

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ (T_{1a} , T_{1b} И T_{1c}) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I СТАДИИ (ОПЫТ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА)

УДК 618.19–006.6–033.2–091.8
Поступила 3.03.2014 г.



И.В. Колядина, к.м.н., ассистент кафедры онкологии¹; врач-онколог, хирург²;
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой онкологии^{1, 2};
Cornelis J.H. van de Velde, MD, PhD, President ECCO, Head of the Department of Surgical Oncology³;
Peter J.K. Kuppen, PhD, Head of Research Laboratory for Surgery³;
E. Bastiaannet, PhD, Statistics Worker, the Department of Surgery and the Department of Gerontology and Geriatrics³;
Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением диагностики опухолей²;
А.И. Карселадзе, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей²;
В.Д. Ермилова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Я.В. Вишневская, к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Г.А. Франк, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, 123995, ул. Баррикадная, 2/1;

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24;

³Leiden University Medical Center, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands, 2300

Цель исследования — изучить доленое распределение опухолей T_{1a} , T_{1b} и T_{1c} в двух независимых популяциях женщин: в стране с Национальной программой скрининга рака молочной железы (Нидерландах) и в стране с программой добровольного маммографического скрининга (России) и оценить биологическое и прогностическое значение размера опухоли для риска дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти от рака.

Материалы и методы. Изучена гетерогенность рака молочной железы I стадии ($T_1N_0M_0$) в российской и голландской популяциях женщин. В исследование включены российские женщины, получившие радикальное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО ($n=1341$), голландские женщины, получившие лечение в LUMC ($n=553$), и пациентки, включенные в Национальный канцеррегистр Нидерландов ($n=22\ 196$).

Результаты. Доля опухолей <10 мм (T_{1a} и T_{1b}) у голландских женщин существенно выше (до 34%) по сравнению с таковой среди российских пациенток (17,1%), что может объясняться различиями в организации скрининга рака молочной железы в наших странах. Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах <5 мм и более агрессивным — при опухолях размером T_{1b} и T_{1c} . Только микрокарциномы T_{1a} имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных опухолей А-подтипа с низкой степенью анаплазии), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и лучшие показатели долгосрочной выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T_{1b} и T_{1c} являются более агрессивными и представлены более высокой долей протокового рака с люминальным В-подтипом и тройным негативным иммунофенотипом рака, что существенно ухудшает прогноз болезни.

Ключевые слова: рак молочной железы; биологические подтипы опухоли; размеры опухоли.

Для контактов: Колядина Ирина Владимировна, e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

English

Biological and Prognostic Role of Tumor Size (T_{1a} , T_{1b} , T_{1c}) in Stage I Breast Cancer (Experience of International Cooperation)

I.V. Kolyadina, PhD, Tutor, the Oncology Chair¹; Oncologist²;

I.V. Poddubnaya, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Oncology Department^{1,2};

Cornelis J.H. van de Velde, MD, PhD, President ECCO, Head of the Department of Surgical Oncology³;

Peter J.K. Kuppen, PhD, Head of Research Laboratory for Surgery³;

E. Bastiaannet, PhD, Statistics Worker, the Department of Surgery and the Department of Gerontology and Geriatrics³;

D.V. Komov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Surgical Department of Tumor Diagnostics²;

A.I. Karseladze, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumor Pathological Anatomy²;

V.D. Ermilova, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Department of Tumor Pathological Anatomy²;

Y.V. Vishnevskaya, PhD, Research Worker, the Department of Tumor Pathological Anatomy²;

G.A. Frank, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumor Pathological Anatomy¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Barrikadnaya St., 2/1, Moscow, Russian Federation, 123995;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478;

³Leiden University Medical Center, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands, 2300

The aim of the investigation was to study shared distribution of tumors T_{1a} , T_{1b} and T_{1c} in two independent female populations: in the country with National breast cancer screening program (the Netherlands) and in the country with voluntary mammographic screening program (Russia), and assess biological and prognostic value of tumor size for the risk of further disease progression and cancer-related mortality.

Materials and Methods. We studied stage I breast cancer ($T_1N_0M_0$) heterogeneity in Russian and Dutch female population. The study involved Russian women who had undergone radical treatment in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science and Clinic of Russian Medical Academy for Postgraduate Education ($n=1341$), Dutch women who had received treatment in LUMC ($n=553$) and the patients included in National Cancer Register of the Netherlands ($n=22\,196$).

