

Т.Т. Табагуа¹, В.В. Семглазов¹, Е.А. Бусько², Т.Ю. Семглазова², В.В. Воротников²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЬКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

В исследовании представлены данные о лечении долькового рака молочной железы. На основе изученных клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик обоснованы виды лечения, улучшающие выживаемость больных инвазивным дольковым раком. Определена эффективность системного лечения. Изучены отдаленные результаты лечения в зависимости от морфологических и биологических характеристик долькового рака.

Ключевые слова: инвазивный дольковый рак молочной железы, лечение.

Рак молочной железы (РМЖ), по-прежнему, занимает ведущие позиции среди всех злокачественных новообразований у женщин. В России выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ в год [1]. Дольковая карцинома (ИДР), являясь второй по частоте встречаемости, составляет 5-15% от всех форм рака молочной железы. В настоящее время нет крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность лечения при инвазивном протоковом (ИПР) и дольковом варианте РМЖ. В основном, преобладают ретроспективные, нередко противоречащие друг другу исследования. В большинстве этих работ ИДР по показателям выживаемости мало отличается от инвазивного рака, в целом, и от инвазивного протокового, в частности. Однако, некоторые исследования указывают на несколько большую выживаемость при ИДР. Ellis с соавт. [3] отметили относительно лучшую 10-летнюю выживаемость при ИДР, чем при ИПР. Dixon et al. [2] также сообщили о достоверной разнице показателей выживаемости больных с дольковым и протоковым инвазивным раком, которые подвергались схожему лечению.

Преимущества зафиксированы у больных с дольковой карциномой при 5 и 10-летнем наблюдении. Однако, после 15 лет наблюдения эти отличия нивелировались. Не выявлено существенных отличий в безрецидивной выживаемости больных с данными формами рака, подвергшихся органосохраняющим операциям и лучевой терапии. В частности, в исследовании

Schnitt и соавт. частота рецидивов при ИДР и ИПР составила 12% и 11% соответственно [5]. Несколько выше частота рецидивирования оказалась в работе Kurtz и соавт. (см.[6]) -13,5% при ИДР против 8,8% при ИПР, однако, эти отличия были статистически недостоверны. В этом же исследовании отмечается, что местные рецидивы при ИДР более часто связаны с мультифокальным и мультицентричным характером роста опухоли.

Высокий уровень и частота экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ЭР/ПР) объясняют хорошую чувствительность ИДР к гормональной терапии и относительно благоприятный прогноз заболевания. Однако, по данным Smith и соавт., антиэстрогенная терапия при ИПР имеет столь же высокую, практически не отличающуюся от ИДР, эффективность [6]. К аналогичному заключению пришли корейские исследователи, которые указывают, что большинство случаев ИДР в отличие от ИПР соответствует люминальному А подтипу РМЖ, т.е. характеризуются экспрессией ЭР/ПР и отсутствием экспрессии HER2. Люминальный А подтип ИДР по показателям общей и безрецидивной выживаемости превосходил остальные подтипы РМЖ, однако практически не отличался от люминального А подтипа ИПР. В работе K. Jirstrom соавт., наоборот, показатели безрецидивной выживаемости при ЭР/ПР+ опухолях оказались лучше при ИПР, в то время как достоверных отличий в отношении общей выживаемости не зарегистрировано [4]. Для определения действительной эффективности гормонотерапии при ИДР авторы рекомендуют выполнение дополнительных исследований.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России». В период с 2000 по 2010 год в исследование была включена 201 больная с инвазивным дольковым (ИДР) раком молочной железы (РМЖ). Из 5314 больных, прошедших лечение за указанный период в стенах Института, доля пациентов с ИДР составила 4%, что соответствует мировым эпидемиологическим данным. В контрольную группу вошло 200 больных с ИПР. Включенные в работу больные с ИДР и ИПР были распределены по возра-

сту, менопаузальному статусу и стадии заболевания в соответствии с принципами стратификации.

