

## Подтипы рака молочной железы

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, Т.В. Данилова  
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

*Контакты:* Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

*В статье представлены подтипы рака молочной железы, а также особенности метастазирования и рецидива болезни, и, как следствие, выживаемости пациенток при разных подтипах. Рассмотрены особенности диагностики отдаленных метастазов в зависимости от подтипа рака молочной железы. При разделении на подтипы рака молочной железы необходимы разные подходы к лечению столь гетерогенного заболевания.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, подтипы рака молочной железы, особенности диагностики и лечения

### Subtypes of breast cancer

*D.D. Pak, E.A. Rasskazova, T.V. Danilova*

*P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia*

*Subtypes breast cancer, and also feature of a metastazirovaniye and illness recurrence are presented to survival of patients in article, and, as a result, at different subtypes. Features of diagnostics of the remote metastasises depending on a subtype breast cancer are considered. At division into subtypes breast cancer different approaches to treatment of so heterogeneous disease are necessary.*

**Key words:** breast cancer, subtypes breast cancer, feature of diagnostics and treatment

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди онкологических заболеваний у женщин, а также является 2-й причиной смерти после сердечно-сосудистой патологии. В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России РМЖ занимает 1-е место, что составило в 2010 г. 20,1 % [1]. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1–2 %, ежегодно в мире регистрируют > 1 млн новых случаев, к 2020 г. число заболевших РМЖ составит 2 млн новых случаев.

Хирургический метод – как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лучевой терапией, химиогормонотерапией, таргетной терапией – является основой лечения РМЖ.

Для диагностики РМЖ применяют новые технологии, позволяющие выявлять заболевание на ранней стадии (цифровая маммография, магнитно-резонансная томография молочных желез (МЖ) с контрастированием, эластография). Следует отметить, что в России за последние 10 лет удельный вес I–II стадий РМЖ возрос на 10 % [2].

Даже при современном уровне знаний нередки случаи, когда трудно дать ответ на многочисленные вопросы: нужно ли проводить адъювантную (неоадъювантную) терапию? Если да, то какую именно и как долго?

Причиной столь сложных вопросов является гетерогенность РМЖ. Этот факт известен очень давно, но только в последнее время стали понятны молекулярные основы этой гетерогенности. По сути, при одной локализации процесса в МЖ имеются несколько за-

болеваний, которые различаются причинами возникновения злокачественного роста, генетическими нарушениями, клиническим течением и разным прогнозом болезни [3].

Конец XX века, ознаменовавшийся определением генетической гетерогенности РМЖ, происходящего из разных мофологических клонов опухоли, позволил внести необходимые коррективы в такой важный критерий прогноза, как гистологический тип. Стала очевидна значимость стволовых клеток эпителия МЖ в качестве важной мишени, подвергающейся локальному и системному воздействию уже с самых ранних этапов онкогенеза. Динамизм, присущий МЖ в ходе беременности, лактации и инволюции, как полагают, имеет своим источником 3 клеточных линии, формируемых на базе стволовых клеток: 1) миоэпителиальные или базальные (наружные) клетки протоков и альвеол; 2) клетки люминальной (внутренней) выстилки протоков; 3) альвеолярные клетки, синтезирующие белки молока. Стволовые клетки способны к самообновлению и под влиянием гормонов и стромально-эпителиальных взаимодействий могут активно размножаться, дифференцироваться во время беременности и особенно в период лактации (чем объясняют защитную/противоопухолевую роль вскармливания) и, напротив, подвергаться апоптозу при инволюции МЖ.

Оказалось, что часть опухолей происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть – из базального, находящегося кнаружи от люминального. Более того, в последующих работах была установлена взаимосвязь происхождения

опухоли с клиническими и прогностическими характеристиками, а главное — с возможным ответом на проводимую лекарственную терапию. В конечном итоге перечисленные факторы явились реальным основанием для пересмотра существующей классификации РМЖ с учетом молекулярно-гистологических особенностей.

