

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СРАВНЕНИИ С НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ HR+HER2- ИНВАЗИВНОМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НА ПРИМЕРЕ ОДНОГО ЦЕНТРА)

Н.Х. Абдулова¹, О.А. Скрипко¹, А.С. Жабина^{1,2}, Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}, К.В. Шелехова¹, Е.М. Бит-Сава¹, В.В. Егоренков¹, Н.М. Волков¹, Н.В. Левченко¹, К.Н. Казакова¹, В.М. Моисеенко¹

THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT HORMONE THERAPY IN COMPARISON WITH NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN HR+ HER2- INVASIVE LOBULAR BREAST CANCER (SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY)

Н.Х. Абдулова¹

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

О.А. Скрипко¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

А.С. Жабина^{1,2}

Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории, зав. отделением централизованного разведения противоопухолевых препаратов ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Е.М. Бит-Сава¹

Доктор медицинских наук, зав. отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

В.В. Егоренков¹

Кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

Н.М. Волков¹

Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению. ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

Н.В. Левченко¹

Кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром. ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

К.В. Шелехова¹

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая патоморфологическим отделением. ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

К.Н. Казакова¹

Врач-онколог, заведующая поликлиническим отделением, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

В.М. Моисеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

N.K. Abduloeva¹

Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68a.

O.A. Skripko¹

Medical oncologist.

A.S. Zhabina^{1,2}

Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov;

Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

E.M. Bit-Sava¹

Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy.

V.V. Yegorenkov¹

Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

N.M. Volkov¹

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology) named after N.P. Napalkov.

L.V. Levchenko¹

Head of the day hospital State Medical Institution St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

K.V. Sbelebova¹

Doctor of Medicine, Head of Pathology Department, St. Petersburg Medico-Social Institute; Professor, Head of Pathology Department, St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

K.N. Kazakova¹

Head of the day hospital State Medical Institution St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.M. Moiseyenko¹

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov

Актуальность. Инвазивный дольковый рак молочной железы (РМЖ) представляет собой распространенный гистологический подтип рака молочной железы, часто ассоциированный с положительными рецепторами гормонов (HR+) и отсутствием рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2-). Несмотря на широкое применение неoadъювантной гормонотерапии (НАГТ) и неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ), роль молекулярного подтипа инвазивного долькового рака в качестве предиктора терапевтического эффекта остается неясной.

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность неoadъювантной гормонотерапии и неoadъювантной химиотерапии у пациенток с HR+/HER2- дольковым раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 80 пациенток с HR+/HER2- инвазивным дольковым раком молочной железы, прошедших неoadъювантную системную терапию (НАГТ или НАПХТ) в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с января 2015 г. по апрель 2025 г. Основными оцениваемыми показателями стали частота объективного ответа (ЧОО) и возможность проведения органосохраняющего хирургического вмешательства.

Результаты. Среди исследуемых пациенток, получивших неoadъювантную терапию, 61,3% (n=49) составили группу НАГТ, 38,8% (n=31) – группу НАПХТ. Статистически значимых различий в ответах на проведенную терапию зафиксировано не было: частичный ответ составил 45,2% (n=14) в группе НАПХТ vs 51,0% (n=25) в группе НАГТ (p=0,61), стабилизация 54,8% (n=17) vs 49,0% (n=24) соответственно (p=0,61). Вместе с тем, частота органосохраняющих операций оказалась существенно выше в группе НАГТ (46,9%, n=23) по сравнению с группой НАПХТ (22,6%, n=7; p=0,028, OR=3,03; 95% CI:1,10–8,34). Однако при многофакторном анализе вариант НАТ не стал независимым предиктором органосохраняющей операции.

Выводы. Статистически значимых различий в ответах на предоперационную терапию, НАПХТ или НАГТ, в группах пациентов с дольковым HR+HER2-раком молочной железы установлено не было. Однако важно отметить, что при сопоставимой эффективности результатов лечения в нашем исследовании предоперационная гормонотерапия выступает как предпочтительная опция, т.к. обладает меньшей токсичностью. Кроме того, наблюдалась тенденция к большей частоте органосохраняющих операций (ОСО) в группе НАГТ. Очевидно, что полученные результаты имеют ряд значимых ограничений. В первую очередь, это – малая выборка пациентов, обусловленная относительной редкостью данного подтипа опухоли, а также необходимостью единой централизованной патоморфологической оценки опухолевого материала. Во-вторых, несбалансированность групп по критерию первичного размера опухоли также могла повлиять на наши результаты.