Results. Percentage of tumors <10 mm (T_{1a} and T_{1b}) in Dutch women is significantly higher (to 34%) compared with that in Russian women (17.1%) that can be explained by the differences in breast cancer screening in these countries. Stage I breast cancer is a heterogeneous group with a favorable course, if microcarcinomas are <5 mm, and more aggressive — in tumors T_{1b} and T_{1c} . Only microcarcinomas T_{1a} have a favorable biological “portrait” (high percentage of luminal A-subtype tumors with low anaplasia degree) that has an impact on long-term treatment results (minimum recurrence rate and mortality rate and best long-term survival rate). Biological characteristics of tumors T_{1b} and T_{1c} are more aggressive and have higher percentage of ductal breast cancer with luminal B-subtype and triple negative cancer immunophenotype that significantly worsens the disease prognosis.

Key words: breast cancer; biological tumor subtypes; tumor sizes.

По данным GLOBOCAN (совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака в 184 странах мира), в 2012 г. в мире зарегистрировано более 1,67 млн. больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. В структуре заболеваемости женского населения РМЖ занимает 1-е место (25% всех злокачественных новообразований); лидирует в структуре смертности (14,3%) среди женщин во всем мире и занимает второе место в развитых странах, уступая раку легкого. Уровень заболеваемости широко варьирует: от 25 на 100 000 населения в странах Африки до 96 на 100 000 — в Западной Европе. Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, причем как в развитых, так и в развивающихся странах; немаловажную роль в увеличении количества вновь выявленных больных играют программы активной ранней диагностики рака — скрининга [2]. Скрининг — исследование молочных желез у

потенциально здорового женского населения с целью ранней диагностики злокачественных новообразований; был впервые введен в США, а затем в ряде развитых стран мира (Великобритания, Канада, Нидерланды) [3–6]. С введением скрининговых программ появилось понятие «скринингового» рака как опухоли минимальных размеров (как правило, менее 1,0 см), не имеющей клинической манифестации и выявляемой лишь специальными инструментальными методами диагностики. Регулярные скрининговые маммографии позволили диагностировать 85–90% всех злокачественных опухолей на этапе «скринингового» рака, что позволило перераспределить стадии РМЖ в общей популяции женщин в сторону увеличения числа случаев рака I стадии и, в конечном итоге, существенно снизить смертность от этой злокачественной патологии [7–10]. В высоко развитых странах с введенными национальными программами обязательного скрининга женского насе-

ления (Нидерландах, Дании, Великобритании, США, Канаде) «пик» смертности от РМЖ зафиксирован в 1985–1995 гг., после чего отмечено существенное снижение показателей смертности. В противоположность этому в странах, где отсутствуют обязательные программы, а практикуется добровольный скрининг (включая и Россию), показатели смертности от РМЖ растут, несмотря на использование высокоэффективных программ уточняющей диагностики и широкого внедрения адъювантной лекарственной терапии [1]. В ряде исследований [11–14] изучена прогностическая роль размера первичной опухоли при ранних стадиях РМЖ, однако в этих работах исследуемые подгруппы подразделяли лишь по стадиям болезни (I–II), не учитывая гетерогенность самой I стадии, включающей как микрокарциномы (опухоли менее 5 мм — T_{1a}), так и опухоли 5–10 мм (T_{1b}) и 10–20 мм (T_{1c}). Биологические характеристики и прогностическая роль размера опухоли (T_{1a} , T_{1b} и T_{1c}) у больных РМЖ I стадии остаются неизученными, хотя данные факторы являются важными для решения вопроса об адъювантной системной терапии [12]. Это послужило основанием для проведения нашего исследования, в котором мы изучили гетерогенную структуру РМЖ I стадии.

Цель исследования — изучить долевого распределение опухолей T_{1a} , T_{1b} и T_{1c} в двух независимых популяциях женщин: в стране с Национальной программой скрининга рака молочной железы (Нидерландах) и в стране с программой добровольного маммографического скрининга (России) — и оценить биологическое и прогностическое значение размера опухоли для риска дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти от рака.

