

Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, В.В. Клименко, Л.В. Филатова<sup>1</sup>, В.А. Чубенко<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>,  
В.Г. Иванов<sup>1</sup>, Е.А. Туркевич<sup>1</sup>, А.О. Иванцов<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>,  
Р.В. Донских<sup>1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1</sup>, Е.А. Бусько<sup>1</sup>, Ж.В. Брянцева<sup>1</sup>, М.А. Осипов<sup>1</sup>,  
М.Л. Гершанович<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>

## МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТАКСАНСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова

**Абсолютные признаки чувствительности рака молочной железы (РМЖ) к лекарственным препаратам пока не разработаны. Данные, полученные в клинических исследованиях по изучению экспериментальных лабораторных предиктивных маркеров химиочувствительности: TOP2α (топоизомеразы 2-альфа), β-тубулина (субъединицы димерного белка тубулина) и BRCA1 (breast cancer 1), противоречивы и пока еще немногочисленны. Анализ результатов к моменту завершения клинического исследования позволит изучить корреляцию между эффективностью предоперационной таксансодержащей химиотерапии и уровнем экспериментальных и стандартных молекулярных маркеров, что важно для разработки алгоритма тактики лечения больных местно-распространенным РМЖ.**

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, полный морфологический ответ, TOP2α, β-тубулина, BRCA1 — мутация.

Исследования значения биологических характеристик опухоли (включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические) в предсказании чувствительности к конкретному виду системного лечения как раннего (операбельного), так и местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ), ведутся весьма активно [5]. Так как важной особенностью РМЖ является его биологическая гетерогенность в пределах одного морфологического типа и биологического подтипа опухоли (с учетом рецепторов эстрогенов, прогестерона, эпидермального фактора роста HER2 и маркера пролиферации Ki67), нередко остается не ясным, какой вид системной терапии (химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия) является предпочтительным у конкретной больной [3].

Абсолютные признаки чувствительности и резистентности РМЖ к лекарственным препаратам пока не разработаны [2]. Данные, получен-

ные в клинических исследованиях по изучению экспериментальных лабораторных предиктивных маркеров химиочувствительности РМЖ: TOP2α (топоизомеразы 2-альфа) к антрациклинам [7, 11], β-тубулина (субъединицы димерного белка тубулина) к таксанам [8, 12] и BRCA1 (breast cancer 1) [1], противоречивы и пока еще немногочисленны.

Снижение стадии опухоли благодаря неоадьювантному лечению позволяет перевести неоперабельные опухоли в операбельные, увеличивая число органосберегающих операций. Фактически, предоперационной (неоадьювантной) химиотерапии РМЖ подлежат, в основном, пациенты с местно-распространенными опухолями, являющиеся первично неоперабельными, а также пациенты с крупными опухолями (T2-3), нуждающиеся в мастэктомии, но желающие сохранить молочную железу [4]. Дополнительное преимущество неоадьювантной химиотерапии состоит в том, что она является универсальной моделью для изучения лекарственных средств, позволяющей за короткий срок по степени достижения лекарственного патоморфоза опухоли судить об эффективности препарата в последующем послеоперационном лечении. Важно, что полный патоморфологический ответ (pCR) на предоперационное системное лечение считается суррогатным маркером благоприятного прогноза, т.е. увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных потенциально операбельным местно-распространенным РМЖ [6].

Основная цель исследования, проводимого в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, заключается в улучшении результатов лечения больных местно-распространенным РМЖ с учетом стандартных и экспериментальных маркеров химиочувствительности РМЖ. Планируется также изучить непосредственные результаты неоадьювантной химиотерапии РМЖ, включая частоту клинических ответов, и, главное, степень патоморфологического регресса опухоли и регионарных метастазов. Представляет интерес соп-

ставление результатов лучевых методов получения изображения (цифровой маммографии, ультрасонографии, маммосцинтиграфии) в контроле эффективности системного неoadьювантного лечения.

