

*В.Ф. Семиглазов^{1,2}, П.В. Криворотько^{1,2}, Г.А. Дашян¹, Е.К. Жильцова¹,
О.А. Иванова¹, В.Г. Иванов¹, А.А. Бессонов¹, К.С. Николаев¹, А.В. Комяхов¹,
К.Ю. Зернов¹, Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, В.В. Семиглазов¹*

Неoadьювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ)

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Представлены непосредственные и отдаленные результаты неoadьювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией при ER+ раке молочной железы и химиотерапии (таксаны+карбоплатин) при трижды-негативном подтипе опухоли. При люминальном А подтипе отмечена тенденция к улучшению 10-летней безрецидивной выживаемости у получавших эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72.8% против 53.9%; $p=0.062$). При коэкспрессии ER+/HER2+ полный патоморфологический регресс (pCR) у получавших таргетную терапию достигается лишь у 5.9% пациентов. Среди пациентов с трижды-негативным РМЖ отмечена тенденция к большей частоте pCR получавших неoadьювантную химиотерапию паклитакселом+карбоплатин.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadьювантная эндокринотерапия, химиотерапия

В настоящее время оценка системного лечения рака молочной железы требует проведения большого количества рандомизированных исследований с участием тысяч пациентов на протяжении нескольких лет, прежде чем появятся результаты. Последствия с точки зрения времени и затрат огромные.

Использование надежных промежуточных точек после неoadьювантного лечения позволяет за более короткое время оценить эффективность препарата – чувствительности к нему *in vivo* и облегчить дальнейшее понимание молекулярных изменений, связанных с опухолью. Главное преимущество неoadьювантной терапии заключается в том, что опухоль, которая остается в молочной железе пациента во время терапии, оценивается клинически и с помощью лучевых методов изображения, что позволяет оценить эффект лечения в короткие сроки. Трепан-биопсия может быть выполнена до, во время и в конце лечения, что может быть использовано для изучения меняющихся молекулярно-генетических характеристик опухоли. Будущее молекулярного

профилирования резидуальной опухоли имеет потенциал для персонализированной терапии больных с раком молочной железы, особенно с высоким риском рецидива [1, 2].

После открытия различных биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) планирование разных видов системной терапии стало основываться на более объективных и надежных критериях.

В данной статье, в основном, представлены результаты неoadьювантной системной терапии при двух биологически диаметрально противоположных опухолях: гормонзависимых (ER и/или PR+) люминальных подтипах, встречающихся у 70-75% пациентов с РМЖ, и трижды-негативном подтипе (ER-, PR-, HER2-), встречающимся у 15% пациентов с РМЖ.

Неoadьювантная эндокринотерапия в сравнении с неoadьювантной химиотерапией у постменопаузальных женщин

Материалы и методы

Имеется очень мало исследований, сравнивающих первичную эндокринотерапию с химиотерапией ER+ РМЖ. В попытках сохранить или исключить необходимость проведения неoadьювантной химиотерапии у постменопаузальных женщин с гормон-чувствительным нематастатическим РМЖ, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [7] провели 1-е в мире рандомизированное исследование II фазы, сравнивающее первичную эндокринотерапию с химиотерапией. Пациенты рандомизировались на получение в течение 3-4 мес. предоперационного лечения эксеместаном 25 мг ($n=60$), анастразолем 1 мг ежедневно ($n=61$) или 4-х циклов неoadьювантной химиотерапии (доксорубин 60 мг/м² с паклитакселом 200 мг/м² каждые 3 недели, $n=118$).

Результаты

Частота выполнения органосохраняющих операций была выше в эндокринной группе (33% vs 24%, $p=0,058$). Токсичность наблюдалась чаще у пациентов, получавших предопера-

ционную химиотерапию (алопеция 79%, нейтропения 3/4 степени у 33%, нейропатия 2 степени и более у 30%).

По данным ретроспективного иммуногистохимического определения биологических подтипов РМЖ, большинство пациентов (133 или 55,6%) имели люминальный А подтип (70 пациентов получали неоадьювантную эндокринотерапию, 63 пациента – химиотерапию). Люминальный В (HER2-негативный) идентифицирован у 75 пациентов (31,4%), 37 пациентов получали эндокринотерапию, 38 пациентов – химиотерапию.

