Прогностическое значение локального и системного лечения при раке молочной железы I стадии

И.В.Колядина[1,2], И.В.Поддубная[1,2], О.П.Трофимова[1,2], Д.В.Комов[2], А.И.Карселадзе[2], В.Д.Ермилова[2], Я.В.Вишневская[2], Г.А.Франк[1], С.М.Банов[3]

[1]ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, Москва

[2]ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

[3]Клиника ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, Москва

Резюме

Выполнен ретроспективный анализ течения болезни у 1341 больной раком молочной железы (РМЖ) I стадии ($T_1N_0M_0$); пациентки получили радикальное хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и Клинике РМАПО с 1985 по 2012 г., а также адъювантную лучевую и/или системную терапию. Были выявлены существенные изменения в подходах к лечению в течение 20 лет: несмотря на то что доля органосохраняющего хирургического и лучевого лечения осталась неизменной, произошло перераспределение структуры локального лечения. Лучевая терапия стала обязательным компонентом органосохраняющего лечения и дополнилась проведением «буста» на ложе удаленной опухоли, что позволило обеспечить высокий уровень локального контроля (доля локальных рецидивов сократилась в течение 20 лет с 14,2 до 3%). Адъювантная лекарственная терапия при РМЖ I стадии стала использоваться у подавляющего большинства (86,7%) пациенток: существенно увеличилась доля женщин, получивших эндокринотерапию (с 20,7 до 44,3%), химиотерапию – ХТ (с 2,6 до 13,6%) или химиогормонотерапию (с 8,4 до 28,8%). Произошли важные изменения в режимах ХТ: на смену безантрациклиновым режимам (CMF) пришли антрациклинсодержащие комбинации, после 2005 г. – таксаны, а у пациенток с HER2-позитивным раком – трастузумаб. Сократилась доля пациенток, получающих эндокринотерапию только тамоксифеном (с 84,2 до 52,4%), в пользу других режимов (ингибиторов ароматазы – ИА и последовательных режимов). Активное внедрение в клиническую практику адъювантной системной терапии и усовершенствование ее методик привело более чем к 6-кратному сокращению доли отдаленных рецидивов болезни (с 27,3 до 4,0%), что благоприятно отразилось на показателях отдаленной выживаемости при РМЖ I стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы I стадии, эволюция локального и системного лечения, адъювантная лекарственная терапия, рецидивы рака молочной железы, выживаемость при раке молочной железы.

Prognostic value of local and systemic treatment for breast cancer stage I

I.V. Kolyadina, I.V.Poddubnaya, O.P.Trofimova, D.V.Komov, A.I.Karseladze, V.D.Ermilova, Ya.V.Vishnevskaya, G.A.Frank, S.M.Banov

Summary

A retrospective analysis of the course of the disease in 1341 patients with breast cancer stages I ($T_1N_0M_0$) was made; patients received radical surgery ± adjuvant radiotherapy and/or systemic therapy in the Blokhin RCRC and Clinic of RMAPE from 1985 to 2012. There were significant changes in the approach to treatment for 20 years; the proportion of breast-conservative surgery and radiotherapy remained unchanged, however there was a redistribution structure of local treatment. Radiotherapy has become essential component of breast-conservative treatment and supplemented with a «boost» in the tumor bed, thus ensuring a high level of local control (the proportion of local recurrence was reduced to 20 years from 14,2 to 3%). Adjuvant systemic therapy in breast cancer stage I was used in the majority of patients (86,7%) significantly increased the proportion of women who received endocrinotherapy (from 20,7 to 44,3%), chemotherapy (from 2,6 to 13,6%), or both systemic therapy (from 8,4 to 28,8%). There have been important changes in regimes of chemotherapy to replace non-anthracycline combination (CMF) came to anthracycline and taxanes after – 2005 later and trastuzumab – in patients with HER2-positive breast cancer. The part of patients received endocrinotherapy tamoxifen alone descreased (from 84,2 to 52,4%) in favor of other regime (aromatase inhibitors and sequential modes). Active introduction into clinical practice of adjuvant systemic therapy and improvement of its methods has led to more than 6-fold reduction in the proportion of distant recurrence of disease (from 27,3 to 4,0%) had a positive impact on long-term survival rates for breast cancer stage I.

Key words: breast cancer stage I, development of local and systemic treatment, adjuvant system therapy, recurrences of breast cancer, survival in breast cancer.

Сведения об авторе

Колядина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, ассистент каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Трофимова Оксана Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиационной онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, доц. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Комов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием диагностики опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Карселадзе Аполлон Иродионович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием патологической анатомии опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Ермилова Валерия Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Вишневская Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологической анатомии опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Франк Георгий Авраамович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Банов Сергей Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог Клиники ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Изучение молекулярно-фенотипических характеристик злокачественных опухолей открыло эру персонализированной терапии в онкологии. Одним из первых направлений таргетной терапии при раке молочной железы (РМЖ) стало использование эндокринотерапии при гормонопозитивном раке, а открытие рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) привело к активному использованию таргетной терапии трастузумабом [1–4]. Максимальный прогресс произошел в связи с внедрением в рутинную практику адъювантного системного лечения, направленного на уменьшение риска рецидива болезни и смерти в связи с ее прогрессированием [5–7].

Целесообразность адъювантной лекарственной терапии при РМЖ была доказана множеством крупных рандомизированных исследований и уже не вызывает сомнений [8–12]. Однако в большинство исследований по изучению прогностической роли различных адъювантных лекарственных режимов включены больные с поражением регионарных лимфоузлов и крупными размерами опухолей – Т2 и даже Т3 [13–16]. Около 25% женщин с отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы в дальнейшем имеют прогрессирование болезни [17–18].

