

Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика?

И.В.Колядина^{✉1}, И.В.Поддубная¹, О.А.Павликова¹, Я.В.Вишневская², Д.В.Комов², Т.Ю.Данзанова², Г.С.Алиева²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

[✉]irinakolyadina@yandex.ru

Цель: изучить эволюцию неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы (РМЖ) и непосредственные онкологические и эстетические результаты данных изменений у российских больных.

Материалы и методы. В анализ включены данные о 164 российских больных РМЖ T1-3N0-1M0 стадий, получивших предоперационную химиотерапию с последующим радикальным хирургическим лечением в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» с 2004 по 2016 г. В соответствии со сроком неoadъювантного лечения больные были разделены на 4 группы: 1) 2004–2007 гг. – 34 (20,7%) пациентки; 2) 2008–2010 гг. – 25 (15,2%); 3) 2011–2013 гг. – 33 (20,1%); 4) 2014–2016 гг. 72 (43,9%). В данных временных группах были изучены изменения подходов к неoadъювантной терапии и непосредственные онкологические и эстетические результаты данных изменений.

Результаты исследования. В течение последних 10 лет отмечены значимые изменения в неoadъювантном подходе при первично-операбельном РМЖ: доля пациенток с HER2-негативным люминальным раком, получающих предоперационную химиотерапию, значительно уменьшилась (люминальным А – с 13,6 до 4,3%, люминальным В – с 55,6 до 34,3%); приоритетными биологическими подтипами при выборе неoadъювантного лечения стали тройной негативный рак (доля увеличилась с 14,8 до 24,3%), нелюминальный HER2+ рак (увеличился с 3,7 до 15,7%) и люминальный HER2+ РМЖ (доля увеличилась с 12,8 до 21,4%), $p=0,007$. Изменения коснулись и самих режимов лечения: у большинства больных, получивших предоперационное лечение в 2014–2016 гг. (75,4%), использовано более 4 циклов химиотерапии (медиана – 6). Применение только антрациклиновых режимов уменьшилось с 88,2 до 31,3% в пользу назначения комбинаций антрациклинов и таксанов (с 8,8 до 40,3%) и комбинаций с препаратами платины (с 3 до 25,4%); трастузумаб стал обязательным компонентом неoadъювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ у 81% женщин, $p=0,0001$. Доля полных морфологических регрессий после неoadъювантного лечения достигла 39,7%, а объем резидуальной опухоли сократился на 59%, что позволило не только увеличить долю органосохраняющих операций на 13% (с 26,5 до 39,4%), но и значительно уменьшить объем удаляемых тканей молочной железы (на 69%), $p<0,05$.

Выводы. Эволюция неoadъювантного подхода и тщательная селекция пациенток для проведения предоперационной системной терапии привела к существенным онкологическим и эстетическим результатам. Доля больных с полным морфологическим регрессом после современного неoadъювантного лечения достигла 39,7%, что позволяет надеяться на выигрыш в будущих показателях отдаленной выживаемости у наших пациенток.

Ключевые слова: неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия, первично-операбельный рак молочной железы, тройной негативный рак, HER2+ рак молочной железы, люминальные карциномы, органосохраняющее лечение, радикальная мастэктомия.

Для цитирования: Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная Онкология. 2017; 19 (1):

[Original article]

The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice?

I.V.Kolyadina^{✉1}, I.V.Poddubnaya¹, O.A.Pavlikova¹, Y.V.Vishnevskaya², D.V.Komov², T.Y.Danzanova², G.S.Alieva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

[✉]irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Propose: to study the evolution of neoadjuvant approach at primary operable breast cancer of Russian women and early oncological and esthetic results of these changes.

Summary. In study included 164 Russian women with breast cancer stage T1-3N0-1M0 treated by neoadjuvant chemotherapy and subsequent radical surgery in RCRC from 2004 to 2016. According to time of treatment patients was divided to 4 groups: 1) 2004–2007 – 34 (20.7%) patients; 2) 2008–2010 – 25 (15.2%); 3) 2011–2013 – 33 (20.1%); 4) 2014–2016 – 72 (43.9%). In these groups studied the changes of neoadjuvant approach and early results (oncological and esthetic).

Results. The changes in neoadjuvant approach was significant last decade: the part of luminal HER2-negative breast cancer has been decreased (luminal A – from 13.6 to 4.3%; luminal B- from 55.6 to 34.3%) in contrast to triple negative cancer (the part up from 14.8 to 24.3%), HER2+ luminal subtype (the part increased from 12.8 to 21.4%) and non-luminal HER2+ (from 3.7 to 15.7%), $p=0.007$. Also the chemotherapy regimens was been changed: 75.4% of Russian patients treated in 2014–2016 received >5 cycles of preoperative chemotherapy (median cycles – 6). Using only anthracycline regimens reduced from 88.2 to 31.3% in contrast to combination anthracycline and taxanes (up from 8.8 to 40.3%) and combination with platinum regimens (increased from 3 to 25.4%), $p=0.0001$. Trastuzumab was used in neoadjuvant therapy in patients with HER2+ breast cancer in 81% cases. The rate of pCR up to 39.7% and volume of residual tumors was down to 59%. The results of these changes was increasing the proportion of breast-conserving surgery (from 26.5 to 39.4%) and significantly reduce the amount of removed breast tissue (down to 69%), $p<0.05$.

