

Тернопільський національний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль,
Україна

Ключові слова: рак молочної залози, HER2-неу-позитивний молекулярний підтип, неоад'ювантна хіміотаргетна терапія, органозбережна операції.

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЕТАПУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА HER2-NEU-ПОЗИТИВНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: на основі власних клінічних спостережень і даних наукової літератури проаналізувати безпосередні результати системної неоад'ювантної хіміотаргетної терапії (НАХТТ) (загальну відповідь пухлини) хворих на HER2-неу-позитивний рак молочної залози (PMЗ) та показати доцільність застосування консервативної хірургії молочних залоз у цих пацієнток. **Об'єкт і методи:** проаналізовано медичні карти хворих на PMЗ стадій T1N0M0 (3), T2N0M0 (2), T2N1M (4), T2N2M0 (1). У 5 хворих був встановлений люмінальний В (ER/PR⁺, Her2-neu⁺⁺⁺) молекулярний підтип PMЗ, у 5 інших — HER2-неу-позитивний підтип при негативних гормональних рецепторах (ER/PR⁻, Her2-neu⁺⁺⁺). 7 пацієнток отримували НАХТТ. У 5 жінок виконані радикальні секторальні резекції з пахвовими лімфаденектоміями I–II рівня. У інших — мастектомія за Маденом. Термін спостереження 1–7 років. **Результати:** системна НАХТТ у більшості хворих призводить до повного лікувального патоморфозу (pCR) як пухлин молочної залози, так і регіонарних лімфатичних вузлів (урT0 урN0(0/0), LV10, Pn0, R0). Передопераційне ультразвукове дослідження (УЗД), маммографія або комп'ютерна томографія (КТ) можуть діагностувати повну «візуальну» регресію пухлин молочних залоз, що зіставне з морфологічними даними девіталізації пухлин. За таких умов перевагу слід надавати органозбережним операціям, а не мастектомії. **Висновок:** хірургічне втручання у пацієнток із HER2-неу-позитивним PMЗ за наявності «візуальної» регресії пухлин після НАХТТ доцільно обмежувати секторальною резекцією молочної залози з біопсією сторожових лімфатичних вузлів або лімфодиссекцією I–II рівня, або так званою таргетною аксиллярною диссекцією (TAD). У разі відмови пацієнтки від операції необхідно здійснювати активне спостереження (УЗД, маммографія, магнітно-резонансна томографія, КТ) і продовжувати заплановану системну або ендокринну терапію.

Рак молочної залози (PMЗ) є гетерогенним захворюванням, яке поділяють на чотири молекулярні підтипи. Визначення молекулярних підтипів PMЗ — це по суті відбір хворих для персоналізованої терапії.

Рецептор-2 людського епідермального фактору росту (Human epidermal growth factor receptor-2, HER2-неу) зазвичай наявний у 20–25% хворих на PMЗ. HER2-онкогени відіграють важливу роль у рості й прогресуванні PMЗ. Відомо чотири HER-рецептори: HER1, HER2, HER3, HER4. Ось чому сьогодні рекомендують під час таргетної анти-HER-терапії застосовувати подвійну і навіть потрійну їх блокаду (трастузумаб, пертузумаб, лапатиніб, Т-DM1) у поєднанні із цитостатичною хіміотерапією. Це пов'язано з тим, що близько 25% хворих мають рецидиви після застосування монотаргетної терапії [9, 11]. Серед молекулярних підтипів PMЗ виділяють такі HER2-неу-позитивні підтипи: люмінальний В або тричі позитивний підтип (ER⁺, PR⁺, Her2-neu⁺⁺⁺), HER2 позитивний при негативних гормональних рецепторах (ER⁻, PR⁻, Her2-neu⁺⁺⁺).