Ключевые слова: неoadъювантная гормонотерапия, неoadъювантная химиотерапия, дольковый РМЖ, органосохраняющая операция.

Introduction. Patients with invasive lobular breast cancer are common candidates for preoperative therapy to reduce the size of the primary tumor and enable breast-conserving surgery. Most lobular carcinomas have the HR+HER2- molecular subtype. The significance of the lobular subtype as a predictive biomarker in the choice of systemic therapy, whether neoadjuvant hormonal therapy (NHT) or polychemotherapy (NCT), has not been studied.

Objective. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of NHT compared to NCT among patients with lobular luminal HER2– breast cancer.

Materials and Methods. We retrospectively assessed the treatment outcomes of 80 patients with HR+HER2- lobular breast cancer who received neoadjuvant systemic therapy (NHT or NCT) from January 1, 2015, to April 1, 2025, and were operated on at the State Budgetary Healthcare Institution “St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov”. We analyzed data on objective response rates (ORR) and breast-conserving surgery (BCS) rates in the two treatment groups.

Results. Among the 80 patients with HR+HER2– lobular breast cancer treated at GBUZ SPb KNPC SVMPO, 61.3% (n=49) received NHT and 38.8% (n=31) received NCT. No statistically significant differences in treatment responses were observed: partial response was 45.2% (n=14) in the NCT group vs. 51.0% (n=25) in the NHT group (p=0.61), stabilization was 54.8% (n=17) vs. 49.0% (n=24), respectively (p=0.61). All patients in the study underwent surgery: radical mastectomy was performed in 62.5% (n=50) and breast-conserving surgery in 37.5% (n=30). The rate of BCS in the NHT group was 46.9% (n=23), while in the NCT group it was 22.6% (n=7) (p=0.028, OR=3.03; 95% CI: 1.10–8.34).

Conclusions. No statistically significant differences in response to preoperative therapy, whether NCT or NHT, were found among patients with lobular HR+HER2– breast cancer. However, it is important to note that with comparable treatment outcomes in our study, preoperative hormonal therapy appears to be a preferred option due to its lower toxicity. Additionally, we observed a trend towards a higher rate of breast-conserving surgeries in the NHT group. It is evident that our results have several significant limitations, primarily a small sample size due to the relative rarity of this subtype and the necessity for centralized assessment of tumor material. Secondly, the imbalance between the groups regarding the primary tumor size may also have influenced our results. Further research is required.

Key words: neoadjuvant hormonal therapy, neoadjuvant polychemotherapy, lobular breast cancer, breast-conserving surgery.

Введение

Инвазивный дольковый рак молочной железы – второй по частоте гистологический вариант среди всех случаев РМЖ: на его долю приходится около 15% [9]. Несмотря на столь высокую распространенность, точные характеристики этого подтипа опухоли остаются малоизученными, так как в большинстве крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ) не учитываются конкретные гистологические варианты. Это делает невозможным полноценное изучение особенностей каждого типа рака, и, следовательно, редко проводится подгрупповой анализ.

Согласно литературным данным [6], подавляющее большинство дольковых карцином имеют люминальный HER2-негативный молекулярно-биологический подтип. Сверхэкспрессия или амплификация гена HER2 наблюдаются лишь в редких случаях (3–13%), что существенно отличает дольковые карциномы от протоковых.

Для инвазивного долькового рака характерны большие размеры опухоли, выявляемые уже при первичном диагностировании, а также выраженный мультифокальный рост, что осложняет точную оценку истинных размеров новообразования и увеличивает вероятность рецидивов после органосохраняющих операций. Именно поэтому частота вторичных оперативных вмешательств (резекции) и радикальные операции (мастэктомии) среди пациенток с дольковыми формами заметно выше, чем среди пациенток с протоковыми карциномами [1, 2, 8].

