

М. В. Дечко

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ ЛЮМИНАЛЬНЫМ А ПОДТИПОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

Рак молочной железы по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женской части населения во всем мире. Оценка индивидуальных особенностей того или иного подтипа опухоли, качества диагностических мероприятий и эффективности проведенного лечения осуществляется по показателям выживаемости. Целью работы стала оценка десятилетних результатов общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости пациенток с люминальным А подтипом рака, их взаимосвязи с распространенностью процесса согласно принципам TNM-классификации, а также разработка многофакторной модели оценки предполагаемой эффективности лечения вышеуказанной когорты пациенток. В результате проведенного исследования было установлено, что с увеличением распространенности процесса от T1-4N0M0 к T1-4N3M0 показатели выживаемости закономерно ухудшаются. Разработана многофакторная модель, позволяющая оценить предполагаемую эффективность лечения пациенток с люминальным А подтипом рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный А подтип, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, канцер-специфическая выживаемость.

M. V. Dechko

THE ANALYSIS OF SURVIVAL OF PATIENTS AFFECTED BY LUMINAL A SUBTYPE OF BREAST CANCER

Breast cancer still occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality of the female part of the population throughout the world. Evaluation of the individual characteristics of a particular tumor subtype, the quality of diagnostic measures and the effectiveness of the carried out treatment is performed according to the survival indices. The aim of the study was to evaluate the ten-year results of overall, disease-free and cancer-specific survival of patients with luminal A subtype of cancer, their relationship to the prevalence of the process according to the principles of TNM classification, and the development of a multifactorial model of the estimated efficacy of treatment of the above-mentioned cohort of patients. As a result of the study, it was found that with increasing prevalence of the process from T1-4N0M0 to T1-4N3M0, survival rates naturally deteriorate. A multifactorial model has been developed to allow the estimation of the expected efficacy of treatment of patients with luminal A subtype of breast cancer.

Key words: breast cancer, luminal A subtype, overall survival, disease-free survival, cancer-specific survival.

Выживаемость пациенток любого подтипа рака молочной железы (РМЖ) является наиболее важным показателем оценки эффективности лечения, являясь совокупным результатом биологического поведения опухоли и выбранных лечебных опций.

Люминальный А РМЖ характеризуется высокими значениями гормональных рецепторов, отсутствием гиперэкспрессии Her2/neu и значением маркера пролиферативной активности Ki-67 < 20 % [2, 4–6].

В настоящий момент не существует исследований, характеризующих зависимость общей (ОВ), безрецидивной (БВ) и канцер-специфической (КСВ) выживаемости от распространенности процесса согласно принципам TNM-классификации и клинико-морфологических характеристик опухоли при данном молекулярно-биологическом подтипе [1, 3].

Целью работы стала оценка десятилетних показателей общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости пациенток с люминальным А подтипом рака, их взаимосвязи с распространенностью процесса согласно принципам TNM-классификации, а также разработка многофакторной модели оценки предполагаемой эффективности лечения вышеуказанных пациенток.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили данные канцер-регистра, амбулаторных карт, историй болезни и блоков с опухолевым материалом 406 операбельных пациенток с люминальным А подтипом РМЖ, получивших радикальное лечение в 2006–2009 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Люми-

нальный А рак определялся при следующих сочетаниях иммуногистохимических маркеров: рецепторы эстрогена (ER) = 1 % и более, рецепторы прогестерона (PR) = 20 % и более, отсутствие гиперэкспрессии онкобелка Her2/neu, маркер клеточной пролиферации Ki-67 = 0–20 %.

Оценка выживаемости проводилась с применением моментного метода Каплан-Мейера (оценивались ОВ, БВ и КСВ с 1 по 10 год наблюдения). Оценка кривых выживаемости осуществлялась с использованием теста Бреслоу. Для подтверждения статистической значимости результатов исследования применялся уровень значимости, равный 0,05.

