

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ПРИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ



Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна,
С.А. Лялькін

Адреса:
Сивак Любов Андріївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: lasyvak@gmail.com

Аналіз прогностичних факторів раку грудної залози є ключовим моментом для розуміння розвитку захворювання, оцінки індивідуального прогнозу та вірогідності відповіді на проведене лікування. На сьогодні найбільш значущими прогностичними чинниками вважають стадію захворювання, розмір пухлини, стан країв резекції та наявність пухлинних клітин у лімфатичних та кровоносних судинах, статус регіонарних лімфатичних вузлів, гістологічний тип і ступінь гістологічної злоякості пухлини, рецепторний статус (експресія рецепторів до естрогенів, прогестерону та епідермального фактора росту HER2/new). Нині актуальними є дослідження, мета яких полягає в порівнянні прогностичної цінності та достовірності отриманих даних як за допомогою генних прогностичних тестів, так і широко доступних імуногістохімічних досліджень.

Рак грудної залози (РГЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією; у розвинених країнах він уражає майже кожну десяту жінку і займає одне з перших місць у захворюваності жіночого населення на рак. В усьому світі частота РГЗ має тенденцію до підвищення. Однією з основних причин збільшення кількості хворих онкологічного профілю є зростання популяції осіб похилого віку [1, 3, 7, 11]. Дійсно, ризик захворіти на РГЗ у віці >65 років у 150 разів перевищує такий у осіб віком <30 років [3, 11, 26, 31].

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, інтенсивна захворюваність у 2009 р. становила 19,6%, на 100 тис. населення — 33,5 особи. Захворюваність на РГЗ має 2 піки: 1-й припадає на вікову групу 40–45 років (передменопаузальний РГЗ), 2-й — на когорту у віці понад 50–55 років (постменопаузальний РГЗ). В Україні цей показник у жінок віком 40–45 років становить 61,4, а у віковій групі 50–55 років — 120 осіб на 100 тис. населення [7]. Смертність у ці вікові періоди становить 17,2 та 49,7 випадку відповідно. Останнє можна пояснити тим, що жінки похилого віку з РГЗ звертаються у спеціалізовані лікувальні установи тоді, коли захворювання вже має розповсюджений характер [26, 31].

Незважаючи на підвищення захворюваності, смертність від РГЗ у багатьох країнах знижується, особливо серед осіб молодого та середнього віку. Цього вдалося досягнути завдяки вдосконаленню методів лікування та більш ранній діагностиці. Тому знання прогностичних чинників є ключовим моментом для розуміння розвитку захворювання, оцінки індивідуально-

го прогнозу та вірогідності відповіді на проведене лікування.

Прогностичні фактори (prognostic factors) — це клінічні, морфологічні маркери, які корелюють із виживаністю незалежно від лікування і є необхідними для визначення груп пацієнтів, яким слід призначати системне лікування. Чинники, що передбачають відповідь (predictive factors), — це такі маркери, що корелюють з відповіддю на лікування незалежно від прогнозу. Також існують маркери, які поєднують у собі обидві характеристики. У міру поглиблення знання про біологію пухлинного процесу панель прогностичних факторів постійно розширюється. Наразі найбільш значущими вважають такі клініко-морфологічні та біологічні прогностичні чинники: стадію захворювання, розмір пухлини, стан країв резекції та наявність пухлинних клітин у лімфатичних та кровоносних судинах, інфільтрацію оточуючих тканин, статус регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ), наявність місцевого рецидиву і віддалених метастазів (поодинокі, множинні) та їх локалізацію (кісткові, вісцеральні, ураження центральної нервової системи), гістологічний тип і ступінь гістологічної злоякості пухлини, рецепторний статус (експресія рецепторів до естрогенів — estrogen receptors — ER, прогестерону — progesterone receptor — PR та епідермального фактора росту — HER2/new, EGFR), Ki-67, фракцію S-фази, плідність, p53, bcl-2, рівень катепсину D, активність ангіогенезу та ін. [1–4, 18].