Материалы и методы. В международное исследование включены больные РМЖ I стадии ($T_1N_0M_0$), получившие радикальное лечение (радикальную мастэктомию или органосохраняющее лечение с или без адъювантной системной и/или лучевой терапии) с 1985 по 2009 гг. в России (РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Клиника РМАПО — 1341 больная) и Нидерландах (LUMC — 553 больных). Для сравнения мы использовали данные Национального канцрегистра Нидерландов с включением всех больных РМЖ I стадии, получивших радикальное лечение в Голландии с 1989 по 2009 г. (22 196 пациенток). Возраст российских пациенток, включенных в исследование, составил 26–88 лет (медиана — 53 года); женщины моложе 40 лет составили 12,1%; в возрасте 40–50 лет было 26,7% женщин; 50–60 лет — 29,2%; старше 60 лет — 32,1% пациенток. Голландские больные, получившие лечение в LUMC, были старше ($p < 0,001$): медиана возраста — 56 лет (23–89 лет), доля пациенток моложе 40 лет составила 8,3%, 40–50 лет — 19,5%, а старше 60 лет — 39,6%. Возраст голландских женщин, включенных в Национальный канцрегистр, значительно выше: медиана возраста — 62 года (19–101 год), при этом доля женщин до 40 лет составила всего 5,1%, в возрасте 40–50 лет — 16%, а более половины больных (55,6%) были старше 60 лет.

По данным планового морфологического исследования, преобладающим гистологическим вариантом

опухоли был инфильтративный протоковый рак (у российских женщин — 81,2%; у пациенток LUMC — 89,9%; у больных, включенных в Канцрегистр, — 88,6%, $p > 0,05$), однако степень анаплазии опухолей российских и голландских женщин была различна. Так, высокодифференцированные раки G1 были выявлены у 13,8% российских пациенток, у 20,5% пациенток LUMC; у пациенток, включенных в Канцрегистр, — в 24,3% случаев; соответственно этому степень злокачественности G2–3 отмечена у большинства российских больных (86,2%), у 79,5% пациенток LUMC и у 75,7% голландских женщин, $p < 0,001$. При оценке рецепторного статуса выявлено преобладание гормоночувствительных опухолей в обеих популяциях женщин: у российских больных эстроген-чувствительные (ER+) раки выявлены в 74,1% случаев, у пациенток LUMC — в 78,4% и существенно чаще в общей популяции голландских женщин — 86,4%; $p < 0,001$. При оценке статуса рецепторов прогестерона отмечено идентичное преобладание PR+ раков у российских (71,6%) и голландских (70,6%) женщин, $p > 0,05$; однако доля PR+ опухолей у пациенток LUMC была существенно ниже (55,4%), $p < 0,001$.

Данные о HER2-статусе и уровне индекса пролиферативной активности Ki-67 имеются только для российских пациенток. Гиперэкспрессия HER2 (HER2+++), HER2++ и наличие амплификации при FISH-реакции выявлена в 9,7% случаев. Отсутствие гиперэкспрессии HER2 (HER0, HER1+ при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании, а также HER2++ и отсутствие амплификации при FISH-реакции) отмечено у 90,3% женщин. У 12 пациенток при ИГХ-исследовании опухоли была выявлена гиперэкспрессия HER2++, однако FISH-реакция не выполнена вследствие различных причин; трактовать HER2-статус как позитивный или негативный в этой ситуации не представляется возможным. Индекс пролиферативной активности Ki-67 у российских пациенток трактовался как «высокий» при Ki-67 $> 20\%$ (согласно рекомендациям St. Gallen от 2013 г. и российским рекомендациям RUSSCO от 2013 г.) у 57,9% пациенток и как «низкий» — при Ki-67 $< 20\%$ — в 42,1% случаев.

На основании данных о рецепторном статусе (ER, PR, HER2 и Ki-67) у российских больных выделено 5 иммунофенотипических подтипов опухолей. Преобладал люминальный A-подтип (ER+PR+HER2–, Ki-67 $< 20\%$ или G1) — в 36% случаев; люминальный B HER2-негативный подтип (ER+PR+HER2–, Ki-67 $> 20\%$ или G3) отмечен у 25,2% женщин; люминальный B HER2-позитивный подтип (ER+PR+HER2+, Ki-67 или G — любые) выявлен в 9,6% случаев; тройной негативный рак (ER–PR–HER2–, Ki-67 или G — любые) у 22,9%; нелюминальный HER2+ подтип (ER–PR–HER2+, Ki-67 или G — любые) отмечен в 6,3% случаев (табл. 1).

