Факторы прогноза лечения отечно-инфильтративного рака молочной железы

Э.К. САРИБЕКЯН, Л.В. БОЛОТИНА, Н.В. ДАНИЛОВА, Е.Г. АНИКИНА, Н.А. АБЛИЦОВА

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» (дир. — член-корр. РАМН А.Д. Каприн) Минздрава России

Predictors of treatment for edematous infiltrative breast cancer

E.K. SARIBEKYAN, L.V. BOLOTINA, N.V. DANILOVA, E.G. ANIKINA, N.A. ABLITSOVA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow

Изучены клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза выживаемости у 344 больных с отечной формой рака молочной железы IIIB,C стадии T4b,dNлюбаяM0. На прогноз влияли толщина кожи молочной железы, ответ опухоли на неоадъювантную терапию, HER2-статус, содержание гормональных рецепторов опухоли, размер остаточной опухоли, наличие рака в окружающей ткани молочной железы, коже и сосково-ареолярном комплексе, количество метастатических лимфатических узлов. Не имели прогностического значения возраст, гистологическая форма, степень лечебного патоморфоза, степень пролиферативной активности, размер первичной опухоли.

Ключевые слова: отечно-инфильтративный рак, рак молочной железы IIIB,C стадии, клинико-биологические факторы прогноза.

The clinical, morphological, and immunohistochemical predictors of survival were studied in 344 patients with the edematous form of Stage IIIB, C (T4b,dNanyM0) breast cancer. Its prognosis is influenced by breast skin thickness, tumor response to neoadjuvant therapy, HERS2 status, tumor hormone receptor levels, residual tumor size, cancer in the adjacent breast tissue, skin, and nipple-areolar complex, and number of metastatic lymph nodes. Age, histological form, the degree of medical pathomorphism and proliferative activity, and primary tumor size are of no prognostic value.

Key words: edematous infiltrative breast cancer, Stage IIIB,C breast cancer, clinical and biological predictors.

Отечная форма рака молочной железы (РМЖ) является особой формой рака, имеющей ярко выраженную клиническую картину. Появление отека, гиперемии кожи, быстрое и ранее прогрессирование, в том числе в виде ракового лимфангита кожи с картиной «языков пламени», быстрая генерализация процесса, по мнению многих онкологов, свидетельствуют об особых биологических свойствах отечного рака [1, 2]. Для изучения особенностей этой формы рака проводили исследования генотипа, молекулярных характеристик опухоли, морфологических факторов прогноза [3—5]. Результаты в ряде публикаций по данному вопросу противоречивы [6—9]. Поэтому мы решили изучить влияние различных клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли на выживаемость больных с отечной формой РМЖ. Влияние изучаемых факторов на прогноз течения узлового РМЖ хорошо известно. Цель настоящего исследования — сравнить факторы прогноза и оценить их влияние на выживаемость у больных при узловом и отечно-инфильтративном РМЖ.

В исследование включили 344 больных с отечной формой РМЖ IIIB,C стадии — T4b,dNлюбаяM0 (TNM — классификация, 7-е издание, 2009), которым провели лечение комплексным методом, включающим неоадъювантную химиотерапию, операцию, лучевую терапию, послеоперационную лекарственную терапию (гормонотерапию, химиотерапию, введение герцептина при наличии показаний). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS v.17.0.

Изучено влияние основных клинико-морфологических и биологических факторов на выживаемость: размера первичной опухоли, количества метастатических лимфатических узлов, гистологической формы, гормональных рецепторов опухоли, HER2-статуса, возраста, менструального статуса, схемы неоадъювантной химиотерапии, эффекта предоперационной терапии.

Возраст пациенток варьировал от 26 до 79 лет. Средний возраст составил 53 года. Выделены 3 группы больных по возрастному интервалу в зависимости от фазы менструального статуса. В репродуктивном возрасте было 75 (21,8%) пациенток, в возрасте перименопаузы — 124 (36,0%) и стойкой менопаузы — 145 (42,2%).