Розмір первинної пухлини є важливим фактором, який дозволяє визначати прогноз захворювання, а також агресивність його перебігу. У багатьох дослідженнях оцінювали вплив розміру пухлини на ви-

живаність і ризик розвитку рецидиву, а також кореляцію між розміром пухлини та вірогідністю ураження РЛВ [9, 11, 13, 33, 34]. Відомо, що збільшення розміру первинної пухлини безпосередньо впливає на тривалість життя. Так, при первинній пухлині <1 см протягом 20 років без рецидиву живуть 88% пацієнток, а при її розмірі 2–3 см — 73% пацієнток. При збільшенні первинної пухлини з 3,1 до 5,0 см період 20 років без рецидиву зареєстровано лише в 61% випадків [22, 34]. Збільшення розмірів первинної пухлини негативно впливає на виживаність — як у випадках РГЗ без ураження РЛВ, так і при метастазуванні у них, хоча вплив розміру первинної пухлини на виживаність пацієнток із метастазами у РЛВ виражений сильніше [5, 6, 8, 9]. Відзначають пряму залежність між збільшенням розміру первинної пухлини та вірогідністю ураження РЛВ. Так, при пухлині діаметром <1 см метастазування у РЛВ відзначали в 20–30% пацієнток, у 27–39% — при 1–2 см та у 29–57% — при 2–3 см [9, 34].

Однією з найважливіших характеристик пухлин є наявність метастазів у РЛВ. Принципово значущою є кількість уражених лімфатичних вузлів (ЛВ). Патологоанатомічна класифікація ступеня ураження РЛВ ґрунтується на кількості ЛВ, уражених метастазами (0; 1–3; ≥4), розмірах метастазів (відсутність метастазів; ≤0,2 см; >0,2 та ≤2,0 см; >2,0 см) і фіксації ЛВ між собою і до прилеглих структур [4, 9, 12, 16]. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що зі збільшенням кількості РЛВ, уражених метастазами, знижується безрецидивна та загальна виживаність [4, 17]. Так, без системного ад'ювантного лікування за відсутності метастазування у РЛВ рецидив хвороби протягом 5 років відзначали у 20–21% пацієнток, а 10-річна виживаність становила 65–80%; тоді як при ураженні 1–3 ЛВ рецидив протягом 5 років розвивався у 30–40% хворих, а 10-річна виживаність сягала лише 35–65%, а за наявності метастазів у ≥4 ЛВ ці показники становили 54–82 та 13–25% відповідно.

Результати великої кількості рандомізованих досліджень вказують на те, що 25–30% пацієнток із негативним статусом РЛВ врешті помирають від метастатичного РГЗ [1–3, 9, 21, 25]. Із цього можна зробити висновок, що РЛВ є не лише осередком майбутнього розповсюдження злоякісного новоутворення і маркером хронології пухлинного процесу. А також відомо, що кращий прогноз у пацієнтів з інтактними РЛВ пов'язаний не тільки з більш раннім виявленням захворювання. Варто зазначити, що і статус аксильярних ЛВ, і безрецидивна та загальна виживаність є відображенням одного процесу, а саме — тенденції пухлини до локального та віддаленого метастазування [4, 9].

У серії досліджень показано, що метастази при РГЗ розповсюджуються послідовно від першого до другого, а потім до третього рівня ЛВ. Відповідно, якщо сигнальний ЛВ не містить метастазів, то й інші ЛВ також не уражені. Біопсія сигнальних ЛВ має бути стандартною методикою у пацієнтів з початковими формами РГЗ та клінічно інтактними ЛВ, у яких не проводили неoad'ювантну терапію та не було попередніх оперативних втручань на грудній залозі. Отже, важливе прогностичне значення має визначення мікрометастазів у сигнальних ЛВ [14–16, 19].

Так, у дослідженні N.M. Hansen та співавторів [19] пацієнток розділили на 4 групи залежно від стану сигнальних ЛВ: 1-ша група — відсутність пухлинних клітин; 2-га — мікрометастази розміром <0,2 мм; 3-тя — мікрометастази 0,2–2,0 мм; 4-та — метастази >2 мм. Продемонстровано, що виживаність суттєво не відрізнялася у пацієнток 1-ї та 2-ї груп. Також автори відзначають, що зі збільшенням кількості та розмірів метастазів збільшалося число пацієнток, що отримували системну ад'ювантну терапію, що теж могло вплинути на результати дослідження.