Признание за стволовыми клетками роли материального субстрата маммарного канцерогенеза (включая все гормонозависимые варианты) наложило, как минимум, на 2 научных достижения. Одно из них свелось к указанию на то, что РМЖ у носительниц мутаций BRCA1 зачастую не только эстрогенрецептор-негативен, но и преимущественно (хотя иногда это оспаривают) ведет свое происхождение от стволовых клеток базального типа, что может иметь отношение и к предрасположенности в данном случае к прогностическому варианту гормонального канцерогенеза.

Другое достижение основывается на привлечении к анализу так называемого генетического «портретирования» (или профилирования) ткани маммарных карцином. При этом с помощью microarray-анализа комплементарной ДНК в опухолевом материале оценивали экспрессию нескольких тысяч биологически значимых генов, обработка которой привела к выделению нескольких наиболее типичных и различающихся между собой вариантов. Данные подтипы: люминальный А, люминальный В, трижды негативный (ТН) / базальноподобный, HER2 и 5-й — «неклассифицируемый».

По сути, сама классификация выстроена на учете таких характеристик, как клетка-прародительница (люминальный или базальный эпителий); присутствие или отсутствие в опухоли стероидных рецепторов и рецепторов HER2 (ErbB-2) — рецепторной тирозинкиназы, входящей в семейство эпидермального фактора роста; пролиферативный потенциал; наличие или отсутствие цитокератина 5/6, характерного для миоэпителиальных (базальных) клеток. Подобное подразделение на типы, не достигнув пока уровня стандартной процедуры в медицинской практике, находит отражение в особенностях течения заболевания. Так, например, по приводимым сведениям, люминальный подтип А характеризуется наилучшим прогнозом, наиболее высокой выживаемостью больных и достаточно низкой частотой возврата заболевания, и напротив, ТН РМЖ отличается большой злокачественностью, агрессивным течением заболевания и неудовлетворительным ответом на стандартную терапию. Люминальный подтип В ближе в этом отношении к люминальному подтипу А, а подтип с гиперэкспрессией HER2 — к ТН.

РМЖ проявляется выраженной гетерогенностью, что, возможно, связано с наличием или отсутствием в опухоли рецепторов стероидных гормонов, прежде всего эстрогенов и прогестерона. Как и можно было ожидать, одним из ведущих среди таких факторов ока-

зался возраст больных с границей, нередко проходящей на рубеже завершения репродуктивного периода и наступления менопаузы. По материалам, предоставленным Danish Breast Cancer Cooperative Group, частота ЭР+ПР+ новообразований (порядка 63% от всех наблюдений) постоянно росла с возрастом, демонстрируя преходящее снижение лишь в интервале 43–47 лет. Частота противоположного, рецепторнегативного, варианта опухолей (ЭР–ПР–), составлявшая в среднем 17,6%, увеличивалась до 50 лет, после чего оставалась неизменной. Доля ЭР+ПР– подтипа (в среднем 13,9%) достаточно быстро нарастала непосредственно при наступлении менопаузы, после чего этот прирост замедлялся. Напротив, частота редко выявляемых опухолей ЭР–ПР+ (5,6%) увеличивалась лишь до возраста 43–45 лет и затем снижалась [4].

