

Прогностические факторы при раке молочной железы Т3–Т4N0M0 стадий

И.В. Высоцкая¹, В.П. Летыгин¹, К.В. Максимов²

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

²Онкологический диспансер №4 ЮАО г. Москвы

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В работе использованы материалы клинических наблюдений 145 пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) Т3–Т4N0M0 стадий, получавших лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2003 г. На основании изученного комплекса прогностических факторов выделены критерии, оказывающие наибольшее влияние на прогноз при Т3–Т4N0M0 стадиях первичного РМЖ, которые должны стать стандартом определения у данной категории больных.

Ключевые слова: местно-распространенный рак, клинические и морфологические факторы прогноза

Prognostic factors in T3–T4N0M0 breast cancer

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin¹, K.V. Maksimov²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Cancer Dispensary Four, South Administrative District, Moscow

The study used the records of clinical observations of 145 patients with locally advanced T3–T4N0M0 breast cancer (BC) who were treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1998 to 2003. Based on the examined combination of prognostic factors, the authors identified the criteria that had the greatest impact on the prognosis of primary T3–T4N0M0 BC, which must be the standard for its determination in this category of patients.

Key words: locally advanced cancer, clinical and morphological prognostic factors

Введение

По данным статистики, рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран [1].

Совершенствование программ скрининга, ранней диагностики, использование современной диагностической аппаратуры в последнее время привело к увеличению числа пациентов с ранними формами РМЖ (> 60%). Однако около четверти больных впервые обращаются за помощью уже в стадии местно-распространенного РМЖ [2, 3].

Среди местно-распространенного РМЖ особенно интересны группы пациентов с обширным поражением ткани молочной железы, не сопровождающимся локорегионарным прогрессированием, Т3–Т4N0M0 стадий. Подобное течение процесса, возможно, связано со своеобразными биологическими характеристиками этих опухолей, которые будут определять нюансы лечебной тактики.

В настоящее время неоспоримой является огромная значимость ключевых прогностических факторов РМЖ. Без них невозможно не только выбрать правильный алгоритм лечения, но и, прежде

всего, предсказать возможный вариант течения болезни в каждом конкретном клиническом случае [4–6].

Так, применение эндокринотерапии более всего эффективно при позитивном статусе опухоли по отношению к рецепторам эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). И наоборот, в случае рецептор-отрицательных опухолей стандартом является химиотерапия [7, 8].

Прочно вошедшая сейчас в клиническую практику так называемая терапия молекулярно направленного действия во всех случаях основывается на знании о содержании в опухоли таких характеристик, как рецепторы Her-2 или сосудистого эндотелиального фактора роста. Это весьма актуально для группы больных с местным распространением опухоли [9, 10].

Данные литературы свидетельствуют об абсолютном единодушии во мнениях большинства ученых [2–4, 6, 7, 10] о том, что выживаемость больных с различными стадиями РМЖ достоверно выше в группах пациентов, лечение которых было проведено с учетом всех иммуногистохимических характеристик опухоли.

Материалы и методы

Материал настоящей работы составили 145 больных РМЖ стадий Т3N0M0 ($n = 65$) и Т4N0M0 ($n = 80$), наблюдавшихся и получавших лечение в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2003 г. Критериями исключения из исследования были отечно-инфильтративная или воспалительная формы заболевания.

По степени распространенности опухолевого процесса пациентки изучаемой группы распределились следующим образом (рис. 1).