При патоморфологическом исследовании оценивались: 1. Характеристики первичной опухоли, состояние краев резекции и регионарных лимфатических узлов; 2. Гормонально-рецепторный статус, уровень экспрессии Her2neu, степень злокачественности, показатель пролиферативной активности Ki67, экспрессия E-кадгерина. При инструментальной диагностике выполнена сравнительная оценка лучевых характеристик ИДР и ИПР.

Все больные вне зависимости от гистотипа подвергались соответствующему мировым стандартам лечению. Больные оперированы в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии. Лучевая терапия проводилась при ИПР только в послеоперационном периоде, химио- и гормонотерапия—в неоадьювантном и адьювантном режимах. Выбор метода системного лечения зависел от возраста, менструального статуса, степени злокачественности, уровня содержания стероидных гормонов в опухоли, HER2 статуса и состояния регионарных лимфатических узлов. Гормонотерапию тамоксифеном назначали в дозе 20 мг/сут сроком на 5 лет, в основном, при рецептор-положительных опухолях. В большинстве случаев проводилась послеоперационная (адьювантная) химиотерапия с использованием схем, включающих, помимо циклофосфана и 5-фторурацила, антрациклиновые антибиотики и таксаны (FAC, FEC, AT, CMF).

Результаты и обсуждение

При анализе всей базы данных, включающей 5314 больных, выявлено достоверное преобладание дольковой формы рака, первично диагностированной во II-III стадиях заболевания. Большинство этих больных находились под регулярным диспансерным наблюдением по поводу фиброаденоматоза и до последнего осмотра клинические признаки рака не выявлялись.

При сравнительной оценке клинических и лучевых признаков выявлено, что билатеральные опухоли достоверно чаще выявлены при ИДР, чем при ИПР (8,9% и 3,5% соответственно). Мультицентричный рост, подразумевающий наличие очагов в различных квадрантах (клинически) и в разных сегментах (морфологически), зарегистрирован при всех гистотипах РМЖ. Однако данный признак заметно чаще выявлялся при ИДР, чем при ИПР (7,9% и 2,0%). Микрокальцинация (один из ориентиров ранней диагностики) при ИДР встречался несколько реже, чем при ИПР (58,2% и 67,8% соответственно). Наибольшая разница выявлена при I стадии заболевания (9,4% и 17,8% соответственно, $p=0,04$).

При исследовании регионарных лимфатических узлов метастазы выявлены в 49,8% при ИДР и 44,5% при ИПР. При этом у данной группы пациенток, несмотря на тщательное инструментальное и клиническое исследование, на предоперационном этапе не зарегистрировано поражения регионарных лимфатических узлов в 37,3% случаев при ИДР и только в 23,9% случаев—при ИПР ($p<0,05$). При

морфологическом анализе клинически негативные узлы в большинстве случаев были меньше по размеру, чем клинически позитивные. Таким образом, при ИДР достоверно чаще, чем при ИПР метастатическое поражение протекает бессимптомно, что необходимо учитывать в процессе обследования и при выборе объема подмышечной лимфаденэктомии.

При изучении морфологических характеристик опухоли выявлено преобладание прогностически благоприятных признаков при дольковом РМЖ по сравнению с ИПР. В основном эти опухоли отличались высокой частотой экспрессии ЭР и ПР (ЭР/ПР+ 84,8% при ИДР и 76,5% при ИПР, $p=0,04$), низкой—экспрессии HER2/neu (HER2-94,8% при ИДР и 87% при ИПР, $p=0,012$), преимущественно низкой или промежуточной степенями злокачественности (G I-II—61,1% при ИДР и 45,1% при ИПР, $p<0,05$), а также низкой пролиферативной активностью (Ki67<14%—76,6% при ИДР и 60% при ИПР, $p=0,015$).

При анализе отдаленных результатов лечения оказалось, что показатели 5-летней общей выживаемости вне зависимости от методов лечения и гистотипа были схожими при ИДР и ИПР. При 10-летнем наблюдении отмечено улучшение показателей выживаемости при ИДР (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели 10-летней общей выживаемости больных РМЖ в зависимости от гистологического типа

Гистотип	10-летняя выживаемость		p
	N	%	
ИДР	174	86,6	0,03
ИПР	157	78,5	

При оценке эффективности хирургического лечения не выявлено влияния объема операции на показатели общей выживаемости при ИДР. Десятилетняя выживаемость при мастэктомии и органосохраняющем лечении составила 85,5% и 90% соответственно ($p=0,37$).