Conclusions. The evolution of neoadjuvant approach and careful selection of patients for preoperative systemic therapy had a significant oncology and aesthetic results. The proportion of patients with pCR after neoadjuvant chemotherapy reached 39.7%, which gives hope for a benefit for future long-term survival of our patients.

Key words: neoadjuvant (preoperative) chemotherapy, primary operable breast cancer, triple negative cancer, HER2+ breast cancer, the luminal carcinoma, breast-conserving surgery, radical mastectomy.

For citation: Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1):

Неoadьювантный лекарственный подход является неотъемлемой частью современной стратегии лечения рака молочной железы (РМЖ); в течение последних десятилетий взгляд на целесообразность его применения расширился от местнораспространенных до первично-операбельных стадий заболевания [1–3]. Преследуя, казалось бы, идентичные цели (снижение биологической агрессивности карциномы, уменьшение опухолевой массы для возможности выполнения радикальной операции, увеличение доли органосохраняющего лечения, достижение полного лекарственного патоморфоза как предиктора благоприятного прогноза, оценки *in vivo* чувствительности опухоли к данной терапии), неoadьювантное системное лечение является обязательной стартовой опцией при местнораспространенном раке, но активно дискутируется при первично-операбельных стадиях [4–7].

В последние годы в мире стал накапливаться опыт проведения предоперационной химиотерапии при РМЖ T1-3N0-1 стадиях, сначала в рамках крупных рандомизированных исследований, а затем и в клинической практике [4, 5, 7–11]. Стало очевидно, что достижение полного регресса опухоли – клинического, рентгенологического и морфологического, может стать реальной целью при современных режимах терапии в соответствии с биологическими характеристиками карцином, в связи с чем число сторонников неoadьювантного подхода при агрессивных вариантах раннего РМЖ неуклонно растет во всем мире [5]. Изменение сценария лечения первично-операбельного РМЖ в когорте российских женщин недостаточно изучено, а непосредственные онкологические и эстетические результаты современного неoadьювантного подхода не представлены на репрезентативном клиническом материале, что делает проведение данного исследования весьма актуальным, своевременным и многообещающим.

Цель исследования: изучить эволюцию неoadьювантного подхода при первично-операбельном РМЖ и оценить непосредственные результаты (онкологические и эстетические) данных изменений.

Материалы и методы исследования

В представленное клиническое исследование включены ретроспективные данные о 164 больных (24–76 лет; медиана возраста – 47 лет) первично-операбельным раком РМЖ, которые находились на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» с 2004 по 2016 гг. Все женщины, включенные в исследование, имели клинические, рентгенологические и морфологические данные о первично-операбельном статусе опухоли (T1-3N0-1 стадия), после полноценного обследования получившие предоперационную химиотерапию (антрациклины ± таксаны ± препараты платины; при HER2+ РМЖ ± трастузаб) в качестве стартового этапа лечебного алго-

ритма. После окончания неoadьювантного лечения всем пациенткам выполнена радикальная мастэктомия или органосохраняющее лечение ± адьювантная терапия (лекарственная и/или лучевая).

В соответствии с периодом проведенного неoadьювантного лечения больные были разделены на 4 временные группы:

- 1) 2004–2007 гг. – 34 (20,7%) пациентки;
- 2) 2008–2010 гг. – 25 (15,2%) больных;
- 3) 2011–2013 гг. – 33 (20,1%) случая;
- 4) 2014–2016 гг. – 72 (43,9%) женщины.

В данных временных группах были изучены изменения подходов к неoadьювантной терапии первично-операбельного РМЖ, а также непосредственные онкологические и эстетические результаты данных изменений. Статистический анализ выполнен с помощью международной статистической программы SPSS версия 20.0; бинарный статистический анализ в подгруппах выполнялся с использованием χ^2 -квadrанта, значения считались статически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

В течение последней декады подходы к неoadьювантной терапии РМЖ T1-3N0-1 стадий значимо изменились. Эстетическая цель неoadьювантного лечения (уменьшение размера первичной опухоли для выполнения органосохраняющей операции) была стартовой, что подтверждается преобладанием пациенток с крупными карциномами (размером T3 – в 64,7%; с IIIA стадией – в 47,1% случаев) во временной группе 2004–2007 гг. При этом, биологические особенности опухоли не играли решающей роли при выборе неoadьювантного подхода: в данной группе высока доля пациенток с гормонопозитивным РМЖ (ER+ статус отмечен в 69%, PR+ статус – в 50% случаев), с низким пролиферативным потенциалом (доля G1-карцином – 24%, опухоль с индексом пролиферации Ki-67 <20% – 33%). Таким образом, большинство женщин (69%), получивших предоперационную химиотерапию в 2004–2007 гг., имели HER2-негативные люминальные карциномы (табл. 1).

