

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.19-006.04-055.5/7-091-07

Шойхет Я.Н.¹, Лазарев А.Ф.^{1,2,3}, Гофман А.А.¹, Задонцева Н.С.¹, Лазарева Д.Г.³

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ХАРАКТЕР ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656000, г. Барнаул; ²Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 656000, г. Барнаул; ³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», 656000, г. Барнаул

Цель – изучить клинико-морфологические особенности наследственного рака молочной железы и их влияние на характер проводимого лечения.

Материал и методы. Проведено сравнительное исследование между женщинами с наследственными формами рака молочной железы и спорадическим раком молочной железы. В основу работы положены сведения о 727 женщинах. Они были разделены на 2 группы: основную, включающую 377 женщин с наследственными формами рака молочной железы, и сравнения, в которую были включены 350 женщин со спорадическим раком молочной железы.

Результаты. Получены статистически значимые различия по характеру роста, расположению, рецепторному статусу опухолевого узла, наличию метастазов в регионарных лимфатических узлах, проведенному специальному лечению.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы; спорадический рак молочной железы; степень злокачественности.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (5): 4–7.

CLINICAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF A HEREDITARY BREAST CANCER AND THEIR INFLUENCE ON THE TREATMENT

Shoykhet Ya.N.¹, Lazarev A. F.^{1,2,3}, Gofman A. A.¹, Zadontseva N. S.¹, Lazareva D. G.³

¹Altai State Medical University, 656000, Barnaul, Russian Federation; ²The Altai Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 656049, Barnaul, Russian Federation; ³The Altai Regional Oncological Clinic, 656000, Barnaul, Russian Federation

Objective – to examine the clinical and morphological characteristics of hereditary breast cancer and their impact on the nature of the treatment.

Material and methods. A comparative study between women with hereditary forms of breast cancer and sporadic breast cancer. The work is based on information about 727 women. The women were divided into two groups: primary, including 377 women with hereditary forms of breast cancer and a comparison to include 350 women with sporadic breast cancer.

Results. Statistically significant differences were obtained by the nature, location, growth receptor status of the tumor site, presence of regional lymph node metastasis by special treatment.

Key words: hereditary breast cancer; sporadic breast cancer; malignancy.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (5): 4–7. (In Russ.)

Correspondence to: Alina Gofman – MD; e-mail: infec@yandex.ru.

Received 25.05.15

Рак молочной железы – одно из самых распространенных онкологических заболеваний на сегодняшний день. Среди женского населения в структуре онкологической заболеваемости ему принадлежит первое место в большинстве экономически развитых стран [1–4]. В мире ежегодно выявляется около 1,2 млн случаев. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женско-

го населения рак молочной железы также занимает лидирующее положение и составляет 20%, а смертность при данной патологии среди женщин равна 17,3% [5–7].

Материал и методы

Нами проведено сравнительное исследование между женщинами с наследственными формами рака молочной железы и спорадическим раком молочной железы.

В основу работы положены сведения о 727 женщинах. Они были разделены на 2 группы: основную и сравнения.

Для корреспонденции: Гофман Алина Александровна – аспирант кафедры онкологии; 656038, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, e-mail: alina-barnaul@mail.ru.

Таблица 1

Характеристика формы роста опухоли у женщин анализируемых групп

Характеристика формы роста опухоли	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Инвазивная	200	53,1	104	2,7	< 0,001
Узловая	69	18,3	76	21,7	> 0,05
Смешанная	108	28,6	170	48,6	< 0,001
Всего ...	377	100	350	100	

Таблица 2

Сравнительная оценка объема первичного очага у женщин анализируемых групп

Объем первичного очага	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
T1	92	24,4	74	21,1	> 0,05
T2	152	40,3	147	42	> 0,05
T3	84	22,3	79	22,6	> 0,05
T4	49	13	50	14,3	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

Основная группа включала 377 больных с заболеванием молочной железы и отягощенным семейным онкологическим анамнезом (3 случая и более онкологической патологии у близких родственников).

Критериями включения в основную группу были:

1. Наличие злокачественного новообразования у трех близких родственников и более с локализацией в молочной железе, яичниках, кишечнике, желудке.
2. Наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы.
3. Отсутствие других злокачественных новообразований.
4. Отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.

Критериями исключения женщин основной группы из исследования явились:

1. Отсутствие трех близких родственников и более с онкологической патологией молочной железы, яичников, кишечника, желудка.
2. Наличие другой онкологической патологии.
3. Наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.
4. Отсутствие согласия женщины на исследование.

Группа сравнения включала 350 пациентов с невыявленным отягощенным семейным анамнезом, у которых развился рак молочной железы;

Критериями включения в группу сравнения были:

1. Количество близких родственников с онкологической патологией не достигало трех и более.
2. Наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы.
3. Отсутствие других злокачественных новообразований.