Преобладающим методом хирургического лечения в обеих исследуемых группах явилась мастэктомия. Не отмечено существенных отличий в показателях общей выживаемости в зависимости от морфологической структуры опухоли (85,5% при ИДР и 80% при ИПР).

Органосохраняющие операции, в основном, выполнялись при I стадии заболевания. Число местных рецидивов при 10-летнем наблюдении после органосохраняющих операций было сравнительно небольшим в обеих группах (10% при ИДР и 4,6% при ИПР). Отмечена лишь тенденция к уменьшению показателей безрецидивной

выживаемости при ИДР. Столь малое число рецидивов в группе больных с ИПР было обусловлено достаточной для радикального вмешательства шириной краев резекции, которая в нашем исследовании в среднем составляла 2,5-3 см. Кроме того, все больные (ИПР и ИДР) подвергались лучевой терапии, что позволило свести к минимуму количество местных рецидивов за 10-летний период наблюдения. Выявленная нами тенденция к увеличению числа местных рецидивов при ИДР обусловлена неточной макроскопической оценкой краев резекции, так как в 3-х из 5 случаев рецидивов при патоморфологическом исследовании операционного препарата зарегистрированы положительные края резекции.

Системное неoadъювантное и адъювантное лечение проводилось практически всем больным и основывалось на стадии заболевания, гормонально-рецепторном статусе, уровне экспрессии HER2 и степени гистологической злокачественности опухоли по Elston-Ellis.

Неoadъювантное лечение проводилось при опухолях T2N2, T3N0-2, T4N0-1M0. Основной контингент включал больных с крупными по отношению к размерам молочной железы опухолями с поражением регионарных лимфатических узлов. Полного патоморфологического регресса (pCR) в изучаемых группах не зарегистрировано. Частичный регресс чаще отмечен при ИДР по сравнению с ИПР (75,8% и 52,5% соответственно). Однако эти отличия имели лишь тенденцию к достоверности (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты неoadъювантной химиотерапии больных РМЖ в зависимости от гистологического типа

Эффект лечения	Неoadъювантная химиотерапия				p
	ИДР		ИПР		
	N	%	N	%	
Частичный регресс	25	75,8	21	52,5	0,06
Стабилизация	8	24,2	18	45	0,08
Прогрессирование	0		1	2,5	1
Всего	33	100,0	40	100,0	

Кроме того, отмечена тенденция к увеличению показателей 10-летней общей выживаемости при проведении неoadъювантного химиотерапевтического лечения в группе больных с ИДР по сравнению с ИПР (табл. 3) (p=0,08).

Все больные подвергались адъювантной системной терапии. Не выявлено существенных отличий в эффективности химиотерапии или комбинаций различных схем химиотерапии с последующей гормонотерапией при ИДР и ИПР. Однако выявлены отличия в отношении эффективно-

сти гормонотерапии в данных группах (табл. 4, рис. 1). Общая выживаемость при ИДР оказалась выше, чем при ИПР при проведении адъювантной гормонотерапии (p=0,01).

Таблица 3.

Показатели общей 10-летней выживаемости больных ИДР и ИПР, подвергшихся неoadъювантной химиотерапии (антрациклины, таксаны)

Гистотип	10-летняя выживаемость		p
	N	%	
ИДР (42)	31	73,8	0,08
ИПР (48)	27	56,2	

Таблица 4.

Общая 10-летняя выживаемость больных, получавших адъювантную гормонотерапию

Гистотип	10-летняя выживаемость		p
	N	%	
ИДР (44)	41	93,2	0,018
ИПР (43)	33	74,4	

У больных с ИДР частота гормонозависимых опухолей (РЭ/РП+) в сочетании с другими благоприятными признаками, по нашим данным, выше, чем при ИПР, что и объясняет несколько более высокие показатели 10-летней общей выживаемости у больных с дольковым раком молочной железы.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что показатели 5-летней общей выживаемости при дольковом и протоковом РМЖ практически идентичны и имеют тенденцию к росту при ИДР при 10-летнем наблюдении.