Для оценки влияния различных клинико-морфологических характеристик на БВ пациенток проведен корреляционный и моновариантный регрессионный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением отношения рисков. Оценивалось влияние на пятилетнюю БВ следующих факторов: возраст на момент установления диагноза, значение Ноттингемского прогностического индекса (НПИ, в интервале от 2,04 до 7,60), ER (от 1 % до 100 %), PR (от 20 % до 100 %), Ki-67 (0–4 %, 5–9 %, 10–14 % и 15–20 %).

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.21.

Результаты и обсуждение

Прогнозирование предполагаемой эффективности лечения пациенток с люминальным А подтипом РМЖ, согласно предложенной нами многофакторной модели, базируется на оценке некоторых клинико-морфологических характеристик опухоли (коэффициент НПИ, возраст, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (G), размер опухоли, PR), их взаимосвязи с распространенностью опухолевого процесса согласно принципам TNM-классификации и с пятилетними значениями показателей ОВ, БВ и КСВ.

Рассчитаны десятилетние значения ОВ, БВ и КСВ пациенток, страдающих резектабельным люминальным А подтипом РМЖ. Получены статистически значимые различия в уровнях данных показателей среди групп пациенток с распространенностью процесса T1-4N0M0, T1-4N1M0 (далее – N1), T1-4N2M0 (далее – N2) и T1-4N3M0 (далее – N3) ($p < 0,001$). Наиболее неблагоприятный прогноз был зарегистрирован у пациенток группы N3.

Погодичные (1–10 лет) значения ОВ, БВ и КСВ для пациенток с люминальным А подтипом РМЖ и распространенностью процесса согласно принципам TNM-классификации представлены соответственно в таблице 1, 2 и 3.

Таким образом, наблюдается постепенное ухудшение прогноза с увеличением уровня поражения регионарного лимфатического аппарата (РЛА) и, соответственно, ростом показателя НПИ (в интервале от 2,04 до 7,60). Так, пятилетняя ОВ составила $91,1 \pm 2,2$ % (T1-4N0M0), $90,7 \pm 2,5$ % (N1), $82,2 \pm 5,4$ % (N2) и $69,6 \pm 6,1$ % (N3) ($p < 0,001$). Показатели пятилетней БВ были следующими: $94,4 \pm 1,8$ % (T1-4N0M0), $85,0 \pm 3,2$ % (N1), $72,4 \pm 6,6$ % (N2) и $53,6 \pm 6,7$ % (N3) ($p < 0,001$). Значения пятилетней КСВ составили $98,1 \pm 1,1$ % при T1-4N0M0, $95,2 \pm 1,9$ % при N1, $89,6 \pm 4,4$ % при N2 и $71,4 \pm 6,0$ % при N3 ($p < 0,001$).

Взаимосвязь клинико-морфологических характеристик опухоли с распространенностью процесса согласно принципам TNM-классификации представлена в таблице 4.

Таким образом, можно утверждать, что пациентки с распространенностью процесса T1–4N3M0 и характе-

Таблица 1. ОВ пациенток с люминальным А подтипом РМЖ

ОВ, годы	T1-4N0M0, %	N1, %	N2, %	N3, %
1	$98,2 \pm 1,0$	$98,5 \pm 1,1$	$96,2 \pm 2,7$	$100,0 \pm 0,0$
2	$97,0 \pm 1,3$	$97,7 \pm 1,3$	$92,2 \pm 3,7$	$94,6 \pm 3,0$
3	$95,2 \pm 1,6$	$96,9 \pm 1,5$	$86,3 \pm 4,8$	$89,3 \pm 4,1$
4	$92,9 \pm 2,0$	$93,8 \pm 2,1$	$84,3 \pm 5,1$	$82,1 \pm 5,1$
5	$91,1 \pm 2,2$	$90,7 \pm 2,5$	$82,2 \pm 5,4$	$69,6 \pm 6,1$
6	$88,6 \pm 2,5$	$87,5 \pm 2,9$	$75,4 \pm 6,2$	$66,0 \pm 6,3$
7	$82,5 \pm 3,1$	$83,5 \pm 3,4$	$65,6 \pm 7,5$	$52,8 \pm 7,4$
8	$81,3 \pm 3,3$	$78,7 \pm 4,2$	$60,6 \pm 8,5$	$38,7 \pm 8,1$
9	$78,0 \pm 4,5$	$74,1 \pm 6,0$	$60,6 \pm 8,5$	$32,3 \pm 9,0$
10	$78,0 \pm 4,5$	$74,1 \pm 6,0$	$60,6 \pm 8,5$	$32,3 \pm 9,0$