© Коллектив авторов, 2014

Сарибекян Эрик Карлович — д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи; e-mail: mammolog3@yandex.ru

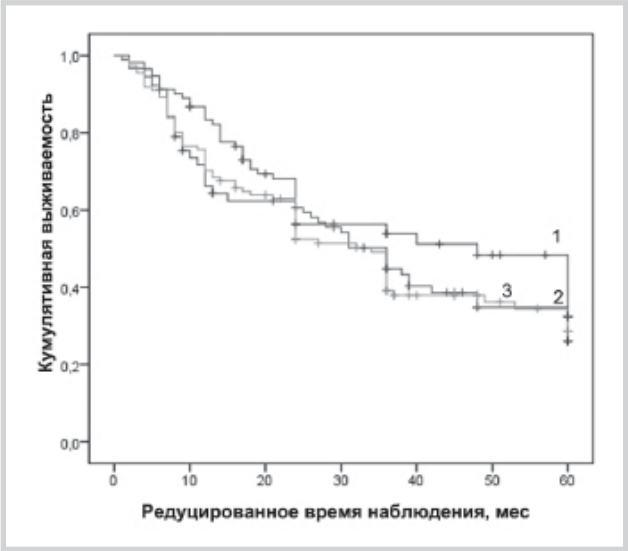


Рис. 1. **Безрецидивная выживаемость в зависимости от возрастного интервала больных.**

1 — до 46 лет; 2 — 46—55 лет; 3 — свыше 55 лет; +1, +2, +3 — цензурированные.

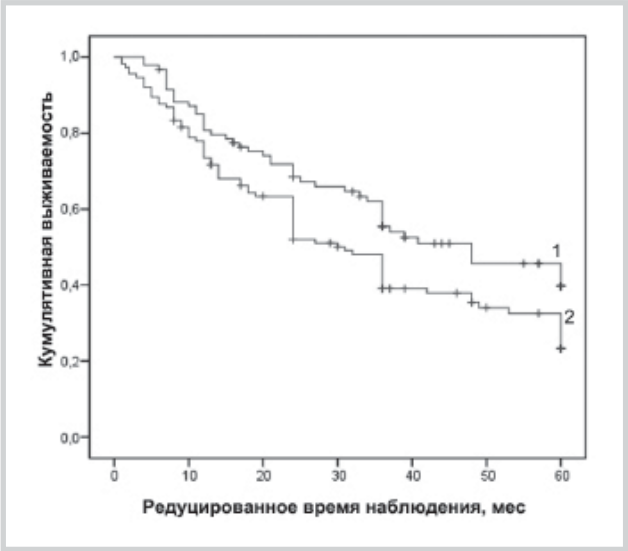


Рис. 2. **Безрецидивная выживаемость в зависимости от содержания рецепторов эстрогенов.**

1 — рецепторы эстрогенов положительные; 2 — рецепторы эстрогенов отрицательные; +1, +2 — цензурированные.

При изучении выживаемости не выявлено различий для рассмотренных групп больных **(рис. 1)**.

Средняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных с сохраненной менструальной функцией составила 37,4±2,4 (95% ДИ 32,8—42,0), в менопаузе — 31,2±2,0 мес (95% ДИ 27,2—35,2).

По гистологической форме наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак — у 234 (68%) пациенток, реже — инфильтративный дольковый рак — у 31 (9%). Сочетание протокового и долькового рака выявлено у 37 (10,7%) больных, коллоидный рак — у 7 (1,7%), другие редкие формы рака (тубулярный, медуллярный, метапластический, папиллярный) — у 8 (2,3%) больных. Гистологическую форму не удалось определить в 27 случаях, когда полученный до операции материал был недостаточно информативен, а в удаленной в результате операции опухоли наблюдался выраженный лечебный патоморфоз (III—IV степени), не позволивший изучить гистологическую структуру. Средняя БРВ при протоковом раке составила 33,1±1,9 мес, медиана — 34±3,7 мес, при дольковом — 36,0±3,3 и 36,0±4,4 мес соответственно, при прочих формах — 32,5±5,0 и 24,0 мес соответственно. Статистически значимых различий не обнаружено.

