

Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение

Heterogeneity of stage I breast cancer: biological and prognostic value

Цитирование: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., G.A. Frank I.V., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. STAGE I BREAST CANCER HETEROGENEITY: BIOLOGICAL AND PREDICTIVE VALUE. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:31-40

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-31-40

КОЛЯДИНА И.В., ПОДДУБНАЯ И.В., ФРАНК Г.А., КОМОВ Д.В., КАРСЕЛАДЗЕ А.И., ЕРМИЛОВА В.Д., ВИШНЕВСКАЯ Я.В.

Введение программ ранней диагностики РМЖ в мире привело не только к увеличению доли неинвазивных карцином и рака молочной железы I стадии, но и к перераспределению биологических подтипов опухолей в популяции скринируемых женщин. В нашей стране доля рака молочной железы I стадии составляет всего 21,4%; биологическое и прогностическое значение размера опухоли (T1a, T1b и T1c) является неизученным. Мы проанализировали клинические и морфологические характеристики, а также прогностическое значение размера опухоли (T1a-b-c) для риска развития рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования у 1341 больной раком молочной железы I стадии. Нами выявлено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) в структуре РМЖ I стадии в течение последних 25 лет: доля микрокарцином T1aN0M0 увеличилась с 0,3% до 4,3%; доля опухолей T1bN0M0 – с 8,7 до 22,1%, что говорит об улучшении ранней диагностики заболевания. Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах размером T1a (≤ 5 мм) и более агрессивном – при опухолях размером T1b (6–10 мм) и T1c (11–20 мм). Только опухоли размером T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминального А подтипа РМЖ), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и лучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой частотой протокового рака с люминальным В и тройным негативным иммунофенотипом рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Биология «малых» опухолей должна учитываться при выборе наиболее оптимального адъювантного лечебного алгоритма при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы I стадии, размер опухоли T1a-b-c, биологические подтипы рака молочной железы, скрининговые и «интервальные» раки

KOLYADINA I.V., PODDUBNAYA I.V., G.A. FRANK I.V., KOMOV D.V., KARSELADZE A.I., ERMILOVA V.D., VISHNEVSKAYA Y.V.

The introduction of breast cancer screening programs worldwide led not only to the increase of non-invasive carcinoma and stage I breast cancer percentage but also to the redistribution of biological tumor subtypes in female population screened. The proportion of stage I breast cancer is only 21,4% in our country; biological and predictive value of tumor size (T1a, T1b and T1c) is still undefined. We analyzed clinical and morphological characteristics as well as tumor size prognostic value (T1a-c) for the recurrence and death from progression risk determination in 1341 breast cancer patients with stage I tumors. We revealed progressive increase of “small” tumors proportion (T1a and T1b) in stage I breast cancer population within the last 25 years. The percentage of microinvasive carcinomas raised from 0,3% to 4,3% while T1bN0M0 proportion increased from 8,7% to 22,1%; this is the evidence of early breast cancer diagnostics improvement.

Stage I breast cancer is the heterogeneous group of tumors with favorable prognosis in case of T1a (≤ 5 mm) and more aggressive behavior in T1b (6–10 mm) and T1c (11–20 mm). Only T1a tumors have favorable biological profile (huge proportion of luminal A subtype) which reflects upon the long-term treatment results (minimum recurrences and cancer deaths, improved

Контактная информация:

Ирина Владимировна Колядина — к.м.н., ассистент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Ирина Владимировна Поддубная — член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

Георгий Авраамович Франк — профессор, д.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва

Дмитрий Владимирович Комов — профессор, зав. отделением хирургической диагностики опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Аполлон Иродионович Карселадзе — профессор, д.м.н., зав. отделением патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Валерия Дмитриевна Ермилова — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Яна Владимировна Вишневская — к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

overall survival). Biological behavior of T1b and T1c tumors is more aggressive with high rates of ductal carcinoma, luminal B and triple negative subtypes which significantly worsen the prognosis. The biology of “small” tumors should be considered when choosing the optimal adjuvant treatment algorithm for breast cancer patients.