Какова дальнейшая судьба пациенток с РМЖ I стадии при использовании различных режимов адъювантного лечения и каков прогноз при РМЖ I стадии при отсутствии адъювантной лекарственной терапии, остается неизученным. При этом доля больных РМЖ I стадии во всем мире увеличивается в связи с активным внедрением скрининговых программ [19–20]. Именно пациентки с минимальными размерами опухолей и отсутствием поражения регионарных лимфоузлов являются наиболее перспективными как с позиции возможности радикального лечения, так и с точки зрения экономической выгоды (уменьшение стоимости лечения, минимальные затраты на стационарный этап лечения, реабилитационные программы и др.) [21, 22]. В нашем исследовании мы изучили отдаленные результаты терапии РМЖ I стадии с учетом различных видов локального и системного лечения, а также изменений подходов к лечению в течение последних 20 лет.

Материалы и методы

Характеристика пациенток и опухолей, включенных в исследование

Мы изучили отдаленные результаты лечения 1341 женщины (21–88 лет) с инвазивным РМЖ I стадии, которые получили лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН и Клинике РМАПО с 1985 по 2012 г. Все пациентки перенесли радикальное хирургическое лечение: радикальную мастэктомию (РМЭ) в 583 (43,5%) случаях, или радикальную резекцию (РР) молочной железы в 758 (56,5%) случаях ± адъювантную лучевую и/или лекарственную терапию.

Морфологическая характеристика опухолей наглядно представлена в табл. 1. Следует отметить, что в большинстве (83%) случаев размер опухоли был 10–20 мм (T1c), опухоли до 10 мм (T1a и T1b) были отмечены существенно реже – всего в 17% случаев.

Преобладали умеренно дифференцированные раки (79,3%), высокодифференцированные раки (G1) отмечены в 13,8%, а низкодифференцированные (G3) – у 6,9% женщин. Преобладающим гистологическим вариантом опухоли был инфильтративный протоковый рак (81,2%), дольковый рак выявлен в 10,1%, реже всего отмечены смешанный рак (1,8%) и редкие типы (медуллярный, папиллярный, слизистый и др.) – в 6,9% случаев. При оценке рецепторного статуса выявлено преобладание гормонопозитивных опухолей: эстроген-позитивные раки (ER+) отмечены у 74,1% женщин, прогестерон-позитивные (PR+) – в 71,5% случаев. Гиперэкспрессия HER2 (HER2+++; HER2++ и наличие амплификации при FISH-реакции) выявлена в 9,7% случаев. Отсутствие гиперэкспрессии HER2 (HER0, HER1+ при иммуногистохимическом исследовании – ИГХ, а также HER2++ и отсутствие амплификации при FISH-реакции) отмечено в 90,3%; у 12 пациенток при ИГХ-исследовании опухоли была выявлена гиперэкспрессия HER2++, однако FISH-реакция не выполнена вследствие различных причин; трактовать HER2-статус как позитивный или негативный в этой ситуации не представляется возможным.

Таблица 1. Характеристика пациенток и опухолей, включенных в исследование

Характеристика исследуемого материала	n	
	абс.	%
Возраст больных, лет	21–88	
Медиана	52,0	
До 40 лет	160	11,9
40–50 лет	401	29,9
50–60 лет	392	29,3
Старше 60 лет	388	28,9
Всего…	1341	
Размер инвазивной опухоли молочной железы		
T1a (<0,5 см)	30	2,2
T1b (0,5–1,0 см)	199	14,8
T1c (1,0–2,0 см)	1112	83,0
Всего…	1341	
Степень злокачественности опухоли		
G1	111	13,8
G2	640	79,3
G3	56	6,9
Всего…	807	
Гистологический тип инвазивной опухоли		
Протоковый	1089	81,2
Дольковый	136	10,1
Смешанный	24	1,8
Редкий	92	6,9
Всего…	1341	
Статус рецепторов эстрогенов в опухоли		
ER+ (позитивный)	905	74,1
ER- (негативный)	317	25,9
Всего…	1222	
Статус рецепторов прогестерона в опухоли		
PR+ (позитивный)	838	71,5
PR- (негативный)	334	28,5
Всего…	1172	
HER-2 статус		
Гиперэкспрессия HER2	59	9,7
Нет гиперэкспрессии HER2	554	90,3
HER2++ FISH не выполнялась	12	
Всего…	608	
Ki67	1–93%	
Ki67<14%	61	24,7
Ki67>14%	186	75,3
Признаки перитуморального распространения опухоли		
Внутрипротоковый компонент		
присутствует	152	16,2
отсутствует	784	83,8
Лимфоваскулярная и/или перineвральная инвазия		
присутствует	210	22,2
отсутствует	734	77,8
Морфологическая мультицентричность опухоли		
присутствует	56	4,6
отсутствует	1150	95,4

Таблица 2. Характеристика лечения, проведенного больным РМЖ I стадии с 1985 по 2012 г.