Выделены 3 группы больных по выраженности степени патоморфоза: слабо выраженная (0, I, I—II), умеренно выраженная (II, II—III), выраженная (III—IV). Влияния степени лечебного патоморфоза опухоли на выживаемость не выявлено. Результаты выживаемости представлены в **табл. 1**.

Пролиферативная активность изучена у 114 больных инфильтративно-отечным РМЖ. Низкая пролиферативная активность отмечена у 45 (39,5%) больных, умеренная — у 26 (22,8%), высокая — у 43 (37,7%). В группе с узловым РМЖ низкий уровень пролиферативной активности выявлен у 25,1%, умеренный — у 38,6%, высокий — у 36,3% больных.

Средняя БРВ у больных с низкой степенью пролиферации составила 37,5±3,9 мес (95% ДИ 29,9—45,2), средней степенью пролиферации — 28,1±5,3 мес (95% ДИ 17,6—38,5), высокой степенью пролиферации — 37,3±3,5 мес (95% ДИ 30,5—44,2). Различия статистически незначимы.

Опухоли с отрицательными рецепторами эстрогенов составили 53%, с отрицательными рецепторами прогестерона — 64,3%. Наличие гормональных рецепторов в опухоли оказывало положительное влияние на выживаемость. При положительной реакции с рецепторами эстрогенов средняя БРВ составила 40,0±2,3 мес (95% ДИ 35,5—44,5), при отрицательной — 33,2±2,2 мес (95% ДИ 29,1—37,4) **(рис. 2)**.

Схожие результаты получены при изучении прогностического значения содержания рецепторов прогестерона. При положительной реакции с рецепторами прогестерона средняя БРВ составила 43,3±2,8 мес (95% ДИ 37,9—48,7), при отрицательной — 33,5 мес (95% ДИ 29,9—37,2) **(рис. 3)**.

Гиперэкспрессия HER2/neu в опухоли (3+, 2+/FISH+) выявлена в 24,1% случаев (51 больная из 211 ис-

Таблица 1. **Средняя БРВ и медиана времени в зависимости от степени патоморфоза**

Степень патоморфоза	Средняя БРВ, мес	95% ДИ	Медиана, мес	95% ДИ
Слабая	35,2±2,4	30,5—39,9	36,0±2,3	31,4—40,6
Умеренная	37,7±2,6	32,5—42,8	40,8±7,2	26,7—54,9
Выраженная	37,1±3,7	30,0—44,3	39,0±15,1	9,5—60,0
Всего	36,5±1,6	33,3—39,6	36,0±2,7	30,7—41,3

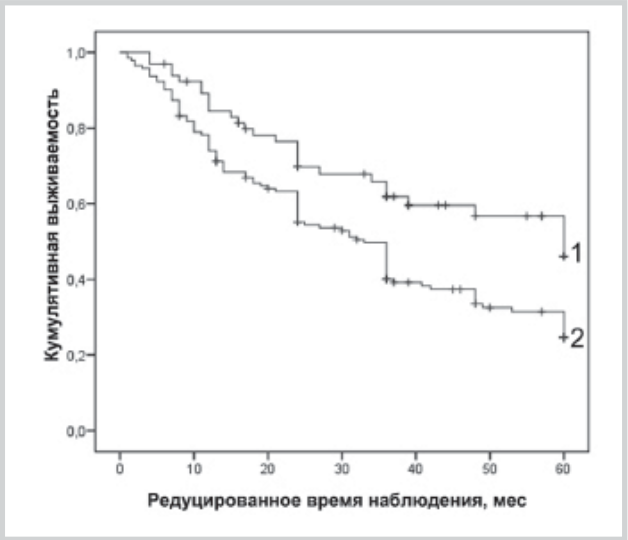


Рис. 3. **Безрецидивная выживаемость в зависимости от содержания рецепторов прогестерона.**

1 — рецепторы прогестерона положительные; 2 — рецепторы прогестерона отрицательные; +1, +2 — цензурированные.

следованных), отсутствовала в 75,9% (106 больных). Полученные результаты соответствуют общеизвестным данным по узловому раку, согласно которым онкопротеин HER2/neu гиперэкспрессируется в 20—30% случаев инвазивного РМЖ [10].

