

Демидов С.М.<sup>1,4</sup>, Демидов Д.А.<sup>1,2</sup>, ЩигOLEV М.И.<sup>1,3</sup>

# Полная резорбция рака молочной железы: предикторы; факторы, связанные с длительной безрецидивной выживаемостью; перспективы безоперационного ведения

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии и медицинской радиологии, г. Екатеринбург, <sup>2</sup> Управления здравоохранения г. Екатеринбурга; <sup>3</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», <sup>4</sup> МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Demidov C.M., Demidov D.A., Shchigolev M.I.

## Complete resorption in breast cancer: predictors; factors associated with long-term relapse-free survival; perspective for non-surgical management

### Резюме

Цели исследования: выявить предикторы полной патоморфологической резорбции РМЖ; сравнить выживаемость групп пациенток с полной клинической, полной патоморфологической резорбциями и с резидуальной опухолью; определить факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в этих группах.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы результаты лечения 173 пациенток, получавших неoadъювантное лечение по поводу первичного рака молочной железы на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга и СООД в 2007 - 2018 году. Средний возраст больных 53,14±10,214 лет. Больные были разделены на 3 группы (I – полная патоморфологическая резорбция опухоли, II – полная клиническая резорбция опухоли, III – резидуальная опухоль после НАХТ).

Результаты исследования и выводы. ER-отрицательный статус ( $p=0,0142$ ) и трижды негативный подтип опухоли ( $p=0,0247$ ) являются предикторами развития pCR. У больных с люминальным А подтипом отрицательный статус лимфатических узлов предсказывает наступление полной регрессии ( $p=0,041$ ). Вероятность pCR снижается при люминальном В подтипе ( $p=0,01$ ). DFS статистически не отличается во всех трех группах ( $p=0,511$ ). У пациенток с G2 рецидивы реже, чем у больных с G3 ( $p=0,0497$ ). DFS у пациенток с HER-2-неу отрицательным статусом была дольше, чем у пациенток с положительным ( $p=0,0096$ ). Снижение выживаемости выявлено в группе с HER-2 положительным подтипом РМЖ ( $p=0,028$ ). Взаимодействия между размером опухоли ( $p=0,409$ ), статусом лимфатических узлов ( $p=0,539$ ), ER-статусом ( $p=0,423$ ), молекулярными подтипами (кроме HER-2) ( $p=0,122$ ) и уровнем Ki-67 ( $p=0,203$ ) с DFS обнаружено не было.

Отсутствие влияния оперативного лечения на DFS у пациенток с cCR, наличие факторов, способных предсказывать достижение ими полного ответа, в сочетании с использованием методов визуализации и патоморфологического исследования ложа опухоли дает основания для рассмотрения вопроса, о выделении групп пациенток, в которых отказ от хирургического лечения будет безопасен

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, резорбция опухоли, предикторные факторы, безрецидивная выживаемость

### Summary

Objectives: identify predictors of complete pathomorphology resorption of breast cancer; compare the survival of patient groups with complete clinical, complete pathomorphology resorption and with a residual tumor; to determine the factors affecting the overall and relapse-free survival in these groups.

Materials and methods. The study analyzed the results of treatment of 173 patients who received neoadjuvant treatment for primary breast cancer based on the City Clinical Hospital No. 40 in Ekaterinburg and Sverdlovsk Regional Oncology Center in the period from 2007 to 2018. The average age of the patients was 53.14 ± 10.214 years. The patients were retrospectively divided into 3 groups (I - complete pathomorphology tumor resorption, II - complete clinical tumor resorption, III - residual tumor after neoadjuvant treatment).

The results and conclusions. ER-negative status ( $p = 0.0124$ ) and a three-fold negative tumor subtype ( $p = 0.0247$ ) were found to be

predictors of pCR development. In patients with luminal A subtype, the negative status of the lymph nodes reliably predicts the onset of complete regression ( $p = 0.041$ ). The probability of pCR is significantly reduced in the luminal B subtype ( $p = 0.01$ ). DFS is not statistically different in the group with a residual tumor and groups with a complete clinical and pathological response ( $p = 0.511$ ). In patients with G2, relapses occur less frequently than in patients with G3 ( $p = 0.0497$ ). DFS in patients with HER-2-neu negative status was longer than those with HER-2-neu positive status ( $p = 0.0096$ ). A similar decrease in survival occurred in the group with HER-2 positive subtype of breast cancer ( $p = 0.028$ ). Statistically significant interactions between tumor size ( $p = 0.409$ ), lymph node status ( $p = 0.539$ ), ER status ( $p = 0.423$ ), molecular subtypes (except HER-2) ( $p = 0.122$ ), and Ki-67 level ( $p = 0.203$ ) with DFS was not detected.

