

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю. Ю. БЕЛЕВЦОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены результаты проведения неоадьювантной химиотерапии по схемам ТС и ТАС у больных с операбельным раком молочной железы. Выявлена взаимосвязь между выраженностью регрессии опухоли и схемой применения неоадьювантной химиотерапии у этих пациенток. Установлено, что экспрессию генов топоизомеразы II-альфа и бета-тубулинов III класса следует рассматривать как предиктивные и прогностические маркеры при выборе предоперационного лечения местно-распространенного рака молочной железы наряду с общепринятыми стандартами.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, прогностические критерии, непосредственная эффективность.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) при раке молочной железы (РМЖ) проводится с целью уменьшения размеров первичной опухоли для создания благоприятных условий при выполнении органосохраняющей операции. Кроме того, она способствует достижению полной морфологической регрессии (ПМР) опухолевого процесса и метастатических лимфатических узлов. Согласно результатам ряда рандомизированных исследований, НАХТ оказывает влияние на увеличение продолжительности жизни пациенток [1–3].

Чувствительность РМЖ к проводимой терапии обусловлена такими факторами, как размер первичного опухолевого узла, клинико-морфологические параметры, регионарная распространенность опухолевого процесса, рецепторный статус и уровень пролиферативной активности в клетках опухоли. Есть данные, говорящие о том, что отсутствие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов, высокий уровень пролиферативной активности и отсутствие экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли ассоциируются с большей эффективностью назначенной большой химиотерапии [3, 4].

В предоперационном лечении РМЖ используется достаточно широкий спектр цитостатических препаратов, наиболее эффективными из которых являются антрациклины и таксаны [5]. Так, по данным авторов [6, 7], высоким непосредственным эффектом при удовлетворительной переносимости обладают схемы с включением капецитабина, что способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения [8]. ПМР опухоли увеличивает выживаемость у таких пациенток [4, 9, 10]. Однако есть данные о неоднородности групп больных РМЖ с частичной регрессией опухоли. По стандартным критериям RECIST (Response evolution criteria in solid tumour) необходимо также рассчитывать коэффициент со-

отношения величины опухоли после НАХТ и ее исходных размеров. M. Miller et al. [11] представили четыре градации этого показателя: нулевое значение соответствует достижению ПМР; 0–0,4 – выраженной частичной регрессии (ВЧР); 0,4–1,0 – умеренной частичной регрессии (УЧР); 1 и более – прогрессированию заболевания. Авторы показали, что общая пятилетняя выживаемость у пациенток с ПМР составила 90%, а при ВЧР – 79%. При УЧР и прогрессировании заболеваемости этот показатель был ниже (66 и 60% соответственно). Данный коэффициент как независимый параметр использовали в мультивариантной прогностической модели для определения безметастатической выживаемости [12]. Все это говорит об актуальности дальнейшего изучения частичной регрессии опухоли как прогностического фактора для определения отдаленных результатов лечения женщин с РМЖ.

Цель нашего исследования – выявление взаимосвязи между выраженностью регрессии опухоли при применении различных схем НАХТ и ее отдаленными результатами у пациенток с РМЖ, а также изучение некоторых прогностических маркеров эффективности назначенного лечения.

В исследование были включены 139 пациенток с диагнозом РМЖ в возрасте от 29 до 64 лет, в среднем – $47 \pm 8,5$ года, находившихся с 2014 г. по 2018 г. на лечении в отделении химиотерапии Харьковского областного клинического онкологического центра и Городской клинической многопрофильной больницы № 17.

Критериями включения женщин были: возраст старше 18 лет; гистологически подтвержденный местно-распространенный РМЖ ($T_{1-2}N_{2-3}M_0$; $T_3N_{1-3}M_0$; $T_4N_{0-3}M_0$); наличие измеримых очагов опухоли; известный статус рецепторов к эстрогену (ER) и/или прогестерону (PR), а также эпидермального фактора роста (HER2/неu); согласие

пациентки на получение комплекса обследования и лечения. Критериями исключения служили: прогрессирующий метастатический РМЖ; проведение терапии в других лечебных учреждениях; тяжелая неврологическая патология; наличие другой активной онкопатологии; беременность; неконтролируемая гипертония или высокая степень риска неконтролируемой аритмии; изменения лабораторных показателей (креатинин > 2,0 мг/дл; АЛТ, АСТ или билирубин сыворотки более чем в 2,5 раза выше нормы; гемоглобин < 9 г/л; тромбоциты — менее 100 000/мкл; лейкоциты — меньше 2×10^9 /л); психические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость; отсутствие согласия пациентки.