Целый ряд других работ такого рода рассматривались W. Anderson et al. (2006) не столько как отражение бимодальности в зависимом от возраста распределении частоты РМЖ, сколько как подтверждение давно высказывавшейся точки зрения о существовании 2 основных форм заболевания: пре- и постменопаузальной, различающихся в первую очередь своей эстрогенозависимостью. В качестве дополнительного доказательства авторы опирались на данные о распределении по возрастной группе отдельных морфологических вариантов новообразований МЖ, показав, что внутрипротоковые, тубулярные и лобулярные карциномы характеризуются в этом отношении двухвершинностью, медулярные чаще возникают в возрасте в среднем около 40 лет, а папиллярные и муцинозные — в 65–70 лет. Сопоставляя эти наблюдения с данными об обнаружении в тех же опухолях рецепторов стероидных гормонов, W. Anderson et al. (2006) нашли определенное соответствие своим ожиданиям, за исключением сведений в отношении медулярной карциномы. Тем не менее, экстраполируя свои результаты на упоминавшуюся выше классификацию подтипов РМЖ, они пришли к заключению о том, что объединенная группа люминальных новообразований (люминальные А и В) характеризуется для европеоидов помимо стероидрецептор-позитивности возрастным пиком заболеваемости около 74 лет, а группа «базальных и экспрессирующих HER2» рецептор-негативных опухолей — значимо отличающимся пиком в возрасте 50–52 лет. Этническая принадлежность оказалась важным фактором, модифицирующим как рецепторный фенотип ткани РМЖ, так и частоту выявления отдельных подтипов заболевания, что видно, в частности, на примере японской и афроамериканской популяций [5].

В позднее выполненной работе A. Kurian et al. (2010) подтвердили, что пик обнаружения люминальных новообразований приходится на женщин в возрасте старше 70 лет (порядка 32–35% опухолей такого

рода против 20–23 % в возрасте 50–59 и 60–69 лет). HER2 и ТН карциномы, как отмечали и ранее, характеризовались пиком в интервале 40–59 лет. Такая многократно засвидетельствованная «привязка» к этапам онкогенеза, характеризующимся, в частности, меньшей или большей эстрогенной насыщенностью, позволяет обратиться к тем сведениям, которые описывают состояние репродуктивной функции больных с различными подтипами РМЖ на основе анамнестических и эпидемиологических данных. Несмотря на вариабельность (от этнического фактора и возрастного периода), складывается впечатление, что риск развития люминальных карцином (как А, так и В) повышается у женщин, не имевших родов, а также при наступлении менопаузы в возрасте старше 53–55 лет, и может снижаться при длительном вскармливании, превышающем 6 мес. Приход менархе ранее 13 лет оказался сопряжен со случаями РМЖ, характеризующимися гиперэкспрессией HER2+, но в отличие от ранее высказывавшейся точки зрения не повышал, а снижал риск возникновения ТН (базально-клеточных) карцином. При том же ТН РМЖ отсутствие родов в анамнезе не влияет на степень риска. Возраст при первых родах старше 30 лет, по недавним наблюдениям, мало связан с риском люминальных или ТН новообразований, но повышает риск развития HER2+ РМЖ. То есть не исключено, что нелюминальные варианты заболевания также обладают определенной гормоночувствительностью и зависимостью от гормонально-метаболического статуса [6].

В последнее время во всем мире активно исследуют генную экспрессию при РМЖ методами микроанализа ДНК. Результаты этих исследований применимы к определению прогноза при РМЖ, предсказанию эффекта терапии и даже к классификации РМЖ по особенностям генома. Так С.М. Peou выделяет 5 типов РМЖ по особенностям экспрессии генов: люминальный (подтипы А и В), базальный, тип HER2+, группа с экспрессией «нормального» генного профиля.

Данная классификация имеет клиническое применение: базальный и HER2+ типы имеют наихудший прогноз, тогда как для люминального типа характерны высокие показатели выживаемости.

На основании вышеуказанных данных предложено определять несколько молекулярно-генетических форм РМЖ.

1. РМЖ, соответствующий уровню стволовой клетки МЖ. Гены «cloudin» семейства «отключены». Эта форма встречается у 5–10 % больных, чаще в молодом возрасте. Ее определяют следующие характеристики: генетический профиль опухоли сходен с профилем стволовых клеток МЖ. Часто выявляют лимфоцитарную инфильтрацию, ER–, PR–, HER2–, Grade III. Данную форму отличает относительно меньшая химиочувствительность, отсутствие эффекта пос-

ле применения таргетных препаратов, неблагоприятный прогноз. Необходимо проведение агрессивного лечения.