Таким образом, пациентки с инвазивным дольковым раком молочной железы часто являются кандидатами на проведение предоперационной системной терапии.

Систематические обзоры и метаанализы показывают сопоставимые результаты неoadъювантной полихимиотерапии и гормонотерапии в отношении частоты объективных ответов и органосохраняющих операций при HR+HER2– раке молочной железы без учета гистологического подтипа [3].

Однако в метаанализе, посвященном сравнению эффективности неoadъювантной полихимиотерапии в группах пациенток с протоковым и дольковым РМЖ, авторы получили следующие результаты: протоковые карциномы ассоциированы с большей частотой полного патоморфологического ответа опухоли (5,9–16,7%; OR = 3,1, 95% ДИ 2,48–3,87, p=0,00001) и органосохраняющих операций (35,4–54,8%; OR = 2,1, 95% ДИ 1,8–2,45, p<0,00001) [7].

Таким образом, значение долькового подтипа рака молочной железы как предиктивного биомаркера при выборе варианта предоперационной системной терапии при HR+HER– РМЖ изучено еще недостаточно [4].

В небольшом ретроспективном исследовании J.M. Dixon et al. оценивалась эффективность неoadъювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы (летрозолом) в группе из 61 пациентки с дольковым HR+ раком молочной железы [5]. Клинически значимый ответ на гормонотерапию (ГТ) летрозолом через 3 месяца после начала терапии был зафиксирован у 42 пациенток: опухоль уменьшилась на ≥30%. В дальнейшем органосохраняющие операции были проведены 40,9% (n=25) пациенток, 26,2% (n=16) – мастэктомии. Остальные пациентки в исследовании продолжили ГТ летрозолом до прогрессирования.

Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального режима системной предопера-

ционной терапии в группе пациенток с инвазивным HR+HER2– дольковым раком молочной железы.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой одноцентровое ретроспективное наблюдение, целью которого являлось сравнение эффективности неoadъювантной гормональной терапии и неoadъювантной химиотерапии у пациенток с инвазивной дольковой формой рака молочной железы, позитивной по рецепторам гормонов и негативной по HER2-рецептору (HR+/HER2–). В ходе исследования оценивались показатели частоты достижения объективного ответа на лечение и возможность проведения органосохраняющих хирургических вмешательств.

В эту работу были включены данные 80 пациенток с диагнозом HR+HER2– инвазивный дольковый рак молочной железы, которые получали неoadъювантную терапию (НАГТ или НАПХТ) в ГБУЗ СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова с 01.01.2015 по 01.04.2025 и были прооперированы.

Предоперационная химиотерапия проводилась антрациклинами и таксанами, гормонотерапия – ингибиторами ароматазы (препараты на выбор членов

врачебной комиссии) в сочетании с овариальной супрессией при пременопаузальном статусе пациентки. Продолжительность эндокринотерапии определялась консилиумом врачей.

Ответ на неoadъювантную терапию оценивался методами маммографии и УЗИ молочных желез. Следующим этапом пациенткам было проведено хирургическое лечение. Назначение адъювантной химиотерапии пациенткам в группе НАГТ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями РФ. Всем пациенткам, включенным в исследование, была назначена адъювантная ГТ и подавляющему большинству из них проведена лучевая терапия.

Методы описательной статистики применялись в зависимости от типа переменных. Сравнение количественных переменных проводилось в зависимости от распределения признака, для сравнения категориальных данных применялся метод Фишера или Пирсона. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при распределении отличным от нормального – тест Манна – Уитни. Применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ осуществлялся с помощью пошагового регрессионного анализа.