Key words: stage I breast cancer, T1a-b-c tumor size, biological subtypes of breast cancer, screening and “interval” carcinomas

Contacts: Kolyadina I.V. (1,2), Poddubnaya I.V. (1,2), G.A. Frank I.V. (1), Komov D.V. (2), Karseladze A.I. (2), Ermilova V.D. (2), Vishnevskaya Y.V. (2)

1. Oncology Chair of Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

2. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная женская онкопатология во всем мире; по данным GLOBOCAN 2012 в структуре мировой заболеваемости РМЖ лидирует (25,2% от всех злокачественных опухолей) и стабильно занимает первое место в структуре мировой смертности у женщин (14,7% смертей от злокачественных опухолей) [1]. Показатели заболеваемости РМЖ в мире в течение последних 30 лет увеличились, что связано с абсолютным и относительным ростом заболеваемости. Абсолютный рост обусловлен различными социально-экономическими причинами и представляет собой истинное увеличение числа вновь выявленных случаев РМЖ; относительный рост заболевания связан с улучшением ранней (скрининговой) диагностики патологии [1–3].

Согласно данным официальной статистики в 2013 г. на территории России более полумиллиона (562053) женщин состояло на учете у онколога с диагнозом РМЖ; ежегодно в нашей стране диагностируется не менее 50.000 новых случаев заболевания. Смертность от РМЖ в России в течение долгого

времени была на стабильно высоком уровне (17,2 на 100.000 женского населения); однако в последние два года впервые отмечено некоторое снижение показателей смертности (до 15,9 на 100.000 населения). Эти позитивные результаты, безусловно, являются следствием улучшения ранней диагностики заболевания и активного использования адъювантного лекарственного лечения (химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии). Несмотря на эти обнадеживающие данные, 5-летний период наблюдения переживают всего 59% российских больных (для сравнения, в США 5-летний период наблюдения переживают 89%, а в Европе 85% больных РМЖ) [1–3].

Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили идентифицировать несколько молекулярно-генетических подтипов РМЖ, отличающихся особенностями течения и прогноза; однако, выполнение анализа генной экспрессии не всегда возможно в рутинной клинической практике [4–6]. В 2009 г. была предложена упрощенная суррогатная модель молекулярно-генетической классификации

РМЖ, основанная на показателях экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и уровня пролиферативной активности Ki67. Согласно международным и отечественным рекомендациям в настоящее время выделено 5 биологических подтипов РМЖ: люминальный А (высокодифференцированные раки ER+PR+HER2-Ki67<20%), люминальный В HER2-негативный (низкодифференцированные раки ER+PR±HER2-Ki67>20%), люминальный В HER2-позитивный (ER+PR±HER2+Ki67любой), тройной негативный рак (ER-PR-HER2-Ki67любой), не люминальный HER2-позитивный (ER-PR-HER2+Ki67любой). [7–9]. Используемая классификация биологических подтипов опухоли неслучайна; в многочисленных исследованиях показано различное прогностическое и предсказывающее значение иммуногистохимических характеристик опухоли при РМЖ. Наиболее благоприятным является люминальный А подтип РМЖ. Опухоли данного подтипа чаще всего диагностируются в пожилом возрасте, обладают медленным ростом, низким риском развития рецидивов и смерти от прогрессирования [10–12]. В крупном американском исследовании Parise С. А. и соавт. проанализированы данные Калифорнийского Национального Канцеррегистра с включением более 61.000 женщин первичным инвазивным РМЖ. Было показано, что 5-летняя выживаемость при люминальных HER2-негативных подтипах опухолей составляет 96%, а у больных с HER2-позитивным или тройным негативным подтипом — всего 76%. Причем, люминальный А подтип чаще отмечен у белокожих женщин в постменопаузе при I–II стадии заболевания [13]. Люминальный В подтип РМЖ отличается более агрессивным течением ввиду высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, более низкой экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухоли и наличием экспрессии HER2 (при HER2+ подтипе). Эти характеристики обуславливают более высокий метастатический потенциал опухоли и менее благоприятный, по сравнению с люминальным А подтипом, прогноз болезни [14–16]. Так, в исследовании: Najafi В и соавт. показано, что у пациенток с РМЖ I–II стадии медиана прогрессирования при люминальном В подтипе существенно короче, чем при люминальном А (48,3 мес против 55,4 мес,