С течением времени при накоплении опыта проведения неoadьювантной лекарственной терапии и переосмыслении взглядов на исключительную роль биологии опухоли в ответе на лечение и прогнозе заболевания произошли важные изменения: химиотерапия в качестве стартового этапа стала использоваться у пациенток с меньшими стадиями, но с агрессивными биологическими характеристиками карцином. Так, в группе больных, получивших лечение после 2014 г., доля РМЖ IIIA-B стадии достигла 83,3%, а большинство больных (72,2%) имели размер карциномы от 2 до 5 см (T2). Еще 10 лет назад аналогичная доля составляла 53 и 29,4% соответственно, $p<0,05$ (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение основных клинических и морфологических факторов у пациенток, получивших HAXT в разные временные периоды

Фактор	Всего больных, n (%)	Период лечения			
		2004–2007 гг., n=34 (20,7%)	2008–2010 гг., n=25 (15,2%)	2011–2013 гг., n=33 (20,1%)	2014–2016 гг., n=72 (43,9%)
Возраст, лет	24–76	30–71	31–68	24–72	26–76
Средний	47	49	45	48	47
Медиана	47	47	46	47	46
Более 45	68 (41,5%)	32,4%	48%	33,3%	47,2%
45–59	71 (43,3%)	55,9%	48%	45,5%	34,7%
60 и более	25 (15,2%)	11,8%	4%	21,2%	18,1%
Достоверность, p		0,227			
Стадия РМЖ					
IIA	37 (22,6%)	20,6%	24%	21,2%	23,6%
IIIB	79 (48,2%)	32,4%	44%	42,4%	59,7%
IIIA	48 (29,3%)	47,1%	32%	36,4%	16,7%
Достоверность, p		0,031			
Размер (T)					
T1	5 (3%)	5,9%	0	0	4,2%
T2	99 (60,4%)	29,4%	64%	63,6%	72,2%
T3	60 (36,6%)	64,7%	36%	36,4%	23,6%
Достоверность, p		0,002			
Статус лимфоузлов, N					
N0	41(25%)	32,4%	20%	21,2%	25%
N1	123 (75%)	67,6%	80%	78,8%	75%
Достоверность, p		0,667			
Мультицентричность опухоли					
Нет	153 (93,3%)	94,1%	100%	84,8%	94,4%
Есть	11 (6,7%)	5,9%	0	15,2%	5,6%
Достоверность, p		0,125			
Локализация опухоли					
Центральная	8 (5,3%)	12,1%	0	6,5%	2,9%
Наружная	35 (23,3%)	12,1%	27,8%	16,1%	30,9%
Внутренняя	96 (64%)	66,7%	66,7%	74,2%	57,4%
Менее 2 квадрантов	11 (7,3%)	9,1%	5,6%	3,2%	8,8%
Достоверность, p		0,272			
Гистологический тип					
Протоковый	130 (89,7%)	97%	94,4%	80%	89,1%
Дольковый	8 (5,5%)	3%	0	13,3%	4,7%
Другие	7 (4,8%)	0	5,6%	6,7%	6,2%
Достоверность, p		0,603			
Статус ER					
ER-негативный	57 (40,7%)	30,8%	35%	50%	42%
ER-позитивный	84 (59,6%)	69,2%	65%	50%	58%
Достоверность, p		0,510			
Статус PR					
PR-негативный	64 (45,4%)	50%	35%	42,3%	47,8%
PR-позитивный	77 (54,6%)	50%	65%	57,7%	52,2%
Достоверность, p		0,715			
HER2-статус					
HER2-негативный	98 (72,1%)	76,2%	95%	80,8%	62,3%
HER2-позитивный	38 (27,9%)	23,8%	5%	19,2%	37,7%
Достоверность, p		0,021			

При сравнении биологических характеристик опухолей временных групп 2004–2007 гг. и 2014–2016 гг. нами отмечено прогрессивное нарастание доли G2-карцином с 58,8 до 64,8%, G3-опухолей с 17,6 до 33,3%, доли карцином с

Таблица 1. Распределение основных клинических и морфологических факторов у пациенток, получивших НАХТ в разные временные периоды (продолжение)

Фактор	Всего больных, n (%)	Период лечения			
		2004–2007 гг., n=34 (20,7%)	2008–2010 гг., n=25 (15,2%)	2011–2013 гг., n=33 (20,1%)	2014–2016 гг., n=72 (43,9%)
Ki-67					
Ki-67<20%	17 (18,7%)	33,3%	28,6%	31,6%	12,9%
Ki-67≥20%	74 (81,3%)	66,7%	71,4%	68,4%	87,1%
Достоверность, p		0,047			
Степень злокачественности					
G1	6 (5,8%)	23,5%	0	5%	1,9%
G2	69 (67%)	58,8%	75%	75%	64,8%
G3	28 (27,2%)	17,6%	25%	20%	33,3%
Достоверность, p		0,035			
Биологический подтип РМЖ					
Люминальный А	12 (8,1%)	13,6%	7,4%	10,3%	4,3%
HER2- люминальный В	65 (43,6%)	55,6%	54,5%	46,7%	34,3%
HER2+ люминальный В	23 (15,4%)	12,3%	10,9%	9,7%	21,4%
Тройной негативный	34 (22,8%)	14,8%	22,7%	26,7%	24,3%
Нелюминальный HER2+	15 (10,1%)	3,7%	4,5%	6,6%	15,7%
Достоверность, p		0,007			