2. РМЖ, соответствующий уровню бипотентного и раннего люминального предшественника (*BRCAl* – мутирован или его экспрессия резко снижена); базальный вариант. Эта форма встречается у 10–25 % больных, чаще в молодом возрасте. Она определяется следующими характеристиками: ER–, PR–, HER2–, Grade III, иногда с экспрессией рецепторов стероидных гормонов, Cyt 5/6 – 60 %, EGFR – в 50–70 % случаев. Гистологически – инвазивный протоковый или (реже) дольковый рак, метапластический рак, овсяноклеточный рак. Форма характеризуется особым генетическим профилем, неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы и головной мозг. Однако при данной форме отмечена относительно высокая химиочувствительность опухоли. Эффективно назначение препаратов платины, ингибиторов PARP, ингибиторов ангиогенеза, дозоинтенсивной терапии. Отмечено быстрое развитие химиорезистентности. При данной форме требуется проведение агрессивного лечения.

3. РМЖ, соответствующий уровню позднего люминального предшественника. HER2+ вариант. Эта форма встречается у 10–15 % больных, от молодого возраста до менопаузы. Она определяется следующими характеристиками: ER–, PR–, HER2+, Grade, у 1/3 больных выявляют гиперэкспрессию Tpo2a. Форма характеризуется неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы и головной мозг. При данной форме отмечена высокая химиочувствительность опухоли. Высока эффективность адьювантной и неoadьювантной химиотерапии (ХТ) с назначением трастузумаба (анти-HER2 моноклонального антитела) и лапатиниба (ингибитора тирозинкиназы HER1 и HER2). При данной форме требуется проведение агрессивного лечения.

4. РМЖ (люминальный В), соответствующий уровню дифференцированных клеток. Форма встречается у 10–15 % больных. Выявляют в молодом, перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте. Характеристики: ER±, PR±, HER2±, Grade II–III; возможна гиперэкспрессия Tpo2a, в сочетании с гиперэкспрессией HER2. Форма характеризуется неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы, головной мозг, кости и мягкие ткани, кожу, лимфатические узлы (ЛУ). Высокая химиочувствительность опухоли отмечена к антрациклинам (при гиперэкспрессии Tpo2a), таксанам, другим препаратам.

Базальноподобный тип чаще всего встречается у афроамериканок в перименопаузальный период (39 %) по сравнению с афроамериканками в период постменопаузы (14 %) и неафриканками (16 %) в дан-

ной популяции. Как известно, опухоли при этом типе РМЖ растут и распространяются быстрее и чаще приводят к фатальному исходу, нежели другие. Высокая распространенность базальноподобного типа и несколько меньшая люминального А-типа отчасти объясняет более высокую смертность среди молодых афроамериканок больных РМЖ.

В целом у афроамериканок риск РМЖ ниже, чем у белых женщин, но смертность от этого заболевания, наоборот, существенно выше. Ключом для объяснения этого феномена служит тот факт, что у афроамериканок чаще диагностируют РМЖ, не содержащий рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 (РМЖ с ТН-фенотипом). Такой РМЖ течет крайне агрессивно и нечувствителен к таргетной и биологической системной терапии, в том числе к гормонотерапии и герцептину.

В 2010 г. в 2 исследованиях изучали РМЖ у жительниц Западной Африки, которых можно считать современными афроамериканками в силу гипотезы об их общем происхождении.

В первом из исследований такого рода изучено распределение молекулярных подтипов инвазивного РМЖ у коренных жительниц Западной Африки, для чего оценено 507 микропрепаратов опухолей, полученных от женщин, родившихся в Нигерии и Сенегале. Установлено, что примерно в 75 % случаев РМЖ не экспрессировал рецепторы гормонов и более чем у 50 % больных определялся базальный или неклассифицированный ТН-подтип.

В другом исследовании вывод о высоком риске РМЖ с ТН-фенотипом сделан на основании анализа женщин афроамериканского происхождения ( $n = 581$ ), 1008 белых американок и 75 пациенток из Ганы, больных РМЖ. Наибольшая частота РМЖ с ТН-фенотипом выявлена у женщин из Ганы (82 %), наименьшая — у белых американок (16 %); у афроамериканок частота была промежуточной — 26 %. Сходные данные получены в отношении РМЖ, не экспрессирующего рецепторы эстрогенов: его доля составила 76 % у женщин из Ганы, 36 % у афроамериканок и 22 % у белых американок [7–9].