$p<0,05$) [17]. Тройной негативный подтип рака характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в опухоли; это гетерогенная группа, включающая как неблагоприятный базальноподобный РМЖ, так и редкие благоприятные варианты опухолей (медулярный, слизистый, аденокистозный и др.), также не экспрессирующие ER, PR и HER2 [18–20]. Базальноподобный рак характеризуется более молодым возрастом манифестации заболевания, высокой степенью злокачественности опухоли, высоким индексом пролиферации и ассоциацией с семейным и BRCA-мутированным РМЖ. Такие неблагоприятные характеристики данного подтипа приводят к существенному увеличению риска рецидива в первые 3 года и риска смерти от прогрессирования в первые 5 лет после лечения первичной опухоли [21–23]. HER2-позитивные раки встречаются в 10–30% случаев, характеризуются молодым возрастом манифестации заболевания, высокой агрессией и быстрой диссеминацией опухолевого процесса [24–25]. До введения в рутинную практику моноклонального антитела Трастузумаба (Герцептина) прогноз больных с данным подтипом опухоли был неблагоприятным, показатели выживаемости были низки, отмечался высокий риск прогрессирования и смерти. Введение в адъювантные режимы трастузумаба (с 2006г) позволило снизить риск прогрессирования до 50% и риск смерти до 30% при раннем раке молочной железы [26–29].

Активное внедрение маммографического скрининга в ряде стран мира привело не только к увеличению доли ранних стадий (неинвазивного рака и РМЖ I стадии), но и к перераспределению биологических подтипов карцином в популяции скринируемых женщин. Анализ результатов скрининга показал существенное увеличение доли люминального А подтипа РМЖ [30–34]. Так, в крупном исследовании García Fernández А и соавт. проанализированы биологические подтипы опухолей, выявленных во время скрининговых программ или вне таковых [32]. Более 49.000 женщин, включенных в исследование, прошли маммографический скрининг с 2002 по 2012гг. с раундами в два года; около 40.000 женщин в скрининговых программах не участвовали. При сравнении характеристик опухолей, выявленных при скри-

нинге и на стадии клинической манифестации, была отмечена существенная разница: доля люминального А подтипа была на 15% выше в группе скрининга, а тройной негативный рак преобладал среди пациенток, обнаруживших опухоль самостоятельно, что отразилось на показателях общей выживаемости, которая была в 2,6 раза выше среди пациенток со скрининговыми карциномами [32]. В другом крупном популяционном исследовании (Domingo L и соав.) изучены результаты скрининговой программы Испании с 2000 по 2009 гг с включением более 645.000 женщин [33]. Авторы проанализировали биологические подтипы скрининговых опухолей и карцином, диагностированных между раундами скрининга (так называемых «интервальных» раков) и получили значимые различия: среди скрининговых карцином преобладали люминальные подтипы РМЖ, а «интервальные» раки были представлены тройным негативным и HER2-позитивным подтипами опухолей [33]. Термин «интервальный» рак появился недавно, но уже ассоциируется с более высоким митотическим потенциалом опухоли и ее способности к бурному росту; такие карциномы успевают вырасти из недиагностируемой микрокарциномы в клинически значимую опухоль за 2-летний интервал между раундами скрининга. Биологические характеристики и показатели отдаленной выживаемости у женщин со скрининговыми, «интервальными» и клинически выявленными раками изучены в крупном британском исследовании the West Midlands Cancer Intelligence Unit с включением более 21000 женщин (50–74 лет), получивших лечение по поводу рака молочной железы с 1988 по 2004 гг [30]. Как отмечают авторы, скрининговые опухоли существенно чаще имели низкую степень агрессии (G1) — 26,4%; доля G1-опухолей среди «интервальных» раков составила 12,3% и всего 7,1% — при клинически выявленных опухолях ($p < 0,05$). Кроме того, скрининговые раки имели размер до 2 см (T1) в 79%, «интервальные» — в 54,7% и клинически выявленные — всего 46,7% ($p < 0,05$). Как итог, показатели 10-летней общей выживаемости у женщин со скрининговыми опухолями составили 85,5%, у пациенток с «интервальными» раками — 69,8%, а у пациенток с клинически выявленными карциномами — всего 57,7% [30].

Таким образом, люминальные подтипы опухолей преобладают у пациенток с ранним инвазивным РМЖ I стадии; течение болезни характеризуется низким риском рецидива и высокими показателями отдаленной выживаемости [30–34]. Частота гиперэкспрессии HER2 в популяции женщин с РМЖ I стадии не превышает 10–15%; однако, даже в этой благоприятной клинической ситуации HER2+ статус обуславливает неблагоприятное течение заболевания [35–37]. Так, в исследовании Theriault RL и соавт. доля HER2+ опухолей среди 1012 женщин раком молочной железы I стадии (T1a-bN0M0) составила всего 9,7%; авторы отмечают существенное увеличение риска развития рецидива болезни при наличии гиперэкспрессии HER2 [35]. Аналогичные данные представлены в Миланском Европейском Институте Онкологии, где выполнен ретроспективный анализ течения болезни у 2130 пациенток РМЖ I стадии (T1a-bN0M0), получивших лечение с 1999 по 2006 гг. HER2+ рак выявлен всего у 7% больных, однако характеризовался неудовлетворительными показателями отдаленной выживаемости [37].