### Материалы и методы

С 2010 года по настоящее время в клиническом рандомизированном исследовании III фазы по изучению корреляции между уровнем молекулярных маркеров (стандартных экспериментальных) и эффективностью предоперационной химиотерапии больных местно-распространенным РМЖ приняли участие 120 больных местно-распространенным РМЖ в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст 42 года), получавших предоперационную химиотерапию: ТАС (доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид) и ТС (доцетаксел + циклофосфамид) в стандартных дозировках.

Иммуногистохимическим методом оценивалась экспрессия стандартных маркеров: рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67 (маркера пролиферативной активности опухоли). Детекция экспрессии генов TOP2 $\alpha$  и  $\beta$ -тубулина проводилась методом полуколичественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием TaqMan-проб. Наличие мутации 5382insC в гене BRCA1 определялось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

Всем больным выполнялись: на этапе скрининга — компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; до начала лечения, в процессе и перед операцией — ультразвуковое исследование молочных желез, маммография и маммосцинтиграфия с технетрилом-99mTc и кардиологический мониторинг (включая фракцию выброса левого желудочка). Объективный эффект проводимого лечения регистрировался в соответствии с критериями RECIST.

Патоморфологическое исследование опухоли проводилось дважды: на этапе скрининга и по завершению предоперационной химиотерапии (больным РМЖ с категорией cN0 выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов). Степень лечебного патоморфоза опухоли оценивалась по классификации I. Miller и S. Payne [10], табл.1.

### Результаты и обсуждение

На данном этапе исследования непосредственная эффективность лечения оценена только у больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1. Эта мутация обнаружена у 9 из 120 больных, что составило 7,5% и соответствовало встречаемости данной мутации по данным литературы [2]. Высокая экспрессия  $\beta$ -тубулина выявлена у всех больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1, тогда как высокая экспрессия топоизомеразы 2-альфа (TOP2 $\alpha$ ) — у 7 больных (77,7%). Из 9 больных с мутацией 5382insC в гене BRCA1 у 5 больных (55%) диагностирован трижды негативный подтип и у 4 больных (45%) — люминальный А подтип РМЖ. Из них получали неoadьювантную химиотерапию по схеме ТАС 5 больных (55%), а по схеме ТС — 4 больных (45%). В группе ТАС у всех 5 человек (100%) наблюдалась экспрессия  $\beta$ -тубулина, экспрессия TOP2 $\alpha$  — у 3 человек (60%). В группе

ТС у 4 больных (в 100% случаев) отмечена высокая экспрессия  $\beta$ -тубулина и TOP2 $\alpha$ .