Для определения биологического подтипа опухоли у больных РМЖ использовали показатели уровня ER и PR, экспрессию HER2/neu и степень гистологической злокачественности (G), установленные иммуногистохимическим (ИГХ) методом. При регистрации уровня экспрессии HER2/neu 2+ дополнительно определяли амплификацию гена HER2 методом FISH. Экспрессия ER и PR исследовалась полуквантитативным ИГХ методом. Гиперэкспрессия белка HER2 также изучалась ИГХ. Биологические подтипы выделялись согласно ИГХ оценке: люминальный А; люминальный В; трижды негативный HER2+.

Комплексное лечение предполагало проведение двух — четырех курсов НАХТ, последующего оперативного вмешательства и двух — четырех курсов адъювантной терапии по схеме FAC. Лучевая и/или гормональная терапия назначались по показаниям.

На третьем этапе исследования оценивались результаты стандартно выполненной НАХТ по схемам ТС (доцетаксел + циклофосфамид) и ТАС (доцетаксел + адреабластин + циклофосфамид). Каждые два цикла изучали клинический ответ с помощью физикальных и инструментальных методов. При наступлении стабилизации после двух циклов НАХТ по схеме ТС больные переводились в группу ТАС, а сама стабилизация расценивалась в неoadъювантном режиме как недостаточный ответ.

Клиническая оценка эффекта системной НАХТ проводилась согласно следующим критериям: ПМР — полное исчезновение первичной опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах; ВЧР и УЧР — уменьшение размеров опухоли на 50% и более; стабилизация — критерии, недостаточные для достижения частичного регресса; прогрессирование заболевания — увеличение размеров опухоли более чем на 25%.

Степень лекарственного патоморфоза оценивалась по классификации I. D. Miller и S. Payne (2002).

Для ИГХ-реакций и их характеристик мы использовали моноклональные кроличьи антитела к рецепторам эстрогена SP 1 Spring Bio 1:250, к рецепторам прогестерона SP 2 Spring Bio 1:350,

к HER2/neu V9 Roche/Ventana rtu. 1:100. Молекулярно-генетическое тестирование для определения экспрессии генов топоизомеразы II-альфа и бета-тубулинов III класса выполнялось методом полуквантитативной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием TaqMan-проб на приборе BioRad CFX96 Real-time PCR Detection System (США). Показатели экспрессии менее 20 перцентилей относились к категории «низкая», а более 80 перцентилей — «высокая». Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows 6.0, статистического пакета R и табличного процессора Excel.

Проведение терапии по схеме ТАС дало лучшие результаты по сравнению со схемой ТС (рис. 1). Не было получено достоверных различий между таксансодержащей химиотерапией с добавлением антрациклинов и без них, при полном патоморфологическом ответе (T_0N_0). Это связано с тем, что при стабилизации, которая рассматривалась как недостаточный ответ, на третьем цикле полихимиотерапии пациенток переводили со схемы ТС в группу ТАС (рис. 1).

В ходе исследования было выявлено, что частота полного патоморфологического ответа увеличивалась в четыре раза и в группе пациенток с трижды негативным подтипом опухоли по сравнению с больными с люминальным В. Как показано на диаграмме (рис. 2), при люминальном А она составила 8,5% (95% ДИ 2,7–17,0), при люминальном В — 6,7% (0,5–18,8), при HER2+ — 23,8% (7,7–45,3), при трижды негативном подтипе — 25,8% (11,7–43,1).

