

А.М. Ермаченкова

МИНИМАЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕКОТОРЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Прогноз при минимальном раке молочной железы благоприятный (10-летняя выживаемость около 95%). Однако, в случаях высокой степени злокачественности или гиперэкспрессии Her-2/neu (3+) показатели выживаемости снижаются до 70-75%.

Ключевые слова: минимальный рак молочной железы, факторы прогноза

К минимальному раку молочной железы (РМЖ) относят неинвазивные опухоли (carcinoma in situ), инвазивный дольковый и протоковый рак размером до 1 см в диаметре при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В классификации по системе TNM в рубрику (p)T включены «минимальные» раки от (p)Tis (carcinoma in situ) до (p)T1a-b. При минимальном РМЖ наблюдаются различные формы инвазивного роста: солидный, скirroзный, железистый.

Больных минимальным раком молочной железы можно разделить на группы низкого и высокого риска с учетом уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР, ПР) в опухоли, экспрессии HER2, степени злокачественности, возраста больной, размеров первичного опухолевого узла (T1a или T1b).

Прогностические группы больных РМЖ при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы (p)T1N0M0 представлены в табл. 1 [9].

Таблица 1.

Критерии для оценки прогноза при минимальном РМЖ [9]

Прогностические группы	Признаки
Низкий риск	ЭР (+) и/или ПР(+) при наличии всех нижеперечисленных признаков: (p)T < 2 см и степень дифференцировки I, возраст > 35 лет
Высокий риск	ЭР(-) и ПР(-) или ЭР(+) и/или ПР(+) при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: (p)T > 2 см или степень дифференцировки II-III или возраст < 35 лет

По данным исследования Intergroup-102, пятилетняя общая выживаемость пациенток с низкой степенью риска без адъювантной химиотерапии достигала 96% [1]. Также были проанализированы результаты в зависимости от статуса HER-2/ neu и уровня ЭР и ПР.

У пациенток с гиперэкспрессией рецепторов ЭР и ПР и HER-2/neu-негативными опухолями в группе без лечения частота рецидивов была выше, чем среди принимавших низкие дозы тамоксифена. Аналогичные результаты получены при высоких значениях ЭР и ПР и HER-2/neu-позитивных опухолях. Наличие высоких значений ПР сочеталось с эффективностью низких доз тамоксифена, тогда как при невысоких значениях ПР прием тамоксифена не был эффективным.

Результаты некоторых исследований [5-7] показывают, что при наличии высокой экспрессии ЭР при раке in situ риск рецидива выше, чем при низкой экспрессии ЭР. Согласно результатам ряда авторов [2, 8, 13, 14], рецепторы прогестерона являются важным признаком чувствительности опухоли к тамоксифену, поскольку при высокой экспрессии ПР при приеме тамоксифена в адъювантном режиме риск рецидива заболевания оказался самым низким [6].

Польза адъювантной гормонотерапии несомненна, но она ограничена опухолями с экспрессией ЭР и/или ПР. Согласно «консенсусу», принятому в 2011 г. на Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ в Сан-Галлене, адъювантная системная терапия проводится всем больным инвазивным РМЖ. Исключение могут составлять пациентки с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов, размером опухолевого узла не более 1 см, отсутствием инвазии сосудов, отсутствием гиперэкспрессии Her-2/neu. Гормональная зависимость опухоли не исключает ее чувствительности к химиотерапии. При наличии показаний к адъювантной химиотерапии и гормонотерапии вначале проводится химиотерапия [10].

Трастузумаб улучшает общую и безрецидивную выживаемость больных операбельными формами РМЖ при сочетанном применении с адъювантной химиотерапией [3, 15, 16]. Мета-анализ показал снижение показателей смертности, местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в группе больных, получавших трастузумаб в сравнении с больными, подвергавшимися только химиотерапии [18]. К сожалению, имеется весьма ограниченный опыт подобного лечения пациенток с HER2 «+» — мини-

мальными опухолями (менее 1 см; T1a-bN0M0), поскольку их, как правило, не включают в крупные клинические испытания по изучению применения адьювантного лечения.

D.Black с соавт.[3] оценили данные у 164 больных с HER2+PMЖ, 134 из которых имели минимальный PMЖ. При среднем периоде наблюдения 67 мес. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных pT1a-b равнялась 90,5%. Очень схожие показатели наблюдались при опухолях pT1c (89,5%). В популяционном исследовании Финского Ракового Регистра изучены прогностические факторы у больных PMЖ категории T1. Из 852 больных первичным PMЖ стадии T1N0M0 49 (6%) имели опухоль pT1a, 264 (31%) больных—pT1b и 539 (63%)—опухоль категории pT1c. При периоде наблюдения 9,5 лет повышенная экспрессия HER2 сопровождалась плохим прогнозом (пропорциональный риск [HR] равнялся 2,56) [12].

При подгрупповом анализе больные с опухолями 0,6-1 см и гиперэкспрессией HER-2/neu имели более высокий риск рецидива заболевания (9-летняя безметастатическая выживаемость составила 67% против 95%; $p=0,003$). S. Tovey с соавт. [17] изучили влияние повышенной экспрессии HER-2/neu на выживаемость больных с опухолями низкой степени злокачественности без метастазов в лимфатических узлах (pT1N0). Был проведен анализ данных у 362 больных, 78% из которых имели положительные рецепторы стероидных гормонов РЭ(+) и/или РП(+) и 6,9%—HER-2/neu(+) опухоли. 60% больных с HER-2/neu(+) опухолями имели также положительные гормональные рецепторы. 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 68% у больных с HER-2/neu-позитивным PMЖ против 96% у больных без гиперэкспрессии HER-2/neu ($p=0,001$). Эти результаты оставались значимыми в мультивариантной модели Сох, включавшей степень злокачественности, возраст пациента, гормонально-рецепторный статус, режимы химиотерапии, размер опухоли.