В России только накапливается опыт проведения скрининговых программ ранней диагностики РМЖ; доля карцином I стадии в нашей стране ничтожно мала (всего 21,4%), проблема гетерогенности опухолей размером T1a, T1b и T1c и ее прогностическое значение для риска дальнейшего прогрессирования и смерти является неизученной [2]. Распределение биологических подтипов среди женщин РМЖ I стадии иное, чем в общей популяции женщин: преобладают люминальные раки, доля HER2+ и тройного негативного рака невысока. Однако, агрессивность HER2+ и тройного негативного подтипа РМЖ проявляется уже при микрокарциномах, несмотря на минимальные размеры опухоли и отсутствие поражения регионарных лимфоузлов; течение болезни основывается на биологических характеристиках опухоли [37–39]. В этой ситуации роль адъювантной лекарственной терапии становится особо дискуссионной [40–42]. Модернизация программ скрининга и понимание биологии «малых» опухолей позволит максимально оптимизировать диагностический и лечебный алгоритм при раке молочной железы в нашей стране.

Нами оценена гетерогенность РМЖ I стадии (T1N0M0) в популяции российских женщин (26–88 лет, медиана возраста – 52 года), получивших радикальное лечение (хирургическое ± адъювантное системное и/или лучевое) с 1985 по 2012 гг в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО. Анализ морфологических данных первичной опухоли включал: гистологический тип, степень анаплазии, статус рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2 и Ki67; оценка проводилась согласно общепринятым критериям от 2013 г. На основании данных о рецепторном статусе были выделены 5 подтипов опухолей. Преобладал люминальный A подтип (ER+PR±HER2- Ki67<20%) — 36% случаев; HER2-негативный люминальный B подтип (ER+PR±HER2- Ki67>20%) отмечен у 25,2% женщин; HER2+ люминальный B подтип (ER+PR±HER2+) — в 9,6%; тройной негативный рак (ER-0 PR-0 HER2-0) у 22,9%; не люминальный HER2+ подтип (ER-0 PR-0 HER2+) — отмечен в 6,3% случаев. В соответствии с размером первичной опухоли мы разделили пациенток на 3 группы: 1) с опухолями не более 5мм (T1aN0M0) — 30 случаев (2,2%); 2) с карциномами 6–10мм (T1bN0M0) — 199 больных, 14,8%; 3) группу больных с опухолями 11–20мм (T1cN0M0) — 1112 случаев,

83%. При сравнении распределения размеров опухолей (T1a, T1b и T1c) в различные годы лечения (<1995 г., 1995–2000 гг., 2000–2005 гг., 2005–2010 гг., >2010 г.) нами отмечено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T1a и T1b) с течением времени. Так, опухоли размером T1a практически отсутствовали у больных, получивших лечение до 1995 года (0,3%) и были диагностированы уже в 4,3% случаев у женщин, получивших лечение позже 2010 г. Доля карцином T1b увеличилась с 8,7% (<1995 г.) до 22,1% (>2010 г.). Соответственно, сократилась доля опухолей размером T1c с 91% до 73,6% ($p<0,0001$), что является результатом улучшения уровня инструментальной диагностики, рис. 1.

Нами выявлено, что размер опухоли значимо не коррелировал с возрастом женщин ($p>0,05$), в отличие от гистологического типа, степени анаплазии и биологического подтипа опухоли ($p<0,05$). Так, доля протокового рака прогрессивно возрастала с увеличением размера опухоли (при T1a- размере составляла 60%, при T1b-78,4% и при T1c- 82,3%), а доля благоприятных типов опухоли (тубулярный, папиллярный рак) была максимальна (23,3%) при опухолях T1a и составляла всего 5,7% — при опухолях T1c ($p=0,002$). Доля высоко-

