

Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы

С.М. Демидов^{1, 2}, Д.А. Демидов^{1, 2}, М.А. Зафирова²

¹ Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40»;
Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты: Денис Александрович Демидов p18193@gmail.com

В статье представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 162 пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга. Установлено, что ER-отрицательный статус, трижды негативный подтип опухоли и отрицательный статус лимфатических узлов являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли. При изучении отдаленных результатов лечения выявлено, что отрицательный статус лимфатических узлов статистически достоверно предсказывает улучшение безрецидивной выживаемости, а оперативное лечение при достижении полного регресса опухоли не увеличивает время безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, регрессия опухоли, предикторные факторы, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-22-25

Long-term results of complete clinical and pathologic regression in patients with breast cancer

S.M. Demidov^{1, 2}, D.A. Demidov^{1, 2}, M.A. Zafirova²

¹ Municipal autonomous institution "City Clinical Hospital No. 40"; 189 Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia;

² Federal State Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;
3 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia

The article presents the results of analysis of long-term treatment outcomes of 162 patients who received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer based on City Clinical Hospital No. 40 of Ekaterinburg. ER-negative status, triple-negative subtype of tumor and lymph node negative status were found to be significant predictive factors of complete tumor regression. In studying long-term results of the treatment it was showed that negative status of lymph nodes significantly predicts improvement in relapse-free survival, while the surgical treatment does not increase relapse-free survival time in case of complete tumor regression.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor regression, predictive factors, relapse-free survival

Введение

Неоадъювантная химиотерапия (ХТ), использовавшаяся первоначально при местно-распространенных формах рака молочной железы (РМЖ), все чаще применяется у больных с операбельными опухолями. Уменьшение размера первичной опухоли позволяет значимо увеличить частоту выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств и при этом не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения по сравнению с использованием аналогичных режимов ХТ в адъювантном режиме. Это было подтверждено мета-анализом большого числа исследований [1, 2].

Еще в исследованиях 1980-х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса после нео-

адъювантной ХТ, наблюдалось существенное улучшение отдаленных результатов по сравнению с историческим контролем [3].

При этом амплитуда различий тем больше, чем более агрессивен и прогностически неблагоприятен подтип опухоли, при котором проводилось лечение [4].

Патоморфологический полный ответ часто используется в качестве суррогатной конечной точки для оценки эффективности неоадъювантной ХТ, также считается существенным прогностическим показателем долгосрочных клинических исходов, в том числе безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости [5].

Следовательно, определение факторов, которые предсказывают патоморфологический регресс, имеют решающее значение в управлении РМЖ.

Ответ на неоадьювантную ХТ позволяет выполнить менее калечащую операцию на молочной железе и может уменьшить время проведения подмышечной лимфодиссекции. Полный патоморфологический регресс после неоадьювантной ХТ идентифицирует группу пациентов с более низким риском местно-регионарного рецидивирования, возможно не нуждающуюся в облучении грудной стенки и регионарной зоны лимфатических узлов (ЛУ).

Данные комбинированного анализа 2 исследований показали, что 10-летняя кумулятивная частота местно-регионарных рецидивов равнялась 12,3 % после мастэктомии (8,9 % местных и 3,4 % регионарных) и 10,3 % после органосохраняющих операций с лучевой терапией только на молочную железу (8,1 % местных и 2,2 % регионарных) [6].

В течение ряда лет ставится вопрос о возможности отказа от хирургического вмешательства у пациентов, достигающих полной клинической ремиссии с помощью неоадьювантной ХТ.

Достижение с помощью ХТ полной клинической ремиссии не означает патоморфологического регресса первичной опухоли и регионарных метастазов. Показатели полного патоморфологического регресса ранжируют от 23 до 80 % у больных с полной клинической ремиссией.

Клиническая оценка (пальпация), маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) неточно «предсказывают» полный морфологический регресс у 60–70 % больных. Поэтому необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении целесообразности хирургического вмешательства у больных с полным клиническим регрессом опухоли, определяемым не только с помощью клинического метода, маммографии и УЗИ, но и магнитно-резонансной томографии [7–9].

Цель исследования — изучение отдаленных результатов лечения пациенток с полными клиническими и патоморфологическими резорбциями опухоли при РМЖ.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 162 пациенток с I–III стадиями РМЖ, отказавшихся от радикального оперативного лечения. Все пациентки получали неоадьювантное лечение на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга и Свердловского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2015 г. Средний возраст больных составил $50,32 \pm 2,53$ года. Всем пациенткам проведены исследования, которые регламентированы стандартами диагностики РМЖ. Оценивали возраст на момент постановки диагноза, размер опухоли, степень дифференцировки, молекулярный подтип и пролиферативную активность опухоли, а также наличие метастазов в регионарных ЛУ.

Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER-2, Ki-67 и гистологическая степень злокачественности были использованы для классификации больных по подтипам РМЖ в соответствии с клинико-патоморфологическими критериями, рекомендованными панелью экспертов St. Gallen-2011–2013. Для микроскопической оценки степени и характера патоморфоза опухоли применяли классификацию Miller–Payne. Больные были ретроспективно разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациентки, у которых после проведения неоадьювантной ХТ был достигнут полный регресс опухоли, подтвержденный патоморфологическим исследованием; во 2-ю — пациентки с полным клиническим регрессом опухоли. Третью, контрольную группу составили пациентки с остаточной (резидуальной) опухолью после проведения курса ХТ ($n = 100$). Полный патоморфологический регресс опухоли определялся как отсутствие инвазивного рака и рака *in situ* в молочной железе безотносительно вовлечения ЛУ. Полный клинический регресс опухоли был подтвержден данными осмотра и 3 исследований — цифровой маммографии, УЗИ и МРТ. После оперативного лечения все пациентки в соответствии со стандартами в зависимости от молекулярного подтипа опухоли получали гормонотерапию, таргетную терапию трастузумабом в адьювантном режиме. Пациентки, получавшие только гормонотерапию, были признаны несоответствующими требованиям включения.

Группы были сопоставимы по стадии, гистологической степени злокачественности и молекулярному подтипу опухоли (см. таблицу).

Схема ХТ была выбрана с учетом индивидуальной картины пациентов после консилиума врачей-химиотерапевтов отделения и лечащего врача-онколога на основании установленных стандартов.

В 1-й группе 18 больных получали комбинированный режим ХТ (антрациклины и таксаны), 32 — только антрациклиновый режим, 2 — режим CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил). Во 2-й группе 9 больных получали комбинированный антрациклино-таксановый режим ХТ, 1 — только антрациклиновый режим. У 52 больных 3-й группы был использован антрациклиновый режим ХТ, у 43 — антрациклино-таксановый, 5 больных получали только таксаны.

У 27 пациенток 2-й группы была выполнена радикальная резекция молочной железы, у 25 пациенток — мастэктомия. Объем оперативного лечения определялся желанием пациентки.

Началом исследования являлась дата получения данных гистологического исследования, концом исследования — дата последнего визита больной.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office и STATISTICA 13,0 фирмы StatSoft Inc. (США).

Распределение пациенток по стадиям, гистологической степени злокачественности, молекулярному подтипу опухоли

Показатель	Значение, n (%)		
	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 100)
Стадия:			
• IA	8 (15,4)	4 (40)	7 (7)
• IIA	24 (46,2)	6 (60)	43 (43)
• IIB	11 (21,1)		30 (30)
• IIIA	9 (17,3)		20 (20)
Гистологическая степень злокачественности:			
• G ₂	25 (47,6)	4 (57,1)	28 (64,4)
• G ₃	27 (52,4)	3 (42,9)	15 (35,6)
Рецепторный статус:			
• ER/PR-положительные	29 (55,8)	6 (60)	32 (74,4)
• ER/PR-отрицательные	23 (44,2)	4 (40)	11 (25,6)
HER-2-neu:			
• гиперэкспрессия	27 (51,9)	6 (60)	20 (46,5)
• негативный	25 (48,1)	4 (40)	23 (53,5)

В ходе исследования использовали тесты Вилкоксона (для непрерывных переменных), χ^2 или точный критерий Фишера (для категориальных переменных) и анализ множественной регрессии для изучения предикторных факторов, потенциально связанных с патоморфологическим и клиническим полным регрессом опухоли. Для оценки выживаемости без болезни был использован метод Каплана–Майера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового критерия для сравнения выживаемости в группах.

Результаты и обсуждение

Полный патоморфологический регресс опухоли был достигнут у 52 больных, у 10 больных был достигнут полный клинический регресс опухоли.

При проведении анализа множественной регрессии полный патоморфологический ответ был связан с ER-отрицательным статусом ($p < 0,001$), трижды негативным подтипом ($p < 0,0027$), отрицательным статусом ЛУ ($p < 0,01$). Вероятность полного патоморфологического ответа значительно снизилась с увеличением опухолевого размера ($p < 0,022$), эта связь была статистически значимой в трижды негативной и HER-2-позитивной подгруппе.

Средний период наблюдения больных 1-й группы составил 39,4 мес. За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 13 (23,0 %) пациенток. У 6 пациенток зарегистрировано появление метастазов в кости, у 1 – в печень, у 1 – в головной мозг, у 3 – локорегиональный рецидив, у 1 – метастазы в аксиллярные ЛУ, внутрикожные метастазы, метастазы в печень.