В соответствии с размером первичной опухоли пациентки были разделены на три группы: 1-я группа — женщины с опухолями до 5 мм (T_{1a}); 2-я группа — с опухолями 5–10 мм (T_{1b}); 3-я группа — с опухолями 10–20 мм (T_{1c}). Проведено сравнение распределения размеров опухолей у российских и голландских женщин. Для российской популяции были проанализированы:

Таблица 1

Характеристика российских и голландских больных и опухолей, включенных в исследование (данные о HER2-статусе и Ki-67 доступны только для российских женщин), абс. число/%

Характеристики	Российские больные (n=1341)	Пациентки LUMC (n=553)	p (между Россией и LUMC)	Пациентки Канцрегистра (n=22 196)	p (между Россией и Канцрегистром)
Возраст, лет:					
медиана	52 (21–88)	56 (23–89)	<0,001	62 (19–101)	<0,001
<40	160/11,9	46/8,3		1137/5,1	
40–49	401/29,9	108/19,5		3545/16,0	
50–59	392/29,2	180/32,6		5175/23,3	
60–69	267/19,9	135/24,4		6002/27,0	
70–79	106/7,9	70/12,7		1096/18,5	
более 80	15/1,1	14/2,5		2241/10,1	
Степень анаплазии:					
G1	111/13,8	81/20,5	<0,001	3006 (24,3)	<0,001
G2	640/79,3	199/50,4		5782 (46,8)	
G3	56/6,9	115/29,1		3565 (28,9)	
Гистологический тип:					
протоковый	1089/81,2	419/89,9	0,5	16274/88,6	0,8
дольковый или другой	136/18,8	47/10,1		2091/11,4	
ER-статус:					
негативный	317/25,9	63/21,6	0,1	505/13,6	<0,001
позитивный	905/74,1	229/78,4		3205/86,4	
PR-статус:					
негативный	333/28,4	120/44,6	<0,001	1050/29,4	0,5
позитивный	838/71,6	149/55,4		2524/70,6	
HER2-статус:					
негативный	554/90,3				
позитивный	59/9,7				
Ki-67:			Данные недоступны		
низкий	104/42,1				
высокий	143/57,9				

биологические характеристики опухоли при различных размерах (T_{1a}, T_{1b}, T_{1c}); прогностическое значение размера опухоли для дальнейшего прогрессирования и смерти; а также распределение размеров опухоли среди женщин, получивших лечение в различные годы.

Статистический анализ осуществлен с использованием международной статистической программы SPSS 20.0; для сравнительного анализа в исследуемых подгруппах использовали однофакторный анализ с применением χ^2 Пирсона; показатели выживаемости определяли методом Каплана–Майера и далее контролировали с помощью регрессионного анализа Кокса. Различия считались достоверными при p<0,05.

Данное ретроспективное исследование было одобрено Этическим комитетом РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и соответствует требованиям Хельсинкской декларации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). Все больные, поступающие в РОНЦ, Клинику РМАПО и LUMC, дают расписку в истории болезни о согласии использования их данных в научных целях.

Результаты исследования

Размер опухоли в российской и голландской популяциях женщин. Сравнение размера первичной опухоли у российских и голландских женщин показало статистически значимые различия (p<0,001). Треть голландских женщин имела опухоль менее 10 мм (T_{1a} и T_{1b}), в то время как среди российских женщин аналогичная доля составила всего 17,1%. Микрокарциномы <5 мм (T_{1a}) выявлены у российских пациенток в 2,2% случаев и существенно чаще диагностировались у голландских больных (LUMC — 10,4%; данные Канцрегистра — 5,2%). Доля опухолей размером 5–10 мм была минимальна (14,8%) в российской популяции и существенно выше среди голландских женщин (LUMC — 22,2%; данные Национального канцрегистра Нидерландов — 24,2%). Опухоли 10–20 мм (T_{1c}) преобладали среди российских больных (82,9%), у пациенток LUMC составили 67,4% и 70,6% — у всех голландских женщин (рис. 1).

Таким образом, выявлены статистически значимые различия в распределении микрокарцином среди российских и голландских женщин (p<0,001). Высокая доля (до 34%) опухолей <10 мм (T_{1a} и T_{1b}) среди голландских