На 13-й Міжнародній конференції з РГЗ у Санкт-Галлені (St. Gallen) у 2013 р. було представлено дані щодо ролі та необхідності аксильярної лімфодисекції у пацієнток із позитивними сигнальними ЛВ при клінічно негативних ЛВ. Так, у дослідженні IBCSG 23-01 не виявлено переваги аксильярної лімфодисекції у пацієнток з 1 або більше позитивними сигнальними ЛВ [17]. У дослідженні ACOSOG Z0011 вивчали виживаність пацієнток із позитивними та негативними сигнальними ЛВ, у яких виконували аксильярну лімфодисекцію, порівняно з хворими, у яких зазначену процедуру не проводили. Статистично достовірної різниці між загальною та безрецидивною виживаністю не виявлено [16, 17]. Очікуються результати досліджень, які вивчають можливість відмови навіть від біопсії сигнальних ЛВ у пацієнтів із негативними аксильярними ЛВ, виявленими при ультразвуковому обстеженні [17].

Перебіг злоякісного захворювання залежить від морфологічної характеристики пухлини. Відомо, наприклад, що інфільтруючий часточковий рак рідше метастазує, на відміну від інфільтруючого протокового, для нього характерним є внутрішньоорганне розповсюдження з формуванням вторинних вогнищ, мультицентричність росту, двобічне виникнення; медулярний, тубулярний, слизовий РГЗ мають кращий прогноз порівняно з інфільтруючим протоковим раком [3, 21, 22]. При аналізі гістологічних типів РГЗ виявлено, що протоковий рак виникає частіше у пацієнток похилого віку [22, 31]. У групі хворих молодого віку

рідше трапляється часточковий рак або високодиференційовані пухлини (рідкісні форми раку), асоційовані з кращим прогнозом [30].

За даними деяких дослідників [22, 30, 31], медулярний рак часто розвивається у пацієнток молодого віку. Але, незважаючи на те, що медулярний рак має кращий прогноз, у віковій групі хворих, молодших 35 років, він не асоціювався з кращим прогнозом порівняно з іншими гістологічними формами [30]. За іншими джерелами, у різних вікових групах відмінностей щодо розподілу пухлин за гістологічним типом не виявлено [28]. Окрім гістологічної характеристики та ступеня диференціації, рекомендовано визначати також і ступінь злоякісності пухлини за сумою балів, одержаних при оцінці таких параметрів: кількість тубулярних структур, ядерний поліморфізм і кількість структур мітозу в 10 полях зору. Відповідно до цих ознак пухлини поділяються за 3 ступенями злоякісності. Як прогностичний фактор ступінь злоякісності пухлини часто критикують за суб'єктивність. Понад те, чіткі прогностичні відмінності відзначають тільки при пухлинах I та III ступеня, тоді як прогноз при утвореннях II ступеня частково збігається з таким при I та III ступені гістологічної злоякісності [22].

На сьогодні пухлини грудної залози поділяються на 2 великі групи: пухлини, що походять з базального (міоепітеліального) та люмінального епітелію, які можна відрізнити один від одного за експресією специфічних цитокератинів. На основі робіт С.М. Perou та співавторів [29] створено молекулярну класифікацію типів РГЗ, які фундаментально відрізняються один від одного: люмінальний тип А, люмінальний тип В, підтип із гіперекспресією Erb-B2 та базальний тип. Життєздатність і широке використання експресійної класифікації зумовлені тим, що вищевказані типи РГЗ не просто відрізняються набором певних молекулярних маркерів, а характеризуються різною біологією, прогнозом та чутливістю до різних видів терапії. На основі великої кількості досліджень доведено, що молекулярний тип є незалежною прогностичною ознакою з високою точністю стосовно ефективності терапії [12, 18, 20, 27]. У 2000 р. С.М. Perou та співавтори [29] використали мікрочипи, які містили гібридаційні проби до 8102 мРНК, для того, щоб отримати індивідуальні експресійні профілі пухлин. Кластерний аналіз дозволив виділити «внутрішню панель» із 465 генів. На основі розподілу цих генів автори поділили всі пухлини на декілька молекулярних підтипів: дві групи з позитивним статусом ER (люмінальні А і В підтипи); група з гіперекспресією HER2-рецепторів; група, в якій експресія генів грудної залози