Люминальный В (HER2-позитивный) идентифицирован у 31 пациента (13%), 14 из них получили эндокринотерапию, 17 пациентов – химиотерапию (без анти-HER2 таргетной терапии). Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ в группе пациентов, получивших неоадьювантную эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72,8% против 53,9%, $p=0.062$). Не выявлено значимых отличий показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (41% против 40%) и общей выживаемости (49,9% против 52,7%, $p=0.5$) в группе с люминальным В подтипом РМЖ между 51 больной, получавшей неоадьювантную эндокринотерапию и 55 женщинами, которые получали химиотерапию. Следовательно, неоадьювантная (предоперационная) эндокринотерапия представляет собой более эффективное и безопасное лечение, чем химиотерапия у постменопаузальных пациентов с люминальным А подтипом РМЖ.

Сочетание неоадьювантной эндокринотерапии с таргетной терапией

Перекрестные связи между ER и внутриклеточными сигналами тирозинкиназных рецепторов, таких как HER2, ErbB-1 (EGFR), или тромбоцитарным фактором роста (PDGFR) играют роль в *de novo* или приобретенной гормональной резистентности. Многие PI3K/AKT/mTOR сигнальные пути могут участвовать в развитии резистентности к гормонотерапии и являются мишенями для исследования новых препаратов в преодолении гормональной резистентности. В современных клинических испытаниях неоадьювантной терапии исследуются новые таргетные препараты и их корреляция с клиническим ответом и биомаркерами. Эти испытания могут быть использованы для идентификации механизмов действия новых агентов, а также для прогнозирования оптимальной адьювантной терапии для отдельных пациентов. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в рандомизированном международном исследовании II фазы,

сравнили неоадьювантный эверолимус (ингибитор mTOR) плюс летрозол 2.5 мг ежедневно с летрозолом в течение 4 месяцев до операции у 270 пациентов с ER+ РМЖ. Частота ответа при физикальном обследовании и уменьшение Ki67 на 14 дней были выше в первой группе (соответственно, 68,1% против 59,1%; $p=0.062$ и 57% против 30%, $p<0.01$). Результаты этого исследования показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с ER/PR+ РМЖ, что привело к быстрому одобрению FDA эверолимуса в сочетании с эксеместаном или летрозолом [2, 3].

Анализ данных, полученных Институтом при участии в проекте «Неосфера», показывает, что при коэкспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2(ER+/HER2+) наблюдается наименьшая чувствительность даже к двойной таргетной блокаде HER2. Из 51 пациента с ER/HER2+ опухолями, подвергшихся неоадьювантной таргетной терапии (пертузумаб + трастузумаб), полный патоморфологический регресс достигнут лишь у 5,9% пациентов против 27,3% в группе с ER-негативными опухолями [4, 5]. Основываясь на полученных данных, в институте запланировано исследование комбинированной неоадьювантной эндокринотерапии и анти-HER2 терапии у пациентов с коэкспрессией ER+ и HER2+.

Трижды-негативный рак молочной железы

Трижды-негативный РМЖ (ТН РМЖ) составляет около 15% всех форм рака молочной железы. По данным ИГХ-исследования, ТН РМЖ не содержит рецепторов стероидных гормонов и не экспрессирует HER2. Чаще всего это рак с базальным фенотипом, экспрессией эпидермального фактора роста, обладающий высокой чувствительностью к препаратам, повреждающим ДНК. У 10% больных с трижды-негативным РМЖ выявляется мутация BRCA1, при этом 80% больных с мутацией BRCA1 относятся к трижды негативному подтипу. Несмотря на то, что до 80% больных с ТН РМЖ относятся к базальноподобному подтипу, нельзя ставить знак равенства между этими понятиями. Трижды-негативный РМЖ чувствителен к цитотоксическим препаратам, особенно повреждающим ДНК. При ретроспективном анализе больших рандомизированных исследований CALGB 9344 и GEICAM показана эффективность таксанов при ТН РМЖ, так же как была показана чувствительность ТН РМЖ к антрациклинам (высокий процент ответа при коротком периоде до прогрессирования). Комбинация таксанов с антрациклинами чаще всего используется при ТН РМЖ. Особый интерес привлекла к себе противоопухолевая ак-

тивность производных платины при ТН РМЖ [6]. Специальные исследования показали, что производные платины действительно высокоактивны лишь при трижды негативном РМЖ с мутацией BRCA. D. Silver и соавт. [8] использовали цисплатин в неoadъювантном режиме и получили полный эффект у 14 из 28 больных с ТН РМЖ, включая 6 полных ответов, однако среди этих 6 пациентов было двое носителей

мутации BRCA1. При исключении этих больных из анализа полный ответ на цисплатин у больных с ТН РМЖ составил 14%.