S. Chia с соавт. [4] провели анализ данных у 2026 больных PMЖ без метастазов в лимфатических узлах (pN0). У 206 больных (10,2%) были выявлены HER-2/neu(+) опухоли. При мультивариантном анализе, включавшем всех больных в когорте, гиперэкспрессия HER-2/neu оказалась независимым прогностическим фактором рецидива заболевания (odd ratio 2,03, $p=0,003$). У 1245 пациенток PMЖ 1 стадии (T1N0M0) показатель 10-летней безрецидивной выживаемости был ниже при HER-2/neu (+) опухолях (81,8% против 90,1%). При анализе данных у 328 больных с минимальными опухолями (0,1-1 см) наблюдалось ухудшение безрецидивной выживаемости у лиц с HER-2/neu (+) статусом, хотя и не

было выявлено достоверных отличий при оценке 10-летней безметастатической выживаемости (93,3% против 94%, $p=0,80$) [4].

A. Gonzalez-Angulo с соавт. [11] идентифицировали в базе данных Онкологического центра M.D.Anderson 965 женщин с минимальным PMЖ. 323 (33,5%) из них имели опухоли менее 5 мм и 642 (66,5%)—опухоли от 5 до 10 мм. 98 (10%) женщин из обеих групп имели статус HER-2/neu(+). Именно эти пациентки (HER-2/neu(+)) имели худшие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (77% против 95%, $p=0,0001$) и 5-летней безметастатической выживаемости (86,4% против 97,2%, $p=0,0001$). После коррекции по гормонально-рецепторному статусу, размеру опухоли, степени злокачественности пациентки с HER-2/neu(+) статусом имели значительно более высокий риск рецидива (HR 2,68) и отдаленного метастазирования (HR 5,3). Когда все исследованные больные были сгруппированы в соответствии с подтипом PMЖ, оказалось, что женщины с HER-2/neu(+) раком имели более чем в 5 раз более высокий риск местного рецидива и появления отдаленных метастазов по сравнению с больными с ЭР(+)/ПР(+) опухолями.

Следовательно, повышенная экспрессия HER-2/neu наблюдается относительно редко (не более чем в 10% случаев) при минимальных PMЖ (pT1a-bN0M0). Однако, подобные опухоли с таким признаком относятся к группе высокого риска, превышающего как минимум в два раза риск рецидива, наблюдающегося при HER-2/neu-негативном PMЖ.

Хотя в последнее время отмечаются положительные сдвиги в подходах к диагностике и лечению рака молочной железы I-IIA стадий, в отношении минимальных PMЖ (T1a-bN0M0) существует еще много нерешенных вопросов. В целом эти новообразования характеризуются хорошим прогнозом, но при определенных обстоятельствах приобретают агрессивное течение с ранним отдаленным метастазированием, что нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. Санкт-Петербург. — 2006. — С. 350.
2. Bardou V.J., Arpino G., Elledge R.M. et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21 (10). — P. 1973-1979.
3. Black D., Younger J., Martei Y. et al. Recurrence risk in T1a-b, node-negative, HER2 positive breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. — 2006. — 100 (suppl 1; abstr 2037).
4. Chia S., Norris B., Speers C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic

- factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 5697–6704.
5. Cohen I., Perel E., Tepper R. et al. Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients // *Breast Cancer Res.Treat.* — 1999. — Vol. 53(3). — P.255-262.
 6. Decensi A., Gandini S., Serrano D. et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users // *J. Clin.Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (27). — P. 4201-4209.
 7. Decensi A., Robertson C., Viale G. et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2003. — Vol. 95 (11). — P. 779-790.
 8. Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26 (7). — P. 1059-1065.
 9. Goldhirsch A., Francis P., Castiglione-Gertsch M. et al. Taxanes as adjuvant for breast cancer // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P.507 (letter).
 10. Goldhirsch A., Ingle J.N. et al. Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 // *Ann. Oncol.* — 2011. — Vol. 20 (8). — P. 1319-1329.
 11. Gonzalez-Angulo A.M., Litton I.K., Broglio K.R. et al. High risk of recurrence for breast cancer patients with HER2-positive node negative tumors 1 cm or smaller // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 5700-5706.
 12. Joensuu H., Isola J., Lundin M. et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9 (3). — P. 923-930.
 13. Lamy P.J., Pujol P., Thezenas S., Kramar A. Progesterone receptor quantification as a strong prognostic determinant in postmenopausal breast cancer women under tamoxifen therapy // *Breast Cancer Res.Treat.* — 2002. -Vol. 76 (1). — P.65-71.
 14. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10 (8). — P. 1284-1291.
 15. Slamon D.J., Pegram M.D., Lopez A., Konecny G. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies // *Semin. Oncol.* — 2000. — Vol. 27 (6). — P. 21-2; discussion 92-100.
 16. Slamon D.J., Press M.F. Alterations in the TOP2A and HER2 genes: association with adjuvant anthracycline sensitivity in human breast cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101 (9). — P.615-618.
 17. Tovey S.M., Brown S., Doughty J.C. et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumors // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 100. — P. 680-683.
 18. Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials // *BMC Cancer.* — 2007. — Vol. 7. — P.153.

Поступила в редакцию 19.04.2013