Вид полученного лечения	Временные группы, n, %				Всего, %
	До 1995	1995–2000	2000–2005	После 2005	
	309	160	289	583	1341
Хирургическое лечение					
РМЭ	42,1	38,1	51,6	41,7	43,4
РР	57,9	61,9	48,4	58,3	56,5
Достоверность, *p*	*p*=0,7				
Адъювантная лучевая терапия					
Проведена	39,2	41,2	44,6	40,3	58,9
Не проведена	60,8	58,8	55,4	59,7	41,1
Достоверность, *p*	*p*=0,5				
Локальное лечение					
РМЭ с лучевой терапией	14,6	7,5	11,1	4,5	8,6
РМЭ без лучевой терапии	27,5	30,6	40,5	37,2	34,9
РР с лучевой терапией ± «буст»	46,3	51,2	44,3	55,2	50,3
РР без лучевой терапии	11,7	10,7	4,1	3,1	6,2
Достоверность, *p*	*p*=0,0001*				
Адъювантное системное лечение					
Только эндокринотерапия	20,7	16,2	28,0	44,3	32,1
Только ХТ	2,6	2,5	11,4	13,6	9,2
ХТ и эндокринотерапия	8,4	5,0	21,8	28,8	19,7
Системная терапия не проводилась	68,3	76,3	38,8	13,3	39,0
Достоверность, *p*	*p*=0,0001*				
Адъювантная ХТ					
Режимы с антрациклинами	61,8	66,7	91,7	84,6	83,8
Режимы с таксанами	0	0	0	5,3	3,4
Антрациклины и таксаны	0	0	0	4,9	3,1
Другие режимы (CMF и др.)	38,2	33,3	8,3	5,2	9,8
Достоверность, *p*	*p*=0,0001*				
Анти-HER2-терапия при HER-позитивном раке					
Проводилась	0	0	0	50,8	50,8
Не проводилась	100	100	100	49,2	49,2
Достоверность, *p*	*p*=0,0001*				
Адъювантная эндокринотерапия					
АЭ	84,2	84,1	72,2	52,4	61,5
ИА	0	0	4,6	20,9	14,4
Только кастрация	4,0	4,5	2,6	2,3	2,3
Кастрация и АЭ	11,8	11,4	16,6	13,4	13,7
Кастрация и ИА	0	0	0	0,8	0,7
АЭ→ИА (2+3 или 3+2)	0	0	4,0	10,2	7,4
Достоверность, *p*	*p*=0,0001*				

Примечание. АЭ – антиэстрогены, ИА – ингибиторы ароматазы, ХТ – химиотерапия, РМЭ – радикальная мастэктомия, РР – радикальная резекция молочной железы.

Индекс пролиферативной активности Ki67 трактовался как «высокий» при Ki67>14% (согласно рекомендациям St. Gallen, 2011) и как «низкий» при Ki67<14%; отмечено преобладание опухолей с высокой пролиферативной активностью (75,3%). По данным планового морфологического исследования операционного материала, мультицентричность опухоли выявлена в 4,6% случаев; внутрипротоковый компонент (распространение опухолевых клеток по протокам за пределы первичного опухолевого узла) – в 16,2%; наличие лимфоваскулярной и/или периневральной инвазии – в 22,2% случаев (см. табл. 1).

Характеристика временных групп и лечения, проведенного больным РМЖ I стадии с 1985 по 2012 г.

В соответствии со сроком хирургического лечения первичной опухоли мы разделили пациенток на 4 временные группы: 1-я группа – получившие лечение до 1995 г. (309 пациенток; 23,0%); 2-я группа – получившие лечение в 1995–2000 гг. (160 пациенток; 11,9%); 3-я группа – получившие лечение в 2000–2005 гг. (289 пациенток; 21,6%); 4-я группа – получившие лечение после 2005 г. (583 пациентки; 43,5%). Характеристика проведенного локального и системного лечения в разные годы наглядно представлена в табл. 2.

В результате распределения пациенток в различные временные группы мы выявили существенные изменения в подходах к лечению РМЖ I стадии в течение последних 20 лет: после 2005 г. лучевая терапия стала обязательным компонентом органосохраняющего лечения и стала дополняться «бустом» – дополнительным облучением «ложа» удаленной опухоли. Доля пациенток, получивших лучевую терапию после РМЭ, существенно сократилась: с 14,6 (до 1985 г.) до 4,5% (после 2005 г.); $p<0,05$. Адъювант-

ная лекарственная терапия при РМЖ стала использоваться у подавляющего большинства (86,7%) пациенток: существенно увеличилась доля женщин, получивших эндокринотерапию (с 20,7 до 44,3%), химиотерапию – ХТ (с 2,6 до 13,6%) или химиогормонотерапию (с 8,4 до 28,8%); $p<0,05$.

Произошли важные изменения в режимах ХТ: на смену безантрациклиновым режимам (CMF) пришли антрациклинсодержащие комбинации, а после 2005 г. – таксаны. Определение HER2-статуса вошло в клиническую практику после 2000 г., а адъювантная терапия трастузумабом – после 2005 г.; около 1/2 (50,8%) женщин с HER2-позитивным РМЖ I стадии получали анти-HER2-терапию трастузумабом. Сократилась доля пациенток, получающих эндокринотерапию только тамоксифеном (с 84,2 до 52,4%; $p<0,05$) в пользу других режимов (ИА и последовательных режимов).

Мы проанализировали структуру рецидивов болезни и показатели отдаленной выживаемости (безрецидивной – БРВ, общей – ОВ, онкоспецифической – ОСВ) в разных временных группах. Время наблюдения за больными составило 6–312 мес, медиана – 75 мес. Показатели выживаемости представлены только для женщин со сроком наблюдения не менее 36 мес: для БРВ – 1167, ОВ – 1209, анализа ОСВ – 1182 пациентки. За время наблюдения рецидивы болезни выявлены у 255 (21,9%) больных; из них локальные рецидивы составили 32,5% (83 случая), регионарные рецидивы – 6,7% (17 случаев) и отдаленные метастазы выявлены у 60,8% (155 больных). Время до прогрессирования (ВДП) составило 6–204 мес, медиана – 36 мес. В течение периода наблюдения умерли 197 (16,3%) женщин; в большинстве случаев (169 женщин; 85,8%) – от прогрессирования рака и в 28 (14,2%) случаях – от других причин.