The lack of influence of surgical treatment on disease-free survival in patients with cCR, the presence of factors capable of predicting their full response, combined with the use of visualization methods and pathological examination of the tumor bed, gives grounds for considering the selection of groups of patients in whom surgical treatment will be safe

**Keywords:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor regression, predictor factors, relapse-free survival

## Введение

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) первоначально проводилась для пациентов с первично-неоперабельным местно-распространенным РМЖ, с целью перевода его в операбельное состояние, но сейчас используется и для пациентов с операбельным раком с целью уменьшения размера опухоли и достижения ее полного регресса, что позволяет значимо увеличить частоту выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств.

НАХТ так же эффективна как и адъювантная химиотерапия судя по показателям общей и безрецидивной выживаемости с дополнительными преимуществами снижения стадии опухоли и возможного анализа химиочувствительности опухоли *in vivo*. Достоверных отличий безрецидивной выживаемости (DFS) у пациентов, достигших полного ответа, которые подверглись операции и у пациентов, которые прошли только лучевую терапию не наблюдается. Аналогично, между этими двумя группами не наблюдается разницы в долгосрочной безметастатической выживаемости. [1]

Достижение pCR как промежуточного маркера улучшения выживаемости наблюдается в основном у женщин с агрессивными подтипами рака молочной железы (РМЖ): трижды негативным и HER-2-позитивным. [2]

Клинические исследования показали, что состояние женщин, у которых достигнут pCR, характеризуется существенным улучшением показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого он не достигнут в столь выраженной степени. Полная регрессия опухоли сопровождается максимальными показателями общей выживаемости: 3-, 5-, 10-летняя выживаемость у пациенток этой группы равна 100%, 92,3%, 83,1%. При невыраженном патоморфозе общая выживаемость на аналогичных сроках составила 57,8, 42,3, 28,7%. Показатели безрецидивной выживаемости имеют аналогичную тенденцию: при полном патоморфозе 3-, 5-, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,6, 76,1, 76,1%, тогда как при слабом — 42,9, 33,7, 28,7% соответственно. [3]

При этом безрецидивная выживаемость среди пациентов с полным ответом существенно не зависит от схемы неoadъювантной терапии. [4]

Однако, возникновение полного клинического, рентгенологического и макроскопического ответов опухоли не

всегда является достоверным проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза. Для пациенток с люминальным HER2-негативным раком доля pCR существенно меньше, чем предполагается при клинической и рентгенологической оценке данных. В то время как при нелюминальных раках (тройном негативном и HER2+ РМЖ) клинико-инструментальные методы исследования часто недооценивают реальную частоту pCR. [5]

Пальпация и инструментальные методы исследования неточно предсказывают полный морфологический регресс. Так общая точность МРТ для прогнозирования pCR составляет 74%. Точность значительно различается среди подтипов опухолей, а наибольшая отрицательная прогностическая ценность наблюдалась в тройных отрицательных (60%) и HER2-позитивных (62%) подтипах. [6]

В последнее десятилетие произошло резкое увеличение процента pCR особенно среди тройного негативного и HER 2-позитивного подтипа рака молочной железы. Учитывая высокие показатели полного ответа среди пациенток и наличие данных о связи полного ответа опухоли с отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, уместно поставить вопрос о том, является ли оперативное лечение на сегодняшний день обязательным мероприятием в лечении РМЖ, если в дальнейшем проводится адекватная адъювантная лучевая терапия. [7,8]

Отказ от резекции молочной железы у отдельных пациентов с достоверно диагностированной полной регрессией может снизить количество послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни больных и сократить затраты на лечение. [9]

Очевидно, что полный отказ от оперативного лечения в условиях отсутствия методов, способных точно подтвердить полную резорбцию, у таких пациенток невозможен. Однако на основании наличия лабораторно-инструментальных данных и предикторов, связанных с наиболее частым развитием резорбции, можно выделить группу пациенток, в которой отказ от оперативного лечения не приведет к увеличению риска рецидивирования.