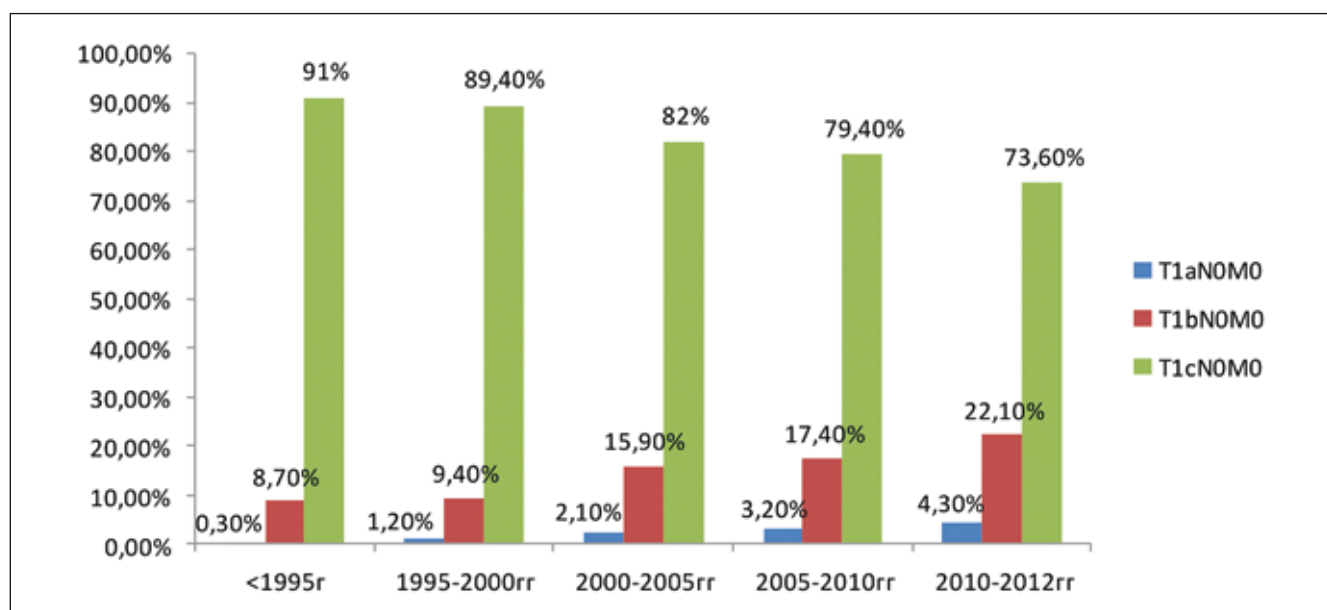


Рис. 1. Распределение размеров опухоли (T1a, T1b и T1c) у пациенток, получивших лечение в различные годы ($p<0,0001$)

Таблица 1. Биологическая характеристика подгрупп опухолей T1a, T1b и T1c

Клинические и морфологические характеристики	Размер опухоли			Всего, доступные данные
	T1a (<5мм) n=30 (2,2%)	T1b (5–10мм), n=199 (14,8%)	T1c (10–20мм) n=1112 (83%)	
Возраст больных, годы				
<40	6,7%	9,6%	12,4%	160 (11,9%)
40–50	23,3%	24,7%	31,1%	401 (29,9%)
50–60	40%	34,8%	28,0%	392 (29,3%)
>60	30%	30,8%	28,5%	388 (28,9%)
<i>Достоверность</i>	<i>p=0,189</i>			
Гистологический тип инвазивной опухоли				
Протоковый	60%	78,4%	82,3%	1089 (81,2%)
Дольковый	16,7%	9,1%	10,2%	136 (10,1%)
Смешанный	0	2%	1,8%	24 (1,8%)
Редкий	23,3%	10,5%	5,7%	92 (6,9%)
<i>Достоверность</i>	<i>p=0,002</i>			
Степень анаплазии				
G1	42,3%	26,1%	9,9%	111 (13,8%)
G2	57,7%	67,6%	82,8%	640 (79,3%)
G3	0	6,3%	7,4%	56 (6,9%)
<i>Достоверность</i>	<i>p<0,0001</i>			
Биологический подтип				
Люминальный A	66,7%	47,8%	31,4%	127 (36%)
Люминальный B HER2-	6,7%	20,9%	27,3%	89 (25,2%)
Люминальный B HER2+	13,3%	9%	9,6%	34 (9,6%)
Тройной негативный	13,3%	11,9%	26,2%	81 (22,9%)
Нелюминальный HER2+	0	10,4%	5,5%	22 (6,3%)
<i>Достоверность</i>	<i>p=0,011</i>			

дифференцированных раков G1 при опухолях размером T1a была максимальна (42,3%) и минимальна — при карциномах T1c (9,9%). Причем, низкодифференцированные раки G3 отсутствовали у пациенток с микрокарциномами T1a и были представлены только при T1b (6,3%) и T1c размерах опухоли (7,4% случаев), $p<0,0001$, табл. 1.