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов в группах НАГТ и НАПХТ

		НАГТ n=49		НАПХТ n=31	
		N	%	N	%
Возраст (М), в годах		62,47 ± 10,19 [95%ДИ: 59,54-65,40]		54,61±11,59 [95%ДИ: 50,36-58,86]	
Менопауза	Нет	10	20,4%	10	32,3%
	Да	39	79,6%	21	67,7%
Гистологический вариант	Другие	0	0%	0	0%
	Дольковый	49	100%	31	100%
Молекулярный подтип	Люминальный А	35	71,4%	16	51,6%
	Люминальный В	14	28,6%	15	48,4%
Степень дифференцировки опухоли	1	8	16,3%	0	0,0%
	2	41	83,7%	26	83,9%
	3	0	0,0%	5	16,1%
сТ	1	4	8,2%	2	6,5%
	2	26	53,1%	11	35,5%
	3	13	26,5%	11	35,5%
	4	6	12,2%	7	22,5%
сN	0	0	0%	0	0%
	1	41	83,7%	20	64,5%
	2	3	6,1%	8	25,8%
	3	5	10,2%	3	9,7%

Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана – Майера.

Статистический анализ проводился с помощью программы статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 26).

Результаты

С 01.01.2015 по 01.04.2025 80 пациенток с диагнозом «инвазивный дольковый HR+HER2- РМЖ» проходили системную предоперационную терапию, НАГТ или НАПХТ, в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

У всех пациенток был верифицирован дольковый рак молочной железы в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Клинические характеристики больных представлены в таблице 1. Средний возраст пациенток в группе НАГТ составил 62,5 года \pm 10,2 (95% ДИ: 59,5 – 65,4), в группе НАПХТ – 54,6 лет \pm 11,6 (95% ДИ: 50,36 – 58,86).

В группе предоперационной гормонотерапии 20,4% (n=10/49) пациенток имели пременопаузальный статус, в группе полихимиотерапии – 32,3% (n=10/31). У остальных участниц исследования был установлен постменопаузальный статус.

У большинства пациенток в группе НАГТ (71,4%, n=35) был диагностирован люминальный А-подтип РМЖ, люминальный В – у 28,6% (n=14). В группе НАПХТ у 51,6% (n=16) был верифицирован люминальный А-подтип, у 48,4% (n=15) – люминальный В.

Степень злокачественности опухоли в группе гормонотерапии была оценена как соответствующая 1 степени у 16,3% (n=8) и 2 степени у 83,7% (n=41)

пациенток. В группе химиотерапии у большинства, 83,9% (n=26) – 2 степени, у 16,1% (n=5) – 3 степени злокачественности.

Распределение пациенток по cT стадии (7 редакция AJCC) в группе НАГТ было следующим: наиболее часто встречалась cT2 (53,1%, n=26), cT3 была установлена у 26,5% (n=13), cT4 – у 12,2% (n=6), у 8,2% (n=4) – cT1. В группе НАПХТ стадии 2 и 3 встречались одинаково часто (по 35,5%), стадия 4 была установлена у 22,5% (n=7), первая – у 6,5% (n=2).

У всех пациенток в исследовании был установлен cN+ статус: cN1 у 41 (83,7%) пациентки в группе НАГТ и у 20 (64,5%) в группе НАПХТ, cN2 у 3 (6,1%) и 8 (25,8%), cN3 – у 5 (10,2%) и 3 (9,7%) соответственно.

Характеристика лечения для всей когорты пациенток в исследовании представлена в таблице 2.

Медиана продолжительности предоперационной гормонотерапии в группе НАГТ составила 6 месяцев [IQR 4–10].

В качестве предоперационной полихимиотерапии применялись следующие режимы: АС (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день+циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла), АС+D (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день+циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла – затем доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла), DC (доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день+циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла) и АС +Р (доксорубицин 60 мг /м² в/в в 1-й день+циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла – затем паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений).

Таблица 2.

Характеристика проведенного лечения для всей когорты

Параметры лечения		N	%
Вариант НАГТ	НАГТ	49	61,3%
	НАПХТ	31	38,8%
Вариант НАПХТ	АС	6	19,4%
	АС+D	16	51,5%
	DC	3	9,7%
	АС +P	6	19,4%
Продолжительность НАГТ (Ме), мес.	6 [IQR 4–10]		
Тип операции	ОСО	30	37,5%
	МЭ	50	62,5%
АГТ	Нет	0	0,0%
	Да	80	100,0%
АПХТ	Нет	70	87,5%
	Да	10	12,5%
АДТ	Нет	4	5,0%
	Да	76	95,0%

Радикальная мастэктомия была выполнена у 62,5% (n=50) пациенток, органосохраняющая операция у 37,5% (n=30).