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова проводится открытое моноцентровое рандомизированное исследование препарата эрибулин в сравнении с паклитакселом в неoadъювантном лечении больных трижды — негативным раком молочной

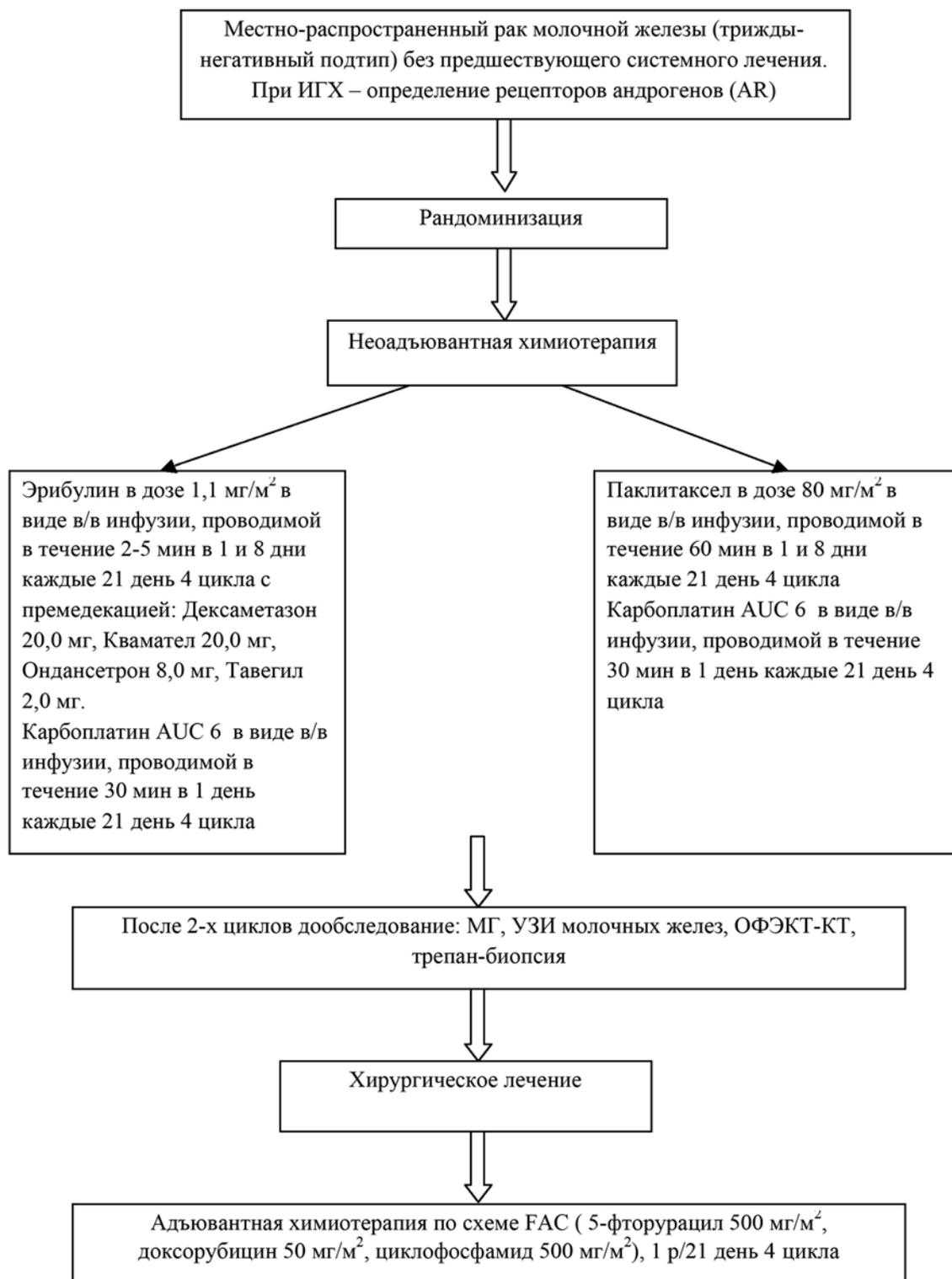


Рис. 1. Дизайн исследования неoadъювантной терапии трижды-негативного рака молочной железы