У Сполучених Штатах Америки терапія на основі трастузумабу офіційно дозволена Управлінням з сані-

тарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США — Food and Drug Administration (FDA) із 1998 р. Тепер вже є величезна база даних клінічних досліджень, які підсумовані у багатьох наукових публікаціях. Трастузумаб застосовували як в ад'ювантному, так і неоад'ювантному режимах, у комбінації з хіміотерапією та ендокринною терапією. Показано, що застосування в неоад'ювантному режимі трастузумабу і хіміотерапії у хворих на PMЗ стадії T3–T4 зумовило зменшення розмірів пухлини від 7,7 см до 2,2 см і сприяло проведенню органозбережних операцій у 44% хворих. В іншому дослідженні пацієнти, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію і трастузумаб, мали загальну відповідь на лікування у 89% випадків, у тому числі — повну патогістологічну у 43% проти 23% без трастузумабу. Така терапевтична девіталізація пухлин у молочних залозах привела до збільшення кількості органозбережних операцій [2, 5, 10]. Останнім часом все частіше почали говорити про зміну парадигми хірургічного лікування HER2-неу-позитивного PMЗ [6].

Мета — на основі власних клінічних спостережень і даних наукової літератури проаналізувати

безпосередні результати системної неoad'ювантної хімотаргетної терапії (НАХТТ) (загальну відповідь пухлини) хворих на HER2-позитивний РМЗ та показати доцільність застосування консервативної хірургії молочних залоз у цих хворих.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно проаналізовано 10 медичних карт хворих на РМЗ (віком від 39 до 73 років), які одержали лікування у Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері та надали інформовану згоду на участь у дослідженні. РМЗ на стадії T1N0M0 був діагностований у 3 пацієнок, T2N0M0 — у 2, T2N1M — у 4, T2N2M0 — у 1. На УЗД, мамографії або КТ були зафіксовані розміри пухлин молочних залоз і метастатичних лімфатичних вузлів. Усі пухлини морфологічно (гістологічно після трепанбіопсії або цитологічно) верифіковані до початку лікування. Імуногістохімічно у 5 хворих встановлено тричі позитивний люмінальний В (ER/PR⁺, Her2-neu⁺⁺⁺) молекулярний підтип; у 5 інших хворих був HER2-позитивний підтип РМЗ при негативних гормональних рецепторах (ER/PR⁻, Her2-neu⁺⁺⁺).

7 пацієнок отримували неoad'ювантну системну терапію, яка складалася із чотирьох циклів поліхіміотерапії (ПХТ) (паклітаксел/карбоплатин, стандартний режим) у поєднанні із таргетною терапією трастузумабом (ініціальна доза — 8 мг/кг маси тіла, далі — по 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тиж).

У 3 пацієнок люмінальний підтип В (ER/PR⁺, Her2-neu⁺⁺⁺) був встановлений після органозбережних операцій. Ці хворі в неoad'ювантному режимі отримали два цикли хімотерапії (схема АС), а в ад'ювантному — трастузумаб (внутрішньовенно через 21 день три цикли) на фоні ПХТ (АС), променевою терапією (загальна доза — 36–40 Гр на молочну залозу). Таким чином, анти-HER2-терапію проводили 7 хворим у неoad'ювантному та 3 хворим — в ад'ювантному режимах.

У післяопераційний період проводили також гормонотерапію: жінкам (ER/PR⁺) зі збереженою менструальною функцією призначали золадекс (10,8 мг) протягом року, далі переходили на тамоксифен; жінки (ER/PR⁻) в менопаузі отримували тамоксифен, інгібітори ароматази.

Хірургічний етап лікування: у 5 жінок (віком 41; 44; 48; 50 і 52 роки) виконані радикальні секторальні резекції з пахвовими лімфаденектоміями I–II рівня; у 5 інших (віком 39; 56; 62; 70 і 73 роки) — мастектомія за Маденом. Термін спостереження пацієнок становив 1–7 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після НАХТТ на передопераційних УЗД, мамограмах або КТ у 5 (71,4%) пацієнок не виявляли пухлин у молочних залозах, була повна «візуальна» регресія пухлин. Аналогічну регресію спостерігали у регіонарних лімфатичних вузлах 3 (42,8%) пацієнок, а у 2 (28,6%) — лімфовузли зменшилися до 5–7 мм. За цих

умов доцільним вважали проведення хірургічного етапу лікування в об'ємі органозбережної операції.