высоким индексом Ki-67 с 66,7 до 87,1%, $p < 0,05$. Важно отметить снижение доли HER2-негативного люминального рака (люминального А – с 13,6 до 4,3%, люминального В – с 55,6 до 34,3%). Приоритетными биологическими подтипами РМЖ при выборе неoadъювантного режима лечения стали тройной негативный рак, доля которого увеличилась с 14,8 до 24,3%, нелюминальный HER2+ вариант (доля увеличилась с 3,7 до 15,7%) и люминальный HER2+ РМЖ, частота которого возросла с 12,8 до 21,4%, $p = 0,007$. Таким образом, биологические характеристики первично-операбельного РМЖ стали основополагающими факторами при решении вопроса о проведении предоперационного лекарственного лечения (см. табл. 1).

Интересно отметить, что такие «классические» факторы прогноза, как возраст больных и статус лимфоузлов были одинаково распределены во всех временных группах ($p > 0,05$). Так, большинство женщин, получавших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ), были в возрастных группах до 45 лет (32–48%) либо 45–59 лет (35–56%), медиана возраста составила 46–47 лет во все временные периоды, $p = 0,227$. Идентичные данные получены и при анализе статуса регионарных лимфоузлов: отсутствие поражения лимфоузлов (N0) было подтверждено данными клинического, рентгенологического и морфологического исследования у 20–32% женщин, $p = 0,667$ (см. табл. 1).

Эволюция лечебного алгоритма и непосредственные результаты неoadъювантного подхода у больных первично-операбельным РМЖ

Важные изменения отмечены нами в стратегии самого лекарственного лечения: увеличилось число циклов предоперационной химиотерапии, изменились ее режимы, а при HER2+ РМЖ обязательным компонентом неoadъювантного системного лечения стал трастузумаб. Так, в период 2004–2007 гг. большинство пациенток (85,3%) получили до 4 циклов и менее предоперационной химиотерапии (2–6; медиана – 4). В противоположность этому, у большинства больных (75,4%), получивших лечение в 2014–2016 гг. предоперационное лечение включало более 4 циклов химиотерапии (2–8; медиана – 6), $p = 0,0001$. Изменились и сами режимы терапии: использование только антрациклиновых режимов уменьшилось с 88,2 (в период 2004–2007 гг.) до 31,3% (в период 2014–2016 гг.) в пользу увеличения частоты назначения комбинаций антрациклинов и таксанов (с 8,8 до 40,3% соответственно), $p = 0,0001$. Актуальны стали последо-

вательные режимы с препаратами платины, особенно при тройном негативном раке (антрациклины → таксаны + препараты платины; таксаны + препараты платины; антрациклины + препараты платины), доля которых достигла 25,4% в период 2014–2016 гг., в то время как в 2004–2007 гг. данные режимы были использованы лишь в 3% случаев, $p = 0,0001$. Предоперационная химиотерапия с трастузумабом стала применяться с 2012 г.: в период 2011–2013 гг. она стала обязательным компонентом лечения HER2+ РМЖ у 60% женщин, а в период 2014–2016 гг. – уже у 81% больных, $p = 0,001$.

Непосредственным онкологическим результатом системного лечения является полный регресс (pCR) первичной опухоли и регионарных метастазов, подтверждение которого крайне важно на этапе морфологического анализа операционного материала. В нашем исследовании у всех пациенток эффект от неoadъювантного лечения был оценен с помощью анализа морфологических изменений в опухоли в соответствии с классификацией по ГАЛавниковой (1972 г.), в которой минимальным значением является 0 (отсутствие признаков лечебного патоморфоза), а максимальным значением – 4 (полный эффект) [12–14]. У пациенток из временной группы 2004–2007 гг. ни в одном случае не зафиксирован полный регресс опухоли, что обусловлено не только недостаточным количеством циклов химиотерапии и применением только антрациклиновых режимов лечения, но и отсутствием селекции больных при выборе предоперационной химиотерапии и, как результат, преобладанием в данной группе пациенток с люминальными HER2-негативными карциномами. Эволюция неoadъювантной системной терапии (применение эффективных режимов лечения, достаточного числа циклов химиотерапии и приоритет в назначении данного лечения при агрессивных биологических характеристиках опухоли) оказала свое позитивное влияние: доля полных морфологических регрессов в период 2014–2016 гг. достигла 39,7%, а еще у 15,5% женщин морфологический эффект был близок к полному (3-я степень лечебного патоморфоза), $p = 0,002$ (табл. 2).