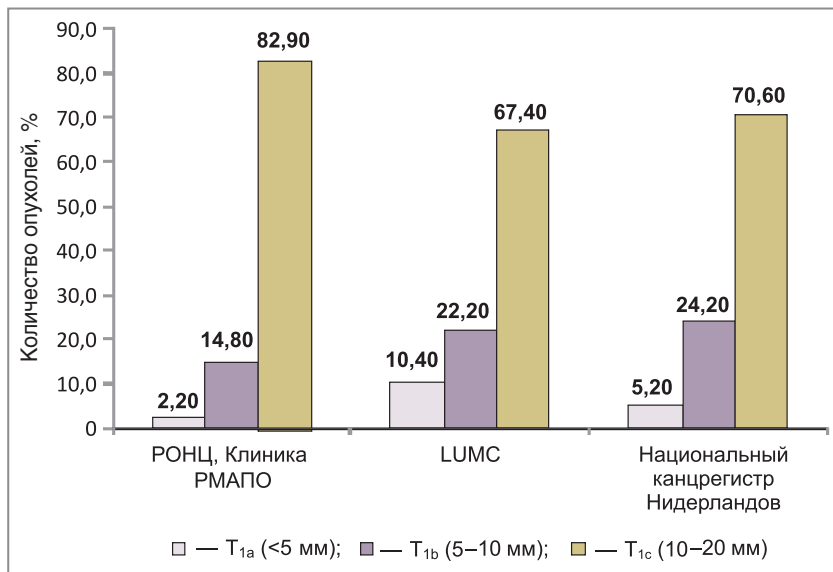


Рис. 1. Распределение размеров опухолей (T_{1a}, T_{1b}, T_{1c}) у российских и голландских пациенток (p<0,001)

пациенток с РМЖ I стадии является результатом хорошо организованного выполнения обязательной национальной программы скрининга в Нидерландах, в то время как отсутствие таковой программы в России может объяснять полученные данные о низкой доле таких опухолей в России (всего 17,1%).

Динамика изменений размера опухолей с 1985 по 2012 г. в российской популяции пациенток.

Выполнено распределение размеров опухолей (T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}) среди российских женщин, получивших лечение в различные временные периоды: с 1985 по 1995 г. — 309 больных, 23,0%; с 1995 по 2000 г. — 160 больных, 11,9%; с 2000 по 2005 г. — 289 больных, 21,6%; с 2005 по 2012 г. — 583 больных, 43,5%. Отмечено прогрессивное увеличение доли «малых» опухолей (T_{1a} и T_{1b}) с

течением времени: опухоли <5 мм (T_{1a}) практически отсутствовали у больных, получивших лечение до 1995 г. (0,3%), и были диагностированы уже в 3,6% случаев у женщин, получивших лечение позже 2005 г.; доля карцином 5–10 мм (T_{1b}) увеличилась с 8,4% (до 1995 г.) до 19,2% (после 2005 г.). Соответственно сократилась доля опухолей размером 10–20 мм (T_{1c}) с 91,3 до 77,2% (p<0,0001) (рис. 2).

Таким образом, с течением времени отмечены существенное увеличение доли микрокарцином (опухолей размером T_{1a} и T_{1b}) и сокращение числа опухолей размером T_{1c}, что, безусловно, является результатом улучшения уровня инструментальной диагностики (маммографии и УЗИ).

Биологическое значение размера опухоли в российской популяции женщин.

При сравнении возраста женщин и морфологических характеристик первичной опухоли (T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}) у 1341 российской пациентки получены важные биологические различия в подгруппах опухолей. Так, возраст женщин, статус ER, PR, HER2 и Ki-67 существенно не различались при различных размерах опухоли (p>0,05), однако гистологический тип рака, степень злокачественности и иммунофенотип опухоли четко коррелировали с размером карцином (p<0,05). Доля протокового рака прогрессивно возрастала с увеличением размера первичной опухоли (при T_{1a} она составляла 60%, при T_{1b} — 78,4%