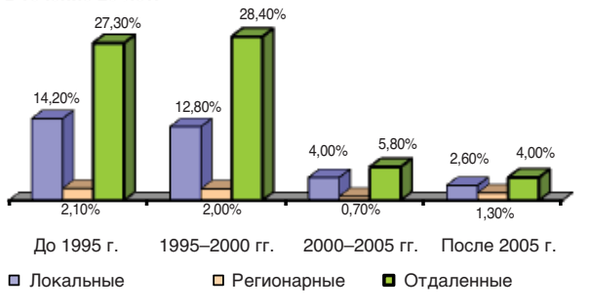
Мы оценили прогностическое значение различных видов локального и системного лечения для риска рецидива и смерти; проанализировали показатели выживаемости при различных режимах системной терапии у больных РМЖ I стадии. Статистический анализ осуществлен с использованием международной статистической программы SPSS 20.0; для сравнительного анализа в исследуемых подгруппах использовался однофакторный анализ с использованием Pearson Chi-Square; показатели выживаемости определялись методом Каплана–Мейера и далее контролировались регрессионным анализом COX. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Структура рецидивов РМЖ I стадии

При анализе структуры рецидивов болезни в разных временных группах мы получили значимые различия в долях локальных и отдаленных рецидивов болезни между пациентками: отмечено прогрессивное снижение доли

Рис. 1. Изменение структуры рецидивов РМЖ I стадии в течение 20 лет.



локальных рецидивов в течение 20 лет: с 14,2 (до 1995 г.) до 2,6% (после 2005 г.), $p<0,05$. Такие высокие показатели локального контроля стали возможны благодаря сокращению доли пациенток, перенесших РР без лучевой терапии: с 11,7 (до 1995 г.) до 3,1% (после 2005 г.), $p<0,05$, а также усовершенствованию методик хирургического и лучевого лечения (активного использования «буста» – дополнительного облучения «ложа» удаленной опухоли). Доля регионарных рецидивов существенно не изменилась с течением времени (до 1995 г. – 2,1%, после 2005 г. – 1,3%), что говорит о высоком радикализме выполняемых операций.

Наиболее существенные различия нами выявлены при анализе доли отдаленных рецидивов в разные временные периоды: в группе женщин, получивших лечение до 1995 г., прогрессирование с развитием отдаленных метастазов отмечено в 27,3% (и у 28,4% пациенток, получивших лечение с 1995 по 2000 г). После 2000 г. эта доля существенно сократилась: 5,8% – в период 2000–2005 гг. и всего 4,0% – среди пациенток, получивших лечение после 2005 г. Таким образом, активное внедрение в клиническую практику адъювантной системной терапии и усовершенствование ее методик привело более чем к 6-кратному сокращению доли отдаленных рецидивов болезни (с 27,3 до 4,0%; $p<0,05$); рис. 1.

При оценке отдаленных результатов лечения было отмечено существенное увеличение выживаемости среди пациенток, получивших лечение после 2000 г. Несмотря на небольшое время наблюдения за женщинами, получившими лечение после 2000–2005 гг., отмечено явное преимущество в БРВ (отношение рисков – HR 1,023; 95% доверительный интервал – ДИ 0,757–1,383; $p<0,0001$) среди пациенток этих временных групп по сравнению с больными, получившими лечение до 2000 г.

Так, показатели 5-летней БРВ для пациенток, получивших лечение до 1995 и 1995–2000 гг., составили всего 69,3 и 69,9%, а для женщин, получивших лечение после 2000 г., существенно выше (группа 2000–2005 гг. – 93%,

Рис. 2. Показатели БРВ, ОВ и ОСВ у пациенток, получивших лечение в разные годы.

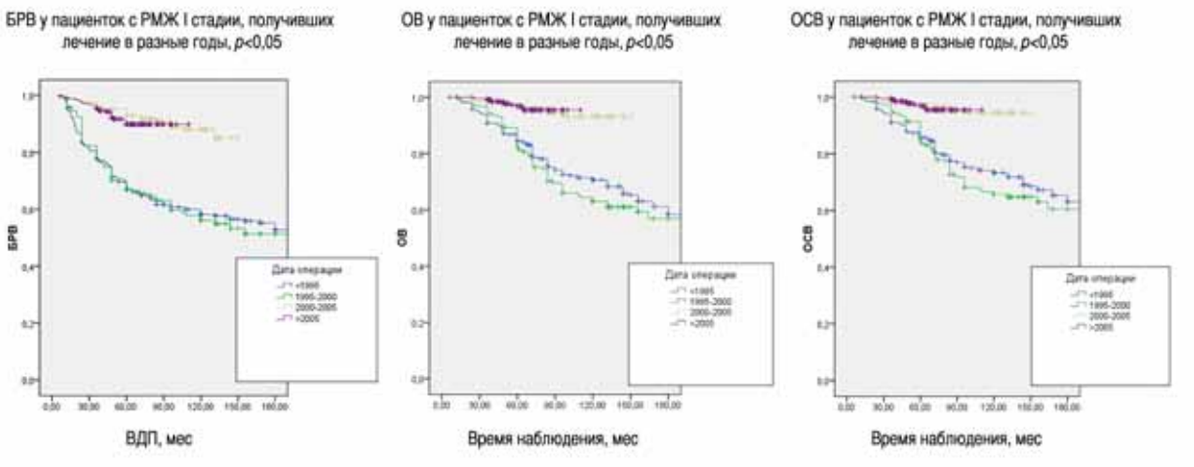


Рис. 3. Прогностическое значение объема операции для БРВ, ОВ и ОСВ.