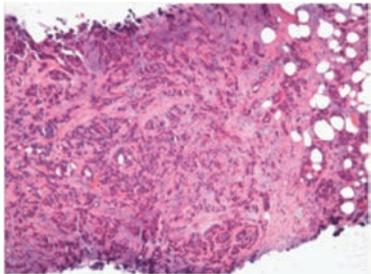
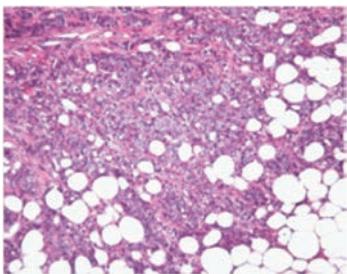
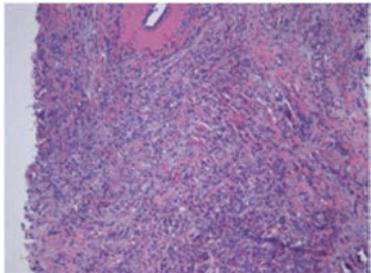
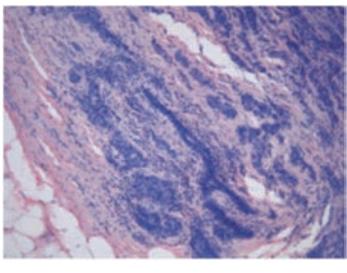
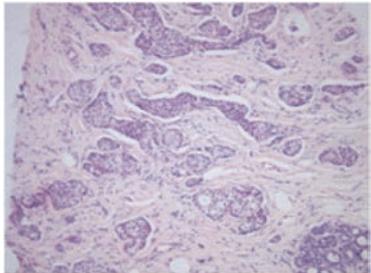
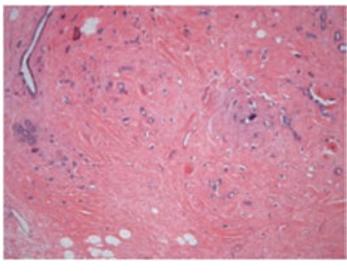
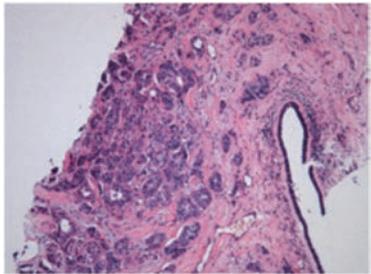
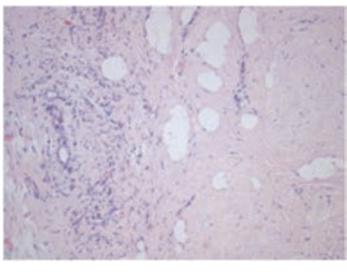
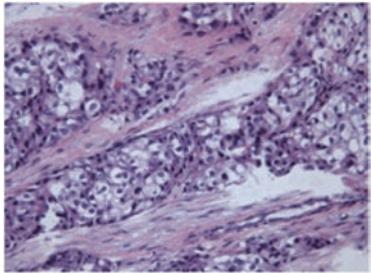
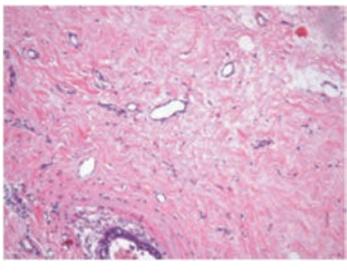
По окончании 6 циклов таксансодержащей неoadьювантной химиотерапии объективный ответ зарегистрирован в 89% случаев (у 8 из 9 больных), полный патоморфологический ответ в первичной опухоли и лимфатических узлах — в 33% (у 3 из 9 больных). В группе ТАС полный регресс получен у 1 больной (20%), частичный регресс — у 3 больных (60%), стабилизация — у 1 больной (20%). В группе ТС полный регресс получен у 2 больных (50%) и частичный регресс у 2 больных (50%). По степени лекарственного патоморфоза в группе ТАС распределение следующее: III ст. выявлена у 1 больной (20%), IV ст. — у 3 больных (40%) и полный патоморфологический ответ (V ст.) — у 1 больной (20%); в группе ТС — I ст. (отсутствие ответа) — у 1 больной (25%), IV ст. — у 1 больной (25%) и полный патоморфологический ответ (V ст.) — у 2 больных (50%).

Считается, что РМЖ, ассоциированный с мутацией в гене BRCA1, проявляет чувствительность к препаратам платины и, отчасти, антрациклинам [9], что объясняется практически полной утратой функции белка BRCA1 в опухоли. Полученные результаты свидетельствуют также и о возможной чувствительности к режимам на основе таксанов, что подлежит, безусловно, дальнейшему более углубленному анализу.

