p. 170–174.
22. Dawson P.J. Bilateral and multifocal breast cancer. // *Cancer control*. — 1996 — v. 3, № 3 — p. 258–266.
23. Баженова А.П., Агамова К.А., Барвигенко М.И. и соавт. Первично-множественный рак молочных желез. // Методические рекомендации. — М., — 1984. — 16 с.
24. Плетнев С.Д., Ягунова Л.В. Первично-множественный рак молочной железы // *Хирургия*. — 1983. — № 9. — С. 14–17
25. Ягунова Л.В., Плетнев С.Д. Первично-множественные злокачественные опухоли одной молочной железы // *Хирургия*. — 1976. — № 4. — С. 60–63.
26. Van la Parra R.F., de Roos W.K., Contant C.M., Bavelaar-Croon C.D., Barneveld P.C., Bosscha K. A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: S.M.MaC trial. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:1250–1255.
27. Ustaalioglu B.O., Bilici A., Kefeli U., Şeker M., Oncel M., Gezen C., Gumus M., Demirelli F. The importance of multifocal/multicentric tumor on the disease-free survival of breast cancer patients: single center experience. *Am J Clin Oncol*. 2012; 35:580–586.
28. Patani N., Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast J*. 2008; 16:222–232.
29. Зауташвили З.О., Летягин В.П., Полевая Е.Б., Высоцкая И.В., Шомова М.В., Ратиани М.С., Гиоргадзе Д.М. К вопросу о мультицентрическом раке молочной железы. — *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*, 1996, т. 7, № 4. — С. 50–52.
30. Fish E.B., Chapman J.A., Link M.A. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. // *Annals of surgical oncology*. — 1998 — v. 5, № 5 — p. 442–446.
31. Vlastos G., Rubio I.T., Mirza N.Q., Newman L.A., Aurora R., Alderfer J., Buzdar A.U., Singletary S.E. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1–2, N0–1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:581–587.
32. Andea A.A., Wallis T., Newman L.A., Bouwman D., Dey J., Visscher D.W. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002; 94:1383–1390.
33. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G.* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–1717.
34. Litton J.K., Eralp Y., Gonzalez-Angulo A.M., Broglio K., Uyei A., Hortobagyi G.N., Arun B. Multifocal breast cancer in women &lt;lt; or =35 years old. *Cancer*. 2007; 110:1445–1450.
35. Weissenbacher T.M., Zschage M., Janni W., Jeschke U., Dimpfl T., Mayr D., Rack B., Schindlbeck C., Friese K., Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 122:27–34.
36. Tot T., Pekár G. Multifocality in «basal-like» breast carcinomas and its influence on lymph node status. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1671–1677.
37. Lynch S.P., Lei X., Hsu L., Meric-Bernstam F., Buchholz T.A., Zhang H., Hortobágyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M., Valero V. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist*. 2013; 18:1167–1173.