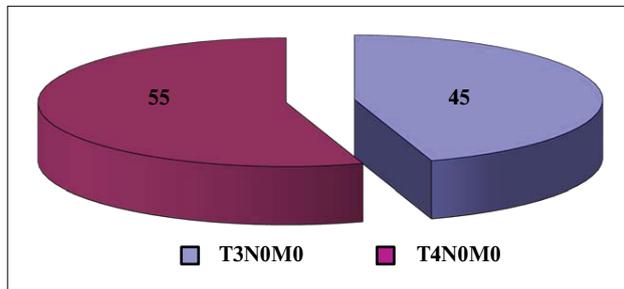


Рис. 1. Распределение больных РМЖ (%) в зависимости от стадии заболевания

Средний возраст пациенток в группе Т3N0M0 составил $49 \pm 12,4$ года, что несколько выше среднестатистического пика заболеваемости. В группе РМЖ Т4N0M0 стадии основная масса больных находилась в периоде менопаузы более 5 лет, а средний возраст их равнялся $60,5 \pm 11,7$ года (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных РМЖ в зависимости от возраста ($p = 0,000002$)

Показатель	Возраст больных, годы	
	T3N0M0	T4N0M0
Минимальный	19	34
Максимальный	78	83
Медиана	49	60,5
Стандартное отклонение	12,37509	11,70388

Ниже представлено распределение больных РМЖ в зависимости от стороны поражения (рис. 2).

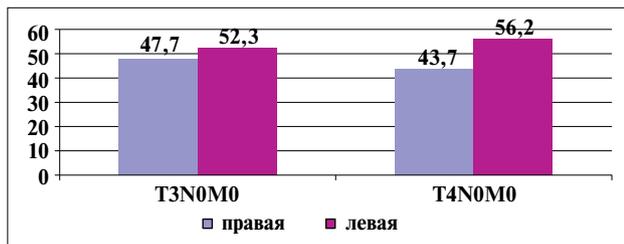


Рис. 2. Распределение больных РМЖ (%) в зависимости от стороны поражения

У больных стадии Т4N0M0 чаще отмечали поражение левой молочной железы ($n = 45$; 56,3%) по сравнению с правой ($n = 35$; 43,7%). В группе пациенток с первичным РМЖ стадии Т3N0M0 частота встречаемости поражения левой и правой молочных желез была практически одинаковой ($n = 31$ и $n = 34$ соответственно).

Как для больных стадии Т3N0M0, так и для пациенток из группы Т4N0M0 стадии наиболее частыми локализациями опухоли были верхне-наружный квадрант молочной железы – 21 (32,3%) и 17 (21,3%) случаев соответственно, центральный отдел – 10 (15,4%) и 27 (33,8%) и граница верхних квадрантов – 13 (20%) и 11 (13,8%) наблюдений. Все остальные варианты расположения опухоли встречались достоверно реже.

Клинически значимые признаки местного распространения процесса, такие как вторичный отек, гиперемия и изъязвление кожи над опухолью, отмечены в 44 (55%), 23 (28,8%) и 13 (16,2%) случаях соответственно в группе Т4N0M0 стадии (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных РМЖ Т4N0M0 стадии ($n = 80$) в зависимости от состояния кожи ($p < 0,001$)

Состояние кожи	Число больных	
	Абс.	%
Отек	44	55
Гиперемия	23	28,8
Изъязвление	13	16,2

Группы с различным сочетанием перечисленных выше клинических проявлений РМЖ Т4N0M0 стадии в силу их малочисленности в исследование не включали.

В число изученных прогностических факторов входили гистологический тип и злокачественность опухоли, морфологические характеристики окружающих тканей, статус стероидных рецепторов в первичной опухоли, наличие гиперэкспрессии Her-2 и величина индекса Ki-67.

В группе пациенток стадии Т4N0M0 чаще (41% случаев) имела место протоковая форма новообразования. При этом внутрипротоковый компонент присутствовал в 6,4% опухолей.

Для Т3N0M0 стадии дольковый и протоковый варианты новообразования были равновероятными (24,6 и 33,8% наблюдений), при том что внутрипротоковый компонент опухоли описан в 29,2% гистологических заключений.

Степень злокачественности опухоли, отмеченная в морфологических заключениях как фактор прогноза течения заболевания, оценена у всех больных. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение больных РМЖ в зависимости от степени злокачественности опухоли

Степень злокачественности опухоли	Т3N0M0		Т4N0M0		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	9	13,8	6	7,5	15	10,4
II	45	69,3	65	81,3	110	75,8
III	11	16,9	9	11,2	20	13,8
Всего...	65	100	80	100	145	100

Наиболее частой в обеих группах была II степень злокачественности опухоли – 45 (69,3%) клинических случаев в Т3N0M0 и 65 (81,3%) – в Т4N0M0 стадиях РМЖ соответственно.

