

УДК 618.19-006-089-06

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.203371

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ТРИЧІ-НЕГАТИВНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю. О. Вінник, В. Г. Власенко, А. В. Баранова

*Найбільш складним імуногістохімічним типом раку молочної залози вважається тричі-негативний, що виявляється в 10–20 % випадків захворювання та характеризується агресивним клінічним перебігом з високою проліферативною активністю та швидкістю росту, що спонукає до більш активної хірургічної тактики та системного лікування.*

**Мета дослідження** – вивчити віддалені результати комбінованого лікування тричі-негативного раку молочної залози у порівнянні з іншими імуногістохімічними типами.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати лікування 140 жінок з раком молочної залози, що перенесли радикальну операцію та були доступні для контакту через 6 міс. та більше після операції залежно від вихідних клініко-патологічних показників та особливостей лікування з використанням методів описової статистики, критерію  $\chi^2$  та кореляційного аналізу, таблиць дожиття та методу Каплана-Мейера.

**Результати.** Протягом аналізованого періоду віддалені метастази виявлено у 5 (3,6 %), локорегіональні рецидиви – у 15 (10,7 %), померли 12 (8,6 %) пацієнток. Віддалені результати при тричі-негативному раку молочної залози гірші ніж при люмінальних формах. Виявлено суттєву залежність виживаності від здійснення неоад'ювантної хімотерапії. Променева терапія, обсяг операції (радикальна резекція або радикальна мастектомія), реконструкція молочної залози на віддалений результат лікування суттєво не впливали.

**Висновки.** Тричі-негативний рак молочної залози має гірші віддалені результати зі збільшенням частоти віддалених та локорегіональних метастазів і зменшенням загальної та безрецидивної виживаності у порівнянні з люмінальними типами. Після неоад'ювантної хімотерапії частота локорегіональних рецидивів зменшується та збільшується тривалість життя хворих

**Ключові слова:** тричі-негативний рак молочної залози, радикальна операція, комбіноване лікування, віддалений результат, неоад'ювантна хімотерапія

Copyright © 2020, Yu. Vinnyk, V. Vlasenko, A. Baranova.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

### 1. Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) протягом останніх років впевнено займає провідні позиції в структурі захворюваності та смертності від онкологічних захворювань у більшості держав східної та західної Європи, Азії та Америки [1, 2]. В останні роки в лікуванні раку молочної залози (РМЗ) вдалося досягти значного прогресу. Завдяки молекулярно-генетичним дослідженням встановлено гетерогенність канцерогенезу РМЗ та виявити нові мішені терапевтичного впливу [1]. Зокрема, обов'язковим є імуногістохімічне (ІГХ) дослідження, яке дозволяє визначити тип пухлини залежно від рівня експресії рецепторів естрогену (RE), прогестерону (RP) та онкопротеїну HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) та обрати найбільш ефективну тактику лікування [2].

Серед основних ІГХ типів РМЗ найбільш складним для лікування вважається тричі-негативний РМЗ (ТНРМЗ), при якому експресія основних рецепторів відсутня або дуже слабка [3]. Цей підтип виявляється в 10–20 % випадків РМЗ та характеризується агресивним клінічним перебігом з високою проліферативною активністю та швидкістю росту [4]. Загальні принципи та методи лікування ТНРМЗ схожі з лікуванням інших підтипів раку цієї локалізації. Основними скла-

довими комплексного або комбінованого лікування є хірургічне видалення пухлини та зон регіонального метастазування, місцеве лікування із застосуванням променевої терапії та хімотерапії (ХТ) в неоад'ювантному (НАХТ) та/або ад'ювантному режимах [2]. Але, за даними багатьох дослідників, у жінок з ТНРМЗ, навіть після радикальних операцій спостерігається досить велика частота локорегіональних та відділених метастазів та більш низька у порівнянні з іншими підтипами виживаність [5, 6]. Це спонукає до більш активної онкохірургічної тактики та системного лікування [4, 7], але повідомляють й про задовільні безпосередні та віддалені результати органозберігаючих операцій [8, 9].