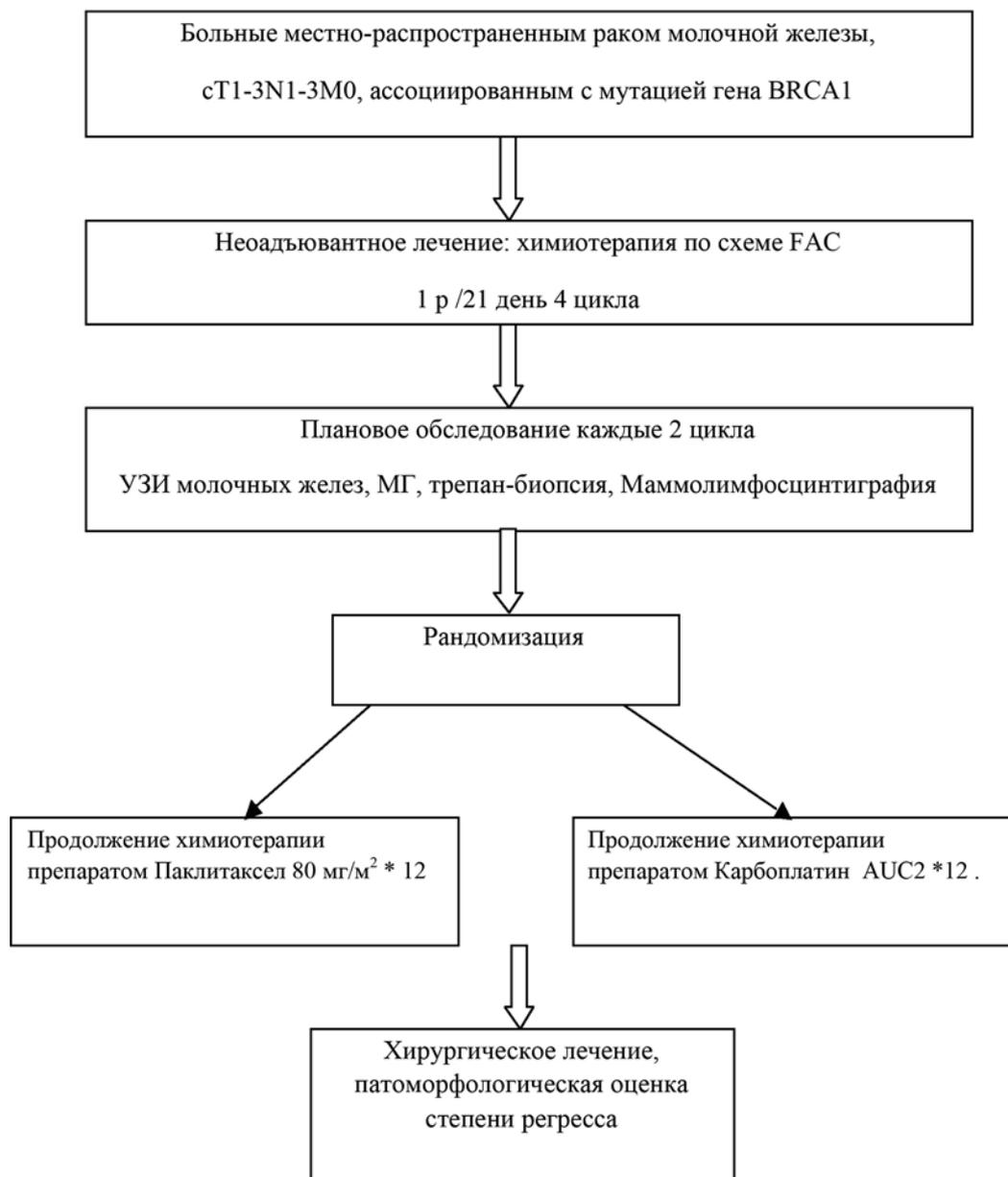


Рис. 2. Дизайн исследования: неoadъювантная терапия пациентов с мутацией BRCA 1/2