Несмотря на высокие результаты лечения, у 20–30 % больных ранним РМЖ болезнь прогрессирует с развитием отдаленных метастазов. Вероятность прогрессирования зависит от стадии заболевания на момент диагностики и биологических характеристик РМЖ. К независимым факторам риска рецидива относят размер опухоли, вовлечение ЛУ, степень злокачественности, инвазию ЛУ и кровеносных сосудов, статус рецепторов эстрогенов и человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2). Однако характер отдаленного метастазирования изучен недостаточно. Процесс метастазирования происходит по классической схеме: врастание опухоли в сосуды, выход опухолевых клеток в кровоток, экстравазация, пролифера-

ция, ангиогенез и микроокружение ткани-мишени. Метастазы обычно сохраняют характеристики первичной опухоли. Описаны определенные последовательности генов, связанные с метастазированием в легкие и кости, а также связь экспрессии HER2 и рецепторов эстрогенов с повышенным риском метастазирования в определенные органы. И только в отдельных работах показан характер метастазирования того или иного основного биологического подтипа РМЖ, выделенного по экспрессии генов или иммуногистохимическим маркерам.

Н. Kennecke et al. (2010) определили связь молекулярных подтипов РМЖ с локализацией метастазов, а также оценили результаты лечения. В исследовании участвовали больные ранним РМЖ, диагностированным в 1986–1992 гг. общее число наблюдений составило 3726. Ткани первичных опухолей были извлечены из архивных блоков и разделены на группы. Иммуногистохимическое исследование (стандартный стрептавидин-биотиновый метод с диаминобензидиновым хромогеном) проводили для обнаружения рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), HER2, Ki-67, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и цитокератина (СК) 5/6. РЭ– и РП-позитивным считали материал при окрашивании любого количества ядер (например,  $\geq 1\%$ ), а HER2-позитивным — если степень иммуногистохимической окраски соответствовала 3+; при выраженности 2+ требовалось подтверждение с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* ( $\geq 2,0$ ). Образцы тканей, содержащие  $< 50$  опухолевых клеток, признавали непригодными для оценки и исключали из анализа.

Молекулярный подтип РМЖ определяли на основании экспрессии генов (валидированная иммуногистохимическая суррогатная панель). Были выделены следующие подтипы:

- 1) люминальный А-тип (ER+ и/или наличие рецепторов к прогестерону PR+, HER2–, Ki-67  $< 14\%$ );
- 2) люминальный В-тип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67  $\geq 14\%$ );
- 3) люминальный HER2-тип (ER+ и/или PR+, HER2+);
- 4) HER2-позитивный тип (ER– и PR–, HER2+);
- 5) базальноподобный тип (ER–, PR–, HER2–, цитокератин 5/6+ и/или HER1+);
- 6) небазалоидный тип — (ER–, PR–, HER2–, цитокератин 5/6– и/или HER1).

Опухоли с опухолюм некротического фактора (ТНФ) без экспрессии EGFR и СК 5/6 относили к небазалоидным с ТНФ и выделяли в отдельную группу.

В исследовании отдаленными метастазами считали рецидив заболевания за пределами ипсилатеральной МЖ, грудной стенки или регионарных ЛУ. Органы с отдаленными метастазами разделяли на следующие категории: головной мозг (включая сосудистые спле-

тения желудочков, центральную нервную систему, гипофиз, мозговые оболочки и лобный синус), печень, легкие (включая раковый лимфангит), кости (включая костный мозг), отдаленные ЛУ (кроме ипсилатеральных подмышечных, надключичных или внутренних грудных), плевра или брюшина (включая асцит, поражение сальника, плевральный выпот и карциноматоз брюшины), другие (включая кожу за пределами МЖ и грудной стенки, яичники, спинной мозг, глаза, сердце, другие органы помимо перечисленных) и неизвестные (отдаленные метастазы присутствуют, но локализация не уточнена).