Из-за отсутствия четкой макроскопической картины краев первичной опухоли при выполнении органосохраняющих операций у больных с

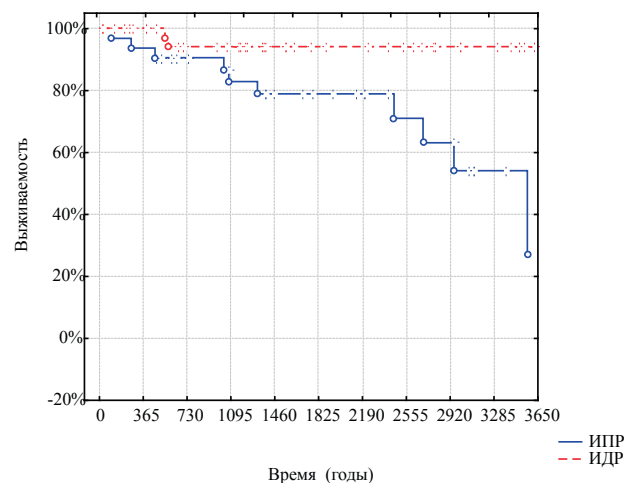


Рис. 1. Показатели 10-летней общей выживаемости больных ИДР и ИПР, подвергавшихся адъювантной эндокринотерапии.

дольковым РМЖ наблюдается более частое возникновение местных рецидивов по сравнению с пациентами с протоковым РМЖ.

Отмечается тенденция к более высоким показателям общей выживаемости больных дольковым РМЖ после неoadьювантной химиотерапии по сравнению с больными протоковым РМЖ.

Показатели 10-летней общей выживаемости при проведении адьювантной гормонотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) достоверно выше у больных с дольковым раком по сравнению с пациентами с протоковым раком (93,2% и 74,4% соответственно, $p=0,018$), рис. 1.

При сравнении отдаленных результатов лечения ИДР и ИПР вне зависимости от методов лечения и факторов прогноза существенных отличий в показателях общей выживаемости не выявляется. В первую очередь, это связано с более поздней диагностикой ИДР по сравнению с ИПР, что может нивелировать влияние благоприятных прогностических факторов. На основании полученных данных можно предполагать, что ранняя диагностика ИДР позволит, учитывая благоприятный биологический профиль этой опухоли, значительно улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. — СПб. — 2010.
2. Dixon J.M., Anderson T.J., Page D. L. et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease // Br. J. Surg. — 1983. — Vol. 70. — N 9. — P. 513-516.
3. Ellis IO, Galea M, Broughton N. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up // Histopathology. — 1992. — Vol. 20(6). — P. 479-489.
4. Jirstrom K, Ryden L, Anagnostaki L. et al. Pathology parameters and adjuvant tamoxifen response in a randomised premenopausal breast cancer trial // J Clin Pathol. — 2005. — Vol. 58(11). — P. 1135-1142.
5. Schnitt S. J., Connolly J. L., Recht A. et al. Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 448-454.
6. Smith DB, Howell A, Wagstaff J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival // Eur J Cancer Clin Oncol. — 1987. — Vol. 23(7). — P. 979-982.

*T.T. Tabagua¹, V.V. Semiglazov¹, E.A. Busko²,
T.Yu. Semiglazova², V.V. Vorotnikov²*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT FOR LOBULAR BREAST CANCER

¹I.P.Pavlov State Medical University
²N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

The study presents data on the treatment of lobular breast cancer. On the basis of the studied morphological and molecular-biological characteristics there were substantiated types of treatment that improved the survival of patients with invasive lobular carcinoma. It was showed the efficacy of systemic treatment for lobular breast cancer and also studied long-term outcomes of lobular breast cancer depending on the morphological and biological features.

Поступила в редакцию 19.04.2013