Таблица 2. БВ пациенток с люминальным А подтипом РМЖ

БВ, годы	T1-4N0M0, %	N1, %	N2, %	N3, %
1	$100,0 \pm 0,0$	$97,7 \pm 1,3$	$96,1 \pm 2,7$	$96,4 \pm 2,5$
2	$98,8 \pm 0,9$	$93,8 \pm 2,1$	$90,1 \pm 4,2$	$83,9 \pm 4,9$
3	$97,0 \pm 1,3$	$89,0 \pm 2,8$	$83,9 \pm 5,2$	$67,9 \pm 6,2$
4	$95,7 \pm 1,6$	$85,9 \pm 3,1$	$79,5 \pm 5,8$	$60,7 \pm 6,5$
5	$94,4 \pm 1,8$	$85,0 \pm 3,2$	$72,4 \pm 6,6$	$53,6 \pm 6,7$
6	$93,7 \pm 1,9$	$82,4 \pm 3,4$	$62,1 \pm 7,4$	$46,4 \pm 6,7$
7	$92,7 \pm 2,1$	$81,0 \pm 3,6$	$58,0 \pm 8,0$	$35,3 \pm 7,0$
8	$87,2 \pm 3,4$	$79,1 \pm 4,0$	$51,5 \pm 9,3$	$35,3 \pm 7,0$
9	$87,2 \pm 3,4$	$79,1 \pm 4,0$	$51,5 \pm 9,3$	$35,3 \pm 7,0$
10	$87,2 \pm 3,4$	$79,1 \pm 4,0$	–	$35,3 \pm 7,0$

Таблица 3. КСВ пациенток с люминальным А подтипом РМЖ

КСВ, годы	T1-4N0M0, %	N1, %	N2, %	N3, %
1	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$	$98,0 \pm 1,9$	$100,0 \pm 0,0$
2	$99,4 \pm 0,6$	$100,0 \pm 0,0$	$96,0 \pm 2,8$	$96,6 \pm 3,0$
3	$99,4 \pm 0,6$	$99,2 \pm 0,8$	$91,9 \pm 3,9$	$89,3 \pm 4,1$
4	$99,4 \pm 0,6$	$97,6 \pm 1,4$	$91,9 \pm 3,9$	$82,1 \pm 5,1$
5	$98,1 \pm 1,1$	$95,2 \pm 1,9$	$89,6 \pm 4,4$	$71,4 \pm 6,0$
6	$96,8 \pm 1,4$	$93,5 \pm 2,2$	$84,6 \pm 5,4$	$67,7 \pm 6,3$
7	$96,8 \pm 1,4$	$91,4 \pm 2,6$	$76,9 \pm 7,2$	$59,2 \pm 7,2$
8	$95,3 \pm 2,0$	$89,6 \pm 3,1$	$71,0 \pm 8,7$	$54,9 \pm 7,8$
9	$95,3 \pm 2,0$	$84,4 \pm 5,9$	$71,0 \pm 8,7$	$54,9 \pm 7,8$
10	$95,3 \pm 2,0$	$84,4 \pm 5,9$	$71,0 \pm 8,7$	$54,9 \pm 7,8$

Таблица 4. Клинико-морфологические характеристики опухолей в зависимости от распространенности процесса согласно принципам TNM-классификации