С точки зрения неблагоприятных морфологических критериев прогноза исследуемые группы можно отнести к относительно благоприятным. Наличие раковых эмболов в сосудах всего зарегистрировано у 10 (12,5%) пациенток из группы Т4N0M0 и у 7 (10,7%) – из группы Т3N0M0 стадий. Инфильтрация ткани молочной железы эмболами также имела место нечасто: у 4 (6,2%) больных в группе Т3N0M0 и у 8 (10%) – Т4N0M0 стадии. Наряду с этим, в гистологических заключениях у 45 (69,3%) пациенток из группы Т3N0M0 и у 41 (51,3%) – Т4N0M0 отмечено возникновение значительной местной лимфоцитарной реакции, что можно отнести к благоприятным морфопрогностическим факторам.

Своеобразным было распределение больных в зависимости от рецепторного статуса опухолей. В группе Т3N0M0 стадии у более половины ($n = 35$; 53,8%) пациенток опухоли были рецептор-отрицательными и лишь у 13 (20%) – рецептор-положительными.

Подобных закономерностей при Т4N0M0 стадии опухолевого процесса не прослеживается. Из 80 больных у 33 (41,2%) выявлен РЭ+–/РП+-статус в опухолевой ткани. В то же время в каждом третьем случае ($n = 25$; 31,3%) имела место рецептор-отрицательность по обоим типам рецепторов (табл. 4).

В отношении такого прогностического фактора, как Her-2, изучаемые группы можно считать «благоприятными», поскольку отсутствие его гиперэкспрессии или амплификации в группе Т3N0M0 зафиксировано в 83,1% (54 пациентки из 60), а в группе Т4N0M0 стадии РМЖ – в 88,8% (71 из 80) случаев.

Следует также упомянуть о схожести тенденций, установленных при оценке степени пролиферативной активности в группах. В основной массе клинических случаев, как в группе Т3N0M0, так

Таблица 4. Распределение больных РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухолевого узла

Рецепторный статус опухоли	Т3N0M0		Т4N0M0	
	Абс.	%	Абс.	%
РЭ- РП-	35	53,8	25	31,3
РЭ+ РП-	15	23,1	16	20
РЭ- РП+	2	3,1	6	7,5
РЭ+ РП+	13	20	33	41,2
Всего...	65	100	80	100

и в группе Т4N0M0 стадий, опухоли характеризовались низким пролиферативным индексом.

Уровень Ki-67 < 25% при Т3N0M0 стадии зарегистрирован в 81,5% (53 из 60 больных), при Т4N0M0 – в 83,7% (67 из 80) наблюдений (рис. 3).

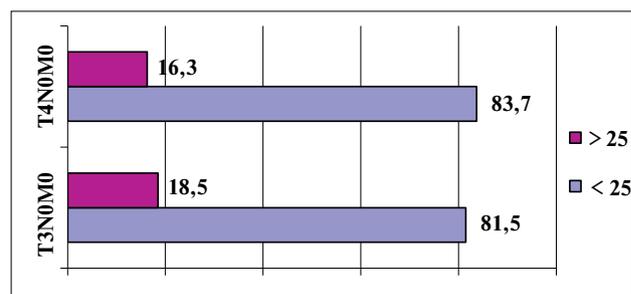


Рис. 3. Распределение больных РМЖ (%) в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki-67

Основными критериями оценки прогностической значимости изучаемых параметров были показатели общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости.