38. Pekar G., Hofmeyer S., Tabár L., Tarján M., Chen T.H., Yen A.M., Chiu S.Y., Hellberg D., Gere M., Tot T. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term follow-up results by molecular phenotypes. *Cancer*. 2013; 119:1132–1139.
39. Van der Heiden-van der Loo M., Schaapveld M., Ho V.K., Siesling S., Rutgers E.J., Peeters P.H. Outcomes of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes. *Ann Oncol*. 2013; 24:2794–2801.
40. Kanumuri P., Hayse B., Killelea B.K., Chagpar A.B., Horowitz N.R., Lannin D.R. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug; 22(8):2475–82.
41. Duan Y.S., Mao Q.X., Li L.F., Sun Y.D., Wang L., Cui S.D. Intertumoral heterogeneity of molecular phenotype and analysis of prognosis in multifocal and multicentric breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2016 Nov 23; 38(11):833–838/
42. Goyal A., Newcombe R.G., Mansel R.E., Chetty U., Ell P., Fallowfield L., Kissin M., Sibbering M. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:475–479.
43. Meretoja T.J., Leidenius M.H., Heikkilä P.S., Joensuu H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1148–1155.
44. Spillane A.J., Brennan M.E. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma — a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37:371–385.
45. Зауташвили З.О. Мультицентрический рак молочной железы. // Автореферат кандидатской диссертации: Москва, 1989.
46. Hartsell W.F., Recine D.C., Griem K.L., Cobleigh M.A., Witt T.R., Murthy A.K. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30:49–53.
47. Nos C., Bourgeois D., Darles C., Asselain B., Campana F., Zafrani B., Durand J.C., Clough K. [Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study] *Bull Cancer*. 1999; 86:184–188.
48. Cho L.C., Senzer N., Peters G.N. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg*. 2002; 183:650–654.
49. Kaplan J., Giron G., Tartter P.I., Bleiweiss I.J., Estabrook A., Smith S.R. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg*. 2003; 197: 726–729.
50. Okumura S., Mitsumori M., Yamauchi C., Kawamura S., Oya N., Nagata Y., Hiraoka M., Kokubo M., Mise K., Kodama H. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59:146–151.
51. Oh J.L., Dryden M.J., Woodward W.A., Yu T.K., Tereffe W., Strom E.A., Perkins G.H., Middleton L., Hunt K.K., Giordano S.H., et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4971–4975.
52. Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N., Da Lima L., Caliskan M., Garcia-Etienne C.A., Sosnovskikh I., Intra M., Mazzarol G., Musmeci S., et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113:577–583.
53. Lim W., Park E.H., Choi S.L., Seo J.Y., Kim H.J., Chang M.A., Ku B.K., Son B., Ahn S.H. Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. *Ann Surg*. 2009; 249:87–90
54. Bauman L., Barth R.J., Rosenkranz K.M. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 Suppl 3:325–329.
55. Chung A.P., Huynh K., Kidner T., Mirzadehgan P., Sim M.S., Giuliano A.E. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2012; 215:137–146; discussion 146–147.
56. Kadioğlu H., Yücel S., Yildiz S., Bozkurt S., Ersoy Y.E., Sağlam E., Müslümanoğlu M. Feasibility of breast conserving surgery in multifocal breast cancers. *Am J Surg*. 2014; 208:457–464.
57. Кириллова Е.Л., Одинцов С.В., Брехов Е.И. Хирургия мультицентрического рака молочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2013. — № 9. — С. 14–17
58. Milulescu A., di Marino L., Peradze N., Toesca A. Management of Multifocal-Multicentric Breast Cancer: Current Perspective. *Chirurgia (Bucur)*. 2017, Jan-Feb; V. 112, № 1: P. 12–17.
59. Nijenhuis M.V., Rutgers E.J. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast*. 2015 Nov; 24 Suppl 2: S96–99.
60. Wolters R., Wöckel A., Janni W., Novopashenny I., Ebner F., Kreienberg R., Wischnewsky M., Schwentner L. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142:579–590.

61. *Alessandro Neri, Daniele Marrelli, Tiziana Megha, Francesca Bettarini, Damiana Tacchini, Lorenzo De Franco, Franco Roviello* Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg.* 2015; 15(1): 1.

### АВТОРЫ

*Керимов Руслан Абдурахманович*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: spider.rus@bk.ru

*Kerimov Ruslan Abdurakhmanovich*, PhD, leading researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: spider.rus@bk.ru

*Кочоян Теймураз Мразович*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kochoyantm@mail.ru

*Kochoyan Teymuraz Mrazovich*, PhD, senior researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kochoyantm@mail.ru

*Поликарпова Светлана Борисовна*, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: svetaonc@mail.ru

*Polikarpova Svetlana Borisovna*, PhD, professor, Federal State Autonomic Educational Institution «I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya street, building 2, e-mail: svetaonc@mail.ru

*Колядина Ирина Владимировна*, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

*Kolyadina Irina Vladimirovna*, PhD, professor, Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya street, 2/1, building 1, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru