

## Первично-операбельный рак молочной железы: молекулярно-биологические подтипы и морфологические факторы прогноза

В.Е. Пономарев<sup>1</sup>, С.Б. Поликарпова<sup>1</sup>, Н.И. Мехтиева<sup>2</sup>, Н.Ю. Шагина<sup>1</sup>, Я.В. Вишневская<sup>2</sup>, В.В. Селиванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия

### Аннотация

**Цель.** Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первично-операбельным раком молочной железы (РМЖ) в зависимости от морфологических и биологических особенностей опухоли.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 974 пациентки в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст 54,5 года) с первично-операбельным РМЖ (T1-2N0-1M0), наблюдавшиеся с 2005 по 2012 г. Изучены общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от гистологического типа, молекулярно-биологического подтипа РМЖ, статуса аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ), лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности, индекса пролиферации Ki-67 и экспрессии белка HER2. Статистическая обработка данных включала сравнение частот изучаемых признаков, анализ кривых выживаемости методом Каплана–Мейера.

**Результаты.** Показатели 5-летней ОВ и 5- и 10-летней ОВ и БРВ были ниже при смешанной гистологической форме по сравнению с инфильтративным раком неспецифического типа ( $p=0,03$ ) и инфильтративным дольковым раком ( $p=0,01$ ). При отсутствии метастазов в регионарных ЛУ показатели 5- и 10-летней ОВ были выше по сравнению с поражением макрометастазами одного ( $p=0,02$ ) либо двух и более ЛУ ( $p=0,004$ ): 96,0 и 89,3%; 95,4 и 79,0%; 88,9 и 79,3% соответственно. Аналогичная тенденция отмечена для показателей 5- и 10-летней БРВ. ОВ при отсутствии метастазов в ЛУ была больше при люминальном В HER2-позитивном подтипе и трижды негативном РМЖ. Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на ОВ. Вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3, чем со степенью G1 ( $p=0,00001$ ) и G2 ( $p=0,002$ ): показатели 5- и 10-летней БРВ составили: 84,8 и 55,0%; 94,1 и 86,0%; 88,9 и 72,2% соответственно. Экспрессия HER2 и индекс пролиферации Ki-67 влияли на показатели БРВ, не оказывая влияния на ОВ.

**Выводы.** Морфологическими факторами, ухудшающими ОВ и БРВ больных первично-операбельным РМЖ, являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов, поражение двух и более ЛУ, наличие лимфоваскулярной инвазии, смешанная гистологическая форма РМЖ. К подтипам с более агрессивным течением отнесены: HER2-позитивные опухоли и трижды негативный РМЖ.

**Ключевые слова:** первично-операбельный рак молочной железы, метастазы в регионарных лимфоузлах, лимфоваскулярная инвазия, молекулярно-биологический подтип, гистологический тип, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, HER2, Ki-67.

### Рубрики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ПАТОЛОГИЯ - - ХИРУРГИЯ

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА - ПАТОЛОГИЯ - - ХИРУРГИЯ

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА, МЕТАСТАЗЫ - ПАТОЛОГИЯ

НОВООБРАЗОВАНИЙ ИНВАЗИВНОСТЬ - ПАТОЛОГИЯ

БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

**Для цитирования:** Пономарев В.Е., Поликарпова С.Б., Мехтиева Н.И. и др. Первично-операбельный рак молочной железы: молекулярно-биологические подтипы и морфологические факторы прогноза. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 5–13. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.5-13

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Валерий Евгеньевич Пономарев**, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (495) 622-97-26

E-mail: valeryponomarev321@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 15.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

## Primary operable breast cancer: molecular subtypes and morphological prognostic factors

Valeriy E. Ponomarev<sup>1</sup>, Svetlana B. Polikarpova<sup>1</sup>, Nigar I. Mehtieva<sup>2</sup>, Natalya U. Shagina<sup>1</sup>, Yana V. Vishnevskaja<sup>2</sup>, Veronika V. Selivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the immediate and long-term results of treatment of patients with a primary operable breast cancer, depending on the morphological and biological characteristics of the tumor.

**Materials and methods.** The retrospective study included 974 patients aged from 30 to 82 years (a mean age of 54.5 years) with a primary operable breast cancer (T1-2N0-1M0) observed from 2005 to 2012. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were studied depending on the histological type, molecular-biological subtype of breast cancer, axillary status, lymphovascular invasion, tumor histologic grade, proliferation index (by Ki-67 staining) and HER2 protein expression. Statistical data processing included a comparison of the frequencies of the studied traits, analysis of survival curves by the Kaplan–Meier method.

**Results.** Indicators of a 5-year OS and 5 and 10-year OS and DFS were lower in carcinomas of mixed type compared with invasive carcinoma of no special type ( $p=0.03$ ) and invasive lobular carcinoma ( $p=0.01$ ). In the absence of metastases in regional lymph nodes, indicators of 5 and 10-year OS were higher compared with the macrometastatic involvement of one ( $p=0.02$ ) or two or more lymph nodes ( $p=0.004$ ): 96.0% and 89.3%; 95.4% and 79.0%; 88.9% and 79.3%, respectively. A similar trend has been noted for indicators of 5 and 10-year DFS. The OS in the absence of metastases in the lymph nodes was greater with the luminal B HER2-positive subtype and triple-negative breast cancer. The degree of malignancy of the tumor had no effect on OS. The probability of disease recurrence was significantly higher in patients with a degree of G3 compared with G1 ( $p=0.00001$ ) and G2 ( $p=0.002$ ): the rates of 5 and 10-year-old DFS were: 84.8 and 55.0%; 94.1 and 86.0%; 88.9 and 72.2%, respectively. The expression of HER2 and Ki-67 proliferation index influenced the DFS without affecting the OS.

**Conclusions.** The morphological factors deteriorating the OS and DFS of patients with primary operable breast cancer are the presence of macrometastases in regional lymph nodes, the defeat of two or more lymph nodes, the presence of lymphovascular invasion, mixed histological form of breast cancer. The subtypes with a more aggressive course include: HER2-positive tumors, triple negative breast cancer.

**Keywords:** primary operable breast cancer, regional lymph nodes metastases, lymphovascular invasion, molecular subtype, histological type, overall survival, disease-free survival, HER2, Ki-67.

#### MeSH terms:

BREAST NEOPLASMS - PATHOLOGY - - SURGERY

BREAST - PATHOLOGY - - SURGERY

LYMPHATIC METASTASIS - PATHOLOGY

NEOPLASM INVASIVENESS - PATHOLOGY

DISEASE-FREE SURVIVAL

**For citation:** Ponomarev V.E., Polikarpova S.B., Mehtieva N.I. et al. Primary operable breast cancer: molecular subtypes and morphological prognostic factors. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 5–13. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.5-13

## CONTACT INFORMATION:

**Valery E. Ponomarev**, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

**Tel.:** 8 (495) 622-97-26

**E-mail:** valeryponomarev321@gmail.com

**The article received:** 15.03.2019

**The article approved for publication:** 29.05.2019

**Список сокращений**

БРВ – безрецидивная выживаемость

ИДР – инфильтративный дольковый рак

ИР НСТ – инфильтративный рак неспецифического типа

ЛУ – лимфатические узлы

ОВ – общая выживаемость

РМЖ – рак молочной железы

ТН РМЖ – трижды негативный рак молочной железы

ER – рецепторы эстрогена

G – гистологическая степень злокачественности

HER2 – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в Российской Федерации первое место занимает рак молочной железы (РМЖ): ежегодно данная патология впервые диагностируется примерно у 65 тыс. пациенток [1].

К сожалению, результаты лечения отдельных пациентов не всегда являются удовлетворительными. В связи с этим возникает необходимость в надежных клиничко-морфологических прогностических факторах для выбора тактики ведения пациентов.

Важное прогностическое значение, оказывающее влияние на общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), имеют: размер опухоли, морфологические особенности, наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ), характеристика молекулярно-биологического профиля опухоли. Прогностическая значимость пролиферативной активности опухолевых клеток, индексов апоптоза, маркеров межклеточной адгезии и белков цитоскелета злокачественных клеток – предмет исследования в настоящее время [2]. Рецепторный статус опухоли и экспрессия человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) являются надежными предикторами, которые вошли в клиническую практику для прогнозирования ответа на терапию при лечении РМЖ.

В настоящее время используется гистологическая классификация опухолей молочной железы, принятая в 2011 г. в Лионе на заседании рабочей группы по опухолям молочной железы в составе Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) [3]. Молекулярно-генетическая классификация РМЖ предложена в 2000 г. С. Perou и соавт. Согласно данной классификации, по степени экспрессии генетического профиля, выделяют люминальный А, люминальный В, HER2-положительный и трижды негативный РМЖ (ТН РМЖ). Каждый из видов «молекулярно-генетических типов характеризуется особенностями ответа опухоли на проводимое лечение и различным исходом заболевания» [4].

Исследования по оценке выживаемости в основном фокусируются на морфологическом субстрате и степени его дифференцировки. В исследовании D. Henson и соавт. [5] продемонстрировано, что пациенты со II стадией заболевания и степенью G1 имели такую же выживаемость, как и пациенты с I стадией заболевания и со степенью G3. Причем на прогноз 5-летней выживаемости у первой группы пациентов также не влияло наличие метастазов в аксиллярных ЛУ.

С. Desmedt и соавт. [6] в многофакторном анализе показали, что в позитивных по рецептору эстрогена – ER/HER2-негативных опухолях только гистологическая степень злокачественности сохраняла свою связь с БРВ. В серии исследований Ноттингемской группы [7] гистологическая оценка была независимым предиктором БРВ для ER-положительных/HER2-негативных опухолей.

Опухоли со степенью G1 имеют тенденцию к позднему рецидивированию и существенно не влияют на показатели ОВ и БРВ. Опухоли со степенью G2 показывают промежуточный результат в первые годы наблюдения, однако при долгосрочном наблюдении отмечается очевидная тенденция к ухудшению как ОВ, так и БРВ [8].

Таким образом, можно отметить прямую зависимость между биологической и клинической ролью степени гистологической дифференцировки и показателями ОВ и БРВ. Вместе с этим вопрос о влиянии взаимоотношения морфологических характеристик опухолей РМЖ и молекулярно-генетических подтипов на показатели выживаемости до сих пор мало освещен в научной литературе.

**Цель работы:** изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от морфологических и биологических особенностей опухоли.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование одобрено Комитетом по этике: протокол №31 от 14.05.2016. В ретроспективное исследование включены 974 пациентки в возрасте от

**Таблица 1. Молекулярно-биологическая характеристика первично-операбельного РМЖ в зависимости от гистологического типа (n=649)****Table 1. Molecular characteristics of primary operable breast cancer depending on the histological type (n=649)**

Гистологический тип	Молекулярный подтип РМЖ										Значение <i>p</i>
	люминальный А		люминальный В HER2-		люминальный В HER2+		нелюминальный HER2+		трижды негативный		
	n=267		n=132		n=48		n=57		n=145		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИР НСТ	180	67,4	73	55,3	41	85,4	51	89,5	116	80,0	<0,05
ИДР	48	18,0	32	24,2	2	4,2	1	1,7	11	7,6	<0,05
Смешанный	10	3,8	11	8,4	2	4,2	3	5,3	0	0	>0,05
Редкие формы	29	10,8	16	12,1	3	6,2	2	3,5	18	12,4	>0,05

30 до 82 лет (средний возраст  $54,5 \pm 0,7$  года) с первично-операбельным РМЖ (T1-2N0-1M0), получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2012 г.

Средний размер опухоли при морфологическом исследовании составил  $2,2 \pm 0,1$  см (максимальный размер – 5,0 см). В 875 (89,9%) случаях при морфологическом исследовании в молочной железе выявлен один опухолевый узел. Мультицентрический характер роста опухоли отмечен в 84 (8,6%) случаях: 2 опухолевых узла – в 64 (6,6%) наблюдениях, 3 – в 5 (0,5%), 4 – в 4 (0,4%) случаях. Мультифокальность установлена у 12 (1,2%) пациенток. В 3 (0,3%) случаях при морфологическом исследовании опухолевый узел выявлен не был.

В исследовании изучены показатели ОВ и БРВ в зависимости от гистологического типа, молекулярно-биологического подтипа РМЖ, статуса аксиллярных ЛУ (наличие метастазов, прорастание капсулы), лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности, фокусов рака *in situ*, перинервального роста опухоли, некроза в опухоли, наличия микрокальцинатов и изменений в окружающей опухоль ткани, индекса пролиферации Ki-67 и степени экспрессии белка HER2.

При подозрении на наличие сосудистой инвазии для выявления раковых эмболов в просвете кровеносных сосудов производилось иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием сосудистых маркеров (CD31, CD34). В сомнительных случаях наличия раковых клеток в лимфатическом коллекторе использовалось иммуногистохимическое окрашивание с антителом к D2-40. Результат исследования HER2-статуса оценивался с помощью балльной шкалы оценки 0, 1+, 2+, 3+. Результат 0 и 1+ считался HER2-негативным, 2+ – оценивался как пограничный и 3+ – считался положительным. Пациентам с пограничным результатом с целью уточнения статуса проводилось FISH-исследование.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS (версия 11.0,

SAS, США). Дескриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий  $\chi^2$ ; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана–Мейера, их сравнение производилось методом log-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

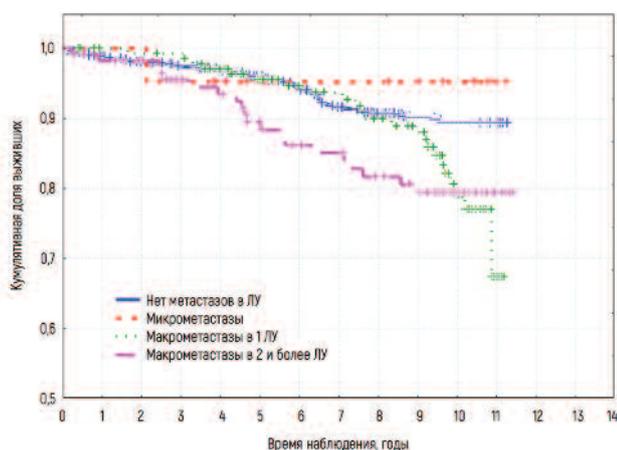
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Гистологический тип и молекулярно-биологические подтипы опухоли

Среди гистологических типов РМЖ статистически значимо чаще наблюдался инфильтративный рак неспецифического типа – ИР НСТ (No Special Type – по классификации WHO 2012 г.) – 69,9% ( $p=0,001$ ). Реже диагностирован инфильтративный дольковый рак (ИДР) – классический, смешанный, гистиоцитозидный (плеоморфный) варианты – 15,3%. Среди редких форм были тубулярный, слизистый, медулярный и папиллярный варианты – 4,6%. Также встречались микроинвазивная карцинома и смешанные гистологические варианты строения – 10,2%.

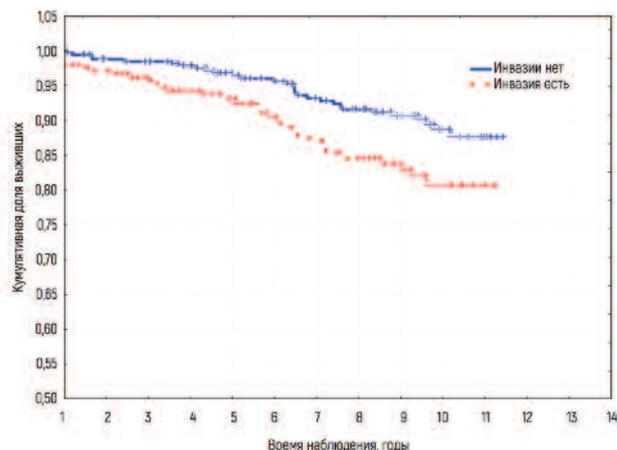
Молекулярно-биологические особенности РМЖ определены у 649 пациенток, у 41,1% выявлен люминальный А подтип, 20,4% – люминальный В HER2-негативный подтип, 7,5% – люминальный В HER2-позитивный подтип, 8,7% – нелюминальный HER2-позитивный подтип, у 22,3% диагностирован ТН РМЖ.

При сопоставлении молекулярно-биологических подтипов опухоли с вариантами гистологического строения выявлено, что ИР НСТ статистически значимо реже встречается при люминальном А и люминальном В HER2-негативном молекулярном подтипе по сравнению с другими молекулярными подтипами: 67,4 и 55,3% против 80,6–89,5% соответственно ( $p<0,05$ ). ИДР статистически значимо чаще встречается при люминальном А и люминальном В



**РИС. 1.** ОВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от характера изменений в лимфатических узлах.

**FIGURE 1.** Overall survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the involvement of the lymph nodes.



**РИС. 2.** ОВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии.

**FIGURE 2.** Overall survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the presence of lymphovascular invasion.

**Таблица 2.** ОВ и БРВ (%) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от гистологического типа опухоли (n=974)

**Table 2.** The overall and recurrence-free survival in patients with primary operable breast cancer depending on the histological type of the tumor (n=974)

ОВ	ИР НСТ (n=681)	ИДР (n=149)	Смешанный (n=45)	Редкие формы (n=99)	Значение p
3-летняя	96,8	98,9	100	97,8	>0,05
5-летняя	94,7	95,9	93,6*	96,5	<0,05
10-летняя	87,0	88,8	66,6*	85,8	<0,05
<b>БРВ</b>					
3-летняя	93,9	95,9	95,3	94,4	>0,05
5-летняя	87,6	92,6	89,1	90,8	>0,05
10-летняя	68,7	83,3	60,3**	70,5	<0,05

\* $p < 0,05$  при сравнении с ИР НСТ и ИДР; \*\* $p < 0,05$  при сравнении с ИДР.

\* $p < 0,05$  when comparing with IC NST and with IDC; \*\* $p < 0,05$  when comparing with IDC.

HER2-негативном по сравнению с остальными подтипами первично-операбельного РМЖ: 18 и 24,2% против 1,8–7,6% соответственно ( $p < 0,05$ ); табл. 1.

При сравнении 3-летней ОВ и БРВ в зависимости от гистологического варианта опухоли различий не установлено. Показатели 5- и 10-летней ОВ были статистически значимо хуже при смешанной гистологической форме по сравнению с ИР НСТ ( $p = 0,03$ ) и ИДР ( $p = 0,01$ ). 10-летняя БРВ была также статистически значимо хуже у больных смешанным РМЖ по сравнению с больными ИДР. Между другими группами различия по показателям 5- и 10-летней ОВ и БРВ статистически незначимы (табл. 2).

#### Статус аксиллярных лимфатических узлов

Среднее число удаленных во время хирургического вмешательства ЛУ составило 10, максимальное – 45. При гистологическом исследовании у большинства пациенток – 67,9% – метастазы в ЛУ отсутствовали. Микрометастазы выявлены в 2,3%

случаев, макрометастазы в один ЛУ – в 15,9%, микрометастазы в два и более ЛУ – в 13%, одновременное обнаружение макро- и микрометастазов – в 0,9%.

Показатели 5- и 10-летней ОВ в зависимости от характера изменений в ЛУ были статистически значимо выше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с поражением макрометастазами одного ( $p = 0,02$ ) либо двух и более ЛУ ( $p = 0,004$ ): 96,0 и 89,3%; 95,4 и 79,0%; 88,9 и 79,3% соответственно (рис. 1). Аналогичная тенденция отмечена для показателей 5- и 10-летней БРВ, которая была статистически значимо лучше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с наличием макрометастазов в одном ( $p = 0,006$ ) или двух и более ЛУ ( $p = 0,0004$ ): 90,8 и 74,4%; 83,5 и 62,4%; 83,0 и 59,0% соответственно. Между другими группами (наличие микрометастазов, макрометастазов в один, макрометастазов в два и более ЛУ) различия по ОВ и БРВ статистически не значимы.

При изучении влияния статуса ЛУ на прогноз в зависимости от молекулярных подтипов оказалось, что этот фактор имеет значение при люминальном В HER2-позитивном подтипе: медиана ОВ при отсутствии метастазов в ЛУ составила 7,7 года, при макрорематическом поражении – 5,0 года ( $p < 0,05$ ). Аналогичный результат получен при ТН РМЖ: выживаемость при отсутствии поражения ЛУ за период наблюдения 10 лет была выше, чем при макрорематическом поражении ( $p = 0,0001$ ).

Для других молекулярных подтипов прогностическое значение статуса аксиллярных ЛУ на выживаемость не установлено.

### Лимфоваскулярная инвазия

Лимфоваскулярная инвазия отсутствовала у 349 (35,8%), выявлена у 251 (25,8%), не определялась у 374 (38,4%) больных. Наличие лимфоваскулярной инвазии влияло на показатель ОВ, а также обуславливало риск более раннего прогрессирования заболевания – как местного рецидива, так и отдаленного метастазирования.

Показатели 5- и 10-летней ОВ и БРВ были статистически значимо хуже у больных с лимфоваскулярной инвазией, чем у пациентов без нее: 93,1 и 80,6% ( $p = 0,01$ ) и 86,4 и 64,6% ( $p = 0,02$ ) соответственно (рис. 2).

При изучении влияния лимфоваскулярной инвазии на ОВ и БРВ больных отдельных молекулярно-биологических подтипов оказалось, что ее наличие увеличивает риск рецидива заболевания только у больных ТН РМЖ. Показатели 3-, 5- и 10-летней БРВ в двух подгруппах (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии) этого молекулярного подтипа составили: 72,3 и 90,5%; 70,3 и 85,2%; 28,3 и 51,9% соответственно ( $p < 0,05$ ).

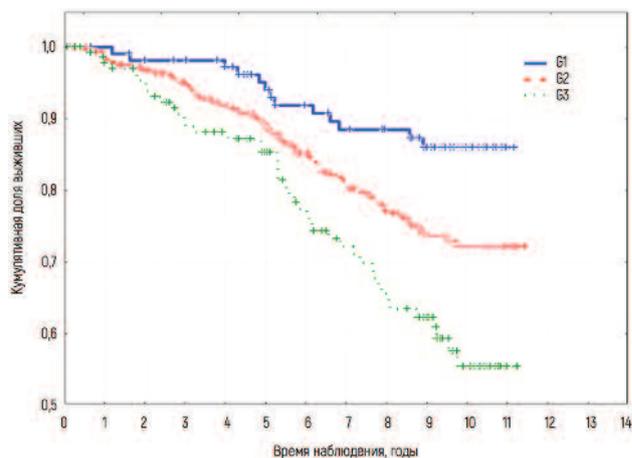
### Степень злокачественности опухоли

Степень злокачественности опухоли при гистологическом исследовании оценена у 917 пациенток: статистически значимо чаще наблюдалась степень G2 – 70,7% ( $p < 0,01$ ), степень G1 – 13,1%, степень G3 – 16,2%.

Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на прогноз жизни больных: показатели 5- и 10-летней ОВ для G1, G2 и G3 составили: 96,3 и 88,0%; 95,0 и 86,4%; 96,0 и 85,4% соответственно ( $p = 0,9$ ).

Вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3, чем с G1 ( $p = 0,00001$ ) и G2 ( $p = 0,002$ ): показатели 5- и 10-летней БРВ составили: 84,8 и 55,0%; 94,1 и 86,0%; 88,9 и 72,2% соответственно (рис. 3).

При сравнении степеней злокачественности с молекулярным подтипом РМЖ получены следующие результаты: G1 и G2 степени злокачественности опухоли чаще наблюдались при люминальном А, а G3 – при ТН РМЖ ( $p < 0,05$ ).



**РИС. 3.** БРВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от степени злокачественности опухоли.

**FIGURE 3.** Recurrence-free survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the degree of malignancy of the tumor.

### Индекс пролиферации Ki-67 и экспрессия белка HER2

Экспрессия HER2 изучена у 786 пациентов. У большинства пациентов – 651 (82,8%) – получен отрицательный результат ( $p < 0,05$ ). Из оставшихся пациентов у 55 (7,0%) результат был сомнительным и у 80 (10,2%) – положительным. При проведении FISH-реакции амплификация гена подтверждена у 25 (48,1%) из 52 пациентов, которым выполнено это исследование.

ОВ в течение 5 и 10 лет не зависела от экспрессии HER2. Однако вероятность рецидива заболевания была больше даже при наличии незначительной экспрессии этого белка ( $p = 0,04$ ).

Индекс пролиферации Ki-67 изучен у 351 пациента, статистически значимо чаще – у 135 (38,5%) пациентов – в интервале от 0 до 10% ( $p < 0,05$ ). В интервале 10–20% определялась экспрессия у 78 (22,2%), 20–30% – у 65 (18,5%), 30–40% – у 33 (9,4%), более 40% – у 40 (11,4%) пациентов.

Индекс пролиферации Ki-67 не оказывал влияния на 5- и 10-летнюю ОВ больных первично-операбельным РМЖ.

Пациенты с индексом пролиферации Ki-67 0–10% по сравнению с остальными группами имели наиболее высокие показатели 5- и 10-летней БРВ – 93,3 и 78,9%; для остальных групп эти показатели находились в диапазоне 63,6–90,1% и 44,7–66,2% соответственно ( $p < 0,001$ ). Между другими группами различия по показателям БРВ статистически незначимы.

Другие изученные факторы: прорастание капсулы ЛУ, периневральный рост опухоли, некроз в опухоли, микрокальцинаты, фокусы рака in situ, наличие изменений в окружающей опухоль ткани (доброкачественные изменения, рост опухоли по

протокам, атипичная гиперплазия) — не влияли на показатели ОВ и БРВ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные тенденции анализа успешного лечения больных с первично-операбельным РМЖ заключаются в анализе прогностических факторов заболевания, а также в понимании процессов взаимоотношения опухоли—пациента как на морфологическом уровне, так и на молекулярном [9].

В работе проанализирована взаимосвязь между основными морфологическими характеристиками РМЖ (гистологический вариант опухоли, метастазы в ЛУ, лимфоваскулярная инвазия и степень злокачественности) и молекулярно-биологическими подтипами, и их влияние на прогноз.

Полученные данные по соотношению гистологических типов РМЖ согласуются с зарубежными исследованиями. Так, в работе В. Weigelt и соавт. [10] на долю ИР НСТ приходится около 75% от всех типов. В нашей работе этот тип рака также был наиболее частым и составил 70% от всех наблюдений.

В литературе описано, что гистологические типы могут быть связаны с определенной молекулярно-биологической характеристикой и специфическим клиническим поведением, но не иметь прогностического значения [11]. В нашем исследовании при люминальном А и люминальном В HER2-негативном молекулярном подтипе ИР НСТ встречался статистически значимо реже, а ИДР — чаще.

Показатели ОВ и БРВ в зависимости от гистологического варианта опухоли согласуются с данными международных исследований [11]. Пятилетняя ОВ и 10-летняя ОВ и БРВ была хуже при смешанной гистологической форме, чем при ИР НСТ и ИДР.

Другой важный прогностический фактор — статус аксиллярных ЛУ. Процесс метастазирования рассматривается как последовательный процесс распространения первичного очага через опухолевую прогрессию с образованием отсеков в других органах и тканях посредством лимфооттока. Лимфогенное метастазирование при РМЖ является одним из неблагоприятных факторов прогноза [12]. Показатели 5- и 10-летней ОВ и БРВ были статистически значимо выше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с показателями при поражении макрометастазами одного и более ЛУ. По данным литературы, у пациентов с I и II клиническими стадиями РМЖ состояние ЛУ является одним из наиболее важных прогностических факторов выживания, независимо от размера опухоли, гистологической степени и других клинико-патологических параметров [13, 14].

Вопрос о клинической значимости микрометастазов и степени их опухолевой нагрузки в настоящее время дискутируется [15]. В нашем исследова-

нии данный фактор не имеет прогностического значения и не влияет на ОВ и БРВ. Наличие макрометастазов имеет значение для люминального В HER2-позитивного подтипа и ТН РМЖ, для остальных молекулярных подтипов значимых различий выявлено не было. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [16].

Лимфоваскулярная инвазия и степень злокачественности опухоли являются клиническими показателями высокой прогностической ценности при РМЖ и указывают на уровень агрессивности опухоли [17]. В нашем исследовании эти факторы негативно влияли на показатели ОВ и БРВ при ТН РМЖ, что и подтверждает агрессивное течение при данном молекулярном подтипе.

В исследовании S. Schoppmann и соавт. [18] показано, что перитуморальная лимфатическая инвазия в значительной степени связана с метастазированием в ЛУ: определяется в 3 раза чаще у пациентов со статусом N+, чем в группе с N0 (65% против 23%). В нашем исследовании наличие лимфоваскулярной инвазии значительно ухудшало прогноз, приводя к снижению показателей 5- и 10-летней ОВ и БРВ на 7–16%.

Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на показатели 5- и 10-летней ОВ для G1, G2 и G3, вместе с этим вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3. Степени злокачественности G1 и G2 чаще наблюдались при люминальном А, а G3 — при ТН РМЖ. Полученные данные не противоречат результатам, представленным в зарубежной литературе [19].

Индекс пролиферации Ki-67, по данным зарубежных исследований, влияет на показатели ОВ и БРВ [20], в нашем исследовании данный фактор влиял только на БРВ. Экспрессия белка HER2 преимущественно оказывала влияние на БРВ, что соответствует результатам международных исследований [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическими факторами, ухудшающими ОВ и БРВ больных первично-операбельным РМЖ, являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов, поражение двух и более ЛУ, наличие лимфоваскулярной инвазии, смешанная гистологическая форма РМЖ.

Полученные нами данные говорят об отсутствии статистически значимых различий при сравнении ОВ и БРВ с другими параметрами, такими как микрометастазы в одном или более ЛУ.

Неблагоприятными морфологическими факторами рецидива у больных первично-операбельным РМЖ являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов и поражение метастазами двух и более лимфоузлов, наличие лимфоваскулярной инвазии,

смешанный РМЖ, высокая степень злокачественности опухоли.

Определение молекулярно-биологического подтипа РМЖ в дополнение к гистологическому типу и стадии TNM дает дополнительную информацию о прогнозе заболевания и позволяет выбрать неoadъювантный режим терапии для подтипов с бо-

лее агрессивным течением: HER2-позитивные опухоли, ТН РМЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017; с. 4.
2. *Шуров Н.Ф., Пащенко С.Н., Волошина Н.Н.* Клинико-морфологическая характеристика стромы опухоли больших раком молочной железы. Онкология. 2013; 15 (4): 320–2.
3. *Leong Stanley PL, Tseng William W.* Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA. Cancer J Clin 2014; 64: 195–206. DOI: 10.3322/caac.21217
4. *Пономарева О.В.* Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011). Онкология. 2011; 13 (3): 214–23.
5. *Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M.* Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991, 68: 2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d
6. *Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al.* Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 2008, 14: 5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4756
7. *Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al.* Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008, 26: 3153–8. DOI: 10.1200/jco.2007.15.5986
8. *Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer 2008, 44: 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.10.009
9. *Mittendorf EA, Ballman KV, McCall LM et al.* Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 1119–27. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2958
10. *Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS.* Histological types of breast cancer: how special are they? Molecular Oncol 2010; 4 (3): 192–208. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.004
11. *Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al.* World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012; p. 13–4.
12. *Rakha EA et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010; 12: 207. DOI: 10.1186/bcr2607
13. *Luz DA, Ribeiro JrU, Chassot C et al.* Carnoy's solution enhances lymph node detection: an anatomical dissection study in cadavers. Histopathology 2008; 53 (6): 740–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03148.x
14. *Gregurek SF, Wu HH.* Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133 (1): 83–6. DOI: 10.1043/1543-2165-133.1.83
1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost i smertnost) / Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Branch, 2017; с. 4. [in Russian]
2. *Shchurov N.F., Pashchenko S.N., Voloshina N.N.* Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika stromy opukholi bolnykh rakom molochnoy zhelezy. Onkologiya / Clinical and morphological characteristics of stroma of a tumor in patients with breast cancer. Oncology. 2013; 15 (4): 320–2. [in Russian]
3. *Leong Stanley PL, Tseng William W.* Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA. Cancer J Clin 2014; 64: 195–206 DOI: 10.3322/caac.21217
4. *Ponomareva O.V.* Sovremennyye predstavleniya o vozmozhnykh lekarstvennoy terapii pacientok s trojnym negativnym rakom molochnoy zhelezy Onkologiya / Current concepts about possibilities of drug therapy of patients with triple negative breast cancer (ASCO 2011). Oncology. 2011; 13 (3): 214–23. [in Russian]
5. *Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M.* Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991, 68: 2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d
6. *Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al.* Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 2008, 14: 5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4756
7. *Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al.* Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008, 26: 3153–8. DOI: 10.1200/jco.2007.15.5986
8. *Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer 2008, 44: 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.10.009
9. *Mittendorf EA, Ballman KV, McCall LM et al.* Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 1119–27. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2958
10. *Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS.* Histological types of breast cancer: how special are they? Molecular Oncol 2010; 4 (3): 192–208. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.004
11. *Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al.* World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012; p. 13–4.
12. *Rakha EA et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010; 12: 207. DOI: 10.1186/bcr2607
13. *Luz DA, Ribeiro JrU, Chassot C et al.* Carnoy's solution enhances lymph node detection: an anatomical dissection study in cadavers. Histopathology 2008; 53 (6): 740–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03148.x
14. *Gregurek SF, Wu HH.* Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133 (1): 83–6. DOI: 10.1043/1543-2165-133.1.83

15. *Allemani C, Weir HK, Carreira H et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62038-9
16. *Тележенкова К.А.* Оценка влияния молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы на частоту локорегиональных рецидивов и отдаленных метастазов. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2019», Москва, 27–28 февраля 2019 г. М.: Издательство ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); с. 248–9.
17. *Fidalgo F, Rodrigues CT, Pinilla M et al.* Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour Biology: J Intern Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2014; 36 (3): 1835–48. DOI: 10.1007/s13277-014-2786-z
18. *Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al.* Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 306–12. DOI: 10.1097/01.sla.0000133355.48672.22
19. *Williams C, Chin-Yo Lin.* Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedalscience* 2013; 7: 370. DOI: 10.3332/ecancer.2013.370
20. *De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96 (10): 1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756
21. *Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al.* Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 361–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2
15. *Allemani C, Weir HK, Carreira H et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62038-9
16. *Telezhenkova K.A.* Otsenka vliianiia molekuliarno-geneticheskikh podtipov raka molochnoi zhelezy na chastotu lokoregional'nykh recidivov i otdalennykh metastazov. Sbornik tezisov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Meditsinskaiia vesna – 2019", Moskva, 27–28 fevralia 2019 g. Moscow: Izdatel'stvo FGAOU VO Pervyi MG MU im. I.M. Sechenova (Sechenovskii Universitet) / Evaluation of the effect of molecular genetic subtypes of breast cancer on the incidence of locoregional relapses and distant metastases. Collection of the theses of the All-Russian scientific-practical conference "Medical Spring – 2019", Moscow. February 27–28, 2019. Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. (Sechenov University); p. 248–9. [in Russian]
17. *Fidalgo F, Rodrigues CT, Pinilla M et al.* Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour Biology: J Intern Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2014; 36 (3): 1835–48. DOI: 10.1007/s13277-014-2786-z
18. *Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al.* Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 306–12. DOI: 10.1097/01.sla.0000133355.48672.22
19. *Williams C, Chin-Yo Lin.* Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedalscience* 2013; 7: 370. DOI: 10.3332/ecancer.2013.370
20. *De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96 (10): 1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756
21. *Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al.* Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 361–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пономарев Валерий Евгеньевич**, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1482-3572>

**Поликарпова Светлана Борисовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

**Мехтиева Нияр Исмаиловна**, канд. мед. наук, докторант отделения реконструктивной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1034-6665>

**Шагина Наталья Юрьевна**, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

**Вишневская Яна Владимировна**, канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

**Селиванова Вероника Владимировна**, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-1396>

**Valery E. Ponomarev**, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1482-3572>

**Svetlana B. Polikarpova**, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

**Nigar I. Mehtieva**, Ph.D. in Medicine, Doctoral Candidate at the Department of Reconstructive and Vascular Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1034-6665>

**Natalya U. Shagina**, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

**Yana V. Vishnevskaya**, Ph.D. in Medicine, Pathologist in Pathological Anatomy Department, Division of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics Human Tumors, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

**Veronika V. Selivanova**, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-1396>