В проведенном исследовании выявлено, что нарастание степени распространенности процесса достоверно ухудшает продолжительность жизни больных начиная с 5-летнего срока наблюдения. Пятилетняя ОВ для пациенток с Т3N0M0 стадией составляет $90,4 \pm 0,37\%$, что несколько выше,

чем у больных с T4N0M0 стадией – $81,1 \pm 0,05\%$. Аналогичная картина наблюдается и в отношении показателей БРВ: при T3N0M0 стадии выживаемость соответствует $74,8 \pm 0,05\%$, при T4N0M0 – $66,4 \pm 0,06\%$ (рис. 4, 5).

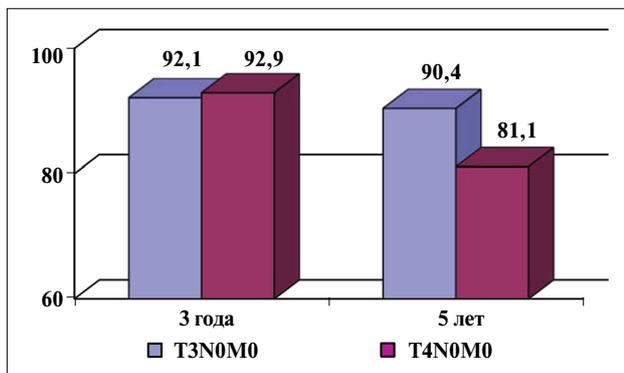


Рис. 4. ОВ больных РМЖ (%) в зависимости от стадии

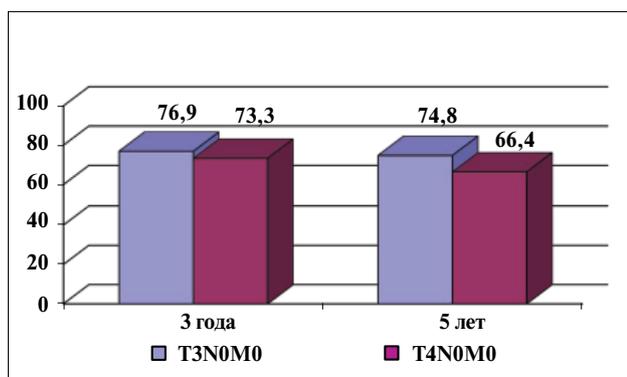


Рис. 5. БРВ больных РМЖ (%) в зависимости от стадии

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что достоверно значимое влияние на продолжительность жизни как по общему, так и по безрецидивному критерию оказывает изъязвление кожи. Так, при отсутствии последнего показатели 5-летней ОВ и БРВ составляют $86 \pm 5,1$

и $72,2 \pm 5,8\%$ соответственно. При наличии изъязвления кожных покровов зарегистрированы значительно худшие показатели 5-летней ОВ и БРВ – $50 \pm 18,8$ и $36,7 \pm 15,4\%$ соответственно. Следующей по важности влияния на выживаемость пациенток с РМЖ исследуемых стадий является гиперемия кожных покровов. В подгруппе с наличием симптомов гиперемии 5-летняя ОВ и БРВ были достоверно ниже ($66,7 \pm 16,1$ и $43,8 \pm 14,4\%$), чем при их отсутствии – $84,4 \pm 5,3$ и $71,1 \pm 6,1\%$ соответственно. Отек кожи молочной железы достоверного влияния на выживаемость пациенток исследуемых групп не оказывал.

В отношении морфологических прогностических факторов достоверно значимым оказалось то, что наличие неблагоприятных гистологических критериев приводит к снижению отдаленных результатов в группе больных T3N0M0 стадии опухолевого процесса: 5-летняя ОВ сокращается до 85 ± 8 , БРВ – до $55,7 \pm 11,2\%$ против $93 \pm 3,9$ и $84,1 \pm 5,1\%$ при их отсутствии соответственно. В группе пациенток со стадией T4N0M0 подобной закономерности не отмечено.

В проведенном исследовании выявлено отсутствие достоверного влияния гистологического типа РМЖ как на ОВ, так и на БРВ.

В связи с тем, что между группами отсутствовали значимые различия по степени злокачественности, а также с тем, что проведение оценки отдельно по группам было затруднено по причине небольшого числа данных, этот параметр был проанализирован нами во всей выборке. В группе пациенток с III степенью злокачественности опухолевого узла зафиксировано снижение БРВ к 5-летнему сроку наблюдения, но только по абсолютным значениям. Статистической значимости различий критерии не достигают.