залишається в нормі; група базальних пухлин. У зв'язку з тим, що у рутинній практиці не завжди є можливість отримати інформацію щодо генної експресії, запропоновано спрощену «сурогатну» класифікацію підтипів РГЗ [4]. Ця класифікація ґрунтується на імуногістохімічному визначенні ER, PR, гіперекспресії HER2 та маркера клітинної проліферації Ki-67 і є доступною для широкого використання в клінічній практиці. Підтипи РГЗ, які визначають за клініко-патоморфологічними критеріями, схожі, але не точно збігаються з молекулярно-генетичними підтипами РГЗ. Люмінальний А варіант РГЗ діагностують із частотою 30–45%. При імуногістохімічному дослідженні виявляють позитивну експресію ER і PR та не виявляють експресії HER2-рецепторів. Такі пухлини характеризуються низьким показником Ki-67. У різних лабораторіях межа між «низьким» та «високим» рівнем індексу Ki-67 різниться. Рівень Ki-67 <14% найкраще корелює з молекулярно-генетичним визначенням люмінального А типу РГЗ. Таке значення Ki-67 отримано при порівнянні цього показника з даними генного аналізу проліферації як прогностичного фактора [10]. Також при імуногістохімічному дослідженні позитивною є реакція на люмінальні цитокератини (KRT8/18).

Естрогензалежні пухлини грудної залози з високим ступенем диференціації, низьким проліферативним індексом характеризуються низьким ризиком розвитку рецидиву та високою 10-річною виживаністю — 90% пацієнток живуть 10 років після закінчення лікування при I–II стадії захворювання [12]. Відмічають високу ефективність гормональної терапії та низьку чутливість до цитотоксичної терапії [5, 27]. Для прогнозу цього варіанта РГЗ важливою ознакою є локалізація віддалених метастазів. Так, для люмінального А типу РГЗ характерним є метастазування в кістки (56%), з меншою частотою — у м'які тканини (18%), рідше виникають й вісцеральні метастази — у 26% випадків [5, 26].

Люмінальний В варіант РГЗ включає всі випадки люмінального РГЗ, які не повністю відповідають наведеним вище характеристикам. Це може бути як велике значення Ki-67 або низька експресія PR, так і HER2-позитивність, що реєструють із частотою 14–18%. Згідно з імуногістохімічною класифікацією люмінальний В тип РГЗ можна розділити на 2 підтипи: люмінальний В HER2-негативний, який характеризується експресією ER та/або PR, негативними показниками експресії HER2 та високим рівнем Ki-67 (>14%) [4, 5, 10], та люмінальний В HER2-позитивний, якому притаманні експресія ER та/або PR, будь-який рівень Ki-67 та гіперекспресія або ампліфікація HER2 [10, 32]. Люмінальний В варіант

РГЗ порівняно з люмінальним А типом має гірший прогноз та характеризується високим ризиком рецидиву. Він відзначається більш раннім віком встановлення діагнозу, низьким диференціюванням пухлини, високим проліферативним індексом, більшими розмірами пухлини та ураженням аксиллярних ЛВ на момент діагностування [4, 10]. При люмінальному В HER2-негативному підтипі порівняно з люмінальним А зростає кількість вісцеральних метастазів, рідше відзначали ураження кісткової системи.