У 5 пацієнок після мастектомії за Маденом під час гістологічного дослідження констатовано повну патогістологічну відповідь пухлин молочних залоз. Водночас у 2 (40,0%) виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів.

Під диспансерним спостереженням 1 пацієнтка перебуває 7 років, 2 пацієнтки — 4–6 років, 4 пацієнтки — 2–3 роки, 3 пацієнтки >1 року. Ознак рецидиву і віддалених метастазів не виявлено у 9 пацієнок. У 1 хворої було вчасно діагностовано і прооперовано локорегіонарний метастаз, що виник через 6 міс після органозбережної операції. Ця хвора в подальшому отримувала таргетну терапію протягом року.

Клінічна та патогістологічна ілюстрація органозбережної операції після НАХТТ представлена на рис. 1–4. Хворій М. виконано радикальну секторальну резекцію з пахвою лімфаденектомією I–II рівня. Видалено сектор молочної залози, який містив «ложе» пухлини. На розрізі макропрепарату замість пухлини видно тонку білу фіброзну плівку (див. рис. 2). Звичайно, що на УЗД, мамографії, МРТ і КТ такі зміни не фіксуються і, порівнюючи ці дані з тими, що були до початку лікування, можна говорити про повну «візуальну» регресію пухлини [3]. Ось чому, передбачаючи повну або часткову девіталізацію пухлини після НАХТТ, бажано ще до початку лікування маркувати ложе пухлини спеціальною рентген-контрастною кліпсою (див. рис. 3а) або маркувати шкіру молочної залози над пухлиною (тату, фломастер) і фотодokumentувати (див. рис. 1). Це необхідно для виконання секторальної резекції, візуально направленої трепанбіопсії або вакуумної біопсії ложа пухлини з його подальшим морфологічним дослідженням. Лікувальний патоморфоз у ділянці ложа пухлини проявляється склерозом та гіалінозом тканин, запальною реакцією (див. рис. 3б), що за системою TNM кодується таким чином: ypT0 ypN0(0/0), LV10, Pn0, R0 — це повна патогістологічна відповідь (pCR).

Виникає запитання: «Чи доцільна мастектомія при повній візуальній відповіді на лікування?» З одного боку, можна стверджувати, що HER2-позитивний РМЗ дуже агресивний, і тому мастектомія доцільна. Але можна сформулювати запитання по-іншому: «Від чого помирають пацієнтки — від пухлини у молочній залозі чи від метастатичних пухлин у внутрішніх органах?» При такому погляді виходить, що НАХТТ сьогодні ефективно контролює пухлини в молочній залозі [8] і тому збереження залози — це хірургічна опція, а для пацієнтки — це дуже важливий результат протиракового лікування.

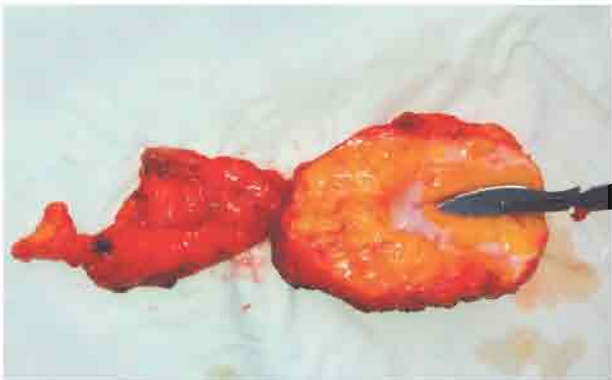
Чи можуть деякі хворі на HER2-позитивний РМЗ уникнути хірургічного втручання? Дискусія з цього питання відбулася на конгресі American Society of Breast Surgeons у 2019 р. Результати дослідження, проведеного в MD Anderson Cancer Institute, показали, що 36% хворих на РМЗ T1–2N0–1 мали повну патогістологічну відповідь (pCR) у пухлинах і



Рис. 1. Схема планування органозберігаючої операції — резекції «ложа» пухлини з пахвовою лімфаденектомією I–II рівня