При изучении влияния HER2-статуса на выживаемость сравнивали 2 группы больных — с наличием экспрессии HER2/neu и ее отсутствием. Общая выборка составила 185 наблюдений, из которых в 52 имела место экспрессия HER2/neu **(табл. 2)**.

Результаты лечения ухудшались по мере нарастания количества метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов. При поражении до 3 лимфатических узлов средняя БРВ составила 42,8±2,4 мес (95% ДИ 35,3—53,2), от 4 до 10 — 36,8±2,4 мес (95% ДИ 32,1—41,5), более 10 — 28,6±2,6 мес (95% ДИ 23,5—33,7) **(табл. 3)**.

Для отечного РМЖ характерна высокая частота диссеминации клеток рака из первичной опухоли в окружающую ткань молочной железы, а также в кожу и сосково-ареолярный комплекс (САК). По нашим данным, диссеминация рака в ткани молочной железы выявлена у 118 (34,3%) из 344 больных, наличие клеток рака в коже и САК — у 116 (33,7%). При наличии множественных очагов рака в паренхиме молочной железы БРВ составила 33,1±2,2 мес, при отсутствии — 39,4±2,1 мес с достоверностью 98%. При наличии клеток рака в коже БРВ составила 32,8±2,3 мес, при отсутствии — 37,4±2,0 мес с достоверностью 94%.

Критерием наличия отека молочной железы и его количественной характеристикой является толщина кожи, которую можно определить лучевыми методами диагностики. При эхографическом исследовании состояния кожи у 100 пациенток средняя толщина кожи составила 5,6 мм, минимальная — 3 мм, максимальная — 14 мм.

При толщине кожи менее 6 мм средняя БРВ составила 43,6±3,0 мес (95% ДИ), при толщине кожи 6 мм и более — 32,2±2,9 мес (95% ДИ) с достоверностью 99% по критерию log-rank.

Для оценки ответа солидных опухолей на лечение нами использованы критерии RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), рекомендуемой ВОЗ 2008 г., с учетом фактора динамики отека кожи. В нашем исследовании полная резорбция опухоли всегда сопровождалась исчезновением отека кожи. При отсутствии динамики опухоли в большинстве случаев не выявлено уменьшения отека кожи. При различных градациях частичного эффекта (уменьшение размера опухоли более 30 или 50%) закономерности сочетания с динамикой отека не выявлено. Полный ответ (Complete Response) — полная резорбция опухоли и метастатических лимфатических узлов. Частичный ответ (Partial Response) — уменьшение диаметра первичной опухоли не менее чем на 30% в сочетании с положительной динамикой отека. Отсутствие эффекта — уменьшение диаметра первичной опухоли менее 30% и/или отсутствие уменьшения отека кожи **(табл. 4)**.

Больные с остаточной опухолью до 2 см составили 47,3%, 2,1—5 см — 36,6%, 5,1 см и более — 38,7%. Средняя БРВ составила соответственно 39,4±3,0; 35,0±2,1; 31,8±3,2 мес. Однако при изучении влияния на БРВ размера опухоли прогностически и статистически значимым оказался размер 3,1 см. При размере остаточной опухоли до 3,1 см БРВ составила 38,3±2,1 мес (95% ДИ 34,1—42,5 мес), 3,2 см и более — 32,6±2,1 мес (95% ДИ 28,4—36,9 мес).

Таблица 2. **Средняя БРВ и медиана времени в зависимости от экспрессии HER2/neu**

Экспрессия HER2/neu	Средняя БРВ, мес	95% ДИ	Медиана, мес	95% ДИ
Есть	31±3,3	24,7—37,4	24,0±7,0	10,3—37,7
Нет	38,4±2,0	34,6—42,2	39,0±4,7	29,8—48,2
Всего	36,2±1,7	32,9—39,5	36,0±3,2	29,8—42,2

Таблица 3. **Средняя БРВ и медиана времени в зависимости от числа метастатических лимфатических узлов**