Характеристика	Группа пациенток			
	T1-4N0M0	T1-4N1M0	T1-4N2M0	T1-4N3M0
Средний возраст, годы	$61,4 \pm 1,0$	$56,5 \pm 1,1$	$56,0 \pm 1,7$	$55,1 \pm 1,2$
НПИ	$3,3 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$
Гистологический тип	дольковый, протоковый	протоковый	протоковый	протоковый
G	1–2	2	2–3	2–3
Размер опухоли	2,0 см и менее	2,1–5,0 см	2,1–5,0 см	2,1–5,0 см
Возврат болезни	10,1 %	19,2 %	36,5 %	62,5 %
Доля смертей от основного заболевания	24,1 %	50,0 %	62,5 %	75,9 %

ристиками: НПИ $5,9 \pm 0,1$, возраст $55,1 \pm 1,2$ года, размеры опухоли $2,1-5,0$ см, протоковая форма карциномы, G2-3, ОВ: $69,6 \pm 6,1$ %, БВ: $53,6 \pm 6,7$ %, КСВ: $71,4 \pm 6,0$ % относятся к неблагоприятной прогностической группе.

Вместе с этим, пациентки с распространенностью процесса T1-4N0M0 и характеристиками: НПИ $3,3 \pm 0,1$, возраст $61,4 \pm 1,0$ лет, дольковая и протоковая формы карциномы, G1-2, размер опухоли преимущественно до 2,0 см, ОВ: $91,1 \pm 2,2$ %, БВ: $94,4 \pm 1,8$ % и КСВ: $98,1 \pm 1,1$ % относятся к благоприятной прогностической группе.

Оценка влияния различных клиничко-морфологических факторов на пятилетнюю БВ проведена с помощью корреляционного и моновариантного регрессионного анализа.

При однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса отмечено статистически значимое влияние на риск возврата заболевания таких показателей, как возраст пациенток на момент установления диагноза, уровень НПИ, ER и PR. Уровень Ki-67 в качестве прогностического фактора статистической значимости не продемонстрировал (таблица 5).

Таблица 5. Результаты однофакторного анализа в предсказании пятилетней БВ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Возраст	0,978	0,962–0,995	0,013
НПИ	2,071	1,729–2,481	<0,001
ER	0,993	0,987–0,999	0,029
PR	0,991	0,984–0,999	0,022
Ki67	1,006	0,976–1,037	0,701

Учитывая полученные при однофакторном анализе прогностические факторы, был проведен мультивариантный анализ, результаты которого представлены в таблице 6. При данном анализе представилось возможным определить показатели, оказывающие независимое влияние на пятилетнюю БВ.

Таблица 6. Результаты мультивариантного анализа в предсказании пятилетней БВ

Показатели	Статистические данные				
	B	стандартная ошибка	статистика Вальда	Exp (B)	p
НПИ	0,753	0,095	62,521	2,123	0,000
PR	-0,009	0,004	5,394	0,991	0,020

В результате проведенного мультивариантного анализа установлено, что независимое влияние на пятилетнюю БВ пациенток оказывают только 2 показателя: НПИ и PR.

Для НПИ:

$$HR = \exp(\beta) = \exp(0,753) = 2,123$$

$$LL = \exp(\beta - 1,96 * SE(\beta)) = \exp(0,753 - 1,96 * 0,095) = \exp(0,567) = 1,76$$

$$UL = \exp(\beta + 1,96 * SE(\beta)) = \exp(0,753 + 1,96 * 0,095) = \exp(0,939) = 2,56$$

Таким образом, отношение рисков для НПИ равно 2,12 (95 % ДИ 1,76–2,56).