Послеоперационная полихимиотерапия была проведена в 12,5% (n=10). Адьювантную лучевую терапию получили 95% (n=76) пациенток. Все пациентки в исследовании получали адьювантную гормонотерапию (АГТ) ингибиторами ароматазы в сочетании с овариальной супрессией при пременопаузальном статусе.

Результаты лечения в зависимости от варианта НАТ представлены в таблице 3. В группе НАПХТ частичный ответ наблюдался у 45,2% (n=14) пациенток по сравнению с 51,0% (n=25) в группе НАГТ (p=0,61; ОШ=0,79; 95% ДИ: 0,32–1,95). Частота стабилизаций составила 54,8% (n=17) и 49,0% (n=24) соответственно

(p=0,61; ОШ=1,27; 95% ДИ: 0,51–3,11). Клинические ответы в рамках прогрессирования или полного ответа зафиксированы не были.

Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимом превосходстве частоты органосохраняющих оперативных вмешательств среди пациенток группы неадьювантной гормонотерапии по сравнению с аналогичными показателями группы неадьювантной химиотерапии (p=0,028). Относительные шансы осуществления ОСО оказались существенно – приблизительно в 3 раза, – выше у больных, подвергшихся предоперационной эндокриннотерапии, нежели у тех, кто прошел НАХТ (доверительный интервал 95% составил 1,10–8,34). Средняя степень ассоциативной связи между применением НАГТ и возможностью последующего органосохраняющего

Таблица 3.

Сравнение исходов в зависимости от варианта НАТ

		НАГТ n=49		НАПХТ n=31		p-value	ОШ; 95% ДИ
		n	%	n	%		
Операция	ОСО	23	46,9%	7	22,6%	0,028*	3,03; 1,10-8,34
	МЭ	26	53,1%	24	77,4%		
Клинический ответ	Прогрессирование	0	0,0%	0	0,0%	–	–
	Стабилизация	24	49,0%	17	54,8%	0,61	1,27; 0,51-3,11
	Частичный ответ	25	51,0%	14	45,2%	0,61	0,79; 0,32-1,95
	Полный ответ	0	0,0%	0	0,0%	–	–
pCR	нет	49	100,0%	30	96,8%	0,39	–
	да	0	0,0%	1	3,2%		

* различия показателей статически значимы.

Таблица 4.

Анализ предикторов органосохраняющей операции

Предикторы		Органосохраняющая операция				p-value	ОШ; 95% ДИ
		нет		да			
		n	%	n	%		
cT1-2 vs cT3	cT1-2	21	48,8%	22	51,2%	0,159	0,48; 0,17-1,34
	cT3	16	66,7%	8	33,3%		
cN1 vs cN2-3	cN1	34	55,7%	27	44,3%	0,031*	0,27; 0,06-0,89
	cN2-3	16	84,2%	3	15,8%		
НАГТ vs НАПХТ	НАГТ	26	52,0%	23	76,7%	0,028*	3,03; 1,10-8,34
	НАПХТ	24	48,0%	7	23,3%		
Наличие частичного ответа	нет	26	63,4%	15	36,6%	0,862	1,083; 0,44-2,68
	да	24	61,5%	15	38,5%		

* различия показателей статически значимы.

оперативного вмешательства была зафиксирована коэффициентом Крамера ($V=0,25$).

По результатам однофакторного анализа статистически значимыми предикторами ОСО явились статус лимфатических лимфоузлов (cN1 vs cN2-3) и вариант проводимой терапии, перечисленные в таблице 4. Частота органосохраняющих операций при cN1 составила 44,3% ($n=27$), при cN2-3 – 15,8% ($n=3$) ($p=0,031$). При проведении неoadъювантной гормонотерапии 76,7% ($n=23$) пациенток удалось выполнить ОСО, при проведении полихимиотерапии – 23,3% ($n=7$) ($p=0,028$).