Цели исследования: Выявить предикторы полной патоморфологической резорбции РМЖ; сравнить выживаемость у пациенток с полной клинической, полной патоморфологической резорбциями и с резидуальной опухолью, а также определить факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в этих группах.

## Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 173 пациенток, которые получали неоадъювантное лечение по поводу первичного рака молочной железы на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга и СООД в период с 2007 по 2018 год. Средний возраст больных составил  $53,14 \pm 10,214$  лет. Оценивали возраст на момент постановки диагноза, размер, степень дифференцировки, молекулярно-генетический подтип и пролиферативную активность опухоли, а также наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах. Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2, 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 применялась классификация Miller-Payne. Больные были ретроспективно разделены на 3 группы. В I группу вошли пациентки, у которых после проведения неоадъювантной химиотерапии был достигнут полный регресс опухоли, подтвержденный патоморфологическим исследованием. Во II группу вошли пациентки с полным клиническим регрессом опухоли. Контрольную группу составили пациентки с резидуальной опухолью после неоадъювантной химиотерапии. Полный патоморфологический регресс опухоли определялся как отсутствие инвазивного рака и рака *in situ* в молочной железе, безотносительно вовлечения лимфоузлов. Полный клинический регресс опухоли был подтвержден данными МРТ исследования. Пациентки, получавшие только гормонотерапию, были признаны неподходящими для включения.

Группы были сопоставимы по стадии, гистологической степени злокачественности и молекулярному подтипу опухоли (таблица 1).

20 больных I группы получали комбинированный режим химиотерапии (антрациклины и таксаны), 34 – только антрациклиновый режим, 4 – режим CMF. Во II группе 19 больных получали комбинированный антрациклино-таксановый режим химиотерапии, 9 – только антрациклиновый режим. У 23 больных третьей группы был использован антрациклиновый режим химиотерапии, у 35 – антрациклино-таксановый, 29 больных получали только таксаны.

Началом исследования являлась дата получения данных гистологического исследования. Конец исследования – дата последнего визита больной.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «MicrosoftOffice» и STATISTICA 13,3 фирмы StatSoftInc. (США).

В ходе исследования использовались тесты Вилкоксона (для непрерывных переменных), хи-квадрат или точный критерий Фишера (для категориальных переменных) и бинарной логистической для изучения предикторов полного патоморфологического и клинического регресса опухоли. Для оценки безрецидивной выживаемости был

использован метод оценки Каплана-Мейера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового критерия для сравнения выживаемости в группах.

## Результаты и обсуждение

Полный патоморфологический регресс опухоли был достигнут у 59 больных, у 28 пациенток был достигнут полный клинический регресс опухоли. В контрольную группу вошли 87 пациенток с резидуальной опухолью молочной железы.

1) При использовании метода бинарной логистической регрессии были получены следующие данные:

- На достижение полного патоморфологического ответа значительно влиял ER-отрицательный статус опухоли ( $p=0,0142$ ,  $r=0,716$  – высокая сила связи), тройной негативный подтип РМЖ влиял в меньшей степени ( $p=0,0247$ ,  $r=0,362$  – сила связи слабая).

- В группе люминального А подтипа на достижение pCR в значительной степени влияло состояние лимфоузлов, так пациентки с N0 статистически достоверно чаще достигали полного ответа ( $p=0,041$ ,  $r=0,716$  – высокая сила связи).

- Люминальный В подтип статистически достоверно снижает вероятность достижения полного ответа ( $p=0,01$ ,  $r=0,488$  – сила связи слабая).

- Полный патоморфологический ответ не связан с размером первичной опухоли ( $p=0,852$ ), состоянием лимфоузлов (кроме люминального А) ( $p=0,778$ ) и HER-2-neu статусом ( $p=0,066$ ).