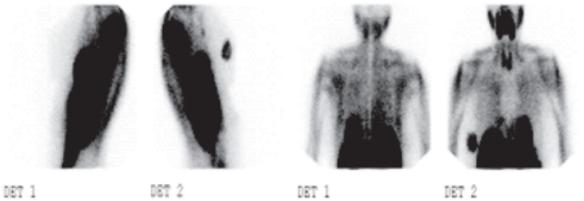
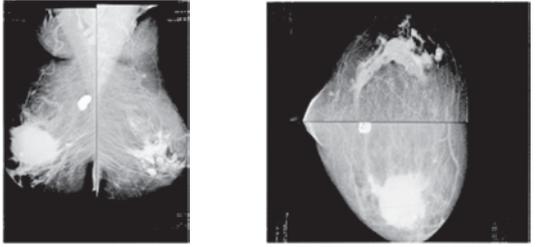
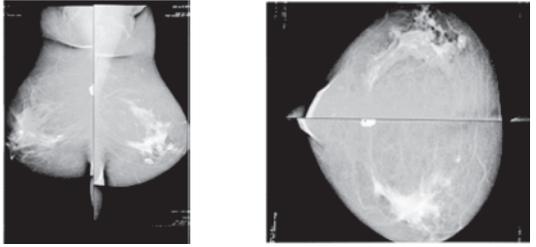
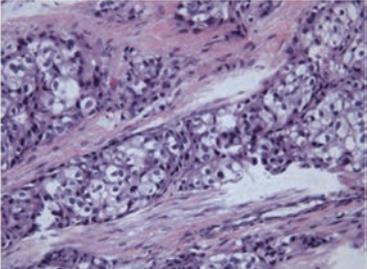
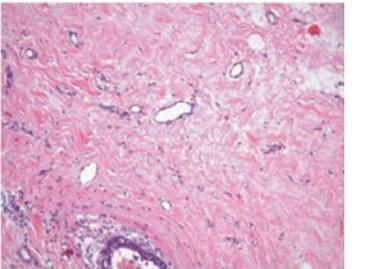
**Клинический пример** (табл. 2). Больная 68 лет. Диагноз: Рак правой молочной железы (с) T4N2M0, (p)T0N0M0. Состояние на фоне комбинированного лечения (6 циклов полихимиотерапии по схеме ТС и билатеральной мастэктомии). Инвазивный протоковый рак. Трижды негативный подтип РМЖ, ассоциированный с мутацией гена BRCA1. Высокая экспрессия  $\beta$ -тубулина и TOP2 $\alpha$ .

Уже доказано в ряде клинических испытаний, проведенных, в том числе, и в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, что частота общих клинических объективных ответов на неoadьювантную химиотерапию, основанную на применении антрациклинов, не превышает 65%, а частота полных патоморфологических регрессов колеблется от 7% до 15%. Ожидается, что включение в схему неoadьювантной терапии таксанов (доцетаксела) позволит увеличить показатели общего клинического ответа до 70-75%, а частоту полных морфологических ответов опухоли и регионарных метастазов до 20-25% [5]. Это обеспечит возможность «снижения» клинической стадии РМЖ и выполнения хирургического лечения при ранее неоперабельных опухолях у 75% больных, вплоть до выполнения органосохраняющих операций у 15-20% больных местно-распространенным РМЖ. Исключе-

Классификация степеней лечебного патоморфоза по I. Miller, S. Payne [10] (материал НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) [10].

Морфологическая картина до лечения	Морфологическая картина после лечения	Характеристика изменений в опухоли
	I степень: 	Малоаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа
	II степень: 	Незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но, в целом, клеточность остается высокой
	III степень: 	Сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь
	IV степень: 	Выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток
	V степень: 	Нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли

Результаты наблюдения за больной, получавшей комбинированную терапию

До лечения	После лечения
<p>Маммосцинтиграфия:</p> <p>В правой молочной железе на границе верхних квадрантов определяется бугристый опухолевый узел с гиперфиксацией РФП размерами 50х52мм. В подмышечной области лимфатические узлы с повышенной гиперфиксацией РФП.</p>  <p>DET 1      DET 2      DET 1      DET 2</p>	<p>Полный регресс скинтиграфических изменений в проекции первичного очага и регионарных лимфатических узлов.</p>  <p>DET 1      DET 2      DET 1      DET 2</p>
<p>Маммография:</p> <p>В правой молочной железе на границе верхних квадрантов выявляется плотный опухолевый узел местами без чётких границ 62х60мм. В подмышечной клетчатке определяются лимфатические узлы различной плотности до 18 мм.</p> 	<p>В правой молочной железе на месте ранее определявшегося инфильтративного узла выявляется фокус некроза, плотность которого уменьшилась. В подмышечной клетчатке справа лимфатические узлы не определяются.</p> 
<p>Ткань молочной железы (биопсийный материал): Инвазивный рак, степень злокачественности G 3</p> 	<p>Ткань молочной железы (послеоперационный материал):</p> <p>V степень лечебного патоморфоза по Miller, Payne (нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли). Интрадуктального компонента нет. (5 лимфатических лимфоузлов и 2 фрагмента жировой клетчатки без метастазов).</p> 

