Адъювантная химиотерапия первично-операбельного люминального B-подтипа рака молочной железы без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе: да или нет?

Ю.С. Шатова, В.В. Токмаков, Л.Ю. Владимирова, Л.Н. Ващенко
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: *Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru*

Введение. *Люминальные опухоли составляют до 65 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ), однако даже внутри этой группы заболевание отличается широкой вариабельностью клинико-морфологических характеристик, течения и прогноза. Наиболее сложно выбрать оптимальную тактику адъювантной химиотерапии (АХТ) при первично-операбельном люминальном B-подтипе РМЖ без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе.*
Цель исследования *– оценка результатов комплексного лечения первично-операбельного люминального РМЖ без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе в зависимости от проведенной АХТ.*
Материалы и методы. *Проанализированы результаты комплексного лечения 190 случаев первично-операбельного люминального РМЖ в стадиях T1–2N0–1M0 без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе. Из них 105 пациенткам с люминальным A-подтипом РМЖ и 50 пациенткам с люминальным B-подтипом РМЖ выполнено лечение в следующем объеме: радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция + дистанционная лучевая терапия + адъювантная гормональная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, а 35 пациенткам с люминальным B-подтипом РМЖ к вышеприведенному лечению добавлены 6 курсов АХТ по схеме FAC.*
Результаты. *При статическом сравнении общей и безрецидивной выживаемости по методу Kaplan–Meier при медиане наблюдения 37 мес достоверных различий между группами пациенток не выявлено (p >0,05).*
Выводы. *Люминальный B-подтип без гиперэкспрессии HER2/neu является крайне неоднородной группой РМЖ в аспекте планирования АХТ, особенно у больных в постменопаузе. Результаты исследования заставляют сконцентрировать внимание на поиске дополнительных биологических характеристик опухоли, позволяющих в большей степени индивидуализировать тактику лечения у этой когорты пациенток.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, люминальный B-подтип, адъювантная химиотерапия*

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-29-33

Adjuvant chemotherapy of primary operable luminal B breast cancer without overexpression of HER2/neu in postmenopausal women: yes or no?

Yu.S. Shatova, V.V. Tokmakov, L.Yu. Vladimirova, L.N. Vaschenko
Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Background. *Luminal tumors account for 65 % of all breast cancer (BC) cases; however, within this group, there are multiple subtypes with various clinical and morphological characteristics, disease course and prognosis. Choosing an optimal strategy for adjuvant chemotherapy (ACT) in postmenopausal women with primary operable luminal BC B subtype without overexpression of HER2/neu appears to be the most challenging.*
Objective: *to evaluate treatment outcomes in postmenopausal women with primary operable luminal BC without overexpression of HER2/neu depending on the ACT used.*
Materials and methods. *We analyzed treatment outcomes in 190 postmenopausal women with stages T1–2N0–1M0 primary operable luminal BC without overexpression of HER2/neu. Of them, 105 patients had luminal BC A subtype, whereas 50 patients were diagnosed with luminal BC B subtype. All patients underwent radical mastectomy or organ-preserving surgery + external beam radiotherapy + adjuvant hormonal therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors; 35 patients with luminal BC B subtype additionally had 6 cycles of FAC ACT.*
Results. *We observed no significant differences in overall and relapse-free survival (assessed using the Kaplan–Meier method) across the groups during 37 months of follow-up (p >0.05).*
Conclusions. *Luminal BC B subtype without overexpression of HER2/neu is an extremely heterogeneous group in terms of planning ACT, especially in postmenopausal women. Our results encourage to pay particular attention to finding additional biological characteristics of the tumor, which will ensure more individual approach to treatment of these patients.*

Key words: *breast cancer, luminal B subtype, adjuvant chemotherapy*

Введение

Люминальные опухоли составляют до 65 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ), однако даже внутри этой группы заболевание отличается широкой вариабельностью клинико-морфологических характеристик, течения и прогноза [1]. У 40 % больных РМЖ встречается люминальный А-подтип опухоли, для которого характерны высокий уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов, низкая степень злокачественности, низкая пролиферативная активность. Именно этот подтип ассоциируется с наиболее благоприятным прогнозом. Люминальный В-подтип РМЖ встречается в 20 % случаев и характеризуется менее выраженной экспрессией рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП), повышенной пролиферативной активностью и худшим прогнозом по сравнению с люминальным А-подтипом [2]. С учетом дороговизны и трудоемкости генетического профилирования опухолей в клинической практике для разделения РМЖ на молекулярно-биологические подтипы чаще всего используется иммуногистохимическая характеристика новообразования [3]. Обычно с помощью иммуногистохимического метода определяются экспрессия РЭ и РП, индекс пролиферативной активности (Ki-67), наличие гиперэкспрессии HER2/neu.