Основным эстетическим результатом неoadъювантного лечения является уменьшение объема операции на первичной опухоли (радикальная мастэктомия → органосохраняющее лечение) и регионарных лимфоузлах (лимфодиссекция → биопсия сторожевого лимфоузла) [2, 15]. Поскольку в нашем исследовании у всех больных выполнена регионарная лимфодиссекция, эстетические результаты оценены только для первичной опухоли. Применение эффективного неoadъювантного лекарственного лечения в

Таблица 2. Изменение неoadъювантного подхода при первично-операбельном РМЖ у российских женщин и непосредственные результаты данных изменений					
Фактор	Всего больных, n (%)	Период лечения			
		2004–2007 гг., n=34 (20,7%)	2008–2010 гг., n=25 (15,2%)	2011–2013 гг., n=33 (20,1%)	2014–2016 гг., n=72 (43,9%)
Маркировка опухоли перед НАХТ					
Не проводилась	142 (86,6%)	100%	100%	97%	70,8%
Проводилась	22 (13,4%)	0	0	3%	29,3%
Достоверность, <i>p</i>		0,0001			
Режимы НАХТ					
Антрациклины (А)	95 (59,7%)	88,2%	88%	66,7%	31,3%
Таксаны (Т)	3 (1,9%)	0	0	3%	3%
Антрациклины → таксаны (А→Т)	37 (23,3%)	8,8%	12%	12,1%	40,3%
А→Т + препараты платины	9 (5,7%)	0	0	9,1%	9%
Таксаны + препараты платины	13 (8,2%)	2,9%	0	3%	16,4%
Антрациклины + препараты платины	2 (1,2%)	0	0	6,1%	0
Достоверность, <i>p</i>		0,0001			
Трастузумаб в НАХТ при HER2+					
Не использовался	14 (36,8%)	100%	100%	40%	19,2%
Использовался	24 (63,2%)	0	0	60%	80,8%
Достоверность, <i>p</i>					
Число курсов НАХТ					
	2–9	2–6	2–6	2–9	2–8
Среднее число циклов	5	3,5	4	5	6
Медиана циклов	4	4	4	4	6
≤4	81 (50,6%)	85,3%	60%	62,5%	24,6%
>4	79 (49,4%)	14,7%	40%	37,5%	75,4%
Достоверность, <i>p</i>		0,0001			
Объем операции после НАХТ					
Органосохраняющее лечение	51 (32,9%)	26,5%	36%	33,3%	39,4%
Радикальная мастэктомия	104 (67,1%)	73,5%	64%	66,7%	60,6%
Достоверность, <i>p</i>		0,04			
Объем сектора при органосохраняющем лечении (см³)					
	36–2240	36–2240	277–1377	84–1386	48–1200
Средний	513	704	827	514	221
Медиана	278	512	827	298	238
Динамика изменения объема		x	+17%	-27%	-69%
Достоверность, <i>p</i>		0,01			
Объем резидуальной опухоли (см³)					
	0–309	0–309	0–126	0–90	1–83
Средний	19	27	16	16	11
Медиана	7	10	8	6	4
Динамика изменения объема (%)		x	-41%	-41%	-59%
Достоверность, <i>p</i>		0,01			
Степень лечебного патоморфоза					
0	8 (5,7%)	6,2%	15%	3,3%	3,4%
1	45 (32,1%)	37,5%	25%	43,3%	25,9%
2	34 (24,3%)	43,8%	30%	16,7%	15,5%
3	21 (15%)	12,5%	20%	13,3%	15,5%
4 (полный регресс)	32 (22,9%)	0	10%	23,3%	39,7%
Достоверность, <i>p</i>		0,002			

Примечание: x – величина использована в качестве сравниваемой с другими периодами лечения.

последнюю декаду позволило увеличить долю органосохраняющих операций на 13% (с 26,5 до 39,4%, $p=0,04$); кроме того, улучшились и результаты самого органосохраняющего лечения. Поскольку объем удаляемых тканей после неoadъювантного лечения при РМЖ T1-3N0-1 стадий определяется резидуальной карциномой, нами проанализировано

изменение данных объемов (остаточной опухоли и удаляемого сектора) у пациенток различных временных групп (см. табл. 2).

С течением времени отмечено сокращение объема остаточной опухоли на 59% (среднего объема – с 27 до 11 см³; медианы объема – с 10 до 4 см³), что отразилось и на умень-

Рис. 1. Органосохраняющее лечение и объем удаляемой ткани молочной железы после НАХТ: а, б – в период 2004–2007 гг.; в, г – в период 2014–2016 гг.