**Мета дослідження** – вивчити віддалені результати комбінованого лікування ТНРМЗ у порівнянні з іншими ІГХ типами пухлини.

### 2. Матеріал та методи

Проаналізовано результати лікування 140 жінок з РМЗ, що перенесли радикальну операцію в Комунальному закладі охорони здоров'я «Харківський обласний клінічний онкологічний центр» (2010–2017 рр.) та в медичному центрі «Молекула» (м. Харків) (2017–2019 рр.) та були доступні для контакту через 6 міс. та більше після операції. Критеріями включення у дослідження

були: гістологічно підтверджений РМЗ, первинно операбельна пухлина з відсутністю віддалених метастазів (M0), наявність результатів клінічного, інструментального та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження, у проспективному дослідженні – згода пацієнтки на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Дизайн дослідження був розглянутий комісією з питань етики Харківської медичної академії післядипломної освіти на етапі планування дослідження та визнаний таким, що відповідає принципам Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України (протокол № 5 від 12.11.2019). Від всіх пацієнтів була отримана інформована згода.

Середній вік хворих, що увійшли у дослідження складав 48,6±11,2 р. І стадію РМЗ діагностовано у 30 (21,4 %) пацієнтки; ПА – у 45 (32,1 %); ПІВ – у 22 (15,7 %); ПІА – 20 (14,3 %); ПІВ – у 19 (13,6 %); ПІС – у 4 (2,9 %). Люмінальний А тип встановлено у 53 (37,9 %) пацієнток, люмінальний В – у 17 (12,1 %), HER2+ – у 7 (5,0 %), тричі-негативний РМЗ (ТНРМЗ) – у 63 (45,0 %). За ступенем гістологічного диференціювання: G1 – 21 (15,0 %), G2 – 53 (37,9 %), G3 – 66 (47,1 %) випадків.

Тривалість спостереження після операції складала від 6 до 93 міс. – медіана 31,0 [17,0; 50,0] міс. – Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>].

У всіх випадках лікування було комбінованим та відповідало сучасним клінічним рекомендаціям [2]. Радикальну мастектомію (РМЕ) за Мадденом перенесли 113 (76,9 %) жінок, радикальну резекцію молочної залози (РРМЗ) – 34 (23,1 %). У всіх випадках виконана дисекція лімфовузлів (ДЛВ) 2–3 порядку та дренивання зони лімфодисекції. Крім цього, у 61 (41,5 %) пацієнток виконано реконструктивну операцію – алопластика молочної залози силіконовим протезом.

Хіміотерапію (ХТ) отримали 139 (94,6 %) пацієнток, в неoad'ювантному режимі (НАХТ) – 49 (33,3 %) хворих; гормональну терапію – 17 (11,6 %) жінок (з них 12 після курсу ХТ). Ад'ювантну променеву терапію отримали 83 (56,5 %) пацієнтки. У 55 (37,4 %) пацієнток застосовано комплекс профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку порушень лімфовенозного відтоку у післяопераційному періоді.

Для оцінки віддалених результатів лікування вивчено загальну виживаність, частоту локорегіональних рецидивів та віддалених метастазів залежно від ІГХ типу та патоморфологічних особливостей пухлини. Отримані результати оброблено за допомогою пакета статистичних програм PSSP (відкрита програма, що не потребує ліцензії) із застосуванням методів описової статистики, критерію  $\chi^2$ , кореляційного аналізу за критерієм Спірмена, таблиць дожиття та методу Каплана-Мейера (з визначенням середнього дожиття, 95 % довірчого інтервалу (ДІ) та порівняння виживаності за допомогою непараметричного log-rank тесту з визначенням критерію  $\chi^2$  та достовірності різниці – p).