Таблица 3

Сравнительная оценка по наличию метастазов в регионарные лимфатические узлы у женщин анализируемых групп

Метастазы в регионарные лимфатические узлы	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
N0	172	45,6	169	48,3	> 0,05
N1	84	22,3	88	25,1	> 0,05
N2	66	17,5	59	16,9	> 0,05
N3	55	14,6	34	9,7	< 0,05
N1-3	205	54,4	181	51,7	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

Таблица 4

Сравнительная оценка по наличию отдаленных метастазов у женщин анализируемых групп

Отдаленные метастазы	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
M0	329	87,3	311	88,9	> 0,05
M1	48	12,7	39	11,1	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

4. Отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.

Критериями исключения женщин группы сравнения из исследования явились:

1. Наличие трех близких родственников и более с онкологической патологией молочной железы, яичников, кишечника, желудка.
2. Наличие другой онкологической патологии.
3. Наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.
4. Отсутствие согласия женщины на исследование.

При характеристике роста злокачественного новообразования молочной железы установлено, что статистически значимо реже (на 20%; $p < 0,001$) в основной группе отмечена смешанная форма роста опухоли и чаще (на 23,4%; $p < 0,001$) наблюдалась инвазивная форма роста опухоли (табл. 1).

Статистически значимых различий в размере опухолевого узла в сравниваемых группах не было (табл. 2).

При характеристике поражения регионарных лимфатических узлов статистически значимо чаще в основной группе встретились женщины с метастазами в подключичных (подмышечных) лимфатических узлах III уровня на стороне поражения с вовлечением или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов I, II уровня; или метастазы в клинически определяемых внутренних маммарных лимфатических узлах на стороне поражения при наличии клинических признаков метастазов в подмышечных лимфатических узлах I, II уровня; или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения с признаками или без признаков метастазов в подмышечных или внутренних маммарных лимфатических узлах (на 4,9%; $p < 0,05$) (табл. 3). В остальных группах различия не получены.

Таблица 5

Сравнительная оценка по локализации опухоли в молочной железе у женщин анализируемых групп

Локализация опухоли в молочной железе	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>	
	абс.	%	абс.	%		
Поражение одного квадранта:	верхний наружный квадрант	59	1,6	36	10,3	< 0,05
	нижний наружный квадрант	58	15,4	38	10,9	> 0,05
	верхний внутренний квадрант	95	25,2	99	28,3	> 0,05
	нижний внутренний квадрант	51	13,5	56	16	> 0,05
	центральная зона	34	9,0	21	6	> 0,05
Поражение нескольких квадрантов:	2–3 квадранта	43	11,4	67	19,1	< 0,005
	4 квадранта	37	9,8	33	9,4	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100		

Таблица 6

Количественная характеристика пораженных квадрантов молочной железы у женщин анализируемых групп

Количество пораженных квадрантов	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
1	297	78,8	250	71,4	< 0,02
2 и более	80	21,2	100	28,6	< 0,02
Всего ...	377	100	350	100	

Таблица 7

Сравнительная характеристика рака молочной железы в анализируемых группах

Степень злокачественности опухолевого узла	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
I	45	11,9	51	14,6	> 0,05
II	185	49	173	49,4	> 0,05
III	147	39	126	36	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

При сравнительном анализе больных раком молочной железы в зависимости от наследственного или спорадического генеза значимых различий по отдаленному метастазированию не получено (табл. 4).

Расположение опухолевого узла в верхнем наружном квадранте чаще (на 5,3%; $p < 0,05$) встретилось в основной группе по сравнению с группой сравнения. Поражение более одного квадранта реже (на 7,7%; $p < 0,005$) наблюдается в основной группе по отношению к группе сравнения (табл. 5, 6).

Таблица 8

Характеристика гена – супрессора HER2/neu в ткани опухоли молочной железы женщин анализируемых групп

HER2/neu	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
+	67	17,8	69	19,7	> 0,05
++	86	22,8	121	34,6	< 0,001
+++	97	25,7	104	29,7	> 0,05
Отрицательно	112	29,7	56	16	< 0,001
Не определено	15	4	0	0	

Таблица 9

Характеристика наличия рецепторов к гормонам в ткани опухоли молочной железы у женщин анализируемых групп

Рецепторы эстрогенов/прогестерона	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
РЭ положительно	165	43,8	171	48,9	> 0,05
РЭ отрицательно	197	52,3	179	51,1	> 0,05
РП положительно	178	47,2	184	52,6	> 0,05
РП отрицательно	184	48,8	166	47,4	> 0,05
Не определено	15	3,8	0	0	< 0,05
РП, РЭ отрицательно	165	43,8	177	50,6	> 0,05
РП, РЭ положительно	197	52,3	164	46,9	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

Таблица 10

Характеристика мутаций BRCA1 у женщин в анализируемых группах

Характеристика мутаций BRCA1	Основная группа		Группа сравнения		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Есть мутация	40	10,6	5	2,5	< 0,001
Нет мутации	337	89,4	195	97,5	< 0,001
Всего ...	377	100	200	100	

Анализируя степень злокачественности новообразований молочной железы, достоверных различий между основной группой и группой сравнения не выявлено (табл. 7).