железы в сочетании с карбоплатином. В исследование планируется включить 50 больных с последующей рандомизацией на 2 группы, в каждую из которых путем блочного разделения включаются: в 1 подгруппе лечатся пациентки препаратом Эрибулин в 1 и 8 день в комбинации с Карбоплатином в 1-й день, во 2 группе – Паклитакселом в комбинации с Карбоплатином; в адъювантном режиме во всех группах проводится химиотерапия по схеме FAC, 4 цикла. На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ молочных желез, МРТ и ОФЭТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, AR, Ki67, HER2), анализ крови на BRCA-мутации. В исследовании проводится 4 цикла химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го цикла и 4-го цикла (с использованием всех вышеуказанных методов) (дизайн исследования на рис. 1).

Результаты

Полученные на данный момент результаты с помощью вышеуказанных методов диагности-

ки не выявили достоверных различий ответа на лечение. Отмечается тенденция к большей частоте полных патоморфологических ответов (pCR) в группе пациентов, получавших НАХТ по схеме Паклитаксел + Карбоплатин (у 8 и 5 пациенток из 2 и 1 группы соответственно). Эти данные коррелируют с результатами ОФЭТ-КТ и УЗИ молочных желез с эластографией при динамическом наблюдении (ОФЭТ-КТ полный регресс в 1-й группе у 3 больных, во 2-ой у 10; УЗИ молочных желез 1 группа полный регресс у 1 больной, во второй группе у 12 пациентов). Набор в группы исследований продолжается.

На рис. 2 представлен дизайн неoadъювантного исследования пациентов в основном с трижды-негативным РМЖ с мутацией BRCA 1/2 (founder – мутации).

Заключение

Успех системного лечения, проявляющийся в заметном увеличении безрецидивной и общей выживаемости, очевиден. Однако тщательный анализ неoadъювантного этапа лечения показывает, что далеко не все пациенты, стратифицированные по иммуногистохимическому подтипу РМЖ, отвечают на терапию. У значительной части леченных пациентов при патоморфологическом исследовании выявляется так называемая резидуальная (остаточная) опухоль. Поэтому следующим этапом исследований отделения будет проведение проспективных клинических испытаний адъювантной терапии резидуальных опухолей с учетом молекулярно-генетического подтипа заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – Москва, СИМК, 2014. – 352 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Криворотко П.В. Руководство по лечению раннего рака молочной железы. – СПб, «Книга по требованию», 2016. – 154 с.
3. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncology*. – 2009. – Vol. 27(16). – P. 2630-7.
4. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 – P. 377-384.
5. Gianni L., Pienkowski T., Im Y H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoShere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13 – P. 25-32.
6. Lehman B., Pietenpol J., Tan A. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. – ASCO Educational book; 2015. – pp. 31-39.
7. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110 (2). – P. 244-54.
8. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – № 7. – P. 1145–1153.

Поступила в редакцию 16.01.2017 г.

V.F. Semiglazov^{1,2}, P.V. Krivorotko^{1,2}, G.A. Dashyan¹,
E.K. Zhiltsova¹, O.A. Ivanova¹, V.G. Ivanov¹,
A.A. Bessonov¹, K.S. Nikolaev¹, A.V. Komyakhov¹,
K.Yu. Zernov¹, T.T. Tabagua¹, L.P. Gigolaeva¹, V.V.
Semiglazov¹

Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer (retrospective and prospective analysis)

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

There are presented the immediate and long-term results of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in ER+ breast cancer and chemotherapy (carboplatin + taxane) at triple-negative tumor subtype. We marked a tendency of improving a 10-year disease-free survival at luminal A subtype in patients who received endocrine therapy compared with chemotherapy (72.8% vs. 53.9%; p=0.062). Only 5.9% of patients with ER+ /HER2+ co-expression, who received target therapy, reached complete regression (pCR). There was a greater frequency of pCR, among patients with triple-negative breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel + carboplatin.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy, chemotherapy