Для PR:

$$HR = \exp(\beta) = \exp(-0,009) = 0,991 \text{ или риск развития рецидива заболевания изменяется на } 100\% - (100\% * 0,991) = 0,9\% \text{ с каждым шагом (1\%)} \text{ изменения PR.}$$

$$LL = \exp(\beta - 1,96 * SE(\beta)) = \exp(-0,009 - 1,96 * 0,004) = \exp(-0,017) = 0,983.$$

$$UL = \exp(\beta + 1,96 * SE(\beta)) = \exp(-0,009 + 1,96 * 0,004) = \exp(-0,002) = 0,998$$

Таким образом, отношение рисков для PR составляет 0,99 (95 % ДИ 0,983–0,998).

Каждый прирост показателя НПИ при резектабельном люминальном А РМЖ на 0,1 увеличивает риск прогрессирования опухолевого процесса в 2,1 раза (95 % ДИ 1,76–2,56), $p = 0,000$; каждое уменьшение значения PR на 1 % (от 100 % к 20 %) увеличивает риск прогрессирования опухолевого процесса на 0,9 % (95 % ДИ 0,983–0,998 %), $p = 0,020$.

Среди пациенток, имеющих оба неблагоприятных фактора, условная вероятность прогрессирования заболевания выше в 3,1 раза.

Таким образом, разработана многофакторная модель прогнозирования предполагаемой эффективности лечения пациенток с резектабельным люминальным А РМЖ на основе определения клиничко-морфологических характеристик опухоли:

– эффективность лечения пациенток, характеризующихся: коэффициентом НПИ $3,3 \pm 0,1$ и менее, возрастом $61,4 \pm 1,0$ лет и старше, дольковой и протоковой формами карциномы, G1-2, размером опухоли до 2,0 см статистически значимо превосходит эффективность лечения пациенток с характеристиками: коэффициент НПИ $5,9 \pm 0,1$ и более, возраст $55,1 \pm 1,2$ лет и моложе, преимущественно протоковая карцинома, G2-3, размер опухоли от 2,1 до 5,0 см, по показателям пятилетней общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости ($91,1 \pm 2,2$ % и $69,6 \pm 6,1$ % ($p < 0,001$), $94,4 \pm 1,8$ % и $53,6 \pm 6,7$ % ($p < 0,001$), $98,1 \pm 1,1$ % и $71,4 \pm 6,0$ % ($p < 0,001$)); возврат болезни регистрируется в 10,1 % и 62,5 % случаев соответственно, доля смертей от основного заболевания составляет 24,1 % и 75,9 % соответственно;

– каждый прирост показателя НПИ (в интервале от 2,04 до 7,60) при резектабельном люминальном А РМЖ на 0,1 увеличивает риск прогрессирования опухолевого процесса в 2,1 раза (95 % ДИ 1,76–2,56), $p = 0,000$; каждое уменьшение значения PR на 1 % (от 100 % к 20 %) увеличивает риск прогрессирования опухолевого процесса на 0,9 % (95 % ДИ 0,983–0,998 %), $p = 0,020$. Среди пациенток, имеющих оба неблагоприятных фактора, условная вероятность прогрессирования заболевания выше в 3,1 раза.

Литература

1. Семиглазов, В. Ф. [и др.] Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов (Анализ кумулятивной базы данных ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздравсоцразвития) / Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 12–18.
2. De Mascarel, I. [et al.] Comprehensive prognostic analysis in breast cancer integrating clinical, tumoral, micro-environmental and immunohistochemical criteria / Springerplus. – 2015. – Vol. 4. – P. 528.
3. Haque, R. [et al.] Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades / Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2012. – Vol. 21, № 10. – P. 1848–1855.
4. Inic, Z. [et al.] Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information / Clin. Med. Insights. Oncol. – 2014. – Vol. 8. – P. 107–111.
5. Poorolajal, J. [et al.] Breast cancer survival analysis based on immunohistochemistry subtypes (ER/PR/HER2): a retrospective cohort study / Arch. Iran Med. – 2016. – Vol. 19, № 10. – P. 680–686.
6. Prat, A. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / Breast. – 2015. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S26–35.

Поступила 12.09.2017 г.