а

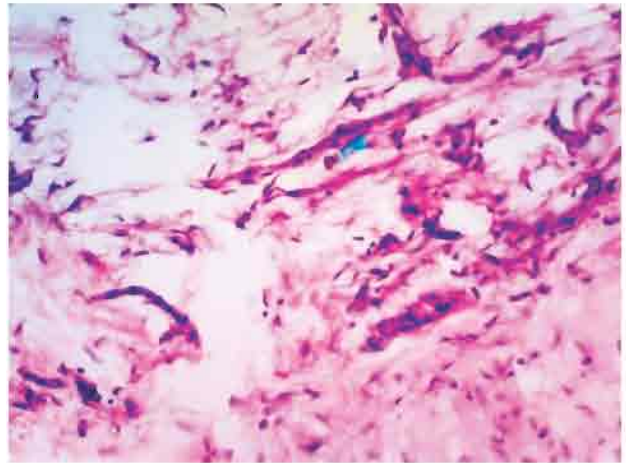


б

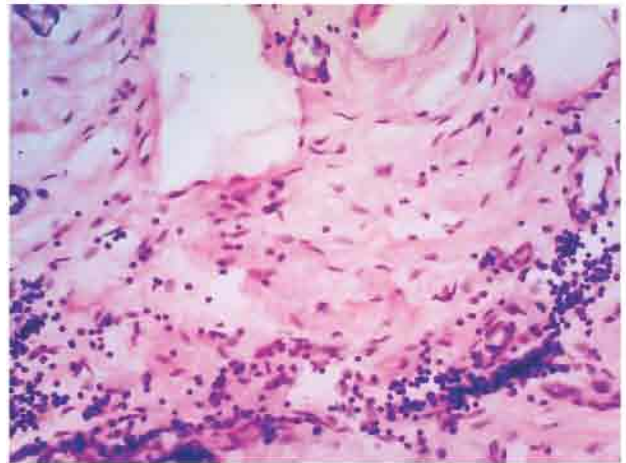
Рис. 2. Операційний макропрепарат: а — сектор молочної залози і жирова тканина пахвової ділянки; б — на розрізі тканини молочної залози видно залишки «пухлинного ложа» — фіброзну плівку білого кольору

лімфатичних вузлах після системної неoad'ювантної HER2-таргетної терапії, а ще у 18% хворих виявляли залишкову пухлину *in situ*. Комбіноване передопераційне застосування МРТ, мамограм та УЗД у 97% випадків візуально підтверджувало патоморфологічну відповідь. На основі цих даних планується клінічне дослідження з нехірургічного ведення хворих на РМЗ, у яких досягнуто повної візуальної відповіді на неoad'ювантну системну терапію [7].

Як же змінюється хірургічна тактика щодо регіонарних лімфатичних вузлів, які на момент первин-



а



б

Рис. 3. Мікропрепарат «ложа» пухлини молочної залози: а — слідів злоякісного росту немає, видно рентгенконтрастну мітку; б — склероз, гіаліноз «ложа» пухлини з лімфоїдною інфільтрацією на периферії; повний патоморфологічний регрес пухлини (pCR) після системної неoad'ювантної терапії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. 100



Рис. 4. Вид на оперовану молочної залози через 1,5 місяці діагностики були метастатичними (N+), а після неoad'ювантної системної терапії конвертувались у негативні (N-)? У цих випадках рекомендують проводити біопсію трьох сторожових лімфатичних вузлів або таргетну аксиллярну диссекцію (TAD). Ідея операції TAD полягає в тому, що у метастатичний лім-

фатичний вузол вводять мітку, тобто клікують його, до початку неoad'ювантної терапії. Після завершення системної терапії виконують селективне (таргетне) видалення кліпованих лімфовузлів і у разі гістологічного підтвердження метастатичного ураження, здійснюють повну аксиллярну диссекцію [1, 4].

Таким чином, під впливом комбінованої НАХТТ настає морфологічна девіталізація пухлин молочної залози, що створює умови для виконання органозбережних операцій (з відмовою від мастектомії), а у деяких пацієнток хірургічний етап лікування може бути навіть недоцільним.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні НАХТТ у частини хворих на HER2-неу-позитивний РМЗ слід очікувати повної патогістологічної відповіді пухлини на лікування, підтвердженої на КТ, УЗД, мамографічно.