Число лимфатических узлов	Средняя БРВ, мес	95% ДИ	Медиана, мес	95% ДИ
0	44,8±4,3	36,4—53,2	Недостаточно данных	
1—3	40,9±2,9	35,3—46,5	Недостаточно данных	
4—10	36,8±2,4	32,1—41,5	36±3,4	29,4—42,6
Более 10	28,6±2,6	23,5—33,7	20±3,847	12,4—27,6
Всего	35,8±1,5	33,0—38,7	36±2,4	31,4—40,6

Таблица 4. **Показатели выживаемости больных отечным РМЖ в зависимости от эффекта предоперационной химиотерапии**

Ответ на лечение	Средняя БРВ, мес	95% ДИ	Медиана, мес	95% ДИ
Полный эффект	47,1±7,6	32,3—61,9	Недостаточно данных	
Частичный эффект	40,7±2,0	36,8—44,5	40±4,5	26,2—60
Отсутствие эффекта	28,6±4,1	20,2—36,2	24±6,5	11,3—36,7
Всего	38,4±1,8	35—41,9	39±3,9	31,5—46,5

Таблица 5. **Результаты сравнительного анализа прогностической ценности факторов выживаемости**

№ п/п	Фактор	Градация (–2 Log Правдоподобия)
1	Толщина кожи молочной железы	555,23
2	Эффект предоперационного лечения	840,07
3	Экспрессия HER2/neu	1037,75
4	Рецепторы прогестерона	1198,35
5	Рецепторы эстрогенов	1200,56
6	Размер остаточной опухоли	1296,95
7	Наличие рака в окружающей коже	1359,07
8	Клетки рака в коже и САК	1451,58
9	Число метастатических лимфатических узлов	1500,25

Примечание. Значение менее –2 Log Правдоподобия означает большую прогностическую ценность.

Таким образом, нами выявлены 9 факторов, влияющих на показатели выживаемости больных отечным РМЖ **(табл. 5)**.

Заключение

Основные клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза выживаемости (количество метастатических лимфатических узлов, содержание гормональных рецепторов в опухоли, HER2-статус, ответ опухоли на неоадъювантную терапию, размер остаточной опухоли) одинаковы для отечного и узлового РМЖ. Однако имеются и существенные отличия. При отечном РМЖ на выживаемость не влияют возраст и степень лечебного патоморфоза, размер первичной опухоли. Возможно, традиционное определение степени патоморфоза, объективное для узловой формы РМЖ, не подходит для отечного РМЖ, при котором необходимо учитывать динамику не только размера опухоли, но и толщины кожи, являющейся одним из главных факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беришвили А.И., Лактионов К.П.* Факторы прогноза безрецидивной выживаемости у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы. Анналы хирургии. 2009; 3: 28—31.
2. *Сарибекян Э.К.* Отечная форма рака молочной железы. Российский онкологический журнал. 2012; 2: 4—28.
3. *Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н, Хаустова Н.А., Крайнова Н.А., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Сарибекян Э.К.* Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 155 (5): 619—25.
4. *Bertucci F., Finetti P., Rougemont J., Charafe-Jauffret E., Nasser V., Loriod B. et al.* Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. Cancer Res. 2004; 64 (23): 8558—65.
5. *Deo S.V., Bhutani M., Shukla N.K. , Raina V., Rath G. K., Purkayasth J.* Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4bN0—2M0). J. Surg. Oncol. 2003; 84 (4): 192—7.
6. *Hance K.W., Anderson W.F., Devesa S.S., Young H.A., Levine P.H.* Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97 (13): 966—75.
7. *Montagna E., Bagnardi V., Rotmensz N., Rodriguez J., Veronesi P., Luini A. et al.* Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. Br. J. Cancer. 2008; 98 (11): 1745—52.
8. *Yamauchi H., Woodward W.A., Valero V., Alvarez R.H., Lucci A., Buchholz T.A. et al.* Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. Oncologist. 2012; 17 (7): 891—9.
9. *Zell J., Tsang W., Taylor T., Mehta R., Anton-Culver H.* Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast Cancer Res. 2009; 11 (1): 9.
10. *Walker R.A., Harris A.L., Balslev E.* Immunohistochemistry and breast cancer. Diagnosis, therapy and prognosis. Corporate Headquartes Denmark; 2004. 23 p.

Поступила 21.10.2013