Люминальный A подтип преобладал среди женщин с опухолями T1a (66,7%), доля его существенно уменьшалась при опухолях T1b (47,8%) и T1c (31,4%). В противоположность этому доля HER2-негативного люминального B подтипа была минимальна при микрокарциномах T1a (6,7%), возрастала до 20,9% (при T1b опухолях) и 27,3% (при карциномах размером T1c). Аналогичные значимые различия мы отметили у пациенток с тройным негативным

раком (при размере опухоли T1a- 13,3%; при T1c- 26,2%), $p=0,011$. Интересно отметить, что HER2+ не люминальный подтип был представлен только у пациенток с размером опухоли T1b и T1c и отсутствовал у женщин с микрокарциномами T1a, табл. 1.

При анализе течения болезни нами выявлено, что при медиане наблюдения 79 месяцев дальнейшее прогрессирование болезни выявлено всего у 4,3% женщин с размером опухоли T1a и существенно выше при T1b (14,5%) и T1c-размере опухоли (23,4%), $p=0,021$. Кроме того, была отмечена важная прогностическая закономерность ($p=0,049$): с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, при микрокарциномах T1a эта доля минимальна (4,3%); при

Таблица 2. Прогностическое значение размера опухоли (T1a, T1b и T1c) для дальнейшего прогрессирования и смерти у пациенток раком молочной железы I стадии

Показатели отдаленного прогноза	Размер опухоли, T			Доля в общей популяции
	<5мм (T1a)	5–10мм (T1b)	10–20мм (T1c)	
	30 больных (2,2%)	199 больных (14,8%)	1112 больных (83%)	
Рецидивы <i>достоверность</i>	4,3%	14,5%	23,4%	21,9%
	<i>p=0,021</i>			
БРВ				
5-летняя	100%	89,9%	82,6%	84,3%
10-летняя	83,3%	78,8%	74,1%	75%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	67,3%	68,8%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,021</i>			
Смерть от любой причины <i>достоверность</i>	8,3%	10,0%	17,4%	16,3%
	<i>p=0,27</i>			
ОВ				
5-летняя	92,9%	96%	93%	93,4%
10-летняя	74,3%	84,8%	80%	80,6%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	69%	70,2%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,212</i>			
Смерть от рака <i>достоверность</i>	4,3%	9,4%	15,3%	14,3%
	<i>p=0,049</i>			
ОСВ				
5-летняя	100%	96%	93,7%	94,2%
10-летняя	95,7%	85,8%	81,5%	82,5%
15-летняя*	Нет данных	Нет данных	72,8%	73,9%
<i>достоверность</i>	<i>p=0,046</i>			

* Показатели 15-летней выживаемости представлены только для пациенток с T1c-размером опухоли, учитывая недостаточное число наблюдений в подгруппах пациенток с размерами опухоли T1a и T1b.

размере опухолей T1b — 9,4%, а при размере опухоли T1c составила уже 15,3%, табл. 2.

БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОСВ — онкоспецифическая выживаемость.

Лучшие показатели 5 и 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) отмечены у пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 83,3%), у больных с опухолями T1b составили 89,9% и 78,8% и были существенно ниже у женщин при размерах карцином T1c (82,6% и 74,1%), $p=0,021$. При сравнении показателей 5- и 10-летней общей выживаемости (ОВ) мы не выявили существенных различий между подгруппами: у женщин с опухолями T1a — 92,9% и 74,3%; при опухолях T1b- 96% и 84,8% и у пациенток с T1c- размером опухолей- 93% и 80% соответственно ($p=0,212$).

Однако, при сравнении показателей онкоспецифической выживаемости (ОСВ) было подтверждено прогностическое значение размера опухоли для риска смерти от прогрессирования заболевания. Максимальные показатели 5- и 10-летней онкоспецифической выживаемости отмечены для пациенток с микрокарциномами T1a (100% и 95,7%); у больных с опухолями T1b составили уже 96% и 85,8% и были существенно ниже при размерах опухоли T1c (93,7% и 81,5% соответственно), $p=0,046$, табл. 2.

Выводы

Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным те-

чением болезни при микрокарциномах размером T1a (не более 5мм) и более агрессивном — при опухолях размером T1b (6–10мм) и T1c (11–20мм). Только опухоли размером T1a имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных А карцином с низкой степенью злокачественности), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от прогресси-

рования и наилучшие показатели отдаленной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T1b и T1c являются более агрессивными и представлены высокой долей люминального В и тройного негативного иммунофенотипа рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Гетерогенность рака молочной железы I стадии необходимо учитывать при выборе адъювантных алгоритмов лечения.