Однако при многофакторном анализе выяснилось, что вариант неoadъювантной терапии и клинический статус лимфатических узлов не являются независимыми предикторами ОСО. Первое может быть объяснено тем, что в нашем исследовании в группу НАГТ было включено больше пациентов с менее крупной первичной опухолью: в группе НАГТ cT1+cT2 у 61,3% ($n=30$), в группе НАПХТ – 42% ($n=13$).

Медиана наблюдения для всей когорты пациенток составила 33 месяца [IQR 17–54]. За период наблюдения зафиксировано 16 случаев прогрессирования: 14 в группе НАПХТ, 2 – в группе НАГТ.

Выживаемость без прогрессирования у пациенток в зависимости от варианта проведенной предоперационной терапии (НАГТ или НАПХТ) представлена с помощью кривой Каплана – Майера на рис. 1.

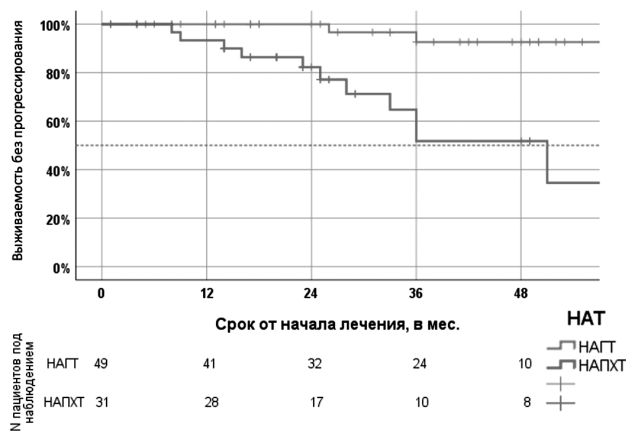


Рис. 1. Кривая Каплана – Майера, характеризующая выживаемость без прогрессирования пациенток в зависимости от варианта НАТ

Медиана выживаемости без прогрессирования, соответствующая предполагаемому сроку наступления прогрессирования не менее, чем у 50% пациенток, для группы НАПХТ составила $51,0 \pm 7,58$ мес (95% ДИ 36,1–65,9), в группе гормонотерапии медиана БПВ не была достигнута.

Обсуждение

Инвазивный дольковый РМЖ, второй по частоте гистологический вариант рака молочной железы,

обладает рядом клинических и молекулярно-генетических особенностей. Среди клинически значимых – более крупный размер первичной опухоли (с затрудненной визуализацией и точной оценкой размеров) и нередко мультифокальный характер роста. Как следствие, пациентки с инвазивным дольковым раком молочной железы часто нуждаются в проведении предоперационной системной терапии для выполнения органосохраняющей операции.

Результаты метаанализа 2013 г. продемонстрировали меньшую эффективность неoadъювантной ПХТ для дольковых карцином по сравнению с протоковыми в отношении частоты достижения полного патоморфологического ответа и ОСО [7]. При этом большинство дольковых карцином относятся к люминальному HER2– молекулярно-биологическому подтипу, что определяет их потенциальную высокую чувствительность к эндокринотерапии. Но исследований, посвященных сравнению предоперационной эндокринотерапии с полихимиотерапией в группе пациенток с дольковой карциномой молочной железы, до сих пор не проводилось.

Наша работа представляет собой первое прямое сравнение эффективности НАПХТ и НАГТ в группе пациенток с дольковым HR+ HER2– раком молочной железы: 49 (61,3%) пациенток получили гормонотерапию, 31 (38,8%) – полихимиотерапию. Частота объективного ответа составила 45,2% ($n=14$) в группе НАПХТ vs 51,0% ($n=25$) в группе НАГТ ($p=0,61$). Несмотря на статистически незначимые различия в ЧОО, меньшая токсичность предоперационной гормонотерапии делает ее, как минимум, альтернативным вариантом терапии для пациенток. Важно отметить, что в группу НАГТ также было включено 20,4% ($n=10$) пременопаузальных пациенток.