2. Хірургічне втручання у таких пацієнток доцільно обмежувати секторальною резекцією молочної залози (видаленням «ложа» пухлини) з біопсією сторожових лімфатичних вузлів або лімфодиссекцією I–II рівня, або так званою таргетною аксиллярною диссекцією (TAD).

3. У разі відмови пацієнтки від хірургічного втручання необхідно здійснювати активне спостереження (УЗД, мамографія, МРТ, КТ) і продовжувати за планом системну або ендокринну терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Cadle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; **34**(10): 1072–8.
- Chang H.R. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; **15**: 2856–67.
- De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017*. *Cancer* 2013; **119**(10): 1776–83.
- Durgan DM, Mitchell K, Seedman S, Bishop J. Axillary lymph node management in the era of neo-adjuvant chemotherapy, neoadjuvant treatment, and targeted axillary dissection. 20th Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons, April 30–May 5 2019, Dallas; Poster ID: 556984. 1
- Hamy-Petit AS, Belin L, Bonsang-Kitzis H, et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. *Br J Cancer* 2016; **114**: 44–52.
- Kuerer HM, Vrancken Peeters MTFD, Rea DW, et al. Nonoperative management for invasive breast cancer after neoadjuvant systemic therapy: conceptual basis and fundamental international feasibility clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**: 2855–62.
- Sun SX, van la Parra R, Rauch GM, et al. Patient selection for clinical trials eliminating surgery for HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 3071–9.
- Tanioka M, Sasaki M, Shimomura A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status. *The Breast* 2014; **23**: 466–72.
- Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the Gepar-Quattro study. *J Clin Oncol* 2010; **28**(12): 2024–31.

10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; **30**(15): 1796–804.

11. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2019; **4**: 34.

SURGERY FEATURES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-NEU POSITIVE BREAST CANCER

I. Y. Galaychuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Summary. *Aim:* based on author's clinical observation and data from the scientific literature, to analyze direct results of systemic neoadjuvant chemo-targeted therapy (NACTT) (general tumor response) in patients with HER2-neu positive breast cancer (BC) and to demonstrate feasibility of conservative surgery for BC in this group of patients. **Object and methods:** medical records of patients with BC stages T1N0M0 (3), T2N0M0 (2), T2N1M (4), T2N2M0 (1) were analyzed. Five patients were diagnosed with luminal B (ER/PR⁺, Her2-neu⁺⁺⁺) molecular subtype of breast cancer, in 5 others — HER2-neu positive subtype with negative hormone receptors (ER/PR⁻, Her2-neu⁺⁺⁺). Seven patients received NACTT. Five patients underwent radical sectoral resections with axillary lymphadenectomy of I–II levels. The others underwent Madden mastectomy. The observation period is 1–7 years. **Results:** in most of the patients, systemic NACTT has been shown to result in complete therapeutic pathomorphosis (pCR) of both breast tumors and regional lymph nodes (ypT0 ypN0 (0/0), LV10, Pn0, R0). Preoperative ultrasound, mammography, or CT scans can diagnose complete «visual» regression of breast tumors, which coincides with the morphological data of tumor devitalization. Under these conditions, organ-saving surgery should be preferred to mastectomy. **Conclusions:** in patients with HER2-neu positive BC under the condition of «visual» regression of tumor after NACTT, surgery intervention is advisable to be limited to sectoral resection of the breast with sentinel lymph node biopsy, or level I–II lymph node dissection, or so-called targeted axillary dissection (TAD). In case of the patient's refusal of surgery, it is necessary to carry out active follow-up (ultrasound, mammography, MRI, CT) and to continue the planned systemic or endocrine therapy.

Key Words: breast cancer, HER2-neu positive molecular subtype, neoadjuvant chemo-targeted therapy, organ-saving surgery.

Адреса для листування:

Галайчук І.Й.

Тернопільський національний медичний університет

46001, Тернопіль, Майдан Воли, 1

E-mail: halaychuk@gmail.com

Одержано: 26.03.2020