Сравнительный анализ женщин с онкологической патологией молочной железы в зависимости от наследственного или спорадического генеза показал, что ген – супрессор HER2/Neu чаще (на 13,7%; $p < 0,001$) был отрицательным в основной группе, реже (на 11,8%; $p < 0,001$) HER2/Neu был ++ (табл. 8).

Статистически значимых различий наличия рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов эстрогенов (РЭ) в ткани опухоли молочной железы не получено (табл. 9).

При анализе полученных результатов определения мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 выявлено, что положительные результаты были в генах BRCA1, а также статистически значимо положительный результат

Таблица 11

Распределение женщин сравниваемых групп по объему оперативного лечения

Характеристика объема оперативного лечения	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Мастэктомия по Маддену	344	91,2	331	94,6	> 0,05
Мастэктомия БДУ	5	1,3	0	0	< 0,05
Клиновидная или краевая резекция	4	1,1	3	0,9	> 0,05
Маммопластика вертикальная, контралатеральная	1	0,3	0	0	> 0,05
Радикальная резекция молочной железы	12	3,2	7	2	> 0,05
Секторальная резекция молочной железы	11	2,9	9	2,6	> 0,05
Всего ...	377	100	350	100	

Таблица 12

Характеристика специального лечения женщин анализируемых групп

Характеристика специального лечения	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Операция	14	3,7	9	2,6	> 0,05
Операция + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)	34	9	16	4,6	< 0,02
Операция + химиотерапия	145	38,5	137	39,1	> 0,05
Операция + ДЛТ + химиотерапия	94	24,9	69	19,7	> 0,05
Операция + химиотерапия + гормонотерапия	34	9	79	22,6	< 0,001
Операция + ДЛТ + химиотерапия + гормонотерапия	56	14,9	40	11,4	> 0,05
Всего ...	377		350		

чаще (на 8,1%; $p < 0,05$) встретился в основной группе (табл. 10).

Статистически значимо чаще (на 1,3%; $p < 0,05$) в основной группе была проведена мастэктомия без дополнительных уточнений – БДУ (табл. 11).

В основной группе женщинам чаще (на 4,4%; $p < 0,02$) было проведено комбинированное лечение, реже (на 13,6%; $p < 0,001$) проведено лечение: операция, химиотерапия, гормонотерапия (табл. 12).

Анализируя продолжительность жизни и безрецидивный период пациенток основной группы и груп-

пы сравнения статистически значимых различий не получено.

Заключение

У женщин с наследственными формами рака молочной железы чаще обнаруживалось наличие мутаций в гене *BRCA 1*.

При наследственных формах опухолей чаще регистрировалась смешанная форма роста, также чаще отмечалось поражение надключичных лимфатических узлов; реже выявляли поражение более двух квадрантов и HER2/Neu-позитивного рака молочной железы.

Указанные особенности обуславливали необходимость более интенсивного лечения (операция, химиотерапия, гормонотерапия) пациентов в группе sporadic рака.

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 258–66.
- Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы. *Современная онкология*. 2004; 6 (2): 67–9.
- Лазарев А.Ф., Задонцева Н.С., Гофман А.А. Наследственный рак молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2014; 2: 40–6.
- Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика. *VII Российская онкологическая конференция*. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/07/45.php>
- Айламазян Э.К. Современные подходы к профилактике рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы. *Медицинский академический журнал*. 2006; 6 (3): 16–27.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. *Молекулярная онкология: клинические аспекты*. СПб.: Медицина; 2007.
- Marchetty P., Di Ricco C.Z., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (1): 127–34.

REFERENCES

- Imyanitov E.N. Hereditary Breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (4): 258–66. (in Russian)
- Lyubchenko L.N., Gar'kavtseva R.F. Clinical and genetic heterogeneity of familial breast cancer. *Sovremennaya onkologiya*. 2004; 6 (2): 67–9. (in Russian)
- Lazarev A.F., Zadontseva N.S., Gofman A.A. Hereditary breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2014; 19 (2): 40–6. (in Russian)
- Hereditary forms of breast and/or ovarian cancer: prognosis, treatment and prevention. *VII Rossiyskaya onkologicheskaya konferentsiya*. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/07/45.php> (in Russian)
- Aylamazyan E.K. Modern approaches to the prevention of breast cancer patients can processes of the reproductive system. *Medit-sinskiy akademicheskij zhurnal*. 2006; 6 (3): 16–27. (in Russian)
- Imyanitov E.N., Khanson K.P. *Molecular Oncology: clinical aspects*. [Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty]. St. Petersburg: Meditsina; 2007. (in Russian)
- Marchetty P., Di Ricco C.Z., Ricevuto E. et al. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (1): 127–34.

Поступила 25.05.15