Так, згідно з даними В.Ф. Семиглазова та співавторів [5], при люмінальному В HER2-негативному підтипі РГЗ метастатичне ураження кісток виявляли у 38%, м'яких тканин — у 18%, вісцеральні метастази — у 41% та метастази у головному мозку — у 3% пацієнтів; при люмінальному В HER2-позитивному підтипі РГЗ метастатичне ураження кісток виникало у 35%, м'яких тканин — у 15%, вісцеральні метастази — у 40% випадків та у 10% пацієнток метастази поширювалися у головний мозок. Десятирічна виживаність при люмінальному В HER2-негативному підтипі РГЗ нижча, ніж у пацієнток із люмінальним А типом, але статистично достовірно вища, ніж при всіх інших підтипах РГЗ [4, 5].

При імуногістохімічному дослідженні виявлено, що для РГЗ із гіперекспресією Erb-B2 характерними є негативна експресія ER та PR, високий рівень Ki-67, а також гіперекспресія чи ампліфікація HER2 [10].

Клініко-патоморфологічними особливостями естрогеннезалежних агресивних пухлин із високим ризиком розвитку рецидиву є низький ступінь диференціювання, великий розмір пухлини та ураження ЛВ [32]. При типі РГЗ із гіперекспресією HER2 метастатичне ураження кісток траплялося у 9%, м'яких тканин — у 19%, вісцеральні метастази — у 57% випадків та у 15% пацієнтів діагностували метастази у головний мозок. Порівняно з іншими підтипами РГЗ відносний ризик розвитку рецидиву є найвищим. Десятирічна виживаність у цій групі не перевищувала 55%, навіть при ранніх стадіях захворювання [6].

Базальноподібний варіант РГЗ виявляють із частотою 27%.

Імуногістохімічні маркери: ER-, PR- та HER2-негативні, базальні цитокератини (CK5/6)-позитивні, EGFR (HER1)-позитивний, cadherin-P-, c-kit та віментинпозитивні [4, 18, 20, 23, 28]. В англійській науковій літературі базальноподібний і тричі негативний РГЗ часто мають однакове значення. Але тричі негативний РГЗ також охоплює деякі особливі гістологічні типи, такі як медулярна та залозисто-кістозна карцинома з низьким ризиком віддалених метастазів. Особливі гістологічні типи тричі негативного РГЗ також можуть

бути як чутливими до гормональної терапії (наприклад тубулярний, муцинозний та крібрiformний), так і резистентними (наприклад апокриновий, медулярний, залозисто-кістозний та метастатичний) [4, 18, 28].

Тричі негативний РГЗ — гетерогенна група пухлин, асоційованих з різним, найчастіше несприятливим прогнозом та високим ризиком рецидиву та смерті впродовж перших 3–5 років спостереження [4, 25, 26]. Характерним для цієї патології є молодий вік пацієнток. Відомо, крім того, що базальноподібний тип РГЗ частіше виникає у жінок молодого віку негроїдної раси, ніж європейської. Виживаність у цій групі найнижча порівняно з когортою з будь-яким іншим молекулярним підтипом РГЗ [27]. Близько 90% BRCA1-асоційованого раку належить до цього типу РГЗ. Дисфункція репаративних систем робить такі пухлини чутливими до препаратів платини, інгібіторів топоізомери I та PARP-інгібіторів [28]. У 2012 р. В.Д. Lehmann та співавтори виділили 6 підтипів базальноподібного РГЗ із різним прогнозом та чутливістю до лікарських засобів [23]: базальні підтипи 1 і 2, імунomodulatory підтип характеризується експресією генів, пов'язаних з імунною модуляцією, мезенхімальноподібний і мезенхімальний, стовбуроподібний, люмінальний з експресією андрогенових рецепторів. При базальноподібному підтипі 1 експресуються гени, пов'язані з проліферацією та поділом клітин.

При базальному підтипі 2 активовано сигнальні шляхи різних факторів росту (EGF, NGF, MET, Wnt/beta catenin IGF1R). Базальні підтипи 1 і 2 є чутливими до препаратів платини. Імунomodulatory підтип характеризується експресією генів, пов'язаних з імунною відповіддю клітини. Для мезенхімальних підтипів характерною є активація сигнальних шляхів диференціювання та рухомості клітин (TGF-beta, Wnt/beta catenin, FGFR, PDGFR), а також активація генів, асоційованих з ангиогенезом та низькою експресією проліферативних генів. Мезенхімальні підтипи є чутливими до PI3K/mTOR інгібітора NVP-BEZ235. Люмінальний підтип характеризується високою експресією генів, що беруть участь у гормональній регуляції і відзначаються експресією андрогенових рецепторів, а також люмінальних цитокератинів. На сьогодні триває рандомізоване дослідження II фази, яке вивчає ефективність бікалутаміду у таких пацієнток. Уже отримано дані проміжного аналізу, які вказують на певну його ефективність [23, 24].