Особого внимания заслуживает тот факт, что частота органосохраняющих операций была заметно выше в группе НАГТ (46,9%; $n=23$) по сравнению с группой НАПХТ (22,6%; $n=7$; $p=0,028$). Тем не менее, несмотря на отчетливую положительную динамику, фактор системной терапии не оказался независимым прогностическим фактором органосохраняющей операции при многомерном анализе. Вероятно, данное обстоятельство обусловлено дисбалансом изучаемых групп по размеру первичной опухоли: группа НАГТ включала большее количество пациенток с начальной стадией болезни (cT1-cT2; 61,3%), в отличие от группы НАПХТ (42%). Однако наши наблюдения указывают на явную тенденцию увеличения вероятности проведения органосохраняющих операций при применении эндокринотерапии.

Результаты представленной работы обладают и определенными ограничениями, такими как небольшой объем выборки, неполная сбалансированность групп по значимым критериям и ретроспективный дизайн анализа.

Список литературы

1. *Huynh V.* Surgical management of invasive lobular carcinoma: Is less more? / V. Huynh, S. Tevis // *The American Journal of Surgery.* – 2021. – Vol. 221. – Surgical management of invasive lobular carcinoma. – № 1. – P. 30-31.
2. *Luveta J.* Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: Implications for Therapeutic Strategy / J. Luveta, R.M. Parks, D.M. Heery [et al.] // *Oncology and Therapy.* – 2020. – Vol. 8. – № 1. – C. 1-11.
3. *Spring L. M.* Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / L. M. Spring, A. Gupta, K. L. Reynolds [et al.] // *JAMA Oncology.* – 2016. – Vol. 2. – № 11. – C. 1477.
4. *Katz A.* Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast / Katz A., Saad E.D., Porter P. et al. // *The Lancet Oncology.* – 2007. – Vol. 8. – № 1. – C. 55-62.
5. *Dixon J.M.* Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy / Dixon J.M., Renshaw L., Thomas J. // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2011. – Vol. 130. – № 3. – C. 871-877.
6. *Christgen M.* Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors / M. Christgen, G. Cserni, G. Floris et al. // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – № 15. – C. 3695.
7. *Petrelli F.* Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer / F. Petrelli, S. Barni // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2013. – Vol. 142. – № 2. – C. 227-235.
8. *Hewitt K.C.* Positive margins after mastectomy in patients with invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and management strategies / K.C. Hewitt, P. Miller, M. Piper et al. // *American Journal of Surgery.* – 2022. – Vol. 223. – № 4. – C. 699-704.
9. *Sledge G. W.* Collective Wisdom: Lobular Carcinoma of the Breast / G.W. Sledge, A. Chagpar, C. Perou // *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting.* – 2016. – Vol. 35. – C. 18-21.
10. *O'Connor D.J.* Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery-A systematic review and meta-analysis / O'Connor D.J., Davey M.G., Barkley L.R. et al. // *Breast.* – 2022. – Vol. 61. – C. 1-10.
11. *Quirke N.P.* Invasive lobular carcinoma of the breast; clinicopathologic profile and response to neoadjuvant chemotherapy over a 15-year period / Quirke N.P., Cullinane C., Turk M.A. et al. // *Breast.* – 2024. – Vol. 76. – C. 103739.
12. *Straver M.E.* The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy / Straver M.E., Rodenhuis C., Linn C.S. et al. // *Annals of Surgical Oncology.* – 2010. – Vol. 17. – № 9. – C. 2411-2418.
13. *Thornton M.J.* Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma / Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.A. et al. // *Annals of Surgical Oncology.* – 2019. – Vol. 26. – № 10. – C. 3166-3177.
14. *Truin W.* Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer / Truin W., Vugts G., Roumen R.M.H. et al. // *Annals of Surgical Oncology.* – 2016. – Vol. 23. – № 1. – C. 51-57.
15. *Christgen M.* Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics / Christgen M., Steinemann D., Kühnle E. et al. // *Pathol Res Pract.* – 2016. – Vol. 212. – № 7. – C. 583-597.
16. *Cocquyt V.F.* Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma / Cocquyt V.F., Blondeel P.N., Depypere H.T. et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – № 4. – C. 361-367.
17. *Tubiana-Hulin M.* Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution / Tubiana-Hulin M., Stevens D., Lasry S. et al. // *Annals of Oncology.* – 2006. – T Vol. 17. – № 8. – C. 1228-33.
18. *Van Baelen K.* Current and future diagnostic and treatment strategies for patients with invasive lobular breast cancer / Van Baelen K., Geukens T., Maetens M. et al. // *Annals of Oncology.* – 2022. – Vol. 33. – № 8. – C. 769-785.