Литература

1. GLOBOCAN 2012; [www. http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. ил. — 235 с. www.oncology.ru.
3. Е. М. Аксель. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России. Материалы большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» 22–24 января 2014 г., стр. 35–38.
4. O'Neill F1, Madden SF, Clynes M et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Mol Cancer*. 2013 Jul 1;12:69.
5. Abramovitz M, Barwick BG, Willis S et al. Molecular characterisation of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumour specimens using a custom 512-gene breast cancer bead array-based platform. *Br J Cancer*. 2011 Nov 8;105 (10):1574–81.
6. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011;6 (4):258–264.
7. E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Annals of Oncology* 0: 1–17, 2013.
8. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы/Ассоциация онкологов России; Коллектив авторов, ИГ РОНЦ 2014 г., стр. 1–46; www.oncology.ru.
9. XVI Российский онкологический конгресс (обзор материалов). Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» 3–4 2012, стр. 6–7.
10. Pracella D, Bonin S, Barbazza R et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? *Dis Markers*. 2013;35 (6):595–605.
11. Prat A, Cheang MC, Martín M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31 (2):203–9.
12. Kim HS, Park I, Cho HJ and all. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. *J Breast Cancer*. 2012 Dec;15 (4): 401–6.
13. Parise CA, Bauer KR, Brown MM et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. *Breast J*. 2009 Nov-Dec;15 (6):593–602.
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101 (10):736–50.
15. Wang Y, Yin Q, Yu Q et al.. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130 (2):489–98.
16. Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, Zhao P. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2009 Jun; 31 (6):447–51.
17. Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14 (10):5811–6.
18. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal

- subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118:131–137.
19. Elsamany S, Abdullah S. Triple-negative breast cancer: future prospects in diagnosis and management. *Med Oncol.* 2014 Feb;31 (2):834.
 20. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) -negative, progesterone receptor (PR) -negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer.* 2007;109:1721–1728.
 21. Lips EH, Mulder L, Oonk et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013 May 28;108 (10):2172–7.
 22. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429–4434
 23. Foulkes WD, Brunet J-B, Stefansson IM et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/ p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* 2004;64:830–835.
 24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235 (4785):177–82.
 25. Zurawska U, Baribeau DA, Giiick S et al. Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients. *Curr Oncol.* 2013 Dec;20 (6): e539–45.
 26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:12731283.
 27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ and all. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29 (25):3366–73.
 28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland- Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 30. Nagtegaal ID, Allgood PC., Duffy SW et al. Prognosis and Pathology of Screen-Detected Carcinomas How Different Are They? *J Cancer.* 2011 Apr; 1360–8.
 31. Coldman A, Phillips N, Wilson C et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Oct 1;106 (11).
 32. García Fernández A, Chabrera C, García Font M et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol.* 2013 Oct 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114015>.
 33. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R et al. on behalf of the INCA Study Group. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan 10;16 (1): R3.
 34. Bucci L, Puliti D, Ravaioli A et al. Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year. *Breast.* 2008 Oct;17 (5):477–83.
 35. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct;11 (5):325–40.
 36. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27 (34):5693–9.
 37. Livi L, Meattini I, Saieva C et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer.* 2012 Jul 1;118 (13):3236–43.
 38. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27 (34):5700–6.
 39. Schroeder MC, Lynch CF, Abu-Hejleh T et al. Chemotherapy Use and Surgical Treatment by Receptor Subtype in Node-Negative T1a and T1b Female BreastCancers, Iowa SEER Registry, 2010- to 2012. *Clin Breast Cancer.* 2014 Aug 18. pii: S1526–8209 (14) 00164–5.

40. C. Garbino. St.Gallen international breast cancer conference 2013. Panel voting results, p.1–30.
41. NCCN breast cancer guidelines professionals http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.
42. O'Sullivan CC, Bradbury I, de Azambuja E et al. Efficacy of adjuvant Trastuzumab compared with

no Trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer and tumors ≤ 2 cm: a meta-analysis of the randomized Trastuzumab trials, ASCO meeting presentation, Chicago 2014.