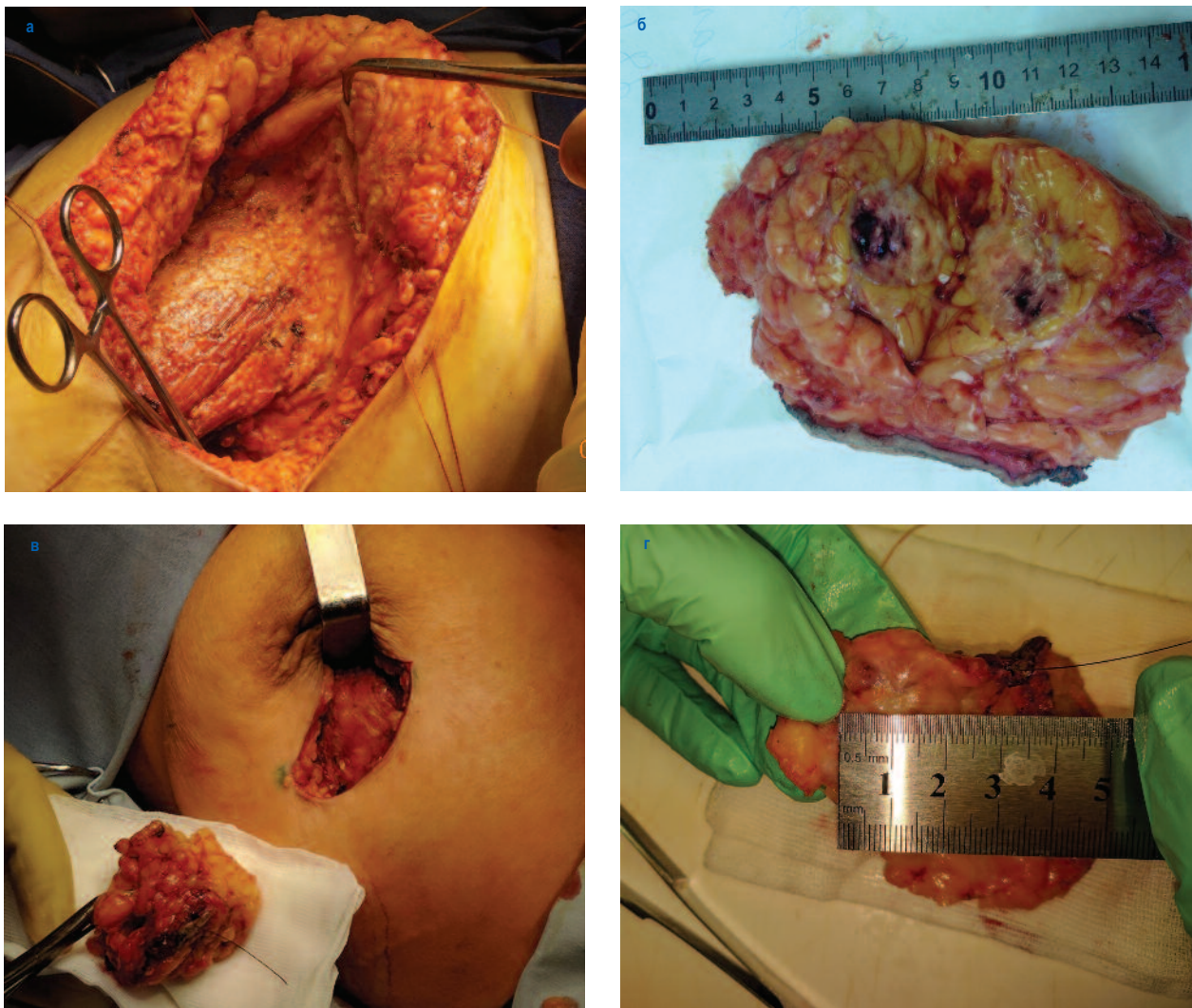
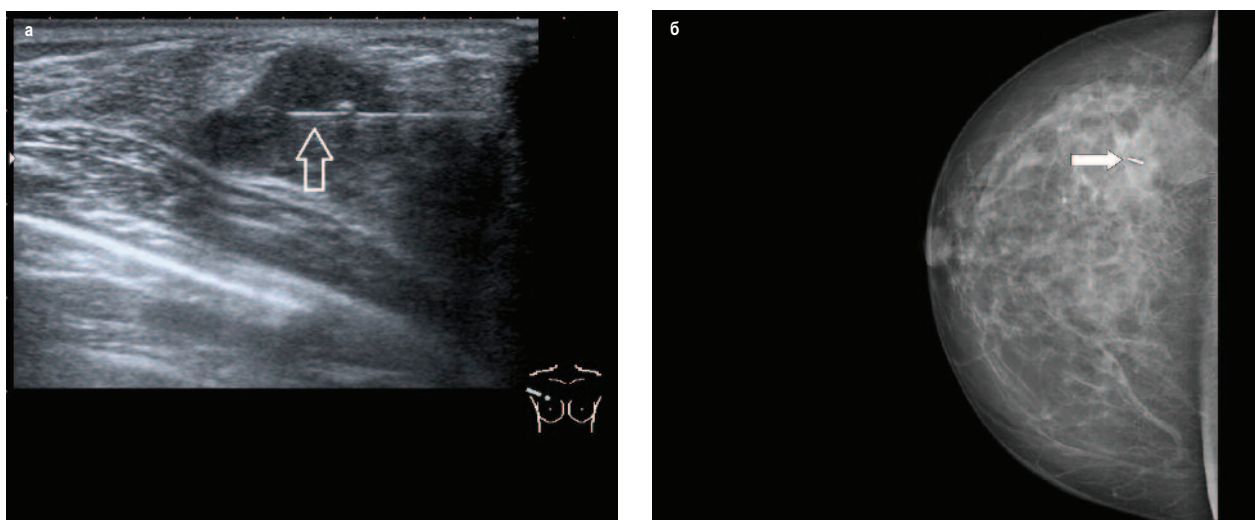


Рис. 2. Маркировка опухоли перед началом лекарственной терапии: а – введение рентгеноконтрастного маркера под контролем ультразвукового исследования; б – контроль установки маркера при маммографии.