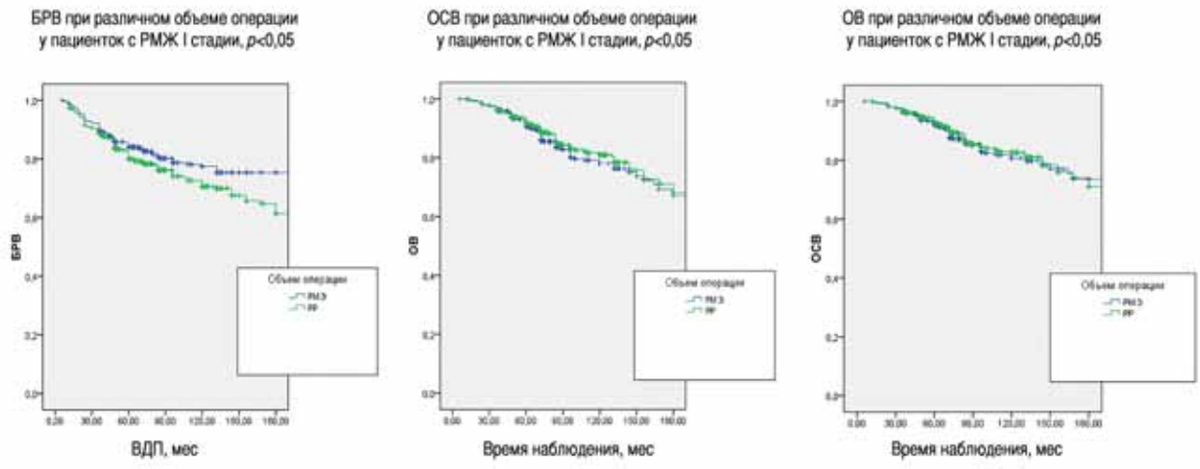


Рис. 4. Прогностическое значение различных видов локального лечения для БРВ, ОВ и ОСВ.

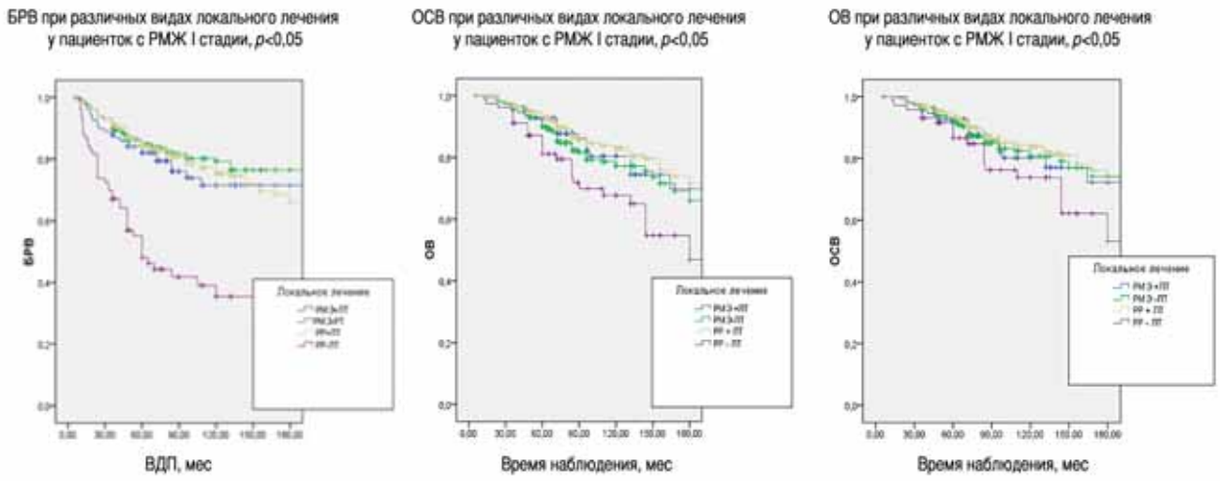
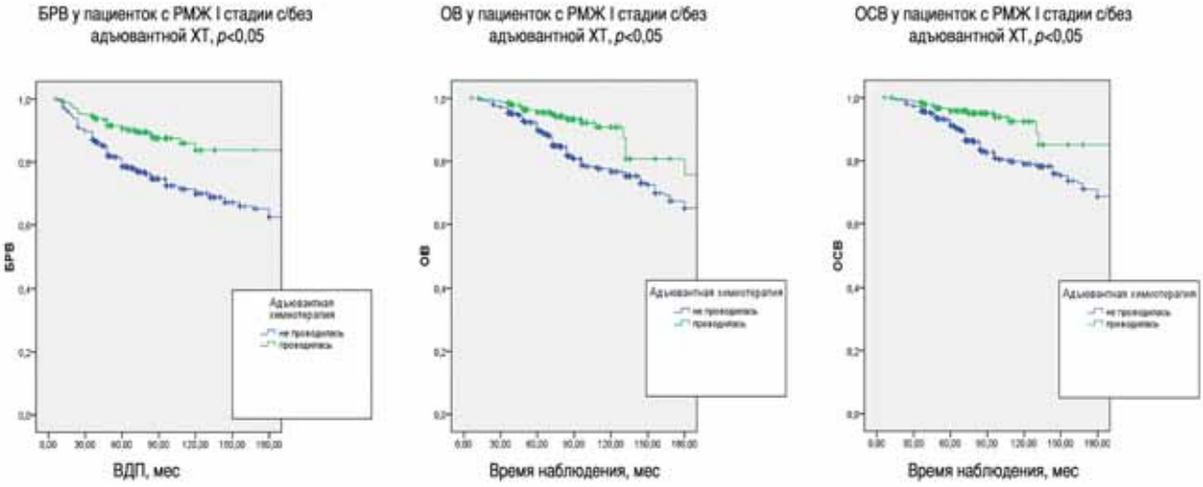


Рис. 5. Прогностическое значение адъювантной ХТ для БРВ, ОВ и ОСВ.



после 2005 г. – 91,6%), $p<0,05$. Эти различия также существенны при анализе ОВ и ОСВ (HR 1,169; 95% ДИ 0,852–1,604; $p<0,0001$). Показатели 5-летней ОВ минимальны для пациенток временных групп до 1995 г. (86,8%) и 1995–2000 гг. (89,2%) и достигают 96,7% (в группе 2000–2005 гг.) и 96,9% (после 2005 г.), $p<0,05$. Важные различия отмечены между временными группами в показателях 5-летней ОСВ: 87,4% (до 1995 г.), 91,3% (1995–2000 гг.), 97,4% (2000–2005 гг.) и 97,3% (после 2005 г.), $p<0,05$; рис. 2.