На сегодняшний день обязательным компонентом системного лечения люминальных подтипов РМЖ является гормональная терапия (ГТ). Добавление адъювантной химиотерапии (АХТ) к ГТ у пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ в постменопаузе даже при положительных лимфатических узлах не приводит к существенному улучшению результатов лечения [4], однако принято считать, что у пациенток с люминальным В-подтипом добавление АХТ может принести дополнительную пользу и улучшить результаты лечения [5].

Чаще всего РМЖ диагностируют у женщин в возрасте от 55 до 64 лет [6]. С учетом того, что у пациенток пожилого возраста происходит накопление значимых сопутствующих патологий, проводимая им системная терапия может вызывать большее число осложнений по сравнению с терапией у более молодых пациенток [7]. Наиболее сложно выбрать оптимальную тактику АХТ при первично-операбельном люминальном В-подтипе РМЖ без гиперэкспресии HER2/neu у пациенток в постменопаузе. В таких случаях решение о добавлении химиотерапии к ГТ принимается, как правило, по усмотрению лечащего врача.

Цель настоящего **исследования** – оценка результатов комплексного лечения первично-операбельного люминального РМЖ без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе в зависимости от проведенной АХТ.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты комплексного лечения 190 случаев люминального первично-операбельного РМЖ в стадиях T1–2N0–1M0 без гиперэкспрессии HER2/neu у пациенток в постменопаузе, проходивших лечение в клинике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от биологического подтипа РМЖ и проведенной системной терапии. Распределение пациенток в зависимости от биологического подтипа опухоли осуществляли на основании рекомендаций Панели экспертов (St. Gallen, 2017).

В 1-ю группу вошли 105 пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ, которым были проведены хирургическое лечение (радикальная модифицированная мастэктомия – 77 (73,33 %) случаев, органосохраняющие операции – 28 (26,66 %) случаев), дистанционная лучевая терапия (ЛТ) и адъювантная ГТ (тамоксифеном – 72 (68,57 %) случая, ингибиторами ароматазы – 33 (31,42 %) случая). Возраст пациенток на момент верификации диагноза составлял от 50 до 89 лет, средний возраст – 66,4 года. В 92 (87,61 %) случаях морфологический тип опухоли был представлен инфильтрирующим протоковым раком, в 13 (12,38 %) – прочими формами РМЖ (дольковый, тубулярный, папиллярный, слизистый, медуллярный).

Вторую группу составили 50 пациенток с люминальным В-подтипом РМЖ, которым также были проведены хирургическое лечение (радикальная модифицированная мастэктомия – 37 (74 %) случаев, органосохраняющие операции – 13 (26 %) случаев), дистанционная ЛТ и адъювантная ГТ (тамоксифеном – 42 (84 %) случая, ингибиторами ароматазы – 8 (6 %) случаев). Возраст пациенток на момент верификации диагноза составлял от 50 до 89 лет, средний возраст – 69,5 года. В 42 (84 %) случаях морфологический тип опухоли был представлен инфильтрирующим протоковым раком, в 8 (16 %) – прочими формами РМЖ (папиллярный и дольковый).

В 3-ю группу вошли 35 пациенток с люминальным В-подтипом РМЖ, также получивших хирургическое лечение (радикальная модифицированная мастэктомия – 20 (57,14 %) случаев, органосохраняющие операции – 15 (42,85 %) случаев), дистанционную ЛТ и адъювантную ГТ (тамоксифеном – 32 (91,42 %) случая, ингибиторами ароматазы – 3 (8,57 %) случая). Кроме того, всем пациенткам 3-й группы до начала ГТ были проведены 6 курсов АХТ по схеме FAC в стандартных терапевтических дозах. Решение о добавлении АХТ при лечении люминального В-подтипа РМЖ в каждом случае врач принимал индивидуально, с учетом соматического статуса пациентки и ее пожеланий.