Далее нами рассмотрено влияние индекса пролиферативной активности опухоли на ОВ и БРВ больных РМЖ в исследуемых группах (табл. 6).

Таблица 5. ОВ и БРВ больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от выраженности кожных симптомов

Состояние кожи	БРВ, %		p	ОВ, %		p
	3-летняя	5-летняя		3-летняя	5-летняя	
Изъязвление:						
нет (n = 67)	$77,9 \pm 5,2$	$72,2 \pm 5,8$	0,068	$95,1 \pm 2,8$	$86 \pm 5,1$	0,011
есть (n = 13)	$49 \pm 14,8$	$36,7 \pm 15,4$	–	$80 \pm 12,6$	$50 \pm 18,8$	–
Гиперемия:						
нет (n=65)	$75,8 \pm 5,5$	$71,1 \pm 6,1$	0,111	$91,6 \pm 3,6$	$84,4 \pm 5,3$	0,585
есть (n=15)	$61,3 \pm 13,9$	$43,8 \pm 14,4$	–	–	$66,7 \pm 16,1$	–
Отек:						
нет (n=36)	$65,3 \pm 8,1$	$62,2 \pm 8,3$	0,114	$87,9 \pm 5,7$	$75 \pm 8,6$	0,156
есть (n=44)	$79,8 \pm 6,4$	$69,5 \pm 7,9$	–	$97,4 \pm 2,6$	$86,4 \pm 6,5$	–

Таблица 6. ОВ и БРВ больных РМЖ Т3–4N0M0 стадий в зависимости от уровня индекса пролиферативной активности

Стадия и уровень Ki-67	БРВ, %		p	ОВ, %		p
	3-летняя	5-летняя		3-летняя	5-летняя	
T3N0M0:						
< 25 (n = 53)	79,2 ± 5,6	74,8 ± 6,1	0,937	94,1 ± 3,3	92,1 ± 3,8	0,257
> 25 (n = 12)	75 ± 12,5	75 ± 12,5	–	83,3 ± 10,8	83,3 ± 10,8	–
T4N0M0:						
< 25 (n = 67)	74,6 ± 5,5	68,2 ± 6,2	0,536	93,2 ± 3,3	83,5 ± 5,5	0,218
> 25 (n = 13)	66,1 ± 13,9	56,6 ± 14,8	–	91,7 ± 8	67,9 ± 15,4	–

С учетом данных, представленных в табл. 6, установлено, что данный критерий более всего повлиял на ОВ в обеих группах. Тенденция достоверного снижения наиболее показательна в группе T4N0M0. Если при 3-летнем интервале ОВ составила 91,7 ± 8%, то к 5-му году наблюдения она снизилась до 67,9 ± 15,4%.

Следует отметить, что в изучаемых группах рецепторный статус опухоли достоверного влияния на ОВ и БРВ как на 3-, так и на 5-летнем интервале не оказывал.

Влияние гиперэкспрессии Her-2 на продолжительность жизни пациенток исследуемых групп характеризуют табл. 7 и 8.

Обращает на себя внимание прежде всего факт отсутствия данных о БРВ в группе T3N0M0 – у всех пациенток при положительном статусе Her-2/неу в опухоли наблюдалось прогрессирование заболевания. Тенденция к достоверности отмечена в разнице показателей ОВ для больных из группы T4N0M0 стадии. Так, при гиперэкспрессии Her-2 ОВ на 5-летнем интервале составила 65,6 ± 0,05%, а при отсутствии этого критерия – 83 ± 0,2%.

Заключение

Особенности опухолей в группе с T3N0M0 стадией РМЖ:

- промежуточная (II) степень злокачественности (69,3% случаев);
- рецептор-отрицательность по обоим типам (53,8%);
- отсутствие гиперэкспрессии Her-2 в опухолях (81,3%).