Таблиця 1

Дожиття хворих на РМЗ після комбінованого лікування залежно від ІГХ типу пухлини

ІГХ тип	Час початку інтервалу (міс.)	Кількість пацієнтів, що досягли інтервалу (n)	Кількість пацієнтів, що вижили протягом інтервалу (n)	Кількість термінальних випадків (n)	Кумулятивна виживаність (%)
Люмінальний А (n=53)	0	53	15	0	100
	12	38	10	0	100
	36	19	4	0	100
	60	8	4	1	83
	84	1	1	0	83
Люмінальний В (n=17)	0	17	4	0	100
	12	13	4	1	91
	36	6	1	0	91
	60	5	2	0	91
	84	1	1	0	91
HER2+ (n=7)	0	7	0	0	100
	12	7	2	1	83
	36	3	0	1	56
	60	2	0	0	56
	84	1	1	0	56
ТНРМЗ (n=63)	0	63	4	0	100
	12	59	12	2	96
	36	30	13	3	80
	60	6	2	0	72
	84	1	1	0	72

### 3. Результати дослідження

Протягом періоду, що аналізується, віддалені метастази виявлено у 5 (3,6 %), локорегіональні рецидиви – у 15 (10,7 %), померли 12 (8,6 %) пацієнток. Аналіз загальної виживаності залежно від ІГХ типу пухлини виявив наступне (табл. 1).

В нашій вибірці хворих було лише 7 випадків Her2+, з яких 2 (29 %) померли протягом трьох років

після операції. Низьку виживаність у цих хворих можна пояснити неможливістю проведення таргетної терапії, яка на цей час вважається оптимальною в цих випадках. Тому подальший аналіз здійснено в двох групах хворих – пацієнти з ТНРМЗ (основна група) – 63 випадки; та пацієнти з люмінальним А або В РМЗ (група порівняння) – 70 випадків.

Аналіз дожиття за методом Каплана-Майера виявив, що середня виживаність хворих основної групи складала (75,6±4,0) міс. [95 % ДІ 67,8–83,4 міс.), у хворих групи порівняння – (88,5±3,1) міс. [95 % ДІ 82,4–94,7 міс.] (рис. 1).

Додатково проаналізовано безметастатичну виживаність (рис. 2). В основній групі відділені метастази виявлено у (6,3 %), в групі порівняння віддалених метастазів не було ( $\chi^2=4,582$ ;  $p=0,032$ ). Інші статистики не розраховувались у зв'язку з малою кількістю спостережень.

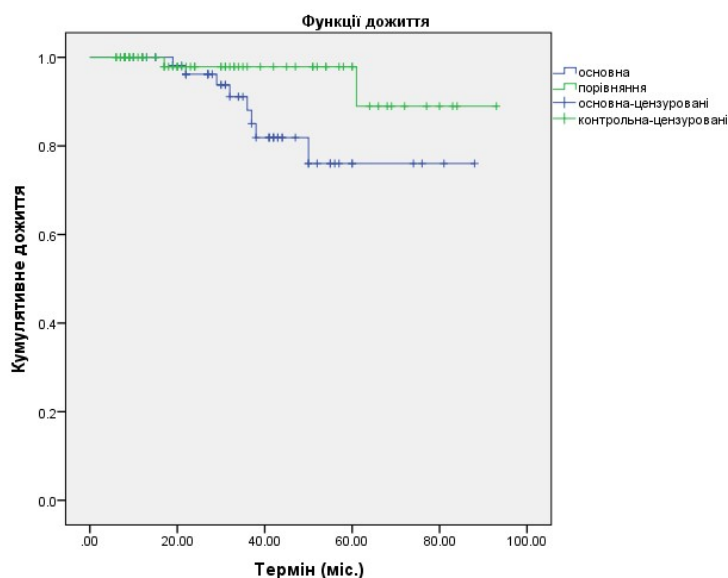


Рис. 1. Загальна виживаність хворих основної та контрольної групи (оцінка за методом Каплана-Майера)