2) Средний период наблюдения больных I группы составил 35,2 месяца. Частота прогрессирования заболевания в этой группе составила 20,3% (12 пациенток). У 4 пациенток отмечено появление метастазов в кости, у 1 – в печень, у 1 – в головной мозг, у 2 – локорегионарный рецидив, у 1 – множественные метастазы в легких, у 1 – метастазы в аксиллярные лимфатические узлы, у 2 – метастазы в области послеоперационного рубца.

3) Средний период наблюдения пациенток II группы составил 33,4 месяца. Прогрессирование заболевания было отмечено у 3 пациенток – появление метастазов в ипсилатеральные аксиллярные лимфоузлы, метастазы в позвоночнике.

4) Анализ с помощью метода оценки выживаемости по Каплану-Мейеру позволил установить:

- Разница в безрецидивной выживаемости у пациенток всех трех групп статистически не достоверна ( $p=0,511$ ). Медиана времени без прогрессирования в группе полного клинического ответа – 26,5 месяцев, в группе полного клинического ответа – 29,2 месяца, в группе с резидуальной опухолью – 24,5 мес (рисунок 1).

- Безрецидивная выживаемость статистически достоверно не отличается в группах с полным клиническим и патоморфологическим ответом ( $p=0,146$ ).

5) При проведении анализа отдаленных результатов зависимости от типа патологического ответа в I и II группах была выявлена статистически достоверная связь между степенью дифференцировки опухоли и безрецидивной выживаемостью (рисунок 2), так медиана времени без

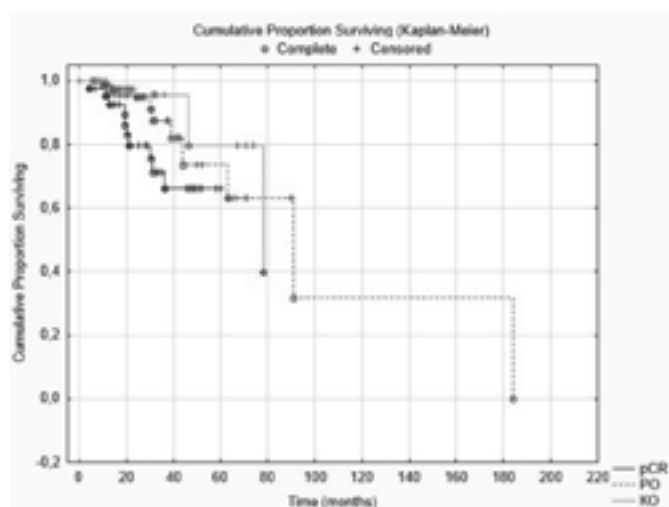


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в группах

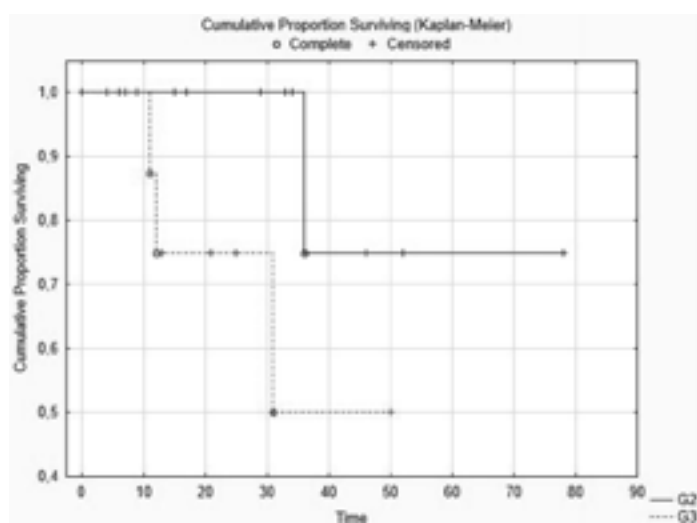


Рисунок 2. Влияние степени дифференцировки на безрецидивную выживаемость в группах с полным клиническим и патоморфологическим ответами