Рис. 6. Прогностическое значение адъювантной эндокринотерапии для БРВ, ОВ и ОСВ.

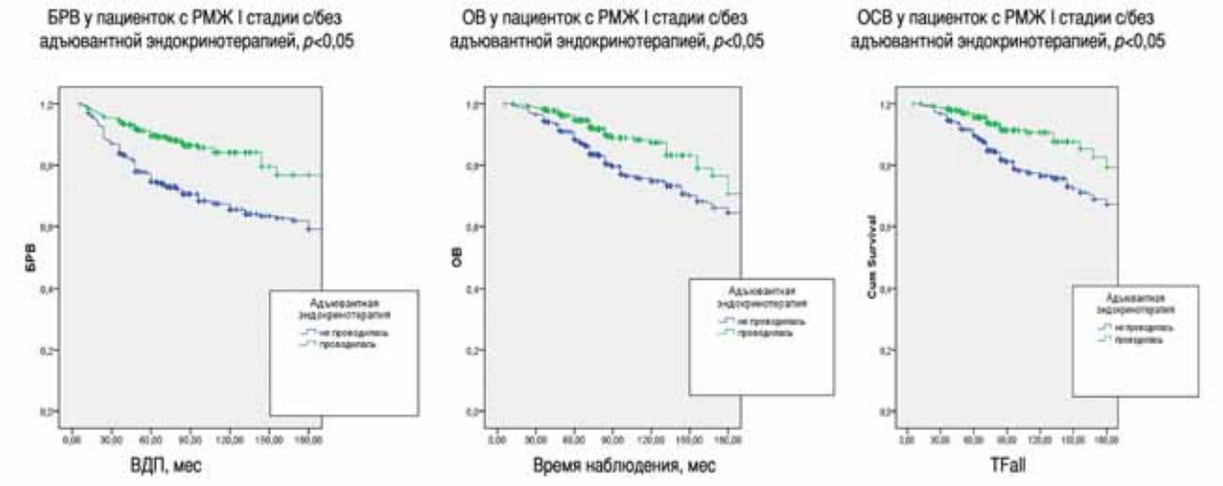
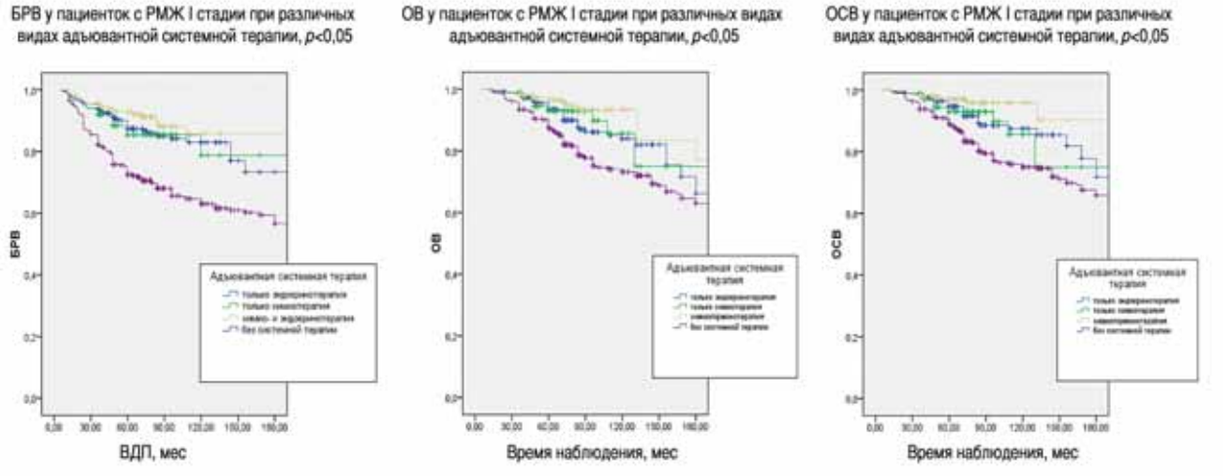


Рис. 7. Прогностическое значение адъювантной системной терапии для БРВ, ОВ и ОСВ.



Прогностическая роль локального и системного лечения при РМЖ I стадии

Для оценки прогностического значения отдельных видов локального и системного лекарственного лечения нами проанализированы показатели БРВ, ОВ и ОСВ в подгруппах женщин, получивших различные виды терапии.

Объем операции является фактором, коррелирующим с БРВ (HR 1,303; 95% ДИ 1,011–1,680; p=0,04), но не отражающимся на результатах ОВ и ОСВ (p>0,05); рис. 3.

В результате анализа мы выявили существенное снижение показателей БРВ у пациенток, перенесших РР без лучевой терапии (HR 0,808; 95% ДИ 0,512–1,276; p=0,0001). Несмотря на это, прогностическое значение различных видов локального лечения для ОСВ не подтверждено данными регрессионного анализа (HR 1,003; 95% ДИ 0,588–1,711; p=0,151); рис. 4.

Проведение адъювантной ХТ позволило существенно улучшить не только БРВ (HR 0,449; 95% ДИ 0,314–0,642; p=0,0001), но и показатели ОВ (HR 0,450; 95% ДИ 0,291–0,697; p=0,0001) и ОСВ (HR 0,403; 95% ДИ 0,246–0,658; p=0,0001); рис. 5.

Аналогичные преимущества в БРВ (HR 0,410; 95% ДИ 0,310–0,543; p=0,0001), ОВ (HR 0,521; 95% ДИ 0,377–0,719; p=0,0001) и ОСВ (HR 0,431; 95% ДИ 0,299–0,621; p=0,0001) мы выявили для пациенток, получивших адъювантную эндокринотерапию (рис. 6).