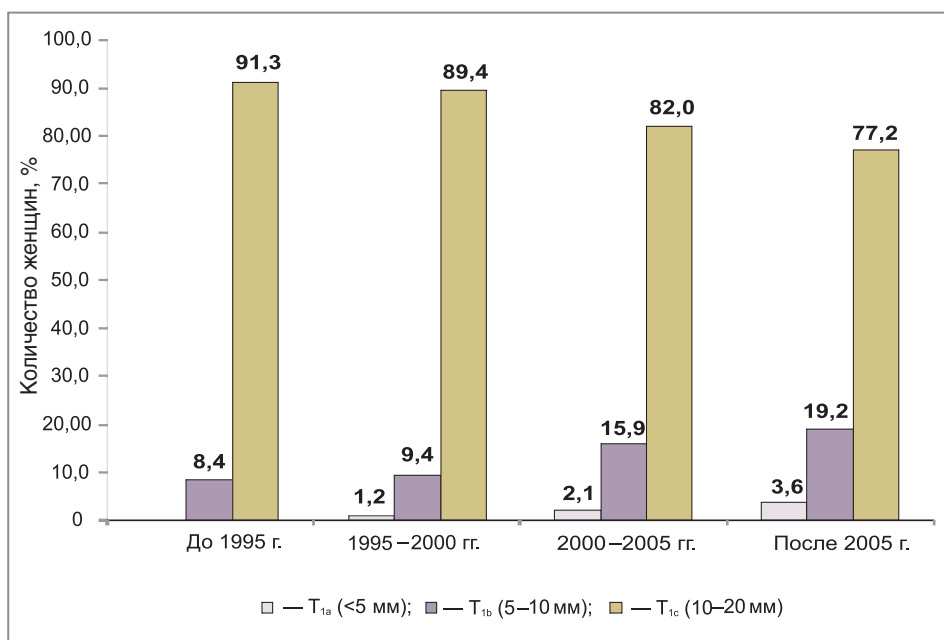


Рис. 2. Распределение размеров опухолей (T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}) у российских пациенток, получивших лечение в разные годы (p<0,0001)

Таблица 2

Биологическая характеристика подгрупп опухолей T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}, абс. число/%

Клинические и морфологические характеристики	Размер опухоли			Всего (n=1341)
	T _{1a} (<5 мм), n=30/2,2	T _{1b} (5–10 мм), n=199/14,8	T _{1c} (10–20 мм) n=1112/83	
Возраст больных, лет:				
<40	2/6,7	19/9,6	138/12,4	160/11,9
40–50	7/23,3	49/24,7	345/31,1	401/29,9
50–60	12/40,0	69/34,8	311/28,0	392/29,3
>60	9/30,0	61/30,8	317/28,5	388/28,9
	p=0,189			
Гистологический тип инвазивной опухоли:				
протоковый	18/60,0	156/78,4	915/82,3	1089/81,2
дольковый	5/16,7	18/9,1	113/10,2	136/10,1
смешанный	0	4/2	20/1,8	24/1,8
редкий	7/23,3	21/10,5	64/5,7	92/6,9
	p=0,002			
Степень анаплазии:				
G1	11/42,3	37/26,1	63/9,9	111/13,8
G2	15/57,7	96/67,6	529/82,8	640/79,3
G3	0	9/6,3	47/7,4	56/6,9
	p<0,0001			
ER-статус:				
негативный	4/14,3	41/22,5	272/26,9	317/25,9
позитивный	24/85,7	141/77,5	740/73,1	905/74,1
	p=0,170			
PR-статус:				
негативный	4/14,3	39/22,2	290/29,9	334/28,5
позитивный	24/85,7	137/77,8	677/70,1	838/71,5
	p=0,111			
HER2-статус:				
негативный	19/90,5	96/88,1	435/91,2	554/90,3
позитивный	2/9,5	13/11,9	42/8,8	59/9,7
	p=0,602			
Ki-67:				
<20%	4/50,0	22/48,9	78/40,2	104/42,1
>20%	4/50,0	23/51,1	116/59,8	143/57,9
	p=0,511			
Иммунофенотип:				
люминальный A	10/66,7	32/47,8	85/31,4	127/36
люминальный B HER2–	1/6,7	14/20,9	74/27,3	89/25,2
люминальный B HER2+	2/13,3	6/9,0	26/9,6	34/9,6
тройной негативный	2/13,3	8/11,9	71/26,2	81/22,9
нелюминальный HER2+	0	7/10,4	15/5,5	22/6,3
	p=0,011			

и при T_{1c} — 82,3%), а доля редких благоприятных типов опухоли (тубулярный, папиллярный рак) была максимальна (23,3%) при опухолях <5 мм и составляла всего 5,7% при опухолях T_{1c} (p=0,002). Степень анаплазии опухоли также существенно зависела от размера карцином: доля высокодифференцированных раков G1 при опухолях менее 5 мм была максимальна (42,3%) и минимальна — при карциномах размером 10–20 мм (9,9%). Причем низкодифференцированные раки G3 отсутствовали у пациенток с опухолями T_{1a} и были

представлены только при T_{1b} (6,3%) и T_{1c} (7,4%) размерах опухоли, p<0,0001 (табл. 2).

Сравнение иммунофенотипа опухолей выявило существенное преобладание люминального A-подтипа среди женщин с опухолями <5 мм (66,7%), с увеличением размера опухоли его доля значительно уменьшалась (при опухолях T_{1b} — 47,8%; T_{1c} — 31,4%). В противоположность этому доля HER2-негативного люминального B-подтипа была минимальна при микрокарциномах <5 мм (6,7%), возрастала до 20,9% (при размерах опу-

холи 5–10 мм) и была максимальна при опухолях 10–20 мм — 27,3%. Аналогичные значимые различия мы отметили у пациенток с тройным негативным раком: при размере опухоли T_{1a} — 13,3%, при T_{1b} — 11,9%, при T_{1c} — 26,2% (p=0,011). HER2+ нелюминальный подтип был представлен только у пациенток с размером опухоли T_{1b} и T_{1c} и отсутствовал у женщин с микрокарциномами T_{1a}.