Средний период наблюдения пациенток 2-й группы составил 34,1 мес. Прогрессирование заболевания

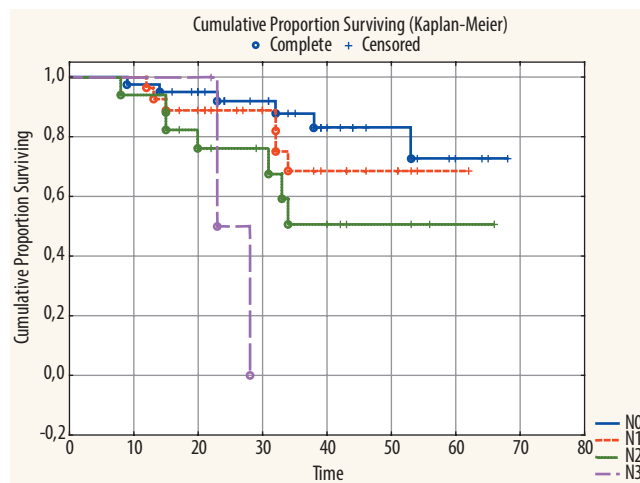


Рис. 1. Связь между статусом лимфатических узлов и безрецидивной выживаемостью

было отмечено у 1 пациентки – появление метастазов в ипсилатеральные аксиллярные ЛУ.

При проведении анализа отдаленных результатов в зависимости от типа патологического ответа была выявлена статистически достоверная связь между статусом ЛУ и БРВ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и БРВ в группе полного морфологического и клинического ответа не выявлено. В то же время такая связь была выраженной в группе неoadъювантной ХТ с остаточной резидуальной опухолью ($p < 0,04$).

Медиана времени без прогрессирования в группе полного патоморфологического ответа составила

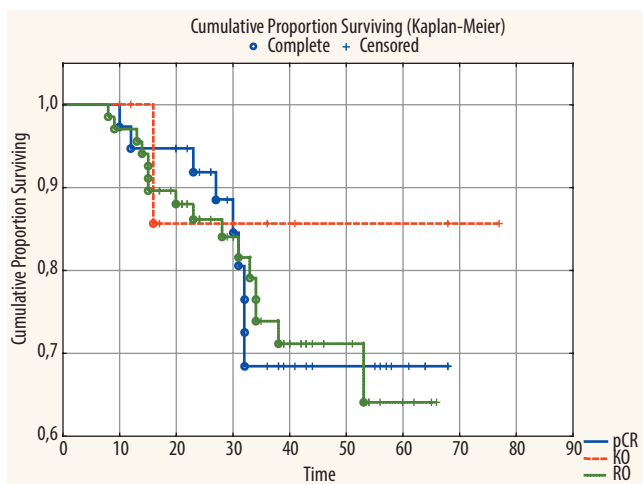


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в группах полного патоморфологического ответа и полного клинического ответа. pCR — полный патоморфологический регресс опухоли, KO — полный клинический регресс опухоли, RO — остаточная резидуальная опухоль

30 мес, в группе полного клинического ответа — 32 мес ($p = 0,05$) (рис. 2).

Выводы

- ER-отрицательный статус, трижды негативный подтип опухоли и отрицательный статус ЛУ являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли.
- Вероятность полной регрессии опухоли снижается при размере опухоли > 5 см у больных с трижды негативным и HER-2-neu-позитивным подтипами опухоли.
- Отрицательный статус ЛУ статистически достоверно предсказывает улучшение БРВ.
- Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и БРВ в группе полного морфологического и клинического регресса опухоли не выявлено.
- Оперативное лечение при достижении полного регресса опухоли не увеличивает время БРВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
2. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J. P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–94.
3. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Buzdar A.U. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46: 2578–81.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384(9938):164–72.
5. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778–85.
6. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Clin Oncol* 2012;30: 3960–6.
7. Семиглазов В.Ф.. Предоперационное (неоадьювантное) лечение рака молочной железы. *Медицинский альманах* 2008;4: 68–70. [Semiglazov V.F. Preoperative (neoadjuvant) treatment of breast cancer. *Meditsinskiy almanah = Medical Almanac* 2008;4:68–70. (In Russ.).]
8. Литвяков Н.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии* 2013(3):334–40. [Litvyakov N.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M. Association of metastasis-free survival in patients with breast cancer and changes in expression vector of multidrug resistance gene in tumors during neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013(3):334–40. (In Russ.).]
9. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Неоадьювантное лечение рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(2):30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors* 2014;(2):30–6. (In Russ.).]