Но наиболее существенные различия отмечены при сравнении показателей выживаемости при различных видах адъювантной лекарственной терапии: показано существенное ухудшение прогноза болезни при отсутствии системного лечения; эти различия существенны при анализе БРВ (HR 1,062; 95% ДИ 0,584–1,933; p=0,0001), ОВ (HR 0,844; 95% ДИ 0,407–1,748; p=0,0001) и ОСВ (HR 0,534; 95% ДИ 0,362–0,787; p=0,0001); рис. 7.

Прогностическая роль различных режимов адъювантной лекарственной терапии при РМЖ I стадии

Мы проанализировали прогностическое значение различных режимов ХТ и эндокринотерапии, сравнив показатели БРВ, ОВ и ОСВ; для корректного сравнения в подгруппах мы использовали показатели 3-, 5- и 7-летней выживаемости, учитывая разное время наблюдения за больными во временных группах (до 2000 и после 2000 г.). При сравнении режимов ХТ мы выявили явное преимущество антрациклинсодержащих режимов (АС, FAC FEC и др.) по сравнению с безантрациклиновыми в показателях БРВ (p<0,05): различия в выживаемости отмечены уже в первые 3 года и достигают максимума к 7-летнему периоду наблюдения (7-летняя БРВ составила 92,2% – при режимах с антрациклинами и 62,5% – при безантрациклиновых режимах). Аналогичная разница получена при анализе ОВ (p<0,05) и ОСВ (p<0,05); табл. 3.

Учитывая небольшое число наблюдений и недостаточное время прослеженности за пациентками, получившими адъювантные режимы ХТ с таксанами (более 36 мес –

Таблица 3. Показатели БРВ, ОВ и ОСВ при различных режимах адъювантной ХТ

	Режимы лечения (число наблюдений)	3-летняя, %	5-летняя, %	7-летняя, %	Суммарная, %
БРВ	Антрациклины (282)	96,8	93,6	92,2	92,2
	CMF (31)	76,8	68,8	62,5	67,7
	Достоверность	HR 0,516 (95% ДИ 0,261–14,473), p<0,0001**			p<0,001*
ОВ	Антрациклины (293)	99,6	97,9	95,4	95,9
	CMF (32)	90	78,8	74,4	74,8
	Достоверность	HR 4,405 (95% ДИ 0,569–34,095), p=0,015**			p=0,006*
ОСВ	Антрациклины (279)	99,0	97,9	97,1	97,8
	CMF (24)	86,2	77,5	77,5	77,5
	Достоверность	HR 5,354 (95% ДИ 0,675–42,483), p=0,008**			p<0,001*

Примечание. CMF – циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил; *анализ методом Каплана–Мейера; **регрессионный анализ COX.

Таблица 4. Показатели БРВ, ОВ и ОСВ при HER2-позитивном РМЖ

	Режимы лечения (число наблюдений)	3-летняя,%	5-летняя,%	7-летняя	Суммарная, %
БРВ	Без трастузумаба (22)	95,5	56,2	Нет данных	68,2
	С трастузумабом (17)	94,1	94,1		94,1
	Достоверность	HR 0,196 (95% ДИ 0,024–1,602), p=0,04**			p<0,001*
ОВ	Без трастузумаба (22)	100	94,1	Нет данных	95,5
	С трастузумабом (20)	100	92,9		94,1
	Достоверность	HR 1,102 (95% ДИ 0,069–17,622), p=0,945**			p=0,9*
ОСВ	Без трастузумаба (22)	100	94,1	Нет данных	95,5
	С трастузумабом (20)	100	92,9		94,1
	Достоверность	HR 1,102 (95% ДИ 0,069–17,622), p=0,945**			p=0,9*

*Анализ методом Каплана–Мейера, **регрессионный анализ COX.

Таблица 5. Показатели БРВ, ОВ и ОСВ при различных видах эндокринотерапии

	Режимы лечения (число наблюдений)	3-летняя, %	5-летняя, %	7-летняя, %	Суммарная, %
БРВ	Тамоксифен, АЭ (364)	94,5	89	85,2	85,2
	ИА (79)	94,8	89,8	87,4	89,9
	Кастрация только (14)	85,7	78,6	78,6	78,6
	Кастрация, тамоксифен (85)	100	100	98	98,7
	АЭ→ИА (2+3 или 3+2) (35)	97,1	97,1	97,1	97,1
	Достоверность	HR 0,658 (95% ДИ 0,316–1,372), p=0,044**			p=0,014*
ОВ	Тамоксифен, АЭ (380)	96,4	90,8	83,1	88,4
	ИА (80)	98,1	94,6	89,2	96,2
	Кастрация только (14)	92,9	79,6	79,6	85,7
	Кастрация, тамоксифен (88)	100	100	98	97,7
	АЭ→ИА (2+3 или 3+2) (36)	100	100	80	97,1
	Достоверность	HR 0,575 (95% ДИ 0,207–1,596), p=0,286**			p=0,048*
ОСВ	Тамоксифен, АЭ (337)	98,1	95,8	91,5	94,9
	ИА (77)	100	98,3	95,9	97,4
	Кастрация только (12)	92,9	87,2	79,6	85,7
	Кастрация, тамоксифен (86)	100	100	98	99,7
	АЭ→ИА (2+3 или 3+2) (35)	100	100	Нет данных	100
	Достоверность	HR 0,374 (95% ДИ 0,090–1,555), p=0,445**			p=0,133*

*Анализ методом Каплана–Мейера, **регрессионный анализ COX.

всего 8 пациенток в подгруппе с таксанами и 5 пациенток – в подгруппе с антрациклинами и таксанами), мы исключили этих больных из анализа; окончательное прогностическое значение этих режимов ХТ станет понятно в будущем при достаточном количестве пациенток и сроков наблюдения за ними.