Таким образом, имеются важные биологические различия в подгруппах опухолей с размерами T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}. Наиболее благоприятные характеристики (преобладание люминального А-подтипа с низкой степенью злокачественности опухоли) отмечены при размерах опухоли <5 мм, а доля неблагоприятных подтипов опухоли (люминального В-подтипа и тройного негативного) — при более крупных опухолях (10–20 мм). Такие биологические особенности могут обуславливать и различия в прогностическом значении размера опухоли при РМЖ I стадии.

Прогностическое значение размера первичной опухоли (T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}) в российской популяции женщин. В анализ выживаемости (безрецидивной — БРВ; общей — ОВ; онкоспецифической — ОСВ) включены российские пациентки со сроком наблюдения не менее 36 мес (для БРВ — 1167 больных; для ОВ — 1209; для анализа ОСВ — 1182 женщины). При медиане наблюдения 75 мес (6–312 мес) рецидивы болезни выявлены у 255 больных (21,9%); из них локальные рецидивы со-

ставили 32,5% (83 случая), регионарные рецидивы — 6,7% (17 случаев) и отдаленные метастазы выявлены у 60,8% (155 больных). Время до прогрессирования составило 6–204 мес, медиана — 36 мес. В течение периода наблюдения умерло 197 женщин (16,3%); в большинстве случаев (169 женщин, 85,8%) — от прогрессирования рака и в 28 случаях (14,2%) — от других причин.

Доли рецидивов болезни в подгруппах женщин с размером опухоли T_{1a}, T_{1b} и T_{1c} существенно различались (p=0,021): у больных с микрокарциномами T_{1a} дальнейшее прогрессирование отмечено всего в 4,3% случаев, при размерах опухоли T_{1b} — в 14,5% и существенно выше (23,4%) — при размере T_{1c}. Различия между группами при анализе доли смертей от всех причин не достигли статистической значимости (p=0,2), однако при анализе доли смертей от рака мы выявили важную прогностическую закономерность (p=0,049): с увеличением размера опухоли растет доля пациенток, умерших от дальнейшего прогрессирования РМЖ. Так, при микрокарциномах T_{1a} эта доля минимальна (4,3%), при размерах опухолей T_{1b} — 9,4%, а при размере опухоли T_{1c} она составила уже 15,3% (табл. 3).

Различия в долях рецидивов и смертей от рака между подгруппами женщин с разными размерами опухолей были подтверждены дальнейшим анализом выживаемости пациенток. Так, лучшие показатели БРВ отмечены у пациенток с микрокарциномами

Т а б л и ц а 3

Прогностическое значение размера опухоли (T_{1a}, T_{1b} и T_{1c}) для дальнейшего прогрессирования и смерти у пациенток с раком молочной железы I стадии, %

Показатели отдаленного прогноза	Размер опухоли			Доля в общей популяции
	T _{1a} (<5 мм), n=30 (2,2%)	T _{1b} (5–10 мм), n=199 (14,8%)	T _{1c} (10–20 мм), n=1112 (83%)	
Рецидивы	4,3	14,5	23,4	21,9
	p=0,021			
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
	p=0,021			
Смерть от любой причины	8,3	10,0	17,4	16,3
	p=0,27			
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
	p=0,212			
Смерть от рака	4,3	9,4	15,3	14,3
	p=0,049			
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
	p=0,046			