шении объема удаляемого сектора молочной железы на 69%. Так, отмечено сокращение среднего объема удаляемых тканей с 704 до 221см³, а медианы объема – с 512 до 238 см³, $p=0,01$ (рис. 1, а–г).

Самым коварным вопросом современного органосохра-

няющего лечения после НАХТ является адекватность планирования операции и оценки краев резекции при достижении полного регресса ввиду потери визуализации опухолевого очага [15]. Наиболее надежным методом поиска зоны необходимой резекции и, в дальнейшем, оценки лечебного

Рис. 3. Разметка зоны необходимой резекции молочной железы при полном регрессе опухоли: а – игла-гарпун подводится к маркеру, установленному в опухоль перед началом системной терапии; б – рентгенологический контроль удаленного сектора молочной железы.

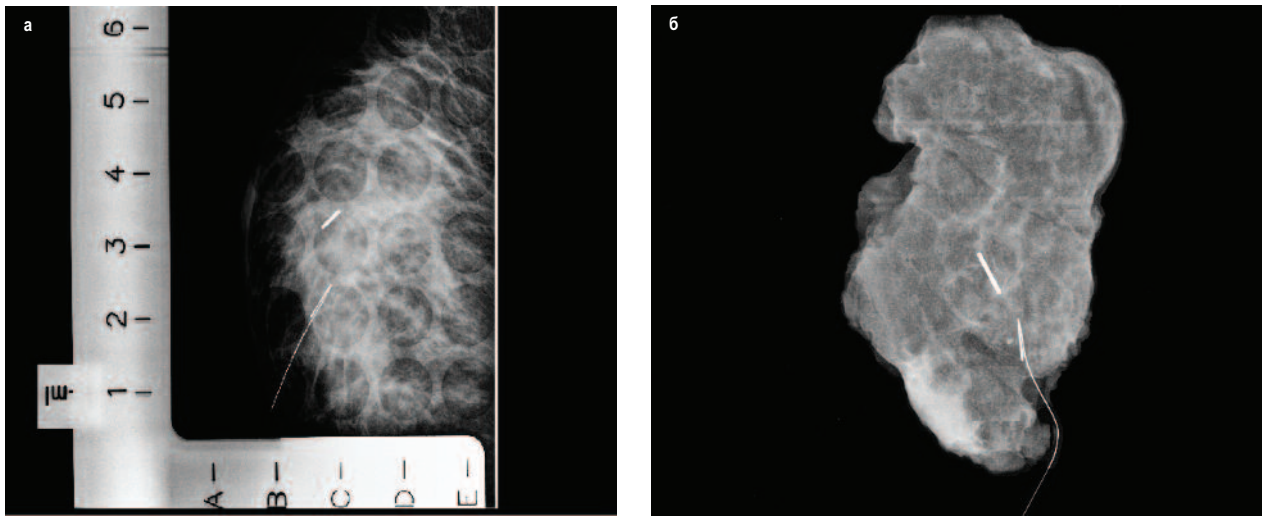


Рис. 4. Эстетические результаты современного органосохраняющего лечения: а – пациентка из группы 2004–2007 гг.; б – пациентка из группы 2014–2016 гг.



патоморфоза является предлекарственная маркировка опухоли рентгеноконтрастными метками, что позволяет с абсолютной точностью указать место первичной локализации карциномы (рис. 2, а, б).

Методика маркировки опухоли перед началом НАХТ стала применяться нами с 2012 г. и использована уже у 1/3 российских женщин, получивших лечение в период 2014–2016 гг. (29,3%). Рентгеноконтрастный маркер (золотой или титановый) устанавливался интратуморально под инструментальным контролем; непосредственно перед операцией под контролем маммографии зона с маркером размечалась иглой-гарпунном, и далее выполнялся рентгенологический и морфологический контроль удаленного сектора (рис. 3, а, б).

Благодаря такому тесному взаимодействию всей мультидисциплинарной команды (рентгенолог, хирург, химиотерапевт, морфолог) современный неoadьювантный подход в лечении первично-операбельного РМЖ привел к высоким эстетическим и онкологическим результатам (рис. 4, а, б).