Распределение по стадиям заболевания в группах было следующим: в 1-й группе T1N0M0 – 2 случая,

T2N0M0 – 75, T2N1M0 – 28; во 2-й группе T2N0M0 – 45, T2N1M0 – 6; в 3-й группе T2N0M0 – 23, T2N1M0 – 12 случаев.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании прослежен 3-летний результат лечения вышеуказанных групп пациенток. В 1-й группе прогрессирование заболевания наступило в 10 (9,52 %) случаях, средний срок до прогрессирования составил 36,2 мес; во 2-й группе – в 5 (10 %), средний срок до прогрессирования – 13 мес; в 3-й группе – в 7 (20 %) случаях, средний срок до прогрессирования – 22,6 мес. Во всех случаях генерализации процесса метастатическому поражению в 1-й группе подверглись кости (как изолированно (25 % случаев), так и в сочетании с висцеральными метастазами (50 % случаев – метастазы в кости и легкие, 25 % случаев – метастазы в кости и печень)). При этом в 1-й группе у 8 пациенток с прогрессированием изначально стадия заболевания была T2N0M0, у 2 – T2N1M0. У пациенток 2-й группы при первоначальной стадии T2N0M0 в 60 % случаев метастазы были выявлены в костях, в 20 % – в костях и легких, еще в 20 % случаев – в печени. В 3-й группе при генерализации болезни метастазами поражались преимущественно кости и легкие (71,42 % случаев), также изолированно кости (14,28 % случаев) и изолированно печень (14,28 % случаев). В 5 случаях прогрессирования первично стадия заболевания была определена как T2N0M0, в 2 – как T2N1M0. В каждой из групп за период наблюдения произошло по 2 смерти пациенток, при этом в 1-й и 2-й группах причиной смерти явились не онкологические заболевания, тогда как в 3-й обе больные умерли на фоне прогрессирования РМЖ. При статическом сравнении общей и безрецидивной выживаемости по методу Kaplan–Meier достоверных различий между группами не выявлено (рис. 1–4).

При оценке полученных данных мы не предполагали, что в группе больных люминальным А-подтипом РМЖ в течение первых 5 лет будут выявлены рецидивы заболевания. Согласно данным ряда авторов, для раннего люминального А-подтипа РМЖ характерна отсроченная генерализация, как правило, после 5–10 лет наблюдения [8, 9]. Предполагалось, что добавление АХТ в состав комплексной терапии пациенток 3-й группы улучшит результаты лечения, однако, по результатам нашей работы, добавление АХТ по схеме FAC к ГТ больных первично-операбельным люминальным РМЖ без гиперэкспрессии HER2/neu не привело к ожидаемому улучшению. Одной из возможных причин этого может быть проблема иммуногистохимической воспроизводимости. Так, например, Ki-67 на сегодняшний день рассматривается как наиболее значимый биомаркер при разделении люминального РМЖ на подтипы [10], позволяющий решить вопрос при планировании системного лечения в пользу АХТ. Однако Панель экспертов (St. Gallen, 2015) считает, что для установления «разделительного среза» при определении повышенного Ki-67 необходимо знание его местных лабораторных значений. Самостоятельная значимость Ki-67 в разделении люминального РМЖ на подтипы и, как следствие, назначение курсов АХТ на основании только уровня Ki-67 продолжают активно изучаться [11]. Следует отметить, что в настоящий момент проводится большое число исследований, посвященных формированию более детального

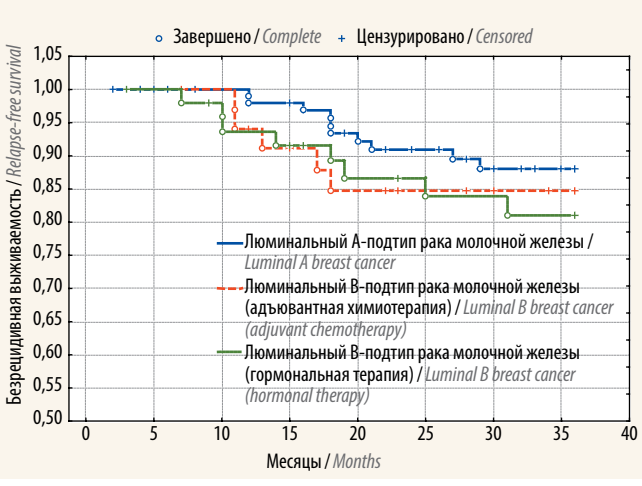

Рис. 1. *Безрецидивная выживаемость больных люминальным раком молочной железы в постменопаузе в зависимости от метода лечения (определение по методу Kaplan–Meier)*