Из 3726 больных у 44% был люминальный А подтип РМЖ, у 24% — люминальный В, у 6,5% — люминальный HER2, у 7,1% — HER2+, у 9,8% — базалоидный и у 8,5% — небазалоидный с ТНФ. Медиана наблюдений составила 14,8 года. Женщины с люминальными опухолями были старше, чем с HER2+ и базалоидными РМЖ ( $p < 0,001$ ). На момент постановки первичного диагноза у 42–59% пациенток не было метастазов в ЛУ, что чаще наблюдали при базалоидном РМЖ (59%). Большинство опухолей (кроме люминальных А) — инвазивный протоковый рак III степени злокачественности, особенно базалоидные (86,4%). Тамоксифен принимали 56, 63 и 67% пациенток с люминальным А, люминальным В и люминальным HER2+ РМЖ соответственно; около 1/3 женщин с РЭ-негативными опухолями получали гормональную терапию. Адьювантную ХТ получали 48, 41, 43 и 53% пациенток с базалоидным, небазалоидным РМЖ с ТНФ, люминальным HER2+ и HER2+ соответственно.

Десятилетняя выживаемость в подгруппах статистически различалась ( $p < 0,001$ ): 70% у больных люминальным А РМЖ, 54,4% — люминальным В, 46,1% — люминальным HER2+, 48,1% — HER2+, 52,6% — базалоидным и 62,6% — небазалоидным с ТНФ. Медиана продолжительности жизни с момента выявления первого отдаленного метастаза также статистически отличалась: самая большая была отмечена при люминальном А РМЖ — 2,2 года, люминальном В — 1,6 года, люминальном HER2+ — 1,3 года, HER2+ — 0,7 года, базалоидном — 0,5 года и небазалоидном с ТНФ — 0,9 года. Имеются различия и во времени появления рецидива: практически все рецидивы базалоидного, небазалоидного РМЖ с ТНФ и HER2+ возникали в первые 5 лет. Рецидивы люминального РМЖ (в том числе HER2+) выявляли и через 5–15 лет. К 15 годам частота отдаленных метастазов люминальных В и базалоидных опухолей сравнивалась.

Низкий риск метастазирования в головной мозг имеют люминальный А (2,2%) и люминальный В (4,7%) подтипы. HER2+ и люминальный HER2+ РМЖ характеризуются высокой частотой поражения головного мозга, печени, костей и легких. Базалоидные опухоли часто метастазируют в головной мозг, легкие, кости и отдаленные ЛУ — 10,9; 18,5; 16,6 и 17,2% соответственно и довольно редко в печень — 9,3%.

Таким образом, многофакторный анализ продемонстрировал неодинаковый характер метастазирования у разных подтипов, не зависящий от стандартных клинико-морфологических факторов. Наблюдения показали влияние типа рака на процесс метастазирования, что имеет клиническое значение. Предшествующие исследования показали значимые различия в сроках отдаленного рецидивирования: для РЭ-негативных опухолей характерно раннее метастазирование, а для РЭ-позитивных — позднее,  $\geq 5$  лет. В данной работе выявлена высокая частота ранних рецидивов базалоидного РМЖ с ТН РМЖ и HER2+ подтипов. Люминальные А опухоли метастазировали реже остальных в течение 15 лет после постановки диагноза.

Кумулятивная частота метастазов в костях при люминальном В, люминальном HER2+ и HER2+ подтипах раннего РМЖ превысила 30%, т. е. кости являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования.

После начала широкого применения бисфосфонатов при раннем РМЖ характер метастазирования может измениться. Влияние бисфосфонатов не ограничено костями: они также снижают частоту рецидивов другой локализации. Также считают, что рутинное применение бисфосфонатов показано женщинам с нормальной костной плотностью, получающим гормонотерапию, т. е. для профилактики остеопороза [7].