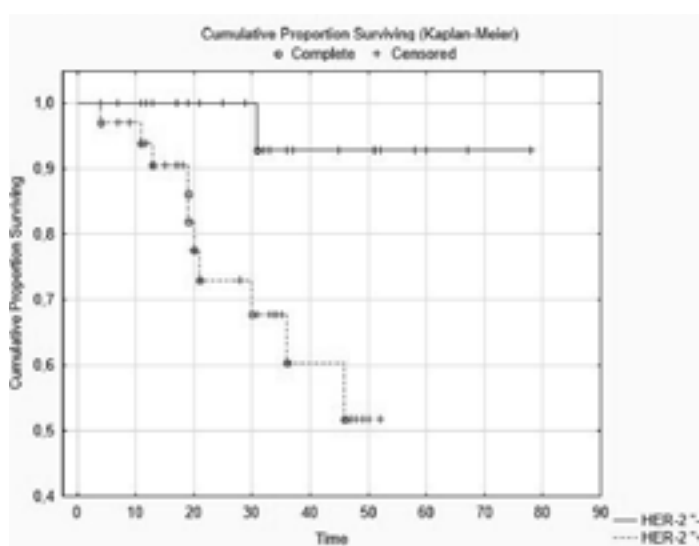


Рисунок 3. Влияние HER-2 статуса на безрецидивную выживаемость

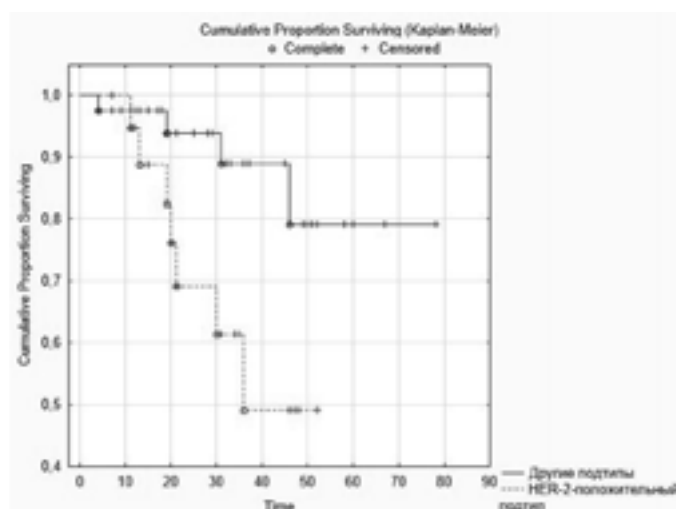


Рисунок 4. Влияние HER-2-позитивного молекулярного подтипа на безрецидивную выживаемость в группах с полным клиническим и патоморфологическим ответом

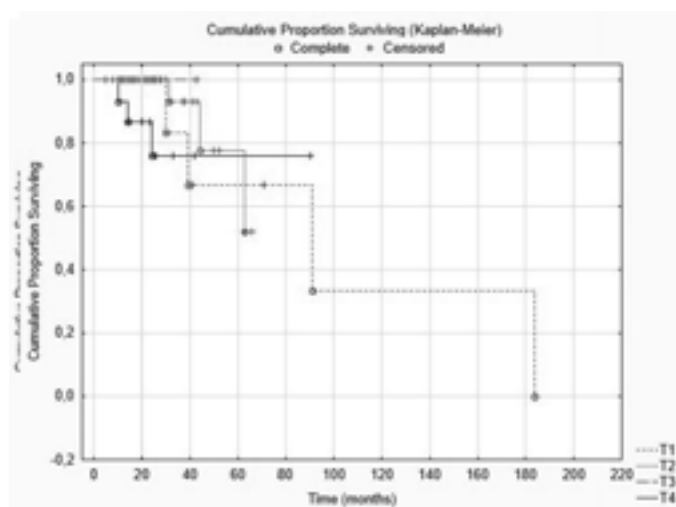


Рисунок 5. Влияние размера опухоли на безрецидивную выживаемость в группе с резидуальной опухолью после НАХТ