При сравнении показателей выживаемости у пациенток с HER-позитивными опухолями мы получили значимое преимущество в БРВ среди женщин, получивших адъювантную терапию трастузумабом (p<0,05), причем разница в выживаемости становится прогностически значимой к 5-летнему периоду наблюдения (5-летняя БРВ при использовании трастузумаба – 94,1% и всего 56,2% – без терапии трастузумабом). За время наблюдения умерли от рака по 1 женщине из каждой группы, поэтому показатели ОВ и ОСВ идентичны в подгруппах (p>0,05); табл. 4.

Интересные данные получены нами при анализе режимов эндокринотерапии: у пациенток, получивших эндокринотерапию только тамоксифеном или только ИА, отмечены идентичные показатели БРВ и ОСВ (p>0,05). Выполнение кастрации без последующей эндокринотерапии является недостаточным при РМЖ I стадии: показатели БРВ, ОВ и ОСВ достоверно ниже таковых при других режимах эндокринотерапии (p<0,05). Максимальные по-

казатели БРВ отмечены в подгруппах комбинированных режимов (кастрация с тамоксифеном или последовательные режимы переключения): 7-летняя БРВ составила более 97%, а при других режимах – менее 87,4%, $p<0,05$. Однако при анализе ОВ и ОСВ различия между подгруппами эндокринотерапии не достигли прогностической значимости ($p>0,05$); табл. 5.

Заключение

Подходы к лечению РМЖ I стадии претерпели существенные изменения в течение 20 лет: несмотря на то что доля органосохраняющего хирургического и лучевого лечения осталась неизменной, произошло перераспределение структуры локального лечения. Лучевая терапия стала обязательным компонентом органосохраняющего лечения и дополнилась проведением «буста» на ложе удаленной опухоли, что позволило обеспечить высокий уровень локального контроля (доля локальных рецидивов всего менее 3%).

Адъювантная лекарственная терапия при РМЖ I стадии стала использоваться у подавляющего большинства (86,7%) пациенток: существенно увеличилась доля женщин, получивших эндокринотерапию (с 20,7 до 44,3%), ХТ (с 2,6 до 13,6%) или химиогормонотерапию (с 8,4 до 28,8%). Произошли важные изменения в режимах ХТ: на смену безантрациклиновым режимам пришли антрациклинсодержащие комбинации, после 2005 г. – таксаны, а у пациенток с HER2-позитивным раком – трастузумаб. Сократилась доля пациенток, получающих эндокринотерапию только тамоксифеном (с 84,2 до 52,4%) в пользу других режимов (ИА и последовательных режимов). Активное внедрение в клиническую практику адъювантной системной терапии и усовершенствование ее методик привело более чем к 6-кратному сокращению доли отдаленных рецидивов болезни (с 27,3 до 4,0%), что благоприятно отразилось на показателях отдаленной выживаемости при РМЖ I стадии.

Литература

Литература

1. *Hofmann D, Nitz U, Gluz O et al. WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14 (1): 261.*
2. *Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10 (9): 494–506.*
3. *Mihály Z, Győrffy B. HER2-positive breast cancer: available targeted agents and biomarkers of therapy response. Magy Onkol 2013; 57 (3): 147–56.*
4. *Mohamed A, Krajewski K, Cakar B, Ma CX. Targeted therapy for breast cancer. Am J Pathol 2013; 183 (4): 1096–112.*
5. *Goldhirsch A. Personalized adjuvant therapies. Lessons from the past: The opening address by the St. Gallen 2013 award recipient. Breast 2013; 222: s3–7.*
6. *Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2013; 105 (19): 1504–11.*
7. *Ismaili N, Elmajjaoui S, Tahri A et al. Trastuzumab in early breast cancer. Presse Med 2013; 42 (7–8): 1069–80.*
8. *Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. Breast Care (Basel) 2013; 8 (2): 102–9.*
9. *Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M et al. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. Breast Cancer Res Treat 2013; 140 (2): 233–40.*
10. *Coudert B, Asselain B, Campone M et al. Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial. Oncolog 2012; 17 (7): 900–9.*
11. *Christinat A, Di Lascio S, Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? J Thorac Dis 2013; 5 (Suppl. 1): s36–46.*
12. *Barron TI, Cahir C, Sharp L, Bennett K. A nested case-control study of adjuvant hormonal therapy persistence and compliance, and early breast cancer recurrence in women with stage I–III breast cancer. Br J Cancer 2013; 109 (6): 1513–21.*
13. *Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Adjuvant systemic therapies in breast cancer. Surg Clin North Am 2013; 93 (2): 473–91.*
14. *De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer. A meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 44–53.*
15. *Mackey JR, Martin M, Pienkowski T et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol 2013; 14 (1): 72–80.*
16. *Eiermann W, Pienkowski T, Crown J et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant vs sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG 005 trial. J Clin Oncol 2011; 29 (29): 3877–84.*
17. *Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365 (14): 1273–83.*
18. *Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the Trans ATAC study population. Lancet Oncol 2013; 14 (11): 1067–76.*
19. *Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. J Clin Oncol 2013; 31 (25): 3083–90.*
20. *Wolfe E, Corsetti R, Bolton JS et al. The evolution in management of patients with subcentimeter, node-negative, triple-negative breast cancer. Am J Surg 2013.*
21. *Nothacker M, Duda V, Hahn M et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer 2009; 9: 335.*
22. *Wan Y, Gao X, Mehta S. Indirect costs associated with metastatic breast cancer. J Med Econ 2013; 16 (10): 1169–78.*
23. *Keen JD. Analysis of health benefits and cost-effectiveness of mammography for breast cancer. Ann Intern Med 2011; 155 (8): 566.*