Fig. 1. *Relapse-free survival of patients with luminal breast cancer during postmenopause depending on the treatment strategy (Kaplan–Meier survival curve)*

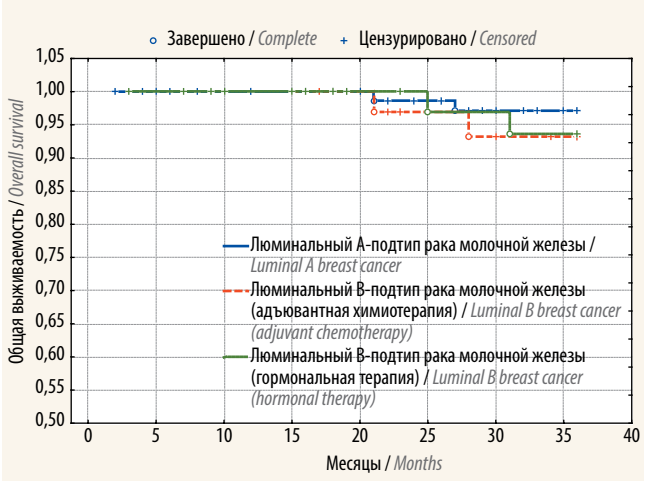

Рис. 2. *Общая выживаемость больных люминальным раком молочной железы в постменопаузе в зависимости от метода лечения (определение по методу Kaplan–Meier)*

Fig. 2. *Overall survival of patients with luminal breast cancer during postmenopause depending on the treatment strategy (Kaplan–Meier survival curve)*

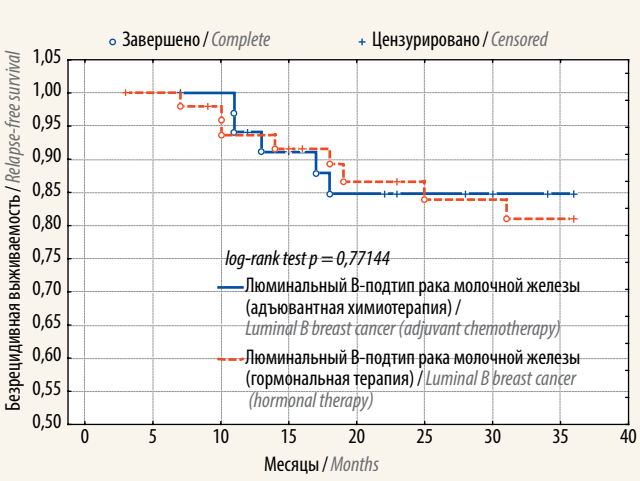

Рис. 3. *Безрецидивная выживаемость больных с люминальным В-подтипом рака молочной железы в постменопаузе в зависимости от метода лечения (определение по методу Kaplan–Meier)*

Fig. 3. *Relapse-free survival of patients with luminal B breast cancer during postmenopause depending on the treatment strategy (Kaplan–Meier survival curve)*

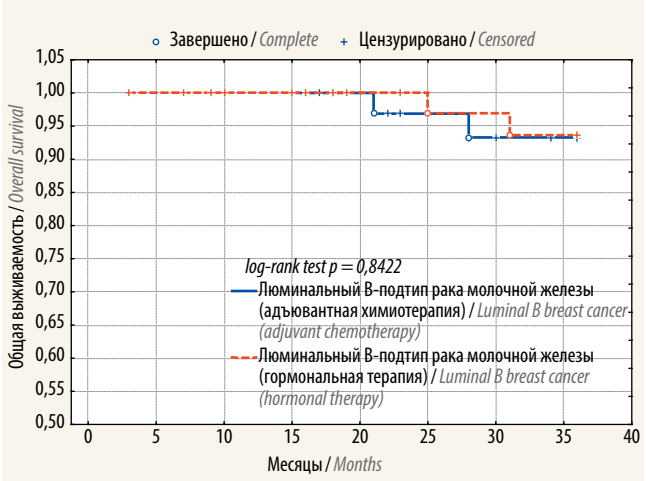

Рис. 4. *Общая выживаемость больных с люминальным В-подтипом рака молочной железы в постменопаузе в зависимости от метода лечения (определение по методу Kaplan–Meier)*

Fig. 4. *Overall survival of patients with luminal B breast cancer during postmenopause depending on the treatment strategy (Kaplan–Meier survival curve)*

биологического портрета люминального В-подтипа РМЖ, и уже показано, что определение уровня экспрессии андрогенов может служить его дополнительным прогностическим предиктором [12–15].