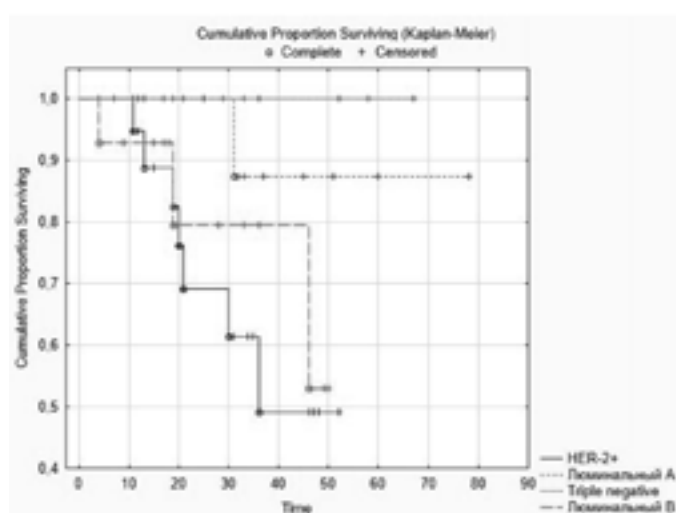


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям, гистологической степени злокачественности, гормональному и HER-2-neu статусу

	Группа I (n=58)	Группа II (n=28)	Группа III (n=87)
Стадия/ Stage:			
• IA	5 (8.4 %)	12 (42.8%)	15 (17.2%)
• IIA	16 (27.1%)	9 (32.2%)	24 (27.6%)
• IIIB	12 (20.3%)	7 (25%)	14 (16%)
• IIIA	10(16.9%)		13 (15%)
• IIIB	15 (25.4%)		16 (18.3%)
• IIIC	1 (1.6%)		4 (5%)
Гистологическая степень злокачественности/Grade:			
• G2	10 (15 %)	5 (17.9 %)	-
• G3	9 (17 %)	4 (14.3 %)	-
Рецепторный статус/ Receptor status:			
• ER/PR- «+»	23 (39 %)	14 (50 %)	47 (54 %)
• ER/PR- «-»	32 (54 %)	6 (21.4%)	27 (31 %)
HER2-neu:			
• Гиперэкспрессия/ overexpression	30 (50.8 %)	10 (35.7%)	52 (60 %)
• Негативный/negative	25(42.3%)	10 (35.7%)	22 (25.3 %)

прогрессирования у больных с G2 составила 30 месяцев, тогда как у больных с G3 лишь 19 месяцев ( $p=0,0497$ ).

- Пациентки с HER-2-neu отрицательным статусом достоверно дольше не подвергались рецидиву. Медиана времени без прогрессирования у HER-2 отрицательных больных составляла 31 месяц, а у HER-2 положительных 20,5 месяцев ( $p=0,0096$ ) (рисунок 3).

- HER-2 молекулярный подтип был связан с меньшим временем DFS – 21 месяц, при в среднем 28 месяцах при других подтипах ( $p=0,028$ ) (рисунок 4).

6) Статистически значимого взаимодействия между размером опухоли ( $p=0,409$ ) (рисунок 5), статусом лимфатических узлов ( $p=0,539$ ), ER-статусом ( $p=0,423$ ),

молекулярными подтипами (кроме HER-2) ( $p=0,122$ ) (рисунок 6) и уровнем Ki-67 ( $p=0,203$ ) с безрецидивной выживаемостью обнаружено не было, тогда как в группе с резидуальной опухолью такая связь наблюдалась с размером первичной опухоли (медиана DFS для T1 - 26 мес., T2 – 21 мес., T3 – 19,5 мес., T4 – 23,5) ( $p=0,032$ ), а также с тройным негативным подтипом РМЖ (медиана DFS для Triple negative – 14,5 мес., для других подтипов в среднем 25 мес.) ( $p=0,042$ ) (рисунок 7).

## Выводы

1. ER-отрицательный статус и трижды негативный подтип опухоли являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли.

2. У больных с люминальным А подтипом отрицательный статус лимфатических узлов достоверно предсказывает наступление полной регрессии.

3. Вероятность полной регрессии опухоли значительно снижается при люминальном В подтипе.

4. Наступление полного патоморфологического ответа не связано с размером первичной опухоли, состоянием лимфоузлов (кроме люминального А) и HER-2-неустатусом.

5. Безрецидивная выживаемость статистически не отличается в группе с резидуальной опухолью и группах с полным клиническим и патоморфологическим ответом.

6. Имеется статистически достоверная связь между степенью дифференцировки опухоли и безрецидивной выживаемостью, у пациенток с G2 рецидивы происходят значительно реже, чем у больных с G3.