Паралельно з молекулярною класифікацією РГЗ розроблено прогностичні генні тести, що базуються на ретроспективному порівнянні генних профілів пухлин з результатами лікування, які дозволяють точніше, ніж стандартні клініко-морфологічні прогностичні фактори,

виділити групи пацієнтів зі сприятливим та несприятливим прогнозом. Мультипараметричні прогностичні генні тести вивчають у проспективних рандомізованих дослідженнях, які оцінюють клінічну значущість отриманих даних (так, у дослідженні MINDACT опрацювали генний тест MammaPrint[®], а у роботі TAILORx — Oncotype DX[™]). Таким чином, показник ризику розвитку рецидиву, отриманий при використанні тесту Oncotype DX (21 ген), визнаний таким, що надає не тільки прогностичну інформацію, але й може застосовуватися як фактор для прогнозування ефективності хіміотерапії у пацієнок із люмінальним РГЗ, особливо з інтактними РЛВ [17, 18].

У світовій клінічній практиці використання генних прогностичних тестів набуває все більшого поширення, що поступово призводить до змін у клінічних рекомендаціях лікування хворих на РГЗ. Проте висока вартість комерційно доступних генних тестів обмежує їхнє широке використання в рутинній практиці. Тому наразі актуальними є дослідження, мета яких — порівняти прогностичну цінність та достовірність отриманих даних як за допомогою генних прогностичних тестів, так і широко доступних імуногістохімічних досліджень. Отримати результати, максимально наближені до показників оцінки генної експресії, можливо з використанням стандартних імуногістохімічних методів дослідження [18]. Дані наукових робіт свідчать про те, що використання чотирьохкомпонентного імуногістохімічного алгоритму (ER, PR, HER2, Ki-67) як єдиного прогностичного фактора дозволило досягти статистично достовірних результатів, рівнозначних одержаним за допомогою комерційно доступного генного тесту Oncotype DX щодо визначення ризику рецидиву у пацієнок із рецепторопозитивними пухлинами [6, 12]. Таким чином, наявні прогностичні критерії РГЗ є осно-

вою для розробки сучасних рекомендацій лікування хворих на РГЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Давыдов М.И., Летягин В.П. (2007) Практическая маммология. Практическая медицина, 53 с.
2. Иманитов Е.Н., Хансон К.П. (2007) Молекулярная онкология: клинические аспекты. С-Пб: ИД СПбМАПО. 212 с.
3. Кулигина Е.Ш. (2010) Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология, 11: 4.
4. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. (2012) Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов. Злокачественные опухоли, 2(2): 43–49.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. (2010) Проблемы хирургического лечения рака молочной железы. Практическая онкология, 11: 4.
6. Стенина М.Б., Фролова М.А. (2011) Рак молочной железы: Наиболее важные события и выводы последних лет. Практическая онкология, 12(1): 26–32.
7. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2012) Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 13: 46–47.
8. Bonadonna G. (1992) Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. Cancer Res., 52: 2127–2137.
9. Carter C., Allen C., Henson D. (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer, 63: 181–187.
10. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J. Natl. Cancer Inst., 101: 736–750.
11. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (1997) Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed Philadelphia, 2: 2169–2171.
12. Dowsett M., Salter J., Zabaglo L. et al. (2011) Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. Steroids, 76: 777–780.
13. Fisher B., Slack N., Katcher D. (1995) Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol. Obstet., 140: 528–534.
14. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S. et al. (2013) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol., 14: 297–305.
15. Gentilini O., Veronesi U. (2012) Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node versus observation after axillary UltraSound). Breast, 21: 678–681.
16. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. (2011) Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA, 305: 569–575.
17. Goldhirsch A., Winer E., Coates A. et al. (2013) Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann. Oncol., 24: 2206–2223.