У 11 пациенток с люминальным А подтипом опухоли был достигнут значимый патоморфологический ответ (4-я + 5-я ст. по Miller — Payne), что составило 18,6% (95% ДИ 9,7–29,7); у 5 больных из группы с люминальным В подтипом — 16,7% (5,4–32,6); у 9 женщин из группы HER2+ — 42,9% (21,8–65,4); у 12 лиц в группе трижды негативного подтипа РМЖ — 38,7% (22,0–57,0).

В группах с трижды негативным и HER2+ РМЖ (при включении в полихимиотерапию антрациклина или таксана) наблюдалась более высокая частота ПМР и значимого патоморфологического ответа опухоли (4-я + 5-я ст. по Miller — Payne) по сравнению с люминальными подтипами А и В. Низкая экспрессия бета-тубулинов III класса в опухоли зарегистрирована у 34 (58,6%) больных, высокая — у 24 (41,4%).

В каждой из групп оценивался ПМР и значимый патоморфологический ответ опухоли (4-я + 5-я ст. по Miller — Payne) как критерии эффективности таксансодержащей химиотерапии. В ходе исследования установлено, что в группе пациенток с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса в опухоли ПМР был достигнут у 18 (23,1%) женщин (95% ДИ 14,3–33,2), а значимая степень патоморфологического ответа — у 16 (39,7%) пациенток (29,1–50,9). При этом в группе

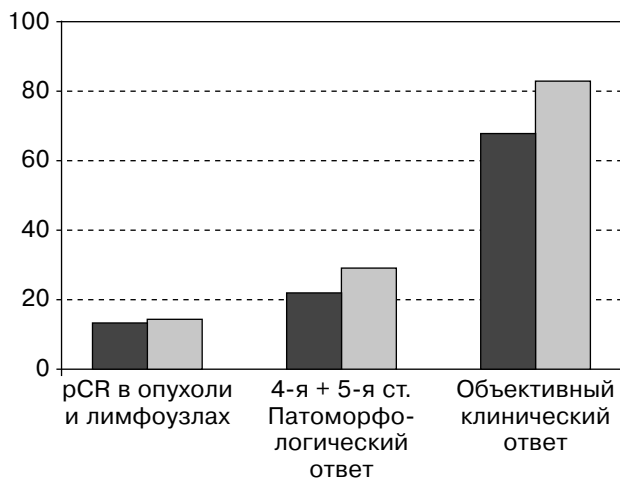


Рис. 1. Результаты применения неоадьювантной химиотерапии по схемам ТС и ТАС у пациенток с раком молочной железы: ■ – ТС; □ – ТАС

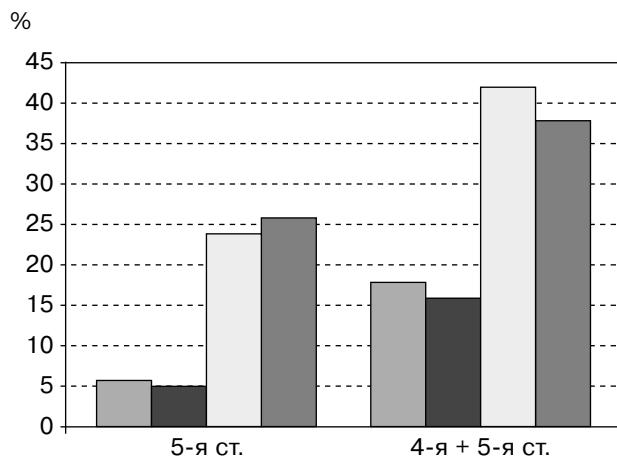


Рис. 2. Взаимосвязь патоморфологического ответа (по Miller – Раупе) и биологических подтипов опухоли: □ – люминального А; ■ – люминального В; □ – HER2+; ■ – трижды негативного