References

1. GLOBOCAN 2012; [www. http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
2. Kaprin A.D., Starinskyj V.V., Petrova G.V. Current status of oncological health service in Russia in 2013. Moscow. Herten MSROI Publ. 2014. 235 p.
3. Aksel E.M. Breast cancer morbidity and mortality in Russia. Materialy bol'shoy konferentsii RUSSCO «Rak molochnoy zhelezy» [Mat.conf. RUSSCO «Breast cancer»]. Moscow. 2014, p.35–38.
4. O'Neill F1, Madden SF, Clynes M et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. Mol Cancer. 2013 Jul 1;12:69.
5. Abramovitz M, Barwick BG, Willis S et al. Molecular characterisation of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumour specimens using a custom 512-gene breast cancer bead array-based platform. Br J Cancer. 2011 Nov 8;105 (10):1574–81.
6. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. Breast Care (Basel). 2011;6 (4):258–264.
7. E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†Annals of Oncology 0: 1–17, 2013.
8. Clinical guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of breast cancer patients. Assotsiatsiya onkologov Rossii [Russian Association of Oncologists]. ROSC Publ. Moscow. 2014. p.1–46.
9. XVI Russian oncological congress (review of materials). Zhurnal «Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy» [“Women reproduction system tumors.” The Journal.]. 2012. no.3–4. p.6–7.
10. Pracella D, Bonin S, Barbazza R et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? Dis Markers. 2013;35 (6):595–605.
11. Prat A, Cheang MC, Martín M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31 (2):203–9.
12. Kim HS, Park I, Cho HJ and all. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. J Breast Cancer. 2012 Dec;15 (4): 401–6.
13. Parise CA, Bauer KR, Brown MM et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. Breast J. 2009 Nov-Dec;15 (6):593–602.
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101 (10):736–50.
15. Wang Y, Yin Q, Yu Q et al.. A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. Breast Cancer Res Treat. 2011 Nov;130 (2):489–98.
16. Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, Zhao P. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2009 Jun; 31 (6):447–51.
17. Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14 (10):5811–6.
18. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 2009;118:131–137.
19. Elsamany S, Abdullah S. Triple-negative breast cancer: future prospects in diagnosis and management. Med Oncol. 2014 Feb;31 (2):834.
20. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) -negative, progesterone receptor (PR) -negative, and

- HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721–1728.
21. Lips EH, Mulder L, Oonk et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108 (10):2172–7.
 22. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429–4434
 23. Foulkes WD, Brunet J-B, Stefansson IM et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/ p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:830–835.
 24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235 (4785):177–82.
 25. Zurawska U, Baribeau DA, Giiick S et al. Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of Canadian patients. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20 (6): e539–45.
 26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:12731283.
 27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ and all. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29 (25):3366–73.
 28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland- Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 30. Nagtegaal ID, Allgood PC., Duffy SW et al. Prognosis and Pathology of Screen-Detected Carcinomas How Different Are They? *J Cancer*. 2011 Apr; 1360–8.
 31. Coldman A, Phillips N, Wilson C et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Oct 1;106 (11).
 32. García Fernández A, Chabrera C, García Font M et al. Mortality and recurrence patterns of breast cancer patients diagnosed under a screening programme versus comparable non-screened breast cancer patients from the same population: analytical survey from 2002 to 2012. *Tumour Biol*. 2013 Oct 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114015>.
 33. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R et al. on behalf of the INCA Study Group. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res*. 2014 Jan 10;16 (1): R3.
 34. Bucchi L, Puliti D, Ravaoli A et al. Breast screening: axillary lymph node status of interval cancers by interval year. *Breast*. 2008 Oct;17 (5):477–83.
 35. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer*. 2011 Oct;11 (5):325–40.
 36. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27 (34):5693–9.
 37. Livi L, Meattini I, Saieva C et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer*. 2012 Jul 1;118 (13):3236–43.
 38. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27 (34):5700–6.
 39. Schroeder MC, Lynch CF, Abu-Hejleh T et al. Chemotherapy Use and Surgical Treatment by Receptor Subtype in Node-Negative T1a and T1b Female BreastCancers, Iowa SEER Registry, 2010- to 2012. *Clin Breast Cancer*. 2014 Aug 18. pii: S1526–8209 (14) 00164–5.
 40. C. Garbino. St.Gallen international breast cancer conference 2013. Panel voting results, p.1–30.
 41. NCCN breast cancer guidelines professionals http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.
 42. O’Sullivan CC, Bradbury I, de Azambuja E et al. Efficacy of adjuvant Trastuzumab compared with no Trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer and tumors ≤2cm: a meta-analysis of the randomized Trastuzumab trials, ASCO meeting presentation, Chicago 2014.