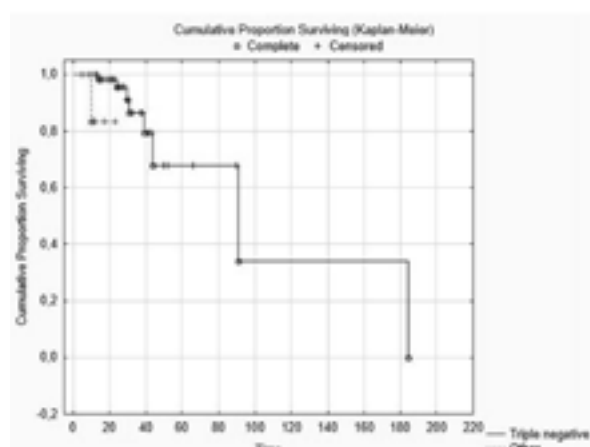


Рисунок 7. Влияние Triple negative подтипа РМЖ на выживаемость в группе с резидуальной опухолью после НАХТ

7. DFS у пациенток с HER-2-неу отрицательным статусом была достоверно дольше, чем у имеющих HER-2-неу положительный статус. Аналогичное снижение выживаемости происходило и в группе с HER-2 положительным подтипом РМЖ.

8. Статистически значимого взаимодействия между размером опухоли, статусом лимфатических узлов, ER-статусом, молекулярными подтипами (кроме HER-2) и уровнем Ki-67 с безрецидивной выживаемостью обнаружено не было.

9. Отсутствие влияния оперативного лечения на безрецидивную выживаемость у пациенток с cCR, а также наличие факторов, способных предсказывать достижение ими полного ответа, в сочетании с использованием методов визуализации и патоморфологического исследования ложа опухоли дает основания для рассмотрения вопроса, о выделении групп пациенток, в которых отказ от хирургического лечения будет безопасен. ■

**Демидов Сергей Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 14.01.12, заведующий отделением онкомаммологии Муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница № 40»; **Демидов Денис Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, 14.01.12, начальник управления здравоохранения г. Екатеринбурга; Управление здравоохранения Екатеринбурга; **Щиголов Михаил Игоревич**, ординатор кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-стажер ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Автор, ответственный за переписку: Демидов С.М., Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; рабочий телефон 89122446950; e-mail: professordemidov@yandex.ru

## Литература:

1. Петренко О.Л. Особенности лечения местно-распространенного рака молочной железы после неоадъювантной системной терапии. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015;22(3):42-47.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуйев Р.М., Дамян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В. и др. Неоадъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(2):30-36.
3. Fisher E. R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCg collaboration. Ann.Oncol. 2015;26(7):1280-1291.
4. A. Weiss, S. Bashour, L. Hsu, K. R. Hess, A. M. Thompson, N. K. Ibrahim. Effect of neoadjuvant chemotherapy regimen choice in patients with breast cancer with pathologic complete response. Journal of clinical oncology. 2017;35(15):570.
5. О. А.Павликова, И. В.Поддубная, И. В. Колядина, А. Г. Абдуллаев, Д. В. Комов, Т. Ю. Данзанова и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0. Современная Онкология. 2017;19(4):16-21.
6. De Los Santos J.F., Cantor A., Amos K.D., et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Cancer. 2013;119(10):1776-1783.
7. Raquel F. D. van la Parra, H. M. Kuerer. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials Breast Cancer Research. 2016;18(1): 8.
8. Tadros A.B., Yang W.T., Krishnamurthy S., et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. JAMA Surg. 2017;152(7):665-670.
9. Henry M. Kuerer. Nonoperative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials. Annals of Surgical Oncology. 2017;24(10):2855-2862.
10. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Петкау В.В., Булавина И.С., Сакаева Д.Д., Страхова Н.В., Сазонов С.В. Уральский медицинский журнал. 2012. № 4 (96). С. 24-26.
11. НАШИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИОРИТЕТАХ В БОРЬБЕ ЗА СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Берзин С.А., Демидов С.М., Ханафиев Г.Х. Уральский медицинский журнал. 2014. № 2 (116). С. 54-56.