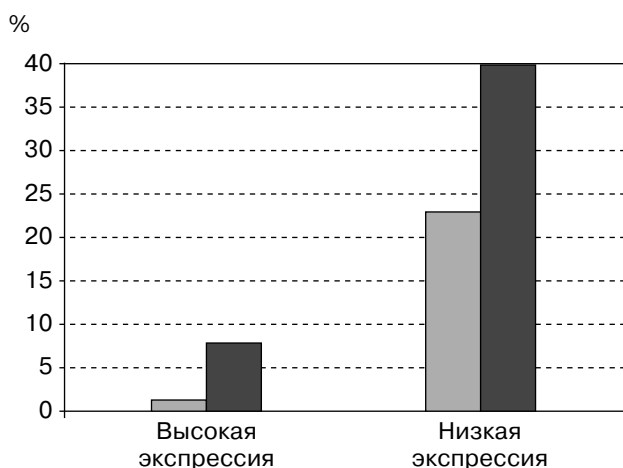


Рис. 3. Распределение значимого и полного патоморфологического регресса в опухоли и лимфоузлах больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии бета-тубулинов III класса: □ – 5-я ст.; ■ – 4-я + 5-я ст

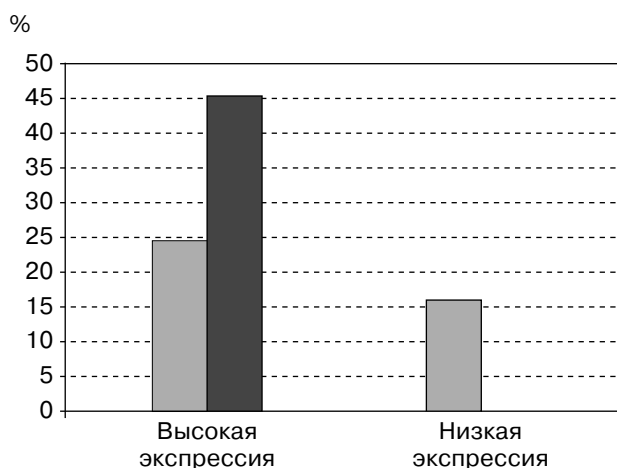


Рис. 4. Взаимосвязь клинического регресса опухоли и экспрессии топоизомеразы II-альфа у больных раком молочной железы: □ – 5-я ст.; ■ – 4-я + 5-я ст

пациенток с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса ПМР отмечался в 18 (23,1%) случаях (14,3–33,2), а в группе с их высокой экспрессией – только у 1 больной ($p < 0,001$) (рис. 3).

В группе пациенток с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса, находившихся в режиме химиотерапии по схеме ТАС + cross over (ТС-ТАС), ПМР наблюдался у 10 (20,8%) больных (95% ДИ 10,4–33,7), а в группе с высокой экспрессией – у 1 (2,4%) (0,0–9,6) при $p < 0,005$.

В группе больных с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса, получивших химиотерапию по схеме ТС, ПМР был отмечен в 8 (26,7%) случаях (12,1–44,4), а в группе с высокой экспрессией – только у 1 больной ($p < 0,005$). По данным проведенного исследования, низкая экспрессия гена бета-тубулина III класса в ткани РМЖ является достоверным предиктивным признаком

достижения ПМР в ответ на таксансодержащую химиотерапию.

Предиктивное значение топоизомеразы II-альфа как маркера чувствительности опухоли к антрациклиновым антибиотикам изучено в группе больных, получавших химиотерапию по схеме ТАС + cross over. У женщин с низкой экспрессией гена топоизомеразы II-альфа в ответ на НАХТ с включением антрациклиновых антибиотиков ПМР наблюдался у 1 (1,6%) больной, в группе с высокой экспрессией – у 18 (24,7%) ($p < 0,001$). В группе пациенток с высокой экспрессией топоизомеразы II-альфа значимая степень патоморфологического ответа была достигнута у 33 (45,2%) женщин (33,8–56,8) при $p < 0,001$ (рис. 4).

В случае детекции высокой экспрессии топоизомеразы II-альфа в комбинации с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса значимый

патоморфологічний відповідь в групі лічених по схемі ТАС + cross over був досягнутий в 20 (64,5%) випадках (95% ДІ 46,4–80,7), в групі хворих, отримавших хіміотерапію по схемі ТС, – у 9 (56,3%) жінок (30,0–80,7) при $p = 0,58$.