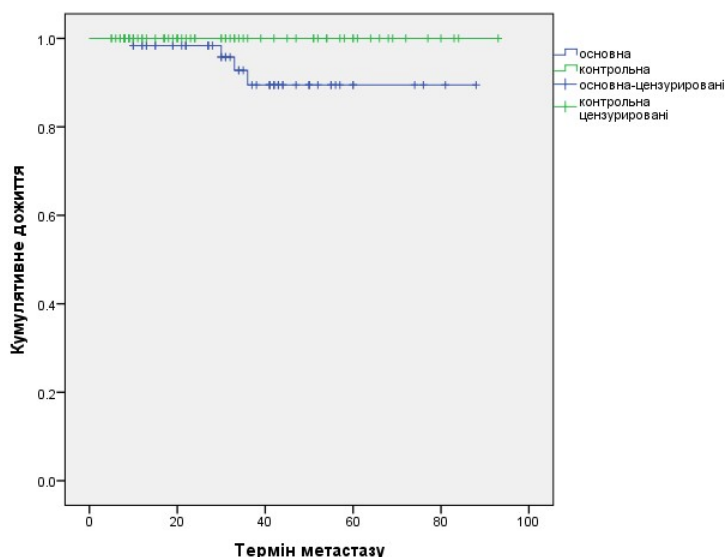


Рис. 2. Безметастатична виживаність хворих основної та контрольної групи (оцінка за методом Каплана-Майера)

Локорегіональні рецидиви протягом періоду спостереження в основній групі виявлено у 9 (14,3 %) з 63 пацієнтів; в групі порівняння – у 3 (4,3 %) з 70 пацієнтів ( $\chi^2=4,039$ ;  $p=0,044$ ). Термін безрецидивного дожиття в основній групі складав (73,5±4,4) міс. [95 % ДІ 65,0–82,0]; в групі порівняння (86,9±3,3) міс. [95 % ДІ 80,3–93,4] ( $\chi^2=3,873$ ;  $p=0,049$ ), що ілюструє результати аналізу безрецидивного дожиття за методом Каплана-Мейера (рис. 3).

Таким чином, віддалені результати при ТНРМЗ гірші ніж при люмінальних формах РМЗ, що свідчить про необхідність більш активної лікувальної тактики у цих пацієнтів. Але всі хворі, які увійшли в це дослідження перенесли радикальні операції з видаленням основної пухлини та регіональних лімфовузлів. Тому додатково проаналізовані фактори, що потенційно можуть впливати на віддалений результат лікування хворих на ТНРМЗ.

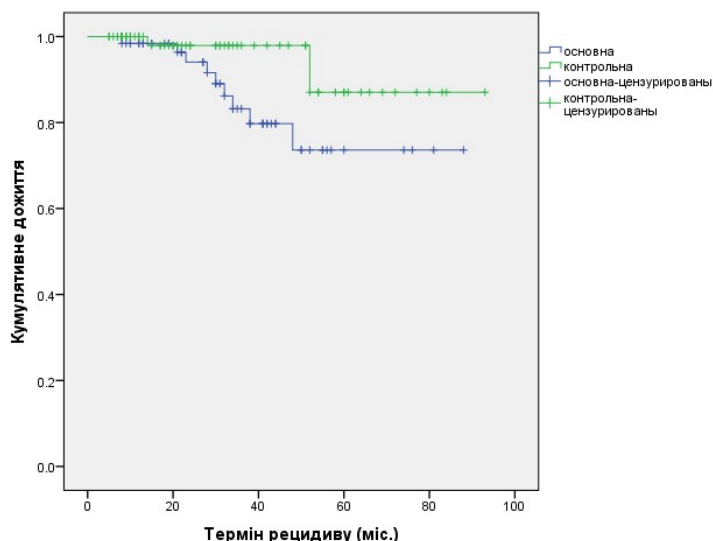


Рис. 3. Безрецидивна виживаність хворих основної та контрольної групи (оцінка за методом Каплана-Майера)