<5 мм (5-летняя — 100%, 10-летняя — 83,3%), у больных с опухолями 5–10 мм 5-летняя БРВ составила 89,9%, 10-летняя — 78,8% и была существенно ниже при размерах карцином 10–20 мм (5-летняя — 82,6%, 10-летняя — 74,1%), $p=0,021$. При сравнении показателей ОВ мы не выявили существенных различий между подгруппами: 5- и 10-летняя ОВ у женщин с опухолями T_{1a} составила 92,9 и 74,3%; в подгруппе больных с карциномами T_{1b} — 96 и 84,8% и при размерах опухолей T_{1c} — 93 и 80% соответственно ($p=0,212$). Однако при сравнении показателей ОСВ было подтверждено прогностическое значение размера опухоли для риска смерти от прогрессирования: 5- и 10-летняя ОСВ была максимальной только при микрокарциномах T_{1a} (100 и 95,7%) и была существенно ниже при опухолях T_{1b} (96 и 85,8%) и T_{1c} (93,7 и 81,5%), $p=0,046$. Важно отметить, что статистически значимые различия в показателях выживаемости (БРВ и ОСВ) при разных размерах опухоли появляются уже к 5-летнему периоду наблюдения за больными и становятся еще более значимыми спустя 10 лет. Показатели 15-летней выживаемости представлены только для женщин с размерами опухолей T_{1c} : 15-летняя БРВ — 67,3%, ОВ — 69% и ОСВ — 72,8%; доля женщин с размерами опухолей T_{1a} и T_{1b} , получивших лечение до 2000 г., минимальна и недостаточна для статистического анализа 15-летней выживаемости.

Заключение. Рак молочной железы I стадии является гетерогенной группой с благоприятным течением болезни при микрокарциномах <5 мм и более агрессивным — при опухолях размером T_{1b} и T_{1c} . Только микрокарциномы T_{1a} имеют благоприятный биологический «портрет» (высокую долю люминальных А-подтипов опухолей с низкой степенью анаплазии), что отражается на долгосрочных результатах лечения (минимальная доля рецидивов болезни и смертей от рака и лучшие показатели безрецидивной и онкоспецифической выживаемости). Биологические характеристики опухолей размером T_{1b} и T_{1c} являются более агрессивными и представлены более высокой долей протокового рака с люминальным В-подтипом и тройным негативным иммунофенотипом рака, что существенно ухудшает прогноз болезни. Доля микрокарцином (T_{1a} и T_{1b}), обнаруживаемых на доклинической стадии, составляет до 34% среди голландских женщин, что является результатом введенной в стране Национальной программы скрининга; среди российских женщин доля таких опухолей составляет всего 17,1%, что отражает неэффективность существующей программы диагностики рака молочной железы в стране. Полученные нами результаты подтверждают данные мировой литературы о позитивной роли маммографического скрининга при раке молочной железы [1, 2, 7].

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-

либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. GLOBOCAN 2012. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Saika K., Sobue T. Cancer statistics in the world. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013 Dec; 40(13): 2475–2480.
3. Thomas B.A., Price J.L., Boulter P.S., Gibbs N.M. The first three years of the Guildford Breast Screening Project. *Recent Results Cancer Res* 1984; 90: 195–199.
4. Goin J.E., Haberman J.D., Linder M.K., Lambird P.A. Analysis of mammography: a blind interpretation of BCDDP radiographs. *Radiology* 1983 Aug; 148(2): 393–396.
5. Brisson J., Morrison A.S., Khalid N. Mammographic parenchymal features and breast cancer in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 1988 Dec 7; 80(19): 1534–1540, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/80.19.1534>.
6. Smart C.R., Byrne C., Smith R.A., et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997 May–Jun; 47(3): 134–149.
7. Tabar L., Yen M.F., Vitak B., et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405–1410, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13143-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13143-1).
8. Gotzsche P.C., Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129–134, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06065-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06065-1).
9. Health Quality Ontario. Screening mammography for women aged 40 to 49 years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2007; 7(1): 1–32.
10. Weisstock C.R., Rajapakshe R., Bitgood C., et al. Assessing the breast cancer risk distribution for women undergoing screening in British Columbia. *Cancer Prev Res* 2013 Oct; 6(10): 1084–1092, <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0027>.
11. Mohammed Z.M., McMillan D.C., Edwards J., Mallon E., Doughty J.C., Orange C., Going J.J. The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *BMC Clin Pathol* 2013 Nov 25; 13(1): 31, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6890-13-31>.
12. Uchida N., Suda T., Ishiguro K. Effect of chemotherapy for luminal a breast cancer. *Yonago Acta Med* 2013 Jun; 56(2): 51–56.
13. Rouanet P., Roger P., Rousseau E., Thibault S., Romieu G., Mathieu A., Cretin J., Barneon G., Granier M., Maran-Gonzalez A., Daures J.P., Boissiere F., Bibeau F. HER2 overexpression a major risk factor for recurrence in pT1a-bN0M0 breast cancer: results from a French regional cohort. *Cancer Med* 2014 Jan 10, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.167>.
14. Comen E.A., Norton L., Massague J. Breast cancer tumor size, nodal status, and prognosis: biology trumps anatomy. *J Clinical Oncology* 2011; 2619–2622, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.36.1873>.