18. Goldhirsch A., Wood W., Coates A. et al. (2011) Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann. Oncol., 24(8): 1736–1747.
19. Hansen N.M., Grube B., Ye X. et al. (2009) Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. J. Clin. Oncol., 27(28): 4679–4684.
20. Holm K., Hegardt C., Staaf J. et al. (2010) Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns. Breast Cancer Res., 12(3): 36.
21. Kollias J., Elston C.W., Robertson J.F.R. (1997) Early-onset breast cancer — histopathological and prognostic considerations. Brit. J. Cancer, 75(9): 1318–1323.
22. Le Duossal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S. et al. (1989) Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff — Bloom — Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer, 64: 1914–1921.
23. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. (2011) Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J. Clin. Invest., 121(7): 2750–2767.
24. Melchior L., Benitez J. (2008) An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. Carcinogenesis, 29: 1475–1482.
25. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K., Cheang M. et al. (2004) Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin. Cancer Res., 10(16): 5367–5374.
26. Pappo L., Karni T., Sandbank J. et al. (2011) Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. Oncologist, 16(1): 61–70.
27. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. (2009) Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J. Clin. Oncol., 27: 1160–1167.
28. Penault-Llorca F., Viale G. (2012) Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. Ann. Oncol., 23(6): 19–22.
29. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 406: 747–752.
30. Pronzato P., Mustacchi G., De Matteis A. et al. (2011) Biological characteristics and medical treatment of breast cancer in young women — a featured population: Results from the NORA Study. Int. J. Breast Cancer, 6: 11–16.
31. Schonberg M.A., Marcantonio E.R., Li D., Silliman R.A. (2010) Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J. Clin. Oncol., 20(12): 1975–1976.
32. Theillet C. (2010) What do we learn from HER2-positive breast cancer genomic profiles? Breast Cancer Res., 12(3): 107.
33. Wood W.C. (1994) Progress from clinical trials on breast cancer. Cancer, 74: 2606–2609.
34. Zhang G., Tsuda H., Adachi I. et al. (1997) Prognostic indicators for breast cancer patients with one to three regional lymph node metastases, with special reference to alterations in expression levels of bcl-2, p53 and c-erbB-2 proteins. Jpn. J. Clin. Oncol., 27(6): 371–377.

Прогностические факторы при раке грудной железы. Современное состояние проблемы

Л.А. Сивак, Н.О. Веревкина, С.А. Лялкин

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Анализ прогностических факторов рака грудной железы является ключевым моментом для понимания развития заболевания, оценки индивидуального прогноза и вероятности ответа на проводимое лечение. На сегодня наиболее значимыми прогностическими факторами считают стадию заболевания, размер опухоли, состояние краев резекции и наличие опухолевых клеток в лимфатических и кровеносных сосудах, статус регионарных лимфатических узлов, гистологический тип и степень гистологической злокачественности опухоли, рецепторный статус (экспрессия рецепторов к эстрогенам, прогестерону и эпидермального фактора роста HER2/new). Актуальными являются исследования, цель которых состоит в сравнении прогностической ценности и достоверности полученных данных как с помощью генных прогностических тестов, так и широко доступных иммуногистохимических исследований.

Ключевые слова: рак грудной железы, прогностические факторы, молекулярно-генетическая классификация.

Breast cancer prognostic factors. Current state of the problem

L.A. Sivak, N.O. Veriovkina, S.A. Lyalkin

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Analysis of breast cancer prognostic is a key moment for understanding the disease natural history, assessment of individual prognosis and response for treatment. At present, the most significant prognostic factors are: stage of the disease, tumor size, resection margins status and tumor cells in lymphatic and blood vessels, regional lymph node involvement, histological type and grade, receptor status (expression of estrogen and progesterone receptors, HER2/new). Very useful information may present the studies, aimed to the comparison of the prognostic value of the data, obtained with genetic studies and widely affordable immunohistochemistry.

Key words: breast cancer, prognostic factors, molecular-genetic classification.