Особенности опухолей в группе с T4N0M0 стадией РМЖ:

- II степень злокачественности (81,3% наблюдений);
- РЭ+–/РП+–-статус (41,2%);
- отсутствие гиперэкспрессии Her-2 (88,8%).

Из клинических факторов прогноза достоверно на отдаленные результаты при T4N0M0 стадии влияют:

- изъязвление кожи над опухолью;
- симптом кожной гиперемии.

Относительно морфологических прогностических факторов достоверно значимо установлено, что неблагоприятные гистологические критерии при-

Таблица 7. ОВ больных Т3–4N0M0 стадии в зависимости от статуса Her-2 опухоли

Her-2	Число больных	T3N0M0		T4N0M0	
		3-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %
Нет гиперэкспрессии	54	90,6 ± 0,04	88,6 ± 0,04	71	87,5 ± 0,1 83 ± 0,2
Есть гиперэкспрессия	11	90 ± 0,08	77,9 ± 0,14	9	91,9 ± 0,03 65,6 ± 0,05

Таблица 8. БРВ больных Т3–4N0M0 стадии в зависимости от статуса Her-2 опухоли

Her-2	Число больных	T3N0M0		T4N0M0	
		3-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %
Нет гиперэкспрессии	54	77,9 ± 0,1	77,1 ± 0,06	71	87,5 ± 0,05 65,6 ± 0,06
Есть гиперэкспрессия	11	–	–	9	71,3 ± 0,05 65,9 ± 0,2

водят к снижению отдаленных результатов в группе больных Т3N0M0 стадии опухолевого процесса.

Из молекулярно-биологических характеристик опухоли в изучаемой группе достоверно влияли на отдаленные результаты следующие:

- индекс пролиферации Ki-67 < 25% оказывал положительное влияние на показатели ОВ как при Т3N0M0, так и при Т4N0M0 стадии опухолевого процесса;

- наличие гиперэкспрессии или амплификации Her-2 высокозначимо в случаях гиперэкспрессии Her-2 – ни одна больная из группы стадии Т3N0M0 не пережила 5-летний интервал без прогрессирования заболевания; аналогичные закономерности прослеживаются и при Т4N0M0 стадии опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
2. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю. 15-летний опыт комплексного лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы с использованием неoadъювантной химиотерапии. X Российский онкологический конгресс. Москва, 21–23 октября, 2006 г.; с. 14–6.
3. Лятегин В.П., Хайленко В.А., Кочергина И.В. и др. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. М.: РОНЦ РАМН, 2003.
4. Семиглазов В.Ф., Зернов К.Ю., Божок А.А. Воспалительная форма рака молочной железы (предсказывающие и прогностические факторы эффективности первичной химиотерапии). *Вопр онкол* 2006;(6).
5. Anikeeva N.V., Kravzov V.Y., Ellinidi V.N. Immunohistochemical investigation of expression of oncoprotein Her-2 in breast cancer with various estrogen-progesterone statuses. *Proceedings of Endocrine Treatment and Prevention of Breast and Gynaecological Cancers* 2006.
6. Ellinidi V.N., Anikeeva N.V., Goncharova O.A., Krasnozhan D.A. The NK cell (CD56, CD16) and Ki-67 antigen in ER/PR negative human breast cancer. In: *Abstracts of 4th International Congress on Autoimmunity*, Budapest, 2004, November 3–7. Budapest, 2004; p. 90–1.
7. Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037–44.
8. Kilinc N., Yaldiz M. P53, c-b-2 expression and steroid hormone receptors in breast carcinoma: correlations with histopathological parameters. *Eur J Gynecol Oncol* 2004;25(2):606–10.
9. Pectasides D., Gaglia A., Arapantoni-Dadioti P. et al. Her-2/neu status of primary breast cancer and corresponding metastatic sites in patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab-based therapy. *Anticancer Res* 2006;26(1):647–53.
10. Petit T., Wilt M., Velten M. et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant antracycline-bases chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40(2):205–11.