References

1. *Huynh V.* Surgical management of invasive lobular carcinoma: Is less more? / V. Huynh, S. Tevis // *The American Journal of Surgery.* – 2021. – Vol. 221. – Surgical management of invasive lobular carcinoma. – № 1. – P. 30-31.
2. *Luveta J.* Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: Implications for Therapeutic Strategy / J. Luveta, R.M. Parks, D.M. Heery [et al.] // *Oncology and Therapy.* – 2020. – Vol. 8. – Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease. – № 1. – P. 1-11.
3. *Spring L. M.* Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / L.M. Spring, A. Gupta, K.L. Reynolds [et al.] // *JAMA Oncology.* – 2016. – Vol. 2. – Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. – № 11. – P. 1477.
4. *Katz A.* Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast / A. Katz, E.D. Saad, P. Porter, L. Pusztai // *The Lancet Oncology.* – 2007. – Vol. 8. – № 1. – P. 55-62.
5. *Dixon J.M.* Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy / J.M. Dixon, L. Renshaw, J. Dixon, J. Thomas // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2011. – T. 130. – Invasive lobular carcinoma. – № 3. – C. 871-877.
6. *Christgen M.* Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors / M. Christgen, G. Cserni, G. Floris [и др.] // *Cancers.* – 2021. – T. 13. – Lobular Breast Cancer. – № 15. – C. 3695.

7. *Petrelli F.* Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer / F. Petrelli, S. Barni // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2013. – Т. 142. – Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast. – № 2. – С. 227-235.

8. Positive margins after mastectomy in patients with invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and management strategies / K.C. Hewitt, P. Miller, M. Piper [и др.] // *American Journal of Surgery.* – 2022. – Т. 223. – Positive margins after mastectomy in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. – № 4. – С. 699-704.

9. *Sledge G.W.* Collective Wisdom: Lobular Carcinoma of the Breast / G.W. Sledge, A. Chagpar, C. Perou // *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting.* – 2016. – Т. 35. – Collective Wisdom. – С. 18-21.

11. *O'Connor D.J., Davey M.G., Barkley L.R. et al.* Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery-A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2022 Feb;61:1-10. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.017. PMID: 34864494.

12. *Quirke N.P., Cullinane C., Turk M.A. et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast; clinicopathologic profile and response to neoadjuvant chemotherapy over a 15-year period. *Breast.* 2024 Aug;76:103739. doi: 10.1016/j.breast.2024.103739. PMID: 38754140

13. *Straver M.E., Rodenhuis C., Linn C.S. et al.* The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology.* 2010 Sep;17(9):2411-8. doi: 10.1245/s10434-010-1008-1. PMID: 20373039

14. *Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.A. et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology.* 2019 Oct;26(10):3166-3177. doi: 10.1245/s10434-019-07564-9. PMID: 31342392.

15. *Truin W., Vugts G., Roumen R.M.H. et al.* Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2016 Jan;23(1):51-7. doi: 10.1245/s10434-015-4603-3. PMID: 25980321.

16. *Christgen M., Steinemann D., Kühnle E. et al.* Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract.* 2016 Jul;212(7):583-97. doi: 10.1016/j.prp.2016.05.002. PMID: 27233940.

17. *Cocquyt V.F., Blondeel P.N., Depypere H.T. et al.* Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003 May;29(4):361-7. doi: 10.1053/ejso.2002.1404.

18. *Tubiana-Hulin M., Stevens D., Lasry S. et al.* Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Annals of Oncology.* 2006 Aug;17(8):1228-33. doi: 10.1093/annonc/mdl114. PMID: 16740599.

19. *Van Baelen K., Geukens T., Maetens M. et al.* Current and future diagnostic and treatment strategies for patients with invasive lobular breast cancer. *Annals of Oncology.* 2022 Aug;33(8):769-785. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.006. PMID: 35605746.