

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ РЕДКИХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Высоцкая, Г.В. Мартынова, В.П. Летагин,
В.Д. Ермилова, Е.М. Погодина, Е.А. Ким, К.В. Максимов
ММА им. И.М.Сеченова; ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS IN RARE BREAST CARCINOMAS

I.V. Vysotskaya, G.V. Martynova, V.P. Letyagin, V.D. Ermilova, E.M. Pogodina, E.A. Kim, K.V. Maksimov
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper is based on the retrospective analysis of 1033 history records of the patients treated for diagnosed tubular, mucous, papillary, medullary, or metaplastic carcinomas in the clinics of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1985 to 2005. After primary therapy, the maximum overall survival in patients with tubular, mucous, or papillary carcinoma was 5 years in 90% of the patients and 10 years or more in 85%. That in patients with metaplastic carcinoma was 5 years only in 65% and 10 years or more in less than 50%. Moreover, a negative status in terms of steroid hormone receptors was detected most frequently in this form of carcinoma ($p < 0.05$) and HER-2/neu hyperexpression in 20% of cases ($p < 0.002$). Any radical surgical intervention for all rare breast carcinomas assures that more than 80% will survive 10 years and, if not any, will only 60% of the patients ($p < 0.001$).

Key words: rare breast carcinomas, clinical and morphological features, prognosis, radical surgical intervention

Актуальность всестороннего совершенствования программ скрининга и ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ), необходимость дальнейшего изучения прогностических и биологических характеристик опухоли, важность выбора наиболее результативной лечебной программы — не подлежат сомнению. Многие из этих направлений способствуют успешному решению поставленных задач. Однако чаще всего в проводимые исследования включаются пациентки с так называемыми типичными гистологическими вариантами РМЖ — инфильтративным протоковым и дольковым. Подобная ситуация обусловлена частотой встречаемости протоковой и дольковой форм рака, которые составляют наибольшее число клинических случаев.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [1] начиная с 1968 г. среди всех гистологических типов рака данной локализации выделяют редкие, прежде всего по частоте встречаемости, морфологические варианты, отличающиеся рядом своеобразных черт. Частота их встречаемости, по разным данным литературы, колеблется от 4 до 25% [2—6]. Основная масса публикаций включает в анализ достаточно большое число наблюдений (110—150 случаев), но, как правило, одной морфологической формы [7—9]. Объединяющих большую выборку разных по гистологии клинических случаев практически нет. Скорее всего это связано с тем, что имеющиеся данные носят неоднозначный характер, а результаты не всегда сопоставимы.

В основе настоящей работы — ретроспективный анализ 1033 историй болезни пациентов с редкими формами (РФ) РМЖ, получавших лечение и наблюдавшихся в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1985 по 2005 г.

Анализировали те гистологические формы, частота встречаемости которых, по данным литературы, превышала 0,5—1%, а именно: тубулярный, слизистый, медулярный, папиллярный и метастатический рак. Во второй части исследования из объема общей базы была сформирована лабораторная выборка, в которую вошли 153 клинических случая, относящихся к последним 5 годам. В этих образцах определяли иммуногистохимические показатели: рецепторы к стероидным гормонам, Her-2/neu и Ki-67. Для группы слизистого рака дополнительно исследовалось содержание хромогранина-A в 21 образце с достаточной клеточностью (рис. 1).

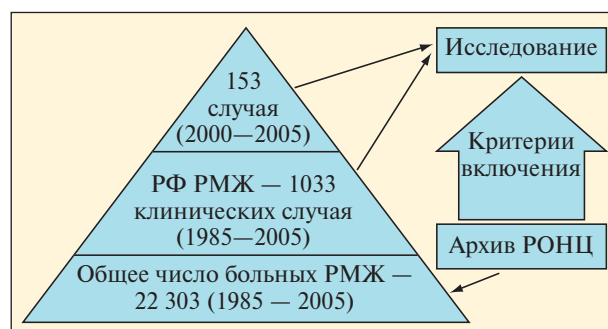


Рис. 1. Материал и структура исследования

За 20-летний период в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина получали лечение 22 303 больных РМЖ. Относительно этих данных доля исследуемых случаев РМЖ составляет 4,63% ($p=0,05$).

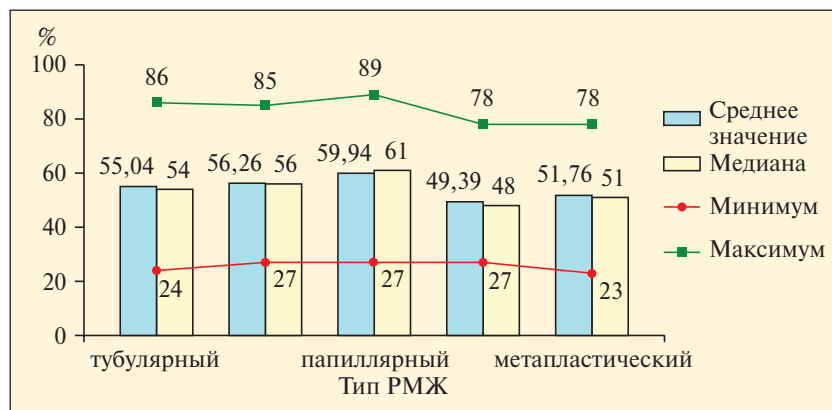


Рис. 2. Распределение больных РМЖ по возрасту (годы)

Средний возраст пациенток составил 54,44 года ($p<0,005$), что несколько выше, чем при типичных гистологических типах рака данной локализации. Самой молодой из заболевших было 23 года, самой пожилой — 89 лет (рис. 2).

У 373 (36,11%) женщин циклическая менструально-овариальная функция была сохранена ($p<0,05$), 625 (60,5%) — находились в состоянии менопаузы и у 35 (3,39%) больных в анамнезе была овариэктомия ($p<0,001$) (рис. 3). Медиана возраста составила 54,4 года. Частота цитологической верификации диагноза — 72,5%.

Наиболее распространенными были опухоли тубулярного строения — 362 (35%) случая. Самый редкий гистологический вариант — папиллярный рак —

124 (12%) наблюдения. Слизистый рак зарегистрирован у 225 (21,8%) пациенток, медуллярный — у 187 (18,1%), метапластическая карцинома — у 135 (13,1%) женщин (рис. 4).

Распределение в изучаемой группе больных в зависимости от стадии заболевания (степень распространенности опухолевого процесса) представлено в табл. 1.

Значимо чаще I стадия встречалась у больных группы тубулярного рака — 157 (43,4%) и папиллярной карциномы — 55 (44,4%) случаев. В группе медуллярного рака наиболее распространенной была IIa стадия — у 98 (52,4%) больных ($p<0,001$), из них 45 (46%) пациенток имели метастатическое поражение 1–3 ЛУ, а остальные относились к категории N0.

При метапластическом раке I стадия отмечена в 18 (13,3%) наблюдениях, в то же время местно-распространенный процесс (IIIb стадия) встречался при этой форме рака намного чаще — 27 (20%), $p<0,001$.

Во всех исследуемых группах РМЖ оценивалось наличие неблагоприятных морфопрогностических признаков (табл. 2).

Достоверно большее число больных с наличием неблагоприятных морфологических факторов прогноза зафиксировано в группе метапластического рака — 44 (32,6%), меньшее в группе медуллярной карциномы — 15 (8%), $p<0,001$.

Клинические симптомы, встречающиеся при различных

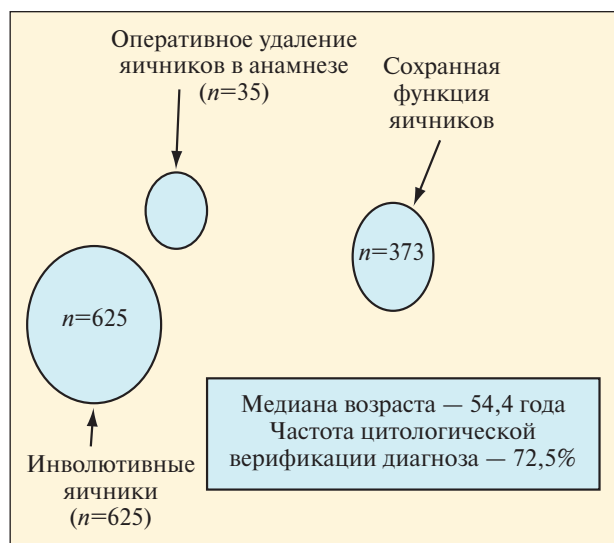


Рис. 3. Распределение больных по менструальному статусу

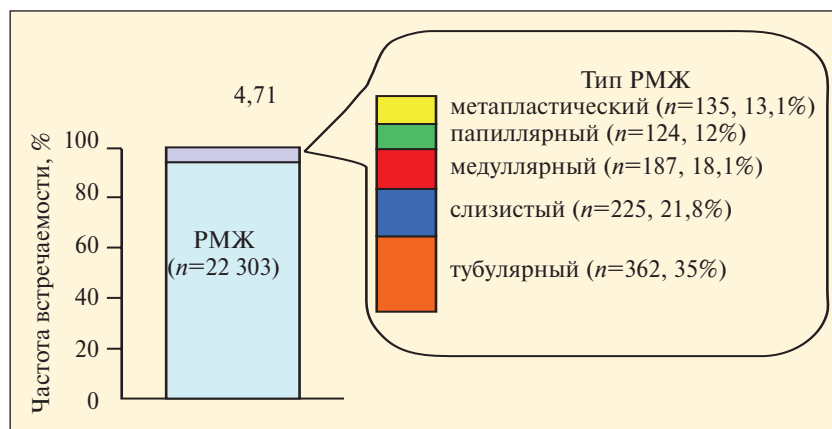


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от частоты встречаемости РМЖ ($p<0,05$)

Таблица 1. Распределение больных РФ РМЖ по степени распространенности процесса

Тип РМЖ	Число больных TNM-стадия							Условные стадии**
	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IV	
Тубулярный (n=362)	157 (43,4)*	108 (29,8)	48 (13,3)	13 (3,6)	27 (7,5)	5 (1,4)	2 (0,5)	2 (0,5)
Слизистый (n=225)	63 (28)	101 (44,9)	18 (8)	9 (4)	24 (10,7)	1 (0,4)	6 (2,7)	3 (1,3)
Папиллярный (n=124)	55 (44,4)*	43 (34,7)	11 (8,9)	5 (4)	4 (3,2)	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)
Медуллярный (n=187)	38 (20,3)	98 (52,4)*	33 (17,6)	10 (5,4)	6 (3,2)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Метапластический (n=135)	18 (13,3)*	46 (34,1)	22 (16,3)	9,6 (13)	20 (27)*	0,7 (1)	4,5 (6)	1,5 (2)
Всего (n=1033) ...	331 (32)	396 (38,3)	132 (12,8)	50 (4,8)	88 (8,5)	11 (1,1)	1,5 (15)	10 (1)

Примечание. Представлено число больных, в скобках — процент. * По точному критерию Фишера (ТКФ) различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). ** Случаи, в которых лечение проводилось консервативно либо в объеме секторальной резекции и морфология лимфатических узлов (ЛУ) осталась неизвестной.

морфологических РФ РМЖ, охарактеризованы в табл. 3.

Характерными клиническими признаками являлись симптом умбиликации, площадки, выделения из соска, морщинистость, изменения со стороны сосково-ареолярного комплекса, деформация контуров молочной железы, симптомы отека и осложненные формы. Наибольшая частота встречаемости симптомов отмечена в группах тубулярного — 143 (39,5%) и метапластического рака — 51 (37,8%) клинический случай ($p < 0,001$).

Цитологическая верификация диагноза была не у всех больных. Так, в группе слизистого рака ее частота составляла 194 (86,2%) случая, что значимо выше по сравнению с группой тубулярного рака, где данный показатель оказался самым низким среди всех исследуемых форм — 228 (63%), $p < 0,001$ (табл. 4).

146 (14,1%) больных изучаемой группы получали предоперационное лечение в различных объемах и комбинациях, чаще всего это были пациентки со слизистой карциномой — 59 (24,9%) и метапластическим раком — 26 (19,3%).

Оперативное лечение проводилось в каждом исследуемом случае при медуллярном ($n=187$) и метапластическом ($n=135$) раке. Частота выполнения хирургических вмешательств при сли-

зистом раке составила 218 (96,9%), тубулярном — 360 (99,4%) и папиллярном — 123 (99,2%) клинических случая. Основным противопоказанием к операции служило наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от морфопрогностических признаков

Тип РМЖ	Признаки			
	неблагоприятные		благоприятные	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Тубулярный (n=362)	71	19,6	291	80,4
Слизистый (n=225)	35	15,6	190	84,4
Папиллярный (n=124)	18	14,5	106	85,5
Медуллярный (n=187)	15*	8	172	92
Метапластический (n=135)	44*	32,6	91	67,4
Всего (n=1033)	183	17,7	850	82,3

* По ТКФ различия значимы ($p < 0,001$).

Таблица 3. Распределение больных РФ РМЖ в зависимости от клинических симптомов

Тип РМЖ	Клинические симптомы			
	отсутствуют		присутствуют	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Тубулярный (n=362)	219	60,5	143*	39,5*
Слизистый (n=225)	161	71,6	64	28,4
Папиллярный (n=124)	95*	76,6*	29	23,4
Медуллярный (n=187)	150*	80,2*	37	19,8
Метапластический (n=135)	84	62,2	51*	37,8*
Всего (n=1033)	709	68,6	324	31,4

* По ТКФ различия значимы ($p < 0,001$).

Доминирующим типом хирургического вмешательства была радикальная мастэктомия с сохранением одной или обеих грудных мышц — 569 (55,1%) пациенток, реже радикальная резекция — 278 (26,9%) больных. Мастэктомия и секторальная резекция осуществлялись в 30 (2,9%) и 9 (0,8%) клинических случаях соответственно. Радиохирургический вариант операции в различных объемах выполнялся в 137 (13,3%) наблюдениях.

Послеоперационное лечение проведено 770 (74,5%) пациенткам, 263 (25,5%) больные дополнительного лечения не получали. Объем послеоперационной терапии определялся по данным морфологического исследования о степени распространенности процесса (табл. 5).

Послеоперационную терапию обычно проводили в группе больных тубулярным раком — 286 (79%) случаев и редко — при папиллярном раке — 84 (67,7%) пациентки.

Гистологически подтвержденный лечебный патоморфоз имел место в 117 (80%) из 146 (14,1%) случаев после осуществления предопера-

ционной терапии. Из них у 30 (25,7%) больных в ткани опухоли степень изменений соответствовала умеренной, выраженной или абсолютной. В 87 (74,3%) случаях патоморфоз в опухоли отсутствовал или был минимальным. Чаще изменения в опухолевой ткани (II—IV степени) наблюдались при метастатическом раке — 11 (44%) случаев, а минимальное их число было в группе медулярного рака — всего у 1 (5,3%) больной.

При анализе молекулярно-биологических факторов прогноза в лабораторной группе выявлено следующее: опухоли, не содержащие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), верифицированы у 63 (41,2%) больных, а РЭ⁺/РП⁺-карциномы — у 60 (39,2%), $p=0,05$.

В большинстве образцов лабораторной выборки — 144 (94%) зафиксировано отсутствие гиперэкспрессии белка Her-2/neu и только у 9 (6%) больных в опухолях были высокие значения исследуемого маркера, при этом большинство этих случаев ($n=6$) относилось к метастатической карциноме ($p<0,002$).

Средний уровень Ki-67 по результатам исследования составил 19%. Наименьшие средние значения этого параметра отмечены в группе тубулярного рака — 6,31%, а наибольшие — при медулярном типе новообразования — 38,97% случаев ($p<0,001$).

Уровень секреции хромогранина определялся только в группе слизистого рака на образцах с достаточной клеточностью ($n=21$). Все случаи распределились следующим образом: нет секреции (-) — 10 (47,6%), есть и неявно (+ и +/-) — 11 (52,4%).

Расчеты по статистической обработке материала проводили на базе пакета SPSS версии 16.0.1.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлены следующие особенности РФ РМЖ. Частота встречаемости РФ в популяции низка и составляет всего 4,4—5% от всех случаев РМЖ ($p=0,05$). Эти данные отражены в табл. 6.

Гистологическая форма рака — основная прогностическая характеристика, влияющая на

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от цитологической верификации диагноза

Тип рака	Цитологическая верификация			
	клетки рака		без верификации	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Тубулярный ($n=362$)	228*	63	134	37
Слизистый ($n=225$)	194*	86,2	31	13,8
Папиллярный ($n=124$)	81	65,3	43	34,7
Медулярный ($n=187$)	139	74,3	48	25,7
Метастатический ($n=135$)	107	79,3	28	20,7
Всего ($n=1033$)	749	72,5	284	27,5

* По критерию χ^2 различия значимы ($p<0,001$).

Таблица 5. Распределение больных РФ РМЖ по наличию послеоперационной терапии

Тип РМЖ	Послеоперационное лечение			
	не проводилось		проводилось	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Тубулярный ($n=362$)	76	21	286	79
Слизистый ($n=225$)	65	28,9	160	71,1
Папиллярный ($n=124$)	40	32,3	84	67,7
Медулярный ($n=187$)	53	28,3	134	71,7
Метастатический ($n=135$)	29	21,5	106	78,5
Всего ($n=1033$)	263	25,5	770	74,5

По ТКФ различия между группами незначимы ($p=0,038$).

особенности клинического течения и продолжительность жизни больных ($p<0,001$). Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость пациенток в зависимости от морфологии карциномы представлена в табл. 7.

Показатели выживаемости в группах тубулярного, слизистого и папиллярного рака статистически значимо не различались, однако в группе метастатической карциномы значения достоверно ниже ($p<0,001$), при том что вид метастазии на выживаемость влияния не оказывал ($p=0,799$).

Средний возраст больных РФ РМЖ составил 54,4 года с характерным пиком в зависимости от гистотипа. Так, возраст женщин в группе медулярной карциномы — $48\pm 1,39$ года — значимо ниже ($p<0,001$), чем в группах тубулярного, слизистого и папиллярного рака. Для пациенток с метастатическим раком средний возраст максимальной заболеваемости соответствует $51\pm 0,74$ года, что также значимо ниже, чем возраст больных в группах тубулярной ($p<0,008$), слизистой ($p<0,003$) и папиллярной ($p<0,001$) форм новообразований. Значимых различий в возрасте больных медулярным и метастатическим раком не обнаружено ($p=0,62$). Также не выявлено значимых различий по возрастному составу пациенток в группах тубулярного — $54\pm 1,04$ и слизистого рака — $56\pm 0,26$ года ($p<0,368$). Однако эти значения значимо выше возраста больных в группах медулярной и метастатической карцином и ниже — в группе папиллярного рака.

Возраст являлся статистически достоверной прогностической характеристикой для слизистого ($p=0,042$) и папиллярного ($p=0,03$) рака. С его увеличением возрастали и показатели ОВ и БРВ. Так, при слизистой карциноме в группе больных до 45 лет показатели 5-летней ОВ составили $84,3\pm 5,1$, а 10-летней — $80,8\pm 6\%$. С увеличением возраста пациенток (группа старше 61 года) эти цифры повышались до значений 5-летней ОВ $94,8\pm 3$ и 10-летней — $92\pm 4\%$ ($p=0,042$). Те же тенденции наблюдались в группе папиллярного рака: у больных в возрасте до 45 лет 5-летняя ОВ составила $83,3\pm 10,8$, 10-летняя — $71,4\pm 14,4\%$, а у па-

циенток старше 61 года показатели 5- и 10-летней ОВ были равны $96\pm 3,9\%$ ($p=0,03$). Схожая ситуация складывалась и в группах тубулярного и медулярного рака ($p=0,369—0,969$). Однако для метастатических карцином возраст больных не являлся определяющей прогностической характеристикой ($p=0,296—0,888$). Аналогичными были тенденции корреляции продолжительности жизни и менструального статуса леченых пациенток.

РФ РМЖ отличаются высокой частотой клинического обнаружения при пальпации — 1007 (97,5%) случаев. Наибольшее число трудностей при пальпаторном выявлении опухолевого процесса наблюдалось в группе папиллярного рака — 10 (8,1%), $p<0,001$. Скорее всего, это связано с высокой частотой обнаружения данного вида опухолей в пристеночных разрастаниях внутри кист — 15 (12,1%) наблюдений, что весьма затрудняет клиническое обследование больной.

Мультицентричный характер роста в целом не характерен для РФ РМЖ — всего 8,3% клинических случаев. Значимо реже этот фактор встречается в группах тубулярного — 20 (5,5%) и медулярного рака — 6 (3,2%) случаев ($p<0,001$).

Частота цитологической верификации для РФ РМЖ составляет 749 (72,5%) случаев, что несколько реже, чем при классических формах рака.

Таблица 6. Частота встречаемости РФ РМЖ

Тип РМЖ	Число больных	Частота встречаемости РФ РМЖ, %
Тубулярный	362	1,6 (1,5—1,8)
Слизистый	225	1 (0,9—1,2)
Папиллярный	124	0,6 (0,5—0,7)
Медулярный	187	0,8 (0,7—1)
Метастатический	135	0,6 (0,5—0,7)
Всего ...	1033	4,6 (4,4—5)

Примечание. По ТКФ $p=0,005$.

Таблица 7. Выживаемость больных РФ РМЖ в зависимости от морфологии карциномы

Тип РМЖ	ОВ, %		БРВ, %	
	5-летняя	10-летняя	5-летняя	10-летняя
Тубулярный ($n=362$)	$92,9\pm 1,6$	$86,5\pm 2,6$	$88,7\pm 1,9$	$77,9\pm 3,4$
Слизистый ($n=225$)	$90,7\pm 2,3$	$86,5\pm 3$	$87,9\pm 2,4$	$84,9\pm 2,9$
Папиллярный ($n=124$)	$92,3\pm 3,1$	$89,9\pm 3,8$	$91,5\pm 3$	$91,5\pm 3$
Медулярный ($n=187$)	$89,4\pm 2,5$	$85,8\pm 3,2$	$88,3\pm 2,5$	$85\pm 3,1$
Метастатический ($n=135$)	$65,5\pm 4,7$	$53,3\pm 6,1$	$70\pm 4,4$	$60\pm 7,6$

Примечание. По критериям Пирсона и χ^2 различия значимы ($p<0,001$).

Цитологическое подтверждение диагноза достоверно чаще удавалось получить в группе пациенток со слизистым раком — в 194 (86,2%) случаях, реже в группе тубулярного рака — у 228 (63%) больных ($p<0,001$).

Характерные клинические симптомы имели место у 324 (31,4%) больных, чаще в группах тубулярного — 143 (39,5%) и метастатического — 51 (37,8%) рака ($p<0,001$). При этом патогномичными симптомами являются: для тубулярной карциномы — деформация контура молочной железы и ретракция соска; для метастатического рака — изъязвление кожи над опухолью, отек молочной железы с опухолевым узлом, ретракция и фиксация соска, а также гиперемия кожи над опухолью. Самая «бессимптомная» форма — медулярный рак: характерные изменения (симптомы площадки и умбиликации) зарегистрированы всего у 37 (19,8%) пациенток ($p<0,001$).

При РФ РМЖ I стадия заболевания составляет до 331 (32%), IIa стадия — 396 (38,3%), IIb — 132 (12,8%), IIIa — 50 (4,8%), IIIb — 88 (8,5%), IIIc — 11 (1,1%), IV — 15 (1,5%) случаев.

Максимальная частота встречаемости ранних стадий (I и IIa) зарегистрирована в группе тубулярного рака — 265 (73,2%), $p<0,001$. Пятилетняя ОВ при них выше и составляет в среднем $95,3\pm 2,3$, 10-летняя — $89,8\pm 3,8$; 5-летняя БРВ — $89,4\pm 3$, 10-летняя — $77,9\pm 5,8\%$. При IIb стадии показатели выживаемости снижаются до значений 5-летней ОВ — до $94,7\pm 3,7\%$ и 10-летней — $75,5\pm 9,1\%$ ($p=0,033$); 5-летней БРВ — до $84,4\pm 5,9\%$, 10-летней — $65\pm 9,9\%$ ($p=0,026$).

При слизистом раке ранние стадии фиксируются с частотой 164 (72,9%) случая, также высока частота развития IIb и IIIb стадий — 18 (8%) и 24 (10,7%) соответственно. Сводная 5-летняя ОВ при ранних стадиях выше и составляет $98,3\pm 1,8$, 10-летняя — $93,7\pm 4$, а 5-летняя БРВ — $92,6\pm 3,5\%$ при 10-летней — $88\pm 4,9\%$. При IIIa стадии продолжительность жизни заметно снижается: 5-летняя ОВ равняется $72,9\pm 16,5\%$, а 10-летняя — $72,9\pm 16,5\%$ ($p=0,001$); 5- и 10-летняя БРВ соответствует $75\pm 15,3\%$ ($p=0,002$).

При медулярной карциноме частота встречаемости ранних стадий достаточно высока — 136 (72,7%) случаев, та же ситуация наблюдается и при IIb стадии — 33 (17,6%). Пятилетняя ОВ при ранних стадиях составляет $92,15\pm 4$, 10-летняя — $87,8\pm 5,7$; 5-летняя БРВ — $91,7\pm 3,85$, 10-летняя — $87,5\pm 5,5\%$. При IIIa стадии эти показатели достоверно ниже: 5- и 10-летняя ОВ — $62,2\pm 17,8$ ($p=0,007$), 5- и 10-летняя БРВ — $60\pm 15,5\%$ ($p<0,001$).

Ранние формы при папиллярном раке отмечались у 98 (79,1%) больных, IIb стадия — у 11 (8,9%) пациенток, что достоверно выше, чем при

прочих РФ РМЖ ($p<0,001$). Степень распространенности процесса имеет достоверную прогностическую значимость ($p<0,001$) при папиллярной карциноме только для безрецидивной 5- и 10-летней продолжительности жизни больных. На ранних стадиях 5- и 10-летняя БРВ — $90,5\pm 8\%$; при IIb она значительно ниже — $50\pm 11,7\%$.

Для группы больных метастатическим раком более характерна значительная распространенность процесса: IIb стадия составляет 22 (16,3%), IIIa и IIIb стадии — 13 (9,6%) и 27 (20%) случаев соответственно, что имеет достоверную прогностическую значимость для общей 5- и 10-летней продолжительности жизни пациенток. При ранних стадиях 5-летняя ОВ соответствует $72,7\pm 1$, 10-летняя — $52,5\pm 14,6\%$. При IIIa стадии она достоверно снижается: 5-летняя — до $42,2\pm 15,7$, а 10-летняя — до $21,1\pm 16,9\%$ ($p=0,002$).

Метастатическое поражение регионарных ЛУ при РФ РМЖ отмечено у 305 (30,2%) больных. При этом поражение 1–3 ЛУ зафиксировано у 238 (78%) пациенток, 4–9 — у 62 (20,3%), а 10 и более — лишь у 5 (1,6%) прооперированных женщин. Данный критерий при РФ РМЖ, так же как и при типичных гистологических формах РМЖ, достоверно влияет на продолжительность жизни больных. При отсутствии метастатического поражения регионарных ЛУ 5-летняя ОВ составляет $93,6\pm 1,1$, а 10-летняя — $89,1\pm 1,6\%$; 5-летняя БРВ — $91,6\pm 1,2$, 10-летняя — $84,9\pm 2\%$ ($p<0,001$). При поражении от 1 до 3 ЛУ ОВ и БРВ значимо снижаются: 5-летняя ОВ составляет $84,3\pm 2,7$ и 10-летняя — $75,3\pm 3,8\%$, а БРВ — $79,9\pm 2,9$ и $74,2\pm 3,5\%$ соответственно ($p<0,001$). В группе с поражением ≥ 4 ЛУ наблюдается еще более существенное снижение 5-летней ОВ — до $57,2\pm 7,8$ и 10-летней — до $50\pm 8,3\%$; по безрецидивному критерию данные равняются $55,7\pm 7,1$ и $49,1\pm 8,2\%$ соответственно ($p<0,001$).

Частота развития местных рецидивов при РФ РМЖ составляет 24 (2,6%), причем достоверно чаще они встречаются в группе метастатических карцином — 6 (4,9%) случаев ($p<0,005$) с минимальным сроком реализации в течение года с момента окончания первичной терапии, а максимальным — до 13 лет.

Средний срок появления метастазов при РФ РМЖ — 2,89 года, минимальный — менее года, максимальный — 16 лет. При этом группа больных тубулярным раком характеризуется наибольшим интервалом до их возникновения — 4,35 года ($p<0,001$). Отдаленные метастазы достоверно чаще реализовывались при метастатических формах — 35 из 140 в целом по группе исследования ($p<0,005$). Характерным для тубулярного, слизистого, папиллярного и медулярного рака являет-

ся поражение костей скелета, а при метастатической карциноме — легких.

В процессе проведенного исследования выявлены следующие особенности биологических характеристик РФ РМЖ.

Статус РЭ+/РП+ значимо чаще фиксируется в группах больных тубулярным — 21 (65,6%) случай и папиллярным — 22 (71%) раком, а отрицательный по обоим типам рецепторов статус характерен для медуллярной — 26 (83,9%) и метастатической 23 (76,9%) карциномы $p<0,05$. При слизистом раке чаще встречается статус РЭ+/РП+ — 15 (51,7%) наблюдений, чем РЭ-/РП- — 6 (20,7%), $p>0,05$.

Для РФ РМЖ в целом не характерна гиперэкспрессия белка Her-2/neu. В группах тубулярного, слизистого и медуллярного рака частота встречаемости Her-2/neu(+)-опухолей составила всего по 1 (3%) клиническому случаю. В группе папиллярного рака опухолей с гиперэкспрессией Her-2/neu не выявлено, а достоверно выше частота гиперэкспрессии этого белка (+++) в группе метастатического рака — 6 (20%) случаев ($p<0,002$).

Наибольший средний уровень Ki-67 наблюдался при медуллярном — 38,97% наблюдений и метастатическом — 27,37% раке. Минимальные значения признака зарегистрированы при тубулярном — 6,31% и слизистом — 7,97% раке. Что касается группы папиллярного рака, следует отметить, что средний уровень Ki-67 по группе — 13,03%, что свидетельствует о наличии «промежуточной» формы опухоли. Для каждой из исследуемых форм рака выявлены характерные иммуногистотипы (табл. 8).

Таблица 8. Характерные иммуногистохимические комбинации рецепторов и маркеров для исследуемых РФ РМЖ

Тип РМЖ	Иммуногистотип	Число больных %	абс.
Тубулярный	РЭ+/РП+, Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 0—10	56,2	18
Слизистый	РЭ+/РП+, Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 0—10	41,4	12
Папиллярный	РЭ+/РП+, Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 6—29	51,6	16
Медуллярный	РЭ-/РП-, Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 ≥ 30	64,5	20
Метастатический	РЭ-/РП-, Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 ≥ 11	46,7	14

При этом всего в 2 (6,7%) случаях метастатической карциномы встречался РЭ-РП-тип опухоли с низкой пролиферативной активностью (Ki-67 0—5%), но с гиперэкспрессией Her-2/neu, что является особенностью этого гистологического подтипа рака.

Анализ влияния ключевых прогностических факторов на продолжительность жизни пациенток РФ РМЖ позволил определить следующие закономерности: наличие неблагоприятных морфологических признаков значимо снижает общую продолжительность жизни больных тубулярным, слизистым, медуллярным и метастатическим раком (табл. 9).

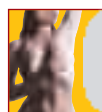
В группе папиллярной карциномы прогностической значимости данного признака не выявлено ($p=0,953$), отмечается лишь тенденция к снижению отдаленных результатов. Для БРВ при РФ РМЖ характерны те же тенденции.

Достаточное число событий (рецидивы и смерть) для подсчета данных по продолжительности жизни больных в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов за 5-летний период наблюдения было зафиксировано только в группе метастатического рака. При этом

Таблица 9. ОВ в зависимости от наличия благоприятных и неблагоприятных морфологических факторов

Тип РМЖ	Морфопрогностические признаки	5-летняя	10-летняя	ОВ, %	p
Тубулярный	Неблагоприятные (n=71)	86,8 $\pm$ 5,2	72,6 $\pm$ 9,2		0,017*
	Благоприятные (n=291)	94,2 $\pm$ 1,7	89,1 $\pm$ 2,6		
Слизистый	Неблагоприятные (n=35)	72,7 $\pm$ 9,9	72,7 $\pm$ 9,9		0,003*
	Благоприятные (n=190)	92,5 $\pm$ 2,1	88,8 $\pm$ 3,1		
Папиллярный	Неблагоприятные (n=18)	83,3 $\pm$ 15,2	83,3 $\pm$ 15,2		0,953
	Благоприятные (n=106)	92,9 $\pm$ 3,1	90,5 $\pm$ 3,8		
Медуллярный	Неблагоприятные (n=15)	76,2 $\pm$ 12,1	60,9 $\pm$ 16,7		0,014*
	Благоприятные (n=172)	90,5 $\pm$ 2,5	87,9 $\pm$ 3,1		
Метастатический	Неблагоприятные (n=44)	51,4 $\pm$ 9,2	46,3 $\pm$ 9,6		0,043*
	Благоприятные (n=91)	71,6 $\pm$ 5,4	57,8 $\pm$ 7,2		

*Статистически достоверные значения.



наблюдалась явная тенденция к росту 5-летней ОВ при наличии хотя бы одного вида рецепторов стероидных гормонов — $83,3 \pm 15,2\%$ случаев по сравнению с полным их отсутствием — $60,5 \pm 12,1\%$, а БРВ увеличивалась практически в 2 раза — с $56,9 \pm 13,2$ при РЭ/РП до 100% при прочих статусах ($p=0,632$).

Гиперэкспрессия Her-2/neu является фактором, снижающим продолжительность жизни больных РФ РМЖ. При его наличии 5-летняя ОВ составляет $68,6 \pm 18,6$, а при отсутствии — $90,4 \pm 3,2\%$ ($p=0,084$); 5-летняя БРВ — $71,4 \pm 17,1$ и $87,3 \pm 3,4\%$ соответственно ($p=0,124$).

Высокая пролиферативная активность также является признаком неблагоприятного прогноза. При уровне Ki-67 $> 10\%$ 5-летняя ОВ составляет $85,7 \pm 5,4$, а при значениях маркера $< 10\%$ — $92,2 \pm 3,8\%$ ($p=0,18$). Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении 5-летней БРВ: при уровне Ki-67 $> 10\%$ она составляет $85,2 \pm 5,3\%$, $< 10\%$ — $87,3 \pm 4,3\%$ ($p=0,58$).

Хромогранин-А — мономерный белок, синтезирующийся в $52,4\%$ случаев слизистых карцином в проведенном исследовании (11 образцов из 21), с одной стороны, может являться маркером несколько иной морфологической единицы РМЖ, обладающей нейроэндокринной активностью, с другой — коррелирует с определенным статусом рецепторов стероидных гормонов. При наличии в опухоли РП качественная реакция на данный фактор отмечалась в 100% случаев. При отрицательном РП-статусе, лишь $1/3$ опухолей в исследовании имела положительные показатели синтеза хромогранина-А. Достоверных корреляций с РЭ не установлено. Однако необходимо отметить, что численность группы наблюдения ($n=21$) позволяет определить лишь тенденции и требует дальнейшего расширенного поиска, в результате которого, возможно, будут выявлены тенденции коррекции лечебной программы при слизистой форме новообразования.

Комплекс неблагоприятных факторов достоверно влияет на продолжительность жизни больных, в связи с чем выживаемость при РФ РМЖ существенно снижается: при тубулярном раке 5-лет-

няя ОВ составляет $68,27 \pm 5$, а 10-летняя — $63,3 \pm 5\%$; при слизистой карциноме эти показатели равняются $69,37 \pm 5$ и $66,53 \pm 5\%$; при папиллярном раке — $68,72 \pm 5$ и $68,08 \pm 5\%$; при медулярном раке — $65,74 \pm 5$ и $61,36 \pm 5\%$; при метастатической карциноме — $56,43 \pm 5$ и $49,22 \pm 5\%$ соответственно.

Для сравнения эффективности схем предоперационного лечения проведен анализ патоморфологических изменений, в ходе которого было установлено, что в $25 (83,1\%)$ случаях при выполнении химиотерапии достигаются II–IV степени патоморфоза в опухолевой ткани. Использование лучевой терапии позволяет получить аналогичные изменения только у $15 (50\%)$ пациенток ($p<0,001$).

Возможность проведения оперативного лечения является определяющим фактором, достоверно увеличивающим ОВ и БРВ больных ($p<0,001$). При радикальной мастэктомии 5-летняя ОВ составляет $87 \pm 1,6$, 10-летняя — $81,5 \pm 2,2\%$, а БРВ — $85,4 \pm 1,7$ и $80,8 \pm 2,2\%$ соответственно. Отсутствие оперативного лечения приводит к значимому снижению 5- и 10-летней ОВ до показателей $63,7 \pm 11,9\%$, БРВ — до $63,2 \pm 11,1$ и $47,4 \pm 16\%$ ($p<0,001$).

Комбинированное и комплексное лечение имеет положительные тенденции в формировании большей ОВ и БРВ в группе больных метастатическим раком ($p=0,1–0,9$). Комбинированное лечение эффективно в группе слизистого рака в отношении улучшения показателей ОВ ($p=0,057$), а хирургическое и комбинированное — БРВ ($p=0,022$). Общая и безрецидивная продолжительность жизни больных медулярным раком одинаково высока при хирургическом и комбинированном лечении, при комплексной терапии зарегистрированы достоверно меньшие значения выживаемости ($p=0,002–0,026$). В группах тубулярного и папиллярного рака выживаемость при различных типах лечения одинаково высока, статистически достоверных приоритетов нет, однако наибольшая общая и безрецидивная продолжительность жизни зафиксирована при хирургическом и комплексном лечении ($p=0,2–0,9$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермилова В.Д. Международная гистологическая классификация РМЖ ВОЗ (1968) и ее прогностическое значение. Арх пат 1980;42(4):13–9.
2. Абдылдаев Д.К. Редкие формы РМЖ. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
3. Летягин В.П., Лактионов К.П., Ермилова В.Д. и др. Редкие формы рака молочной железы. М.: ОНЦ РАМН, 1995.
4. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: Фолиант, 2003. с. 69–93.
5. Arias E. US life tables, 2001. Natl vital stat rep 2007;52(14).
6. Smigel K. Breast cancer death rates decline for white women. J Natl Cancer Inst 1995;87:173.
7. Luini A., Aquillar M., Gatti G. et al. Metaplastic carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2007;101:349–53.
8. Barnez P.T., Bontilier R., Chiasson D. et al. Metaplastic breast carcinoma: clinical, pathological characteristics and Her-2/neu expression. Breast Cancer Res Treat 2005;91:173–8.
9. Sullivan T., Abi Raad R. Tubular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2005;93:199–205.