ние из схемы ТС антрациклинов приведет к сокращению частоты кардиологических осложнений. Анализ результатов по завершению клинического исследования позволит изучить корреляцию между эффективностью предоперационной химиотерапии и уровнем экспериментальных и стандартных молекулярных маркеров, что важно для разработки алгоритма тактики лечения больных местно-распространенным раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практ. онкол. — 2010. — Т. 11. -№ 4. — С. 258-264.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты // СПб.: СПбМАПО, - 2007. — 211 с.
- Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — № 2 — С. 148-152.
- Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadьювантная системная терапия рака мо-

- лочной железы // Руководство для врачей.—СПб.: Аграф.—2012.—112 с.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия // М.: МЕДпресс-информ.- 2012.-360 с.
  6. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more // *J Natl Cancer.*—1990.—Vol. 82.—P. 1539–1545.
  7. Brase J., Schmidt M., Fischbach T. et al. ERBB2 and TOP2A in breast cancer: a comprehensive analysis of gene amplification, RNA levels, and protein expression and their influence on prognosis and prediction // *Clin. Cancer Res.*—2010.—Vol. 16—№ 8.—P. 2391-2401.
  8. Burkhart C., Kavallaris M., Horwitz S. The role of  $\beta$ -tubulin isotypes in resistance to antimetabolic drugs // *Biochim Biophys Acta.*—2001.—Vol. 1471 (2).—P. 1–9.
  9. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*—2010.—Vol. 28.- № 3.—P. 375-379.
  10. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy // *Int J Oncol.* -2002.—№ 20 (4).—P. 791–796.
  11. Oakman C., Moretti E., Galardi F. et al. The role of topoisomerase II alpha and HER-2 in predicting sensitivity to anthracyclines in breast cancer patients // *Cancer Treat. Rev.*—2009.—Vol. 35.—№ 8.—P. 662-667.
  12. Paradiso A., Mangia A., Chiriatti A. et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer // *Ann. Oncol.*—2005.—Vol. 16 (4).—P. 14–19.

*T.Yu.Semiglazova<sup>1</sup>, V.V.Klimenko<sup>1</sup>, L.V.Filatova<sup>1</sup>, V.A.Chubenko<sup>1</sup>, P.V.Krivorotko<sup>1</sup>, V.G.Ivanov<sup>1</sup>, E.A.Turkevich<sup>1</sup>, A.O.Ivantsov<sup>1</sup>, S.N.Novikov<sup>1</sup>, V.V.Semiglazov<sup>2</sup>, R.V.Donskih<sup>1</sup>, F.V.Moiseenko<sup>1</sup>, E.A.Busko<sup>1</sup>, Zh.V.Bryantseva<sup>1</sup>, M.A.Osipov<sup>1</sup>, M.L.Gershanovich<sup>1</sup>, E.N.Imyanitov<sup>1</sup>, V.F.Semiglazov<sup>1</sup>*

**MARKERS OF EFFECTIVENESS OF PREOPERATIVE TAXANE-CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER**

<sup>1</sup>N.N.Petrov Research Institute of Oncology;  
<sup>2</sup>I.P.Pavlov State Medical University  
St.Petersburg

The absolute sensitivity signs of breast cancer to the drug have not yet been developed. Data from clinical trials on the study of experimental laboratory predictive markers of chemosensitivity: TOP2 $\alpha$  (topoisomerase 2-alpha),  $\beta$ -tubulin (subunit of dimeric protein tubulin), and BRCA1 (breast cancer 1) are contradictory and not numerous. Analysis of the results by the end of the clinical trial will allow examining the correlation between the effectiveness of preoperative taxane-chemotherapy and the level of experimental and standard molecular markers that is important for development of algorithm of treatment tactics for patients with locally advanced breast cancer.

Поступила в редакцию 19.04.2013

# РЕМАКСОЛ®

Реклама



## ВОССТАНАВЛИВАЯ УТРАЧЕННОЕ

Первый инфузионный гепатопротектор  
-стимулятор синтеза эндогенного  
адеметионина (SAM)

*мы создаем*  
УНИКАЛЬНОЕ



Reg. номер Р/№ ЛСР-009341/09

**ПОЛИСАН**