По данным Д.А. Карселадзе (2010), изучившим пациенток с ТН РМЖ в период 1996–2008 гг. ( $n = 88$ ), выявил следующие закономерности: обычно встречается в возрастном интервале 41–60 лет, клинически преимущественно РМЖ I–II стадии (60,2%) склонность к раннему обширному гематогенному метастазированию, в том числе и в головной мозг (4,6%). Больные ТН РМЖ имеют более отягощенный семейно-наследственный онкологический анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. При ТН РМЖ у 12,5% больных развивается двусторонний РМЖ, чаще метакронный. ТНФ выявляют во всех вторых опухолях, как синхронных, так и метакронных, развивающихся через 10–16 лет после удаления первого новообразования. С позиций традиционных гистологических классификационных схем, ТН РМЖ гетерогенная группа опухолей представлена самыми разнообразными микроскопическими структурами — от протокового до медуллярного рака с лимфоидной стромой. Большинство этих опухолей имеет высокую гистологическую степень злокачественности (75,7%) [10].

По данным Л.К. Цой и соавт. (2010), проанализировавших данные 51 больной РМЖ (I стадия —  $n = 10$ ; IIa стадия —  $n = 41$ ), частота встречаемости различных молекулярных подтипов в изучаемой группе варьировала (период наблюдений 2005–2010 гг.) [11].

Чаще встречался люминальный А подтип (31,4%,  $n = 24$ ) и ТН (31,4%,  $n = 16$ ), реже – люминальный В (3,9%,  $n = 2$ ) и HER2-позитивный (17,6%,  $n = 9$ ), из-за небольшого количества наблюдений полученные результаты будут носить скорее описательный характер.

Так, III степень злокачественности чаще встречалась при ТН РМЖ (31,2%), а I степень – при люминальном А варианте (37,5%). Общая 5-летняя выживаемость при ТН РМЖ составила  $60 \pm 12,6\%$ , безрецидивная выживаемость –  $53 \pm 13,1\%$ , общая 5-летняя выживаемость при люминальном А подтипе –  $75,8 \pm 9,6\%$ , безрецидивная –  $77,7 \pm 8,8\%$  [11].

По данным Д.Д. Пака (2012), на 1-м месте процент рецидива после органосохраняющих операций на МЖ при HER2-подтипе РМЖ и он составил 10%, на 2-м месте – при ТН РМЖ – 6,1%, на 3-м месте – люминальный А подтип – 4,7% [12].

Таким образом, разделение РМЖ на подтипы – это, прежде всего, поиск особенностей рецидивов и отдаленного метастазирования, а также анализ возможностей разных подходов к лечению столь гетерогенного заболевания. Несомненно, научный поиск будет продолжен, так как лечение данного заболевания очень важно как в социальном, так и в экономическом плане.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2012. 260 с.
2. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермошенкова М.В. Рак молочной железы. М., 2010. 160 с.
3. Krig M.G., Welowitz S.I., Adams S. Успехи клинической онкологии 2010: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение Американского общества клинической онкологии (ASCO). Журн клин онкол 2011;5(1):80–101.
4. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. М., 2012. 191 с.
5. Anderson W.F., Pfeiffer R.M., Dores G.M., Sherman M.E. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10): 1899–905.
6. Kurian A.W., Fish K., Shema S.J., Clarke C.A. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in for racial/ethnic groups. Breast Cancer Res 2010; 12(6):99.
7. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2010;28(20):3271–7.
8. Taneja P., Maglic D., Kai F. et al. Classical and prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. Clin Med Ins Oncol 2010;4:17–34.
9. Летагин В.П. Настоящее и будущее антиHer-2-терапии рака молочной железы. ОЖРС 2011;2:41–4.
10. Карселадзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
11. Цой Л.К., Богатырев В.Н., Высоцкая И.В. Цитофлуорометрические характеристики молекулярных подтипов рака молочной железы. ОЖРС 2010;4:40–2.
12. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения. Онкохирург 2012;4(2):37–49.