Встановлено, що променева терапія, обсяг операції (радикальна резекція або радикальна мастектомія), реконструкція МЗ на віддалений результат лікування суттєво не впливали, але виявлено суттєву залежність виживаності від здійснення НАХТ. В основній групі НАХТ застосовано у 26 (41 %) пацієнток, серед яких протягом спостереження померли 1 (3,8 %), хіміотерапію тільки в ад'ювантному режимі застосовано у 37 (59 %) пацієнток, серед яких померли 7 (18,9 %) хворих. Частота віддалених метастазів суттєво не відрізнялась, частота локорегіональних рецидивів після НАХТ була менш меншою, статистично не достовірно – 2 (7,7 %) та 7 (18,9 %) відповідно ( $\chi^2=1,572$ ;  $p=0,210$ ). Середня тривалість життя після НАХТ складала (84,9 $\pm$ 3,1 міс.) [95 % ДІ 78,9 – 90,9], без НАХТ – (62,3 $\pm$ 4,4) міс.; [95 % ДІ 53,6 – 70,9] ( $\chi^2=2,504$ ;  $p=0,114$ ); безрецидивного життя – (81,4 $\pm$ 4,4 міс.) [95 % ДІ 72,7 – 90,1] та (60,2 $\pm$ 5,0) міс.; [95 % ДІ 50,4 – 70,0] ( $\chi^2=1,582$ ;  $p=0,208$ ).

#### 4. Обговорення результатів дослідження

Схожі результати отримано й іншими дослідниками, але спостерігаються деякі відмінності у результатах. Так, за результатами аналізу канцер-реєстру Німеччини встановлено, що у жінок з діагностованим РМЗ протягом 10-річного спостереження локорегіональні рецидиви виявлено у 8 %, а віддалені метастази у 11 % жінок. Частота рецидивів та метастазів при ТНРМЗ складала 23 %, що дозволило визначити цей підтип, як важливий фактор ризику [10]. Повідомляють, що частота локорегіональних рецидивів ТНРМЗ схожа з HER2+ підтипом та майже на 50 % більша ніж при люмінальному підтипі [5].

У системному огляді А. McGuire et. al. (2017) повідомляється про значні відмінності частоти локорегіональних рецидивів залежно від підтипу пухлину – найменша при люмінальному А (1,7 %), найбільша при ТНРМЗ (7,4 %), але це стосувалось тільки хворих, що отримували трастузумаб [11]. За даними А. Д. Зикирходжаева при люмінальному типі А рецидив РМЗ діагностовано в 1,8 %, при люмінально-

му В – в 2,4 %, при ТНРМЗ – 2,5 %, при Her2(+) – 2,7 % випадках [8].

М. James et. al. (2019) повідомляють, що 5-річна загальна виживаність при ТНРМЗ становила 72 % з середньою тривалістю життя серед померлих 3,55 р. Причиною рецидиву у 74 % пацієнток були відділені метастази (в 55,9 % – в легені), локальні рецидиви – у 4,5 % пацієнток [6]. За даними S. Fayaz et. al. (2019), 10-річна виживаність хворих на ТНРМЗ становила: загальна – 66 % (з чіткою залежністю від стадії захворювання: при I ст. – 92 %, II ст. – 80 %, III ст. – 49 %, IV ст. – 0), безрецидивна – 59 %, без віддалених метастазів – 72 %, без локального рецидиву – 77 % [4].

Обмеження дослідження. У дослідження увійшли хворі, що перенесли тільки радикальні операції з лімфодисекцією, тому неможлива оцінка впливу на віддалений результат обсягу лімфодисекції. Хворі з Her2+ ІГХ типом РМЗ не отримували таргетної терапії, яка рекомендована в цих випадках.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним питанням сучасної онкохірургії є подальше вивчення впливу обсягу операції, тривалості та виду системної терапії на віддалений результат ТНРМЗ.