Выводы

По всей вероятности, люминальный В-подтип без гиперэкспрессии HER2/neu является крайне неоднородной группой РМЖ в аспекте планирования АХТ, особенно у больных в постменопаузе. Полученные неоднозначные результаты применения АХТ еще раз свидетельствуют о наличии группы промежуточного риска при данном варианте РМЖ, что заставляет сконцентрировать внимание на поиске дополнительных биологических характеристик опухоли, позволяющих в большей степени индивидуализировать тактику лечения у этой когорты пациенток и, возможно, избежать необоснованного назначения курсов АХТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ignatiadis M., Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol 2013;10(9);494–506. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.124.
2. Parker C., Krontiras H., Urist M. Molecular targets in breast cancer. In: Current Surgical Therapy. 12th edn. Baltimore: Elsevier, 2017. Pp. 671–674.
3. Sabatier R., Goncalves A., Bertucci F. Personalized medicine: present and future of breast cancer management. Crit Rev Oncol Hematol 2014;91(3):223–33. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.03.002.
4. Park S., Lee S.K., Paik H.J. et al. Adjuvant endocrine therapy alone in patients with node-positive, luminal A type breast cancer. Medicine (Baltimore) 2017;96(22):e6777. DOI: 10.1097/MD.0000000000006777.
5. Munzone E., Curigliano G., Colleoni M. Tailoring adjuvant treatments for the individual patient with luminal breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(4):703–14. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.05.012.
6. Siu A.L. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016;164(4);279–96. DOI: 10.7326/M15-2886.
7. Семенова А.И. Лекарственная терапия у больных пожилого и старческого возраста. Практическая онкология 2015;16(3):117. [Semenova A.I. Pharmacotherapy in elderly and senile patients. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(3):117. (In Russ.)].
8. Colleoni M., Sun Z., Price K.N. et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. J Clin Oncol 2016;34(9):927–35. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3504.
9. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. World J Surg Oncol 2016;14(1):223. DOI: 10.1186/s12957-016-0988-0.
10. Tashima R., Nishimura R., Osako T. et al. Evaluation of an optimal cut-off point for

the Ki-67 index as a prognostic factor in primary breast cancer: a retrospective study. PLoS One 2015;10(7):e0119565. DOI: 10.1371/journal.pone.0119565.
11. Andre F., Arnedos M., Goubar A. et al. Ki-67 – no evidence for its use in node-positive breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(5);296–301. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.46.
12. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Титов К.С. и др. Иммунологическая и молекулярно-генетическая характеристика люминального В-фенотипа рака молочной железы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(4):32–6. [Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Titov K.S. et al. Immunological and molecular genetic characteristics of luminal B breast cancer: a literature review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(4):32–6. (In Russ.)].
13. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А. и др. Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы? Современные проблемы науки и образования 2017;3. Доступно по: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26392. [Shatova Yu.S., Fratsiyants E.M., Novikova I.A. et al. Antiandrogen therapy: a new approach of targeted therapy for breast cancer? Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2017;3. Available from: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26392. (In Russ.)].
14. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А. и др. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования 2014;10(1):85–8. [Kit O.I., Shatova Yu.S., Novikova I.A. et al. Expression of p53 and BCL2 in various subtypes of breast cancer. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research 2014;10(1):85–8. (In Russ.)].
15. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. Автоматизированный анализ клеточной плотности при раке молочной железы как дополнительный способ повысить объективность и достоверность прогноза рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):12–6. [Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F., Komyakhov A.V. Automated analysis of cell density in breast cancer as an additional method of increasing objectivity and accuracy of breast cancer prognosis. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;13(3):12–6. (In Russ.)].

Статья поступила: 09.10.2017. **Принята к публикации:** 11.10.2017
Article received: 09.10.2017. **Accepted for publication:** 11.10.2017