Обсуждение и выводы

Наш взгляд на неoadьювантный подход при первично-операбельном РМЖ кардинально изменился за последние 10 лет. Стартовой целью неoadьювантного лечения российских женщин с РМЖ T1-3N0-1 стадий была эстетическая; уменьшение размеров первичной опухоли позволяло провести конверсию хирургического этапа и выполнить паци-

ентам с крупными размерами опухоли (T3) органосохраняющее лечение после системной терапии. Однако биологические характеристики опухоли не учитывались при выборе неoadьювантного подхода, да и сами режимы системного лечения были несовершенны (применение только антрациклинов, недостаточное число циклов химиотерапии). В итоге, НАХТ получали пациентки с HER2-негативными люминальными карциномами (в 69,2% случаев), а результатом лечения было отсутствие полного регресса опухоли и наличие крупных резидуальных опухолей. С течением времени в когорте российских больных биологический тип опухоли и маркеры пролиферации стали определяющими факторами как в оценке прогноза, так и в предсказании возможного ответа на лекарственную терапию. Претендентами для НАХТ стали больные с меньшими стадиями, но с агрессивными характеристиками карцином (HER2+, тройной негативный РМЖ). Селекция больных для выбора лекарственного этапа в качестве стартового и совершенствование самих режимов лечения (увеличение циклов химиотерапии, включение таксанов ± препаратов платины, добавление трастузумаба при HER2+ РМЖ) привели к высокой доле полного регресса опухоли (39,7%), что крайне важно для дальнейшего прогноза заболевания. Кроме того, низкая доля резидуальных карцином и их небольшие размеры позволили значительно улучшить эстетические результаты и самого органосохраняющего лечения (отмечено сокращение объема удаляемых тканей молочной железы на 69%). Одна-

ко эффективность неoadъювантного подхода напрямую зависит от работы всей мультидисциплинарной команды (рентгенолога, хирурга, химиотерапевта, морфолога). Лишь при тесном взаимодействии и преемственности специалистов, больные с первично операбельным РМЖ первично операбельным РМЖ будут иметь максимальные онкологические и эстетические результаты лечения. Непосредствен-

ные результаты современного неoadъювантного подхода при первично-операбельном РМЖ у российских больных (высокая доля полного регресса опухоли) позволяет надеяться на благоприятный прогноз заболевания и высокие показатели выживаемости у пролеченных нами пациенток в будущем.

Литература/References

1. Поддубная И.В., Колядина И.В. Неoadъювантная химиотерапия HER2-положительного рака молочной железы. Практическое руководство. М.: МедиаМедика, 2016; с. 92. / Poddubnaia IV, Koliadina IV. Neoadjuvantnaia khimioterapiia HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zbelezy. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: MediaMedika, 2016; s. 92. [in Russian]
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтеев Р.М. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 30–6. / Semiglazov VF, Semiglazov VV, Paltuev RM. i dr. Neoadjuvantnoe lechenie raka molochnoi zbelezy. Opuhli zhenaskoi reproduktivnoi sistemy. 2014; 2: 30–6. [in Russian]
3. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практик. онкология. 2002; 3 (1): 29–37. / Tyulandin SA. Sistemnaia terapiia operabel'nogo raka molochnoi zbelezy. Prakt. onkologiya. 2002; 3 (1): 29–37. [in Russian]
4. Wolmark N, Wang J, Mamounas E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 96–102.
5. Cortazar P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384 (9938): 164–72.
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015; 26: 1533–46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221
7. Carey LA et al. American joint committee on cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (15): 1137–42.
8. Criscitiello C, Azim Jr HA, Agbor-tarb D et al. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the Neo-ALTO phase III trial. Ann Oncol 2013; 24: 1980–5. DOI: 10.1093/annonc/mdt129
9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24 (9): 2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
10. Alba E, Albanell J, de la Haba J et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. Br J Cancer 2014; 110 (5): 1139–47. DOI: 10.1038/bjc.2013.831
11. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей. М., 2015; с. 99–115. www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf / Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei. M., 2015; s. 99–115. www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/07-2.pdf [in Russian]
12. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Метод. рекомендации. М.: Медицина, 1979. / Lavnikova GA. Gistologicheskii metod kolichestvennoi otsenki terapevicheskogo povrezhdeniia opukholei. Metod. rekom. M.: Meditsina, 1979. [in Russian]
13. Лисаева А.А., Вишневецкая Я.В., Роцин Е.М. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухли женской репродуктивной системы. 2011; 4: 19–23. / Lisaeva AA, Vishnevskaya YaV, Rochin EM. i dr. Lechebnyi patomorfoz zlokachestvennykh opukholei: klinicheskie i morfologicheskie kriterii. Klassifikatsii. Prognosticheskoe znachenie lechebnogo patomorfoza pri rake molochnoi zbelezy i drugikh opukholeiakh. Opuhli zhenaskoi reproduktivnoi sistemy. 2011; 4: 19–23. [in Russian]
14. Роцин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Мед. альманах. 2010; 12 (3): 48–53. / Rochin EM, Zubanova AA, Koliadina IV. Lechebnyi patomorfoz kak kriterii effektivnosti lecheniia i prognoza raka molochnoi zbelezy. Med. almanakh. 2010; 12 (3): 48–53. [in Russian]
15. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 50–4. / Koliadina IV, Poddubnaia IV, Pavlikova OA, Komov DV. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 50–54. [in Russian]

Сведения об авторах

Колядина Ирина Владимировна – д-р. мед. наук, проф. каф. онкологии, ст. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России E-mail: irinakolyadina@yandex.ru
 Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
 Павликова Ольга Аркадьевна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
 Вишневецкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
 Комов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием диагностики опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
 Данзанова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
 Алиева Гюнель Собировна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отд-ния НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»