#### 5. Висновки

Отримані дані свідчать, що навіть після радикальних операцій ТНРМЗ має гірші віддалені результати зі збільшенням частоти віддалених (6,3 % проти 0) та локорегіональних метастазів (14,3 % проти 4,3 %) і зменшенням загальної (75,6 $\pm$ 4,0 міс. проти 88,5 $\pm$ 3,1 міс.) та безрецидивної (73,5 $\pm$ 4,4 міс. проти 86,9 $\pm$ 3,3 міс.) виживаності у порівнянні з люмінальними типами РМЗ.

Вагомим фактором, що мав позитивний вплив на віддалений результат лікування, є НАХТ, після застосування якої зменшується частота локорегіональних рецидивів (до 7,7 %) та збільшується тривалість життя хворих (до 84,9 $\pm$ 3,1 міс.).

#### Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

#### Література

1. Рагимзаде, С. Э. (2017). Рак молочной железы: эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика, прогноз. *Міжнародний медичний журнал*, 2, 60–64.
2. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E. et. al. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v8–v30. doi: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
3. Wang, Q., Xu, M., Sun, Y., Chen, J., Chen, C., Qian, C. et. al. (2019). Gene Expression Profiling for Diagnosis of Triple-Negative Breast Cancer: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, 9. doi: <http://doi.org/10.3389/fonc.2019.00354>
4. Fayaz, S., Demian, G. A., El-Sherify, M., Eissa, H., Aziz, M., Abuzallouf, S. (2019). Triple negative breast cancer: 10-year survival update of the applied treatment strategy in Kuwait. *Gulf Journal of Oncology*, 1 (29), 53–59.
5. Moran, M. S. (2014). Should Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Subtype Affect Local-Regional Therapy Decision Making? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34, e32–e36. doi: [http://doi.org/10.14694/edbook\\_am.2014.34.e32](http://doi.org/10.14694/edbook_am.2014.34.e32)
6. James, M., Dixit, A., Robinson, B., Frampton, C., Davey, V. (2019). Outcomes for Patients with Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer in New Zealand. *Clinical Oncology*, 31 (1), 17–24. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clon.2018.09.006>
7. Sharma, P. (2016). Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, 21 (9), 1050–1062. doi: <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067>

8. Зирияходжаев, А. Д., Рассказова, Е. А., Тукмаков, А. Ю., Широких, И. М. (2019). Рецидивы после радикальных под-кожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. Исследования и практика в медицине, 6 (1), 33–40. doi: <http://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-3>
9. Chen, Q.-X., Wang, X.-X., Lin, P.-Y., Zhang, J., Li, J.-J., Song, C.-G., Shao, Z.-M. (2016). The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*, 8 (3), 4773–4780. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.13976>
10. Holleczeck, B., Stegmaier, C., Radosa, J. C., Solomayer, E.-F., Brenner, H. (2019). Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis – results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer*, 19 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12885-019-5710-5>
11. McGuire, A., Lowery, A. J., Kell, M. R., Kerin, M. J., Sweeney, K. J. (2017). Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. *Annals of Surgical Oncology*, 24 (11), 3124–3132. doi: <http://doi.org/10.1245/s10434-017-6021-1>

*Received date 28.01.2020*

*Accepted date 19.02.2020*

*Published date 29.05.2020*

**Вінник Юрій Олексійович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра онкологічної хірургії, променевої терапії та паліативної допомоги, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176  
E-mail: [profvinnik@gmail.com](mailto:profvinnik@gmail.com)

**Власенко Вадим Григорович**, кандидат медичних наук, Медичний центр Молекула, вул. Гоголя, 7, м. Харків, Україна, 61057  
E-mail: [oncoplast@i.ua](mailto:oncoplast@i.ua)

**Баранова Анна Володимирівна**, аспірант, кафедра онкологічної хірургії, променевої терапії та паліативної допомоги, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176; Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва, Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024  
E-mail: [dr.baranovaanna@gmail.com](mailto:dr.baranovaanna@gmail.com)