Сочетание высокой экспрессии топоизомеразы II-альфа и низкой экспрессии бета-тубулинов III класса в отношении ПМР показало, что в группе пациенток, получавших НАХТ по схеме ТАС и cross over 5-я ст. патоморфологического ответа достигнута в 10 (32,3%) случаях (95% ДІ 16,7–50,2), а по схеме ТС – в 7 (43,8%) (19,3–70,0).

Список литературы

1. Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple negative breast cancer / C. Hatzis, W. F. Symmans, Y. Zhang [et al.] // Clin. Cancer Res.— 2016.— Vol. 22 (1).— P. 26–33.
2. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer / M. Kaufmann, G. von Minckwitz, E. P. Mamounas [et al.] // Ann. Surg. Oncol.— 2012.— Vol. 19 (5).— P. 1508–1516.
3. Teshome M. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer / M. Teshome, K. K. Hunt // Surg. Oncol. Clin. N. Am.— 2014.— Vol. 23 (3).— P. 505–523.
4. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1–00 phase III trial / H. Bonnefoi, S. Litière, M. Piccart [et al.] // Ann. Oncol.— 2014.— Vol. 25 (6).— P. 1128–1136.
5. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? / B. L. Rapoport, G. S. Demetriou, S. D. Moodley, C. A. Benn // Curr. Treat. Option.— 2014.— Vol. 15 (1).— P. 86–98.
6. Опыт применения капецитабина в неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы / Е. М. Слонимская, О. В. Брагина, Н. А. Тарабановская [и др.] // Современная онкология.— 2012.— № 4.— С. 22–25.
7. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSC-24) / G. G. Steger, R. Greil, A. Lang [et al.] // Ann. Oncol.— 2014.— Vol. 25 (2).— P. 366–371.
8. Women with large (≥ 3 cm) and locally advanced breast cancers (T3, 4, N1, 2, M0) receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC: cyclophosphamide, doxorubicin, docetaxel): addition of capecitabine improves 4-year disease-free survival / J. Eremin, G. Cowley, L. G. Walker [et al.] // Springerplus.— 2015.— Vol. 4.— P. 92–94.
9. Luangdilok S. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients / S. Luangdilok, N. Samarthai, K. Korphaisarn // J. Breast Cancer.— 2014.— Vol. 17 (4).— P. 376–385.
10. Drug development: neoadjuvant opportunities in breast cancer / P. Rastogi, C. E. Jr. Geyer, E. P. Mamounas, A. DeMichele // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.— 2013.— Vol. 33.— P. 73–79.— doi: 10.1200/EdBook_Am.2013.33.73
11. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy / M. Miller, R. A. Ottosen, J. C. Niland [et al.] // Ann. Surg. Oncol.— 2014.— Vol. 21 (10).— P. 3317–3323.
12. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W. F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2007.— Vol. 25 (28).— P. 4414–4422.

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю. Ю. БЕЛЕВЦОВА

Подано результати проведення неoad'ювантної хіміотерапії за схемами ТС і ТАС у хворих з операбельним раком молочної залози. Виявлено взаємозв'язок між вираженістю регресії пухлини та схемою застосування неoad'ювантної хіміотерапії у цих пацієнток. Установлено, що експресію генів топоизомеразы II-альфа і бета-тубулінів III класу слід розглядати як предиктивні та прогностичні маркери при виборі передопераційного лікування місцево-поширеного раку молочної залози поряд із загальноприйнятими стандартами.

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантна хіміотерапія, прогностичні критерії, безпосередня ефективність.

**INDIVIDUALIZATION OF NEOADJUVANT THERAPY
IN PATIENTS WITH LOCALLY-DISTRIBUTED BREAST CANCER**

Yu. Yu. BELEVTSOVA

The results of the performed neoadjuvant chemotherapy according to the TC and TAC regimens in the patients with curable breast cancer are presented. The relationship between the severity of tumor regression and the regimen of neoadjuvant chemotherapy in these patients was found. It has been established that expression of topoisomerase II-alpha and beta-tubulin of class III genes should be considered as predictive and prognostic markers in the selection of pre-surgery treatment of locally advanced breast cancer along with the generally accepted standards.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, prognostic criteria